

# Revue de pertinence sur le bon usage des antifongiques à l'échelle d'une région française

Manal Abdel Fattah

► **To cite this version:**

Manal Abdel Fattah. Revue de pertinence sur le bon usage des antifongiques à l'échelle d'une région française. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733902

**HAL Id: hal-01733902**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733902>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2013

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N°

## THÈSE

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Manal ABDEL FATTAH**

le 21 octobre 2013

**Revue de pertinence sur le bon usage des antifongiques  
à l'échelle d'une région française**

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Assesseurs : Monsieur le Professeur Thierry MAY  
Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY  
Madame le Docteur Sandrine HENARD



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie »** : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**  
**Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain »** : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**  
**Vice-Doyen Mission « Finances »** : **Professeur Marc BRAUN**

**Assesseurs** :

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Commission de Prospective Universitaire :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- Vie Étudiante :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Étudiants :	<b>M. Xavier LEMARIE</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND  
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeure Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====



## MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Christian RABAUD,  
Professeur de maladies infectieuses et tropicales.

Vous nous faites le très grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail de thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre soutien dans l'élaboration de cette thèse.

Pour tout ce que vous avez apporté à notre spécialité, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Thierry MAY,

Professeur de maladies infectieuses et tropicales.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger cette thèse.

Votre expérience sur ce sujet nous apportera sans nul doute un enseignement précieux.

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À notre Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY,  
Professeur de médecine interne.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté d'être parmi nos juges.

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de m'accueillir au sein de votre spécialité.

Nous espérons que ce travail soit à la hauteur de vos attentes.

À notre Juge et Directeur de Thèse,  
Madame le Dr Sandrine HENARD,

Je suis très honoré de te compter parmi mes juges.

Je te remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de diriger et juger cette thèse.

Ta disponibilité et ton soutien ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je te remercie pour ta confiance, ta bienveillance ainsi que pour ton enseignement.

Que cette thèse soit le reflet de mon respect et de ma reconnaissance envers toi.

## La famille....

A mes parents, pour nous avoir transmis leur sens de l'honneur et leur honnêteté et pour avoir toujours veillé à notre bien-être, rien n'aurait pu se faire sans votre soutien et vos encouragements, merci, cette thèse vous est dédiée.

A mes frères, Mohsen et Mounir, merci pour votre soutien tout au long de mon parcours et pour ces moments partagés qu'on aimerait plus fréquent... A ma belle-sœur, Mona pour son affection et sa bienveillance et à ce beau trio ravageur qui me rappelle étrangement mon enfance... Anas, Obay et Maysoun.

Au reste de ma famille là-bas...et à celle de cœur ici...

A la famille Abdou, Tante Samia, Tonton Maher, Rabab et ses enfants (merci pour ton soutien sans faille grâce à ce don que tu as de toujours trouver les mots justes pour m'apaiser et désolée pour toutes ces fois où tu as dû me remonter le moral alors que tu étais en pleine crise de migraine...), Karim et Mounira (et dans 10 ans... ?) sans oublier les « pièces rapportées » (Hassan, Noussa et Andrew)

A la famille El Tayeh et Madani.

## Les amis...

Aux amies qui ont adouci les rudes hivers Lorrains et égayé les courts étés...Racha (merci d'avoir partagé le rêve. A quand le prochain PWT ??), Virginie (je réfléchis toujours à notre plan B mais je préfère miser sur ta créativité...), Clémence (J'entends encore résonner ce...« A taaaable !!! », merci pour tes précieux conseils et tes relectures de power point le dimanche...et les cafés aux terrasses après les cours de DU !), Julie (On compte sur toi pour prévoir les we, on se charge de la cuisine...trop de risque tue le risque !), Chifaou (une visite en robe de soirée ça n'a pas de prix, pour tout le reste il y a chichi...), Nafissa, Lila et leur belle tribu respective, Lelia, Audrey. Merci pour toutes ces soirées pleines de fou rire et ...de bonnes bouffes, toujours équilibrées, il y a des règles...Votre présence et votre écoute m'ont permis d'avancer. Je vous souhaite le meilleur.

A Danielle, la famille Samou et Olubounmi pour tous ces bons moments qu'on a passé ensemble et à tous ceux que je compte bien rattraper!

A Isis, Samir, Souaibou, Kerima, qui m'ont permis de garder une partie de mon esprit en dehors de la médecine.

A Shirine, pour ton aide et tes conseils si précieux tout au long de mon internat.

A tatie Eliette pour ces 6 mois de folie !

A Ouana, pour ton humanité, ta bienveillance. Tous les services d'hémato devraient avoir une maman Ouana !

A Sophie et Thierry, Riad et Nicole (merci pour les petits plats les jours de garde...), Barbara, Danny, Guillaume (merci pour tous ces moments que vous nous avez fait partager). Vous rencontrez à mon arrivée en Lorraine a été une chance.

Aux Stéphanies (la grande et la brune), merci pour les fous rires, les escapades culinaires et les pas de danses mythiques dans les sous-sols du CHU, votre jeu de jambes restera dans les annales...

Merci à tous les co-internes compagnons de galères qui ont rendu mes stages plus agréable : Sophie, Emilie, Sébastien, Marie-Caroline, Jérôme, les Stéphanies, Rostane, Sabine, Marie, Vincent, Julien E., Kheira, Clémence J., Fanny, Julien C., Benjamin, Laurent, Axelle, Benoît (je nete remercie pas pour le surnom !), FX, Hélène. Bonne route à la « dream team » de médecine interne.

A toutes ces belles personnes rencontrées au court de mon voyage et qui m'ont permis d'aborder cette dernière année...différemment...

### Les équipes...

A tout le personnel médical et paramédical et les secrétaires des services ou j'ai eu l'occasion de travailler. Et tout particulièrement...

Merci à l'ensemble du service de maladies infectieuses et tout particulièrement à l'équipe du secteur A.

Merci à l'ensemble de l'équipe de pédiatrie de Forbach. Je n'oublierai jamais l'accueil et les gâteaux de Noël (tous les jours.. ou presque !)

Merci à l'ensemble des membres de l'équipe des soins de gériatrie pour leur humanité, leurs compétences et leur bonne humeur.

Merci à l'équipe de bactériologie de l'hôpital central et tout particulièrement le « Tour Team », à Nejla Aissa pour sa patience et sa passion du travail. Le tire à l'élastique n'a plus de secret pour moi, à une main...s'il vous plait !

Merci à Sophie HEIT, Aurélie GIRARDEAU, aux médecins et secrétaires des services d'hématologie et de réanimations des hôpitaux de la région qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

A TOUS CARPE DIEM !



## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Table des matières :

GLOSSAIRE	Page 16
RESUME	Page 17
INTRODUCTION	Page 18
PATIENTS ET METHODE	Page 19
RESULTATS	Page 21
DISCUSSION	Page 24
CONCLUSIION	Page 27
BIBLIOGRAPHIE	Page 28
ANNEXES	Page 31

## GLOSSAIRE

T2A : Tarification à l'activité

ARS : Agence Régionale de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marcher

PTT : Protocole Temporaire de Traitement

SNA : Situation Non Acceptable

IFI : Infection Fongique Invasive

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

## **RESUME**

**Contexte** : l'augmentation de la consommation des antifongiques est à l'origine d'une forte augmentation des dépenses pharmaceutiques. En France, le remboursement des formes injectables est réalisé en sus de la tarification à l'activité (T2A) par l'assurance maladie, sous condition du respect de leur bon usage. En décembre 2011, l'Agence Régionale de Santé de Lorraine a mandaté le réseau Antibiolor pour évaluer le bon usage de ces antifongiques onéreux (amphotéricine B liposomale, caspofungine, micafungine et voriconazole forme injectable) dans les établissements de santé prescripteurs de la région, en regard du référentiel régional et des recommandations françaises.

**Méthode** : Etude rétrospective multicentrique régionale évaluant les prescriptions d'antifongiques coûteux dans les services les plus prescripteurs de la région Lorraine. Les critères d'évaluation étaient la pertinence de l'indication du traitement, du choix de la molécule ou de l'association, le respect de la posologie, de la durée et l'absence d'alternative.

**Résultats** : 114 prescriptions ont été analysées, dans 7 services de réanimation, 4 d'hématologie et 1 de maladies infectieuses. L'indication d'un traitement antifongique coûteux était pertinente dans 110 cas (96,5%). Le choix de la molécule antifongique était

pertinent dans 102 cas (92,7%), la posologie dans 98 cas (89,1%), la durée du traitement dans 102 cas (92,7%) et un traitement antifongique alternatif était possible dans 10 cas (9%). Quarante-deux prescriptions (74,5%) étaient conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché, 19 (17,3%) étaient en lien avec un Protocole Temporaire d'Utilisation et 9 (8,2%) étaient considérées comme Situations Non Acceptables.

**Discussion :** Notre évaluation montre que les indications des prescriptions sont conformes aux recommandations, mais il reste une marge d'amélioration concernant les modalités pratiques de prescription (posologies, association, réévaluation). Pour ce faire, les cliniciens devraient pouvoir faire appel à une équipe multidisciplinaire ayant une bonne expertise des infections fongiques invasives pour optimiser le bon usage des antifongiques coûteux.

Mots clés : revue de pertinence, infection fongique invasive, traitement antifongique, candidose, aspergillose, recommandation.

## **INTRODUCTION :**

Au cours des deux dernières décennies, l'épidémiologie et la prise en charge des infections fongiques invasives (IFI) se sont considérablement modifiées. L'incidence de ces infections très sévères est en constante augmentation, du fait du développement des stratégies thérapeutiques immunosuppressives et des progrès des techniques médicales, principalement en réanimation et en hématologie (1–3). L'épidémiologie microbiologique des IFI a également changé au cours des dernières années. Si *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus* restent les germes les plus fréquents, on note l'émergence d'isolats d'autres levures ou filamenteux pathogènes, tels que *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, ou les mucorales (4,5). Face à ces modifications épidémiologiques, l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles molécules antifongiques au cours des 10 dernières années (voriconazole, posaconazole, échinocandines). Ces nouveaux antifongiques systémiques ont des spectres d'actions plus larges et une meilleure tolérance, mais ont également un coût très important.

La prise en charge des IFI est complexe pour le clinicien. Du fait d'une mortalité élevée en cas de retard de mise en route du traitement, les antifongiques sont utilisés en traitement curatif des IFI documentées, mais également en traitement prophylactique (basé sur des facteurs de risque), en traitement préemptif (en cas de colonisation ou biomarqueurs positifs ou signes radiologiques) ou en traitement probabiliste (signes de sepsis sans documentation fongique) (6). De plus, sur le plan diagnostique, il n'existe pas à ce jour d'outils infallibles permettant de porter un diagnostic de certitude (7,8). De nombreuses recommandations élaborées par les sociétés savantes, européennes et internationales guident la prescription des antifongiques, et sont régulièrement mises à jour (9–13).

Les antifongiques systémiques sont donc de plus en plus prescrits, avec deux conséquences principales : le risque réel de développement de résistances et une augmentation très importante des dépenses pharmaceutiques hospitalières (+11.3% dans les hôpitaux français entre 2009 et 2010 selon les données de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (14) (ANSM)), les dépenses des antifongiques passant même devant celles des antibiotiques. La plupart des nouveaux antifongiques sous forme injectable font partie des médicaments remboursés en sus de la tarification à l'activité (T2A) ce qui signifie

que leur remboursement est conditionné par le respect de leur bon usage, selon un référentiel régulièrement actualisé et disponible en ligne sur le site de l'ANSM (14).

C'est dans ce contexte que le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Lorraine a mandaté le réseau lorrain Antibiolor en décembre 2011, pour réaliser un audit sur le bon usage des antifongiques onéreux en sus de la T2A, dans une région du Nord-Est de la France, la Lorraine. Antibiolor est un réseau régional de soignants (médecins, biologistes, pharmaciens, dentistes) exerçant en établissement de soins ou en ambulatoire, créé en 2003 en Lorraine, dont le but est de promouvoir le meilleur usage des antibiotiques dans la région. Antibiolor a l'expérience des audits sur le bon usage des anti-infectieux au niveau régional, et a réalisé un audit sur le bon usage des fluoroquinolones en deux tours avec mesure de l'impact des mesures correctives (15).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la conformité des prescriptions d'antifongiques onéreux prescrits en sus de la T2A par rapport aux recommandations françaises et internationales les plus récentes en 2011 (9–11), dans les services des établissements lorrains prescripteurs de ces molécules. Si quelques études ont été publiées ces dernières années sur l'évaluation de la prescription des antifongiques, aucune n'a encore été réalisée à l'échelle d'une région.

## **PATIENTS ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude multicentrique régionale, rétrospective. Les hôpitaux et les services inclus ont été ciblés par l'ARS en fonction de leur consommation d'antifongiques prescrits en sus de la T2A. Douze services ont été retenus dans cinq établissements différents : un service de maladies infectieuses et tropicales, sept services de réanimation médicale ou chirurgicale et quatre services d'hématologie et transplantation médullaire adulte ou enfant. L'analyse a été réalisée à partir de l'étude des dossiers des 10 premiers patients qui ont reçu un traitement antifongique remboursé en sus de la T2A (amphotéricine B liposomale, caspofungine, micafungine et voriconazole forme injectable) à compter du 1er octobre 2011, soit 120 patients au total.

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de recueil standardisée sur laquelle figuraient l'identification de l'établissement et du service prescripteur, les caractéristiques du patient, les facteurs de risque d'infection fongique à l'instauration du traitement, la situation clinique, des données sur le traitement antifongique (molécule(s) prescrite(s), posologie, date de début et de fin de traitement, type d'infection (communautaire ou nosocomiale), nature du traitement (prophylactique, probabiliste, documenté), association ou non avec la 5-Flucytosine (avec la date de début et de fin de traitement), le motif principal de prescription), les résultats microbiologiques et l'évolution du patient. Pour chaque fiche, le recueil des données s'est fait directement sur site par consultation des dossiers médicaux des patients.

Après recueil des informations dans le dossier par un interne en médecine ou en pharmacie, extérieur au service ayant pris en charge le patient, les différents éléments recueillis ont fait l'objet d'une présentation lors d'une réunion à laquelle assistait au moins un médecin infectiologue, un pharmacien et un mycologue extérieurs au service ayant pris en charge le patient, et le plus grand nombre possible de médecins prescripteurs du service. Il s'agit d'une véritable évaluation des pratiques professionnelles, dans le cadre d'une évaluation formative. Lors de cette réunion, la pratique observée à la lecture du dossier a été comparée – en présence des experts - aux recommandations internationales disponibles au moment où la prescription était réalisée (9–11) ; une synthèse de ces recommandations avait préalablement été mise en forme dans le cadre de l'élaboration d'un référentiel régional de bon usage des anti-infectieux sous l'égide du réseau Antibiolor. Lors de cette réunion, le prescripteur pouvait, pour les situations hors AMM, justifier sa prescription par des données scientifiques récentes publiées ou présentées dans des congrès.

Le premier critère d'évaluation considéré est la pertinence de l'indication d'un traitement antifongique. Si ce critère est évalué comme conforme, alors les cinq critères suivants sont évalués : la pertinence du choix de la molécule prescrite, la pertinence de l'éventuel choix d'une association, le respect de la posologie, la pertinence de la durée de traitement et les alternatives possibles (molécule plus efficace, moins toxique, moins onéreuse). Si ces 5 critères sont conformes, alors les modalités de la prescription sont considérées comme conformes.



Chaque prescription est ensuite classée selon sa conformité aux Référentiels de Bon Usage des Médicaments français, disponible sur le site de l'ANSM (14) : situations validées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) et les situations Non Acceptables (SNA) (tableau 1).

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Stata version 9.2 (StataCorp LP. College Station, USA) et a consisté en la description des variables d'intérêt avec des moyennes et écart-types ou des proportions. Les comparaisons ont été effectuées avec le test de Student pour les variables quantitatives, et avec le test du Chi 2 pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité retenu était de 0,05.

## **RESULTATS :**

Au total, 114 prescriptions d'antifongiques couteux ont été analysées dans cette étude, dans 12 services de la région (7 services de réanimation médicale et/ou chirurgicale, 4 services d'hématologie adultes ou pédiatriques, et un service spécialisé de Maladies Infectieuses et Tropicales). Six prescriptions ont été exclues car elles avaient été initiées dans des services non concernés par l'étude.

### *Caractéristiques des patients :*

La majorité des patients sont de sexe masculin (n=76, 67%), avec une moyenne d'âge de 53 ans (minimum 2 ans et maximum 85 ans). La clairance de la créatinine moyenne, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, est de 85 mL/min (minimum 6 et maximum 241) et 10,1% des patients ont une insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min. Quarante-trois pour cent des patients ont été hospitalisés au cours des trois derniers mois, et 19,3% ont reçu un traitement antifongique. Tous les patients avaient un ou plusieurs facteurs de risque d'infection fongique invasive, et 86% des patients avaient un terrain pathologique. Les facteurs de risque d'infection fongique et les contextes pathologiques sont résumés dans le tableau 2.

### *Caractéristiques des prescriptions :*

Les trois principales indications du traitement antifongique sont les neutropénies fébriles (n=29, 25,4%), les candidoses invasives possibles (n=27, 23,7%) et les candidoses invasives prouvées (n=24, 21,1%). Viennent ensuite les aspergilloses possibles (n=10, 8,8%), les aspergilloses probables (n=6, 5,3%), la fièvre sous antibiotiques (n=6, 5,3%), les chocs septiques (n=5, 4,4%), les traitements prophylactiques primaires (n=2, 1,8%) et secondaires (n=2, 1,8%), une aspergillose prouvée (n=1, 0,9%), une candidose invasive probable (n=1, 0,9%) et une sinusite maxillaire (n=1, 0,9%).

Sur les 114 prescriptions d'antifongiques, 105 (92,1%) étaient des monothérapies et 9 étaient des associations de deux antifongiques : caspofungine (n=72, 63,2%), voriconazole injectable (n=19, 16,7%), micafungine (n=8, 7%), amphotéricine B liposomale (n=6, 5,3%), association amphotéricine B liposomale-5-Flucytosine (n=4, 3,5%), association amphotéricine B liposomale-caspofungine (n=2, 1,8%), association caspofungine-voriconazole injectable (n=2, 1,8%) et association amphotéricine B liposomale-voriconazole injectable (n=1, 0,9%). Treize patients ont reçus une deuxième ligne de traitement et 2 patients une troisième ligne. Une dose de charge, recommandée pour la prescription de caspofungine, a été réalisée dans 98,9% des cas. La durée moyenne des traitements est de 12 jours (minimum 1 jour, maximum 78 jours).

Au moment de la prescription, l'infection fongique était documentée dans 26 cas (22,8%), la prescription était probabiliste dans 80 cas (73,7%), et prophylactique dans 4 cas (3,5%). Lorsque la prescription d'antifongique est réalisée dans le cadre d'une infection documentée, les 26 prélèvements microbiologiques étaient 21 hémocultures (*Candida albicans* (n=13), *Candida glabrata* (n=5), *Candida albicans* et *glabrata* (n=1), *Candida parapsilosis* (n=1) et *Candida krusei* (n=1)), 2 prélèvements pulmonaires (1 *Aspergillus fumigatus* et 1 *Candida glabrata*), 2 prélèvements de liquide péritonéal (1 *Candida albicans* et 1 *Candida albicans* et *glabrata*) et 1 prélèvement de sinus (*Penicillium*). La prescription d'antifongique a fait l'objet d'une réévaluation à 72 heures figurant dans le dossier dans 62 cas (54,4%). Concernant le devenir des 114 patients, 32 (28%) sont décédés et 75 (65,8%) ont vu leur état clinique s'améliorer. L'évolution était inconnue dans 7 cas (6,2%).

### *Evaluation des prescriptions :*

Au vu des données dont disposait le prescripteur au moment de la prescription, l'indication de traitement antifongique n'était pas justifiée dans 4 cas (3,5%). Il s'agissait de deux cas de fièvre sous antibiotiques chez deux patients non neutropéniques, d'une insuffisance respiratoire aigue chez un patient dialysé chronique et d'un cas d'abcès rétro-péritonéal chez un patient greffé rénal. Concernant le choix de la molécule antifongique, il était pertinent dans 102 cas (92,7%). Lorsqu'une association d'antifongiques a été prescrite (n=9), son indication était pertinente par rapport aux référentiels dans 4 cas (44,4%) (3 cas d'abcès cérébraux et un cas d'endocardite). Au total, selon la conformité aux Référentiels de Bon Usage des Médicaments français de l'ANSM, il y a 82 (71,9%) prescriptions réalisées dans le cadre de l'AMM, 19 (16,7%) prescriptions correspondant au PTT et 9 (7,9%) SNA. Parmi les prescriptions réalisées dans le cadre de l'AMM, les modalités étaient totalement conformes dans 77 cas (93,9%). Et parmi les prescriptions réalisées dans le cadre du PTT, les modalités étaient totalement conformes dans 14 cas (73,7%). Aucune des prescriptions classées SNA n'était totalement conforme. Les résultats d'évaluation des prescriptions sont schématisés dans la figure 3.

Le choix de la posologie était pertinent dans 98 cas (89,1%). Les posologies non conformes concernaient pour tous les cas la caspofungine, avec une dose de 50mg par jour chez des patients pesant plus de 80kg. La durée du traitement était adaptée dans 102 cas (92,7%). Un traitement antifongique alternatif était possible dans 10 cas (9%).

La comparaison des caractéristiques associées aux prescriptions totalement conformes ou non montre que l'amphotéricine B liposomale est utilisée de manière conforme dans 90,9% des cas, la caspofungine dans 84,7% des cas, la micafungine dans 100% des cas et le voriconazole IV dans 65%. La différence n'est pas significative ( $p=0,08$ ). La comparaison de l'évolution des patients (amélioration clinique ou décès) selon la conformité des prescriptions ne retrouve pas de différence statistiquement significative ( $p=0,35$ ). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative ( $p=0,25$ ) concernant la conformité des prescriptions entre les différents types de services (79,5% des prescriptions totalement conformes dans les services d'hématologie, 87,1% dans les services de réanimation et 66,7% dans le service de médecine).

## **DISCUSSION :**

En 2011, la part budgétaire en France des antifongiques remboursés en sus de la T2A est de plus de 83 millions d'euros avec une augmentation de 27% entre 2007 et 2011 (16). C'est dans ce contexte que l'ARS de la région Lorraine a mandaté le réseau Antibiolor pour réaliser la première revue de pertinence de prescription des antifongiques dans les hôpitaux à l'échelle d'une région française.

Nous pouvons comparer nos résultats à ceux des 3 seules études réalisées avec une méthodologie similaire et rapportées dans la littérature, (17–19).

L'étude la plus ancienne a été publiée en 2007 (17). Il s'agissait d'une étude prospective concernant les prescriptions d'antifongiques (amphotéricine B liposomale, voriconazole et caspofungine) de février à octobre 2010, soit au total 295 prescriptions chez 208 patients. L'indication du traitement antifongique était pertinente dans 63 % des prescriptions, le taux de prescriptions conformes était à 78%, et était supérieur pour l'amphotéricine B liposomale par rapport aux autres molécules. La principale raison de non conformité des prescriptions était les associations d'antifongiques.

La seconde étude a été publiée en 2009 (19), il s'agissait d'un travail rétrospectif sur 118 prescriptions ne concernant que les molécules antifongiques remboursées en sus de la T2A (19). Le taux de conformité de l'indication était de 96%, et le taux de prescriptions conformes de 54%.

La dernière étude rétrospective publiée en 2012 a porté sur 179 épisodes d'IFI traitées par tous les antifongiques disponibles (fluconazole, voriconazole, caspofungine, posaconazole, amphotéricine B forme liposomale ou non, itraconazole et terbinafine), avec une méthodologie plus stricte pour la définition des taux de conformité (18). L'indication de la prescription était conforme dans 65% des cas, et le taux de prescriptions conformes était à 34%. Dans cette étude, le taux de survie à 12 semaines était supérieur chez les patients recevant un traitement approprié selon les critères de l'étude, sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Dans notre étude, le taux de conformité pour l'indication de traitement antifongique est de 96.5 %, soit supérieur à ceux des études précédemment citées. Concernant le taux de conformité globale, il est également supérieur dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par un recrutement des patients dans les services les plus prescripteurs d'antifongiques onéreux de la région (services de réanimations médicaux chirurgicaux, d'hématologique et de maladies infectieuses) où les médecins prescripteurs sont plus familiarisés avec les recommandations en vigueur et ont à leur disposition un référentiel local mis à jour tous les 2 ans, pour les guider dans leurs prescriptions.

L'analyse détaillée révèle que la non-conformité des prescriptions concerne essentiellement l'emploi de bithérapies. Les recommandations internationales disponibles au moment de notre recueil (10,11) ne laissent que très peu de place aux associations. Les nouvelles recommandations européennes de 2012 confirment le faible intérêt des bithérapies, et les recommandent uniquement dans des situations bien précises et rares en pratique (12,13). L'intérêt d'une association est d'obtenir *in vivo* un effet additif et d'atteindre des sites d'action différents (20). Mais il n'existe pas à ce jour chez l'homme d'étude montrant une efficacité clinique supérieure des bithérapies par rapport aux monothérapies dans la prise en charge des infections fongiques. En attendant la réalisation d'essais clinique randomisés, il convient de rester prudent dans l'utilisation des associations d'antifongique et ce d'autant qu'elles sont responsables d'une toxicité supplémentaire, de l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses et d'un coût non négligeable.

Concernant les posologies, le taux de conformité est de 89.1%, l'ensemble des posologies non conforme correspondant à des patients qui pesaient plus de 80kg mais qui avait reçu une posologie de caspofungine de 50mg par jour au lieu de 70mg, il n'y a pas eu d'erreur de prescription concernant la dose de charge contrairement à ce qui a été retrouvé dans les autres études (17,19). On note que seulement 45.6% des prescriptions ont été réévaluées dans notre étude, principalement en raison de l'absence fréquente de documentation microbiologique à 48-72h. Si la réévaluation ne modifie pas l'indication de la prescription et le fait de continuer le traitement, elle permettrait sans doute une amélioration des modalités de prescription des antifongiques, notamment en terme de désescalade du traitement antifongique, de posologie ou de pertinence du recours aux associations. Le

recours à des prescriptions exclusivement informatisées imposant une réévaluation à 48-72h, et proposant un rappel des posologies recommandées au moment de la prescription permettrait d'améliorer encore les prescriptions d'antifongiques.

L'amphotéricine B liposomale apparaît dans notre étude comme une des molécules les mieux prescrites avec un taux de conformité de 90.9%. Des données comparables ont été retrouvées dans l'étude de Pavese et al (17). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'amphotéricine B liposomale est une molécule plus ancienne dont les modalités de prescription sont donc mieux connues par les cliniciens. Concernant la micafungine, elle est prescrite de manière conforme dans 100% des cas, ceci peut s'expliquer par le fait que toutes les prescriptions ont été faites dans le cadre d'une étude clinique et cela constitue un biais, qui aurait pu nous conduire à exclure ces 8 prescriptions de l'analyse.

Dans notre étude et dans la littérature, la majorité des prescriptions d'antifongiques systémiques se fait dans un cadre préemptif ou empirique, à la différence de ce que l'on rencontre pour les infections bactériennes. Le traitement antifongique est dit ciblé en cas d'infection mycologique documentée, préemptif en cas de positivité des bio marqueurs ou de signes radiologiques avec ou sans signes cliniques associés chez un patient à risque et enfin empirique lorsqu'il est instauré devant la persistance d'un état fébrile malgré une antibiothérapie chez un patient à haut risque d'infection fongique invasive, en l'absence de marqueurs biologique ou radiologique. Le traitement empirique a pour but de débiter précocement un traitement en l'absence de signes cliniques spécifiques mais il entraîne une sur-prescription avec comme conséquences une iatrogénie supplémentaire pour le patient, l'émergence de souches résistantes et le surcoût. Le traitement préemptif repose sur le diagnostic et passe par le dépistage des signes précliniques des infections fongiques via les dosages des marqueurs plasmatiques et les examens d'imagerie permettant ainsi de traiter l'infection avant les signes cliniques de la maladie. D'après une étude multicentrique randomisée menée par Cordonnier et al. incluant 293 patients et comparant le traitement préemptif au traitement empirique, le traitement préemptif est aussi efficace que le traitement empirique en terme de survie et permet une diminution de la prescription d'antifongique de 20% par rapport au traitement empirique (21).

Si les taux de conformité pour l'indication de traitement sont élevés, les taux de conformité pour les modalités de prescription et le recours à une réévaluation systématique à 48-72h peuvent être améliorés. C'est pourquoi chaque prescription d'antifongiques coûteux devrait pouvoir être décidée et réévaluée dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (infectiologue, pharmacien, mycologue, prescripteurs), afin d'optimiser chaque prescription, comme le montrent plusieurs expériences menées avec succès (22,23). On pourrait également envisager des actions de formation continue des prescripteurs avec une sensibilisation sur les indications et les coûts des traitements antifongiques.

Cette étude rétrospective a été l'occasion pour le réseau Antibiolor de mener une évaluation collective et formative à l'échelon d'une région entière. Cette démarche a été globalement très bien acceptée par les cliniciens, particulièrement impliqués dans la prise en charge des IFI. Cette action a permis aux prescripteurs de s'interroger sur leurs pratiques dans le domaine des antifongiques et à les faire évoluer dans le bon sens. Il sera intéressant de réaliser un second audit dans les mêmes services, selon la même méthodologie, afin de comparer les résultats et d'évaluer l'impact d'une telle revue de pertinence.

### **CONCLUSION :**

Cette étude nous a permis d'évaluer les pratiques de prescriptions des antifongiques en sus de la T2A à l'échelle d'une région française. Les indications des prescriptions sont conformes aux recommandations car les médecins prescripteurs évalués dans notre étude ont l'habitude de prendre en charge des patients atteints d'IFI. Par contre, des progrès peuvent être espérés dans les modalités de prescription et pour ce faire, les cliniciens devraient pouvoir faire appel à un infectiologue ou au mieux à une équipe multidisciplinaire ayant une bonne expertise des infections fongiques invasives pour optimiser le bon usage des antifongiques coûteux.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(8):1101-1111.
2. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27 Suppl 1:3-6.
3. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010: incidence, létalité et tendances. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;(12-13):109-114.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-163.
5. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet.* 2005;366(9490):1013-1025.
6. Herbrecht R, Berceanu A. Beta-D-glucan detection test: a step toward preemptive therapy for fungal infections in leukemic patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(6):886-889.
7. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):846-854.
8. Alanio A, Bretagne S. Difficultés de diagnostic et d'expertise microbiologique des infections fongiques invasives. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;(12-13):115-117.
9. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(5):709-718.
10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(3):327-360.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(5):503-535.



12. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18 Suppl 7:53-67.
13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). 2011. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
15. Doco-Lecompte T, Demore B, Hénard S, Rughoo L, Burty C, Rondelot G, et al. Relevance of fluoroquinolone use in hospitals in the Lorraine region of France before and after corrective measures: an investigation by the Antibiolor Network. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(2):86-92.
16. Grenouillet F, Hénon T, Kaiser J, Limat S, Millon L, Leroy J. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France. *Bull Epidémiologique Hebd*. 2013;(12-13):117-120.
17. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz J-P, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. [Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital]. *Médecine Mal Infect*. 2007;37 Suppl 3:S223-228.
18. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, Phai Pang K-A, Fornecker L-M, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(10):2506-2513.
19. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi M-C, Hoen B, et al. [Clinical audit on the use of expensive systemic antifungals in the Besançon University Hospital]. *Médecine Mal Infect*. 2009;39(2):125-132.
20. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):693-715.
21. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;48(8):1042-1051.
22. Mondain V, Lieutier F, Haseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013;41(3):621-628.

23. López-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalán M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19(1):56-61.

Tableau 1 : Critères d'évaluation des prescriptions d'antifongiques (selon le Référentiels de Bon Usage des Médicaments français, disponible sur le site de l'ANSM)

<b>Evaluation de la conformité de la prescription d'antifongiques</b>	
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	Prescription appropriée
PTT : Protocole thérapeutique temporaire	Prescription considérée comme acceptable, prenant en compte les données bibliographiques actualisées et un rapport bénéfice/risque favorable.
SNA : Situation non acceptable	Prescription non appropriée, avec un rapport bénéfice/risque défavorable sur la base des données disponibles, avec perte de chance pour le patient
<b>Evaluation de la conformité des modalités d'administration des molécules antifongiques</b>	
Pertinence du choix de la molécule	
Pertinence de l'éventuel choix d'une association	
Respect de la posologie	
Pertinence de la durée de traitement	
Alternatives possibles	

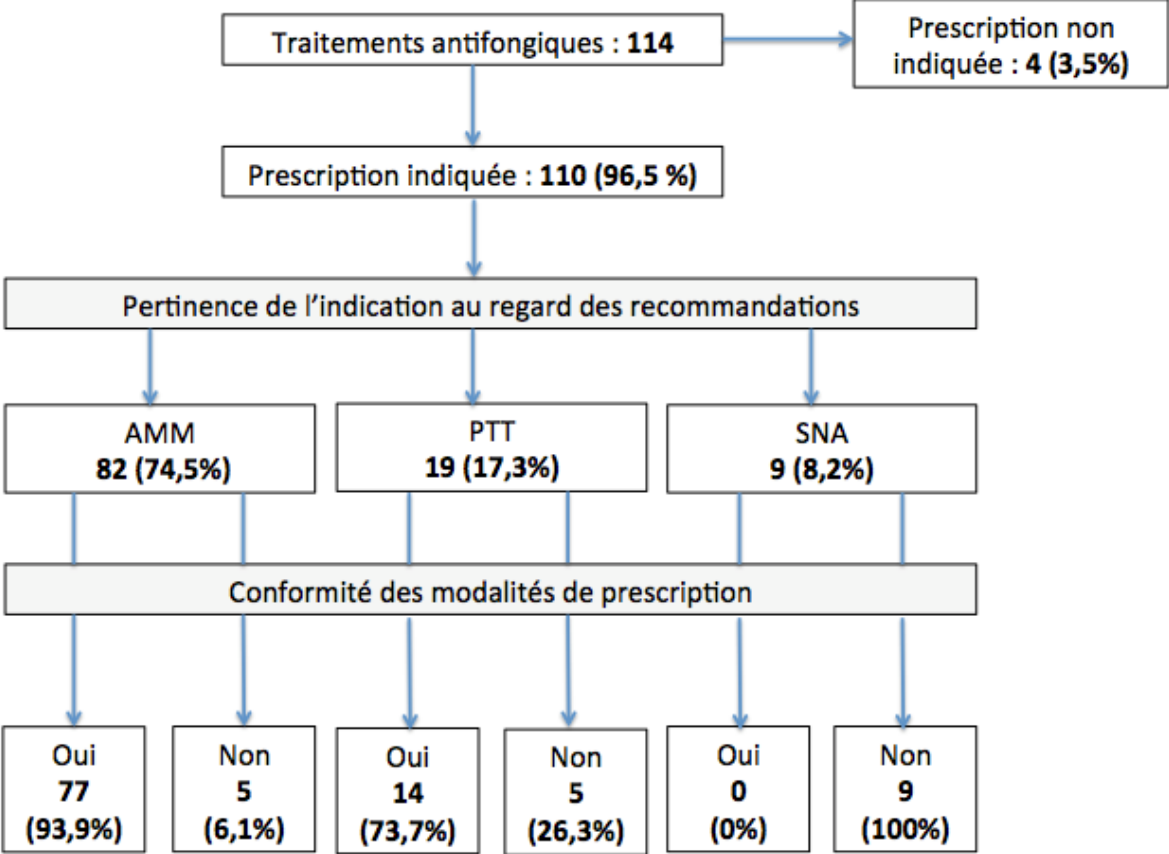
Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients (n=114)

Contexte pathologique	n	%
Insuffisance rénale	29	25,4
Insuffisance cardiaque	19	16,7
Pathologie respiratoire chronique	16	14,0
Alcoolisme - cirrhose	18	15,8
Diabète	31	27,2
SIDA avéré	2	1,8
Hémopathie	42	36,8
Greffe de moelle osseuse	15	13,2
Transplantation d'organe solide	3	2,6
Dialyse	18	15,8

Facteurs de risque d'infection fongique	n	%
Neutropénie	23	20,2
Accès veineux	86	75,4
Cathéter central	90	78,9
Nutrition parentérale totale	13	11,4
Corticothérapie au long cours	12	10,5
Traitement immunosuppresseur	16	14,0
Chimiothérapie	36	31,6
Chirurgie digestive majeure	12	10,5
Réanimation chirurgicale	8	7,0

Figure 1 : Pertinence et conformité des traitements antifongiques hors T2A (n=114)



## **ABSTRACT:**

**Context:** the increased use of antifungal agents has led to a considerable increase in pharmaceutical expenditure. In France, injectable forms are reimbursed as part of the supplementary list to the fee-for-service pricing system (*Tarifification à l'activité* - T2A) by the health insurance scheme, subject to compliance with proper use. In December 2011, the Regional Health Agency (*Agence Régionale de Santé* - ARS) of Lorraine commissioned the Antibior network to evaluate the proper use of these costly antifungal agents (liposomal amphotericin B, caspofungin, micafungin, and voriconazole injectable form) in prescribing healthcare centers in the region, in keeping with the regional reference documents and French recommendations.

**Method:** A regional retrospective multicenter study to evaluate the prescribing of costly antifungal agents in the departments with the highest prescribing rates in the Lorraine region. The criteria for evaluation were the appropriateness of the indication for treatment, the choice of agent or combination, compliance with dosage and duration, and the absence of an alternative.

**Results:** 114 prescriptions were analyzed, in 7 intensive care departments, 4 hematology departments, and 1 infectious diseases department. The indication for costly antifungal treatment was appropriate in 110 cases (96.5%). The choice of antifungal agent was appropriate in 102 cases (92.7%), the dosage in 98 cases (89.1%), treatment duration in 102 cases (92.7%), and alternative antifungal treatment was possible in 10 cases (9%). Eighty-two prescriptions (74.5%) complied with the marketing authorization, 19 (17.3%) were related to a protocol for temporary use, and 9 (8.2%) were considered to be unacceptable situations.

**Discussion:** Our evaluation shows that the indications for the prescriptions comply with the recommendations; however, there is room for improvement with regard to the practical prescribing procedures (dosages, combinations, re-evaluation). For this purpose, the clinical practitioners were to have access to a multidisciplinary team with a good level of expertise in invasive fungal infections in order to optimize the proper use of costly antifungal agents.

**Keywords:** review of appropriateness, invasive fungal infection, antifungal therapy, candidiasis, aspergillosis, guidelines.

## **INTRODUCTION:**

In the past two decades, there have been considerable changes in the epidemiology and management of invasive fungal infections (IFI). The incidence of these very severe infections is constantly growing, owing to the development of immunosuppressant therapeutic strategies and technical progress in the field of medicine, mainly in intensive care medicine and hematology (1–3). The microbiological epidemiology of IFI has also changed in recent years. While *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* remain the most common microorganisms, the emergence of isolates of other yeasts or pathogenic filamentous fungi is also observed, such as *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, and Mucorales (4,5). Faced with these epidemiological changes, the pharmaceutical industry has developed new antifungal agents in the past 10 years (voriconazole, posaconazole, echinocandins). These new systemic antifungal agents have larger spectrums of activity and superior safety, but are also very costly.

The management of IFI is complex for clinical practitioners. Owing to the high mortality rate if treatment initiation is delayed, antifungal agents are used for the curative treatment of documented IFI, but also for prophylaxis (based on risk factors), as preemptive therapy (in the event of colonization or positive biomarkers or radiological signs), or empirical therapy (signs of sepsis without documented fungal infection) (6). Furthermore, in terms of diagnosis, no infallible instruments are currently available to enable a definite diagnosis to be made (7,8). Numerous recommendations drawn up by European and international scientific societies provide guidelines for the prescription of antifungal agents, and are regularly updated (9–13).

Systemic antifungal agents are therefore being increasingly prescribed, with two main consequences: the real risk of developing resistance and a very high increase in hospital pharmaceutical expenditure [+11.3% in French hospitals between 2009 and 2010 according to data from the French National Agency for the Safety of Medicinal and Healthcare Products (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé* (14) - ANSM), with expenditure for antifungal agents even overtaking antibiotics. Most new antifungal agents for injection are reimbursed as part of the supplementary list to the fee-for-service pricing system (*Tarifification à l'activité* - T2A) which means that reimbursement is

determined by compliance with proper use, according to an updated reference document available online at the ANSM website (14).

This is the context in which the Director General of the Regional Health Agency (*Agence Régionale de Santé - ARS*) of Lorraine commissioned the Lorraine Antibior network, in December 2011, to carry out an audit on the proper use of costly antifungal agents prescribed as part of the supplementary list to the T2A, in the Lorraine region in north-eastern France. Antibior is a regional network of healthcare professionals (physicians, biologists, pharmacists, dentists) practicing in healthcare centers or outpatient clinics, created in 2003, in the Lorraine region, which aims to promote the optimum use of antibiotics in the region. Antibior has experience in audits on the proper use of anti-infective agents at regional level, and conducted an audit on the proper use of fluoroquinolones in two rounds, measuring the impact of corrective measures (15)

The objective of this study is to evaluate the compliance of prescriptions of costly antifungal agents prescribed as part of the supplementary list to the T2A, relative to the most recent French and international recommendations in 2011 (9–11), in the departments of prescribing centers in the Lorraine region. Although a few studies have been published in recent years on the evaluation of prescribing practices for antifungal agents, none have yet been performed on a regional scale.

## **PATIENTS AND METHODS:**

This is a retrospective, regional, multicenter study. The hospitals and departments included were targeted by the ARS based on their use of antifungal agents prescribed as part of the supplementary list to the T2A. Twelve departments were selected in five different centers: one infectious and tropical diseases department, seven medical or surgical intensive care departments, and four adult or pediatric bone marrow transplantation and hematology departments. The analysis was performed based on the study of records for the first 10 patients who received an antifungal treatment reimbursed as part of the supplementary list to the T2A (liposomal amphotericin B, caspofungin, micafungin, and voriconazole for injection) from October 1, 2011, i.e., 120 patients in total.



Data were collected using a standard data collection form including the identification of the center and prescribing department, patient characteristics, risk factors for fungal infection at treatment initiation, the clinical situation, data on the antifungal therapy [agent(s) prescribed, dosage, treatment start and end date, type of infection (community or nosocomial), type of treatment (prophylactic, empirical, documented), combination with 5-flucytosine or not (with the treatment start and end date), and main reason for prescription], microbiological results, and patient outcome. For each form, the data are collected directly on-site by consulting the patients' medical records.

After the information in the records was collected by a medicine or pharmacy resident, not belonging to the department managing the patient, the different items collected were presented during a meeting attended at the very least by an infectious diseases specialist, pharmacist and mycologist not belonging to the department managing the patient, and as many prescribing physicians from the department as possible. This represents a genuine evaluation of professional practices, within the scope of a formative assessment. During this meeting, the practices observed on reviewing the records were compared – in the presence of experts - with the international recommendations available at the time of prescribing (9–11); these recommendations were previously summarized when a regional reference document on the proper use of anti-infective agents was drawn up under the auspices of the Antibior network. During this meeting, for off-label use, prescribing physicians could justify their prescriptions using recent scientific data which had either been published or presented during conferences.

The first criterion for evaluation concerned is the appropriateness of the indication for antifungal therapy. If this criterion is assessed as in compliance, then the following five criteria are evaluated: the appropriateness of the choice of agent prescribed, the appropriateness of the possible choice of combined therapy, compliance with dosage, appropriateness of treatment duration, and possible alternatives (more effective, less toxic, less costly agent). If these 5 criteria are in compliance, the prescribing procedures are then considered to comply.

Each prescription is then classed according to its compliance with the French Reference Document on the Proper Use of Medicinal Products (*Référentiels de Bon Usage des Médicaments*), available on the ANSM website (14): situations validated by the marketing

authorization (MA), protocols for temporary therapeutic use (PTU) and unacceptable situations (US) (Table 1).

The statistical analysis was conducted using the Stata software program version 9.2 (StataCorp LP. College Station, USA), and comprised the description of the variables of interest with means and standard deviations or proportions. The comparisons were performed by means of Student's test for quantitative variables, and the Chi-squared test for qualitative variables. The significance level chosen was 0.05.

## **RESULTS:**

Overall, 114 prescriptions for costly antifungal agents were analyzed in this study, in 12 departments in the region (7 medical and/or surgical intensive care departments, 4 adult or pediatric hematology departments, and a specialized infectious and tropical diseases department). Six prescriptions were excluded as they were initiated in departments not covered by the study.

### *Patient characteristics:*

The majority of patients are male (n = 76, 67%), with a mean age of 53 years (minimum 2 years and maximum 85 years). Mean creatinine clearance, calculated as per the Cockcroft and Gault formula, is 85 mL/min (minimum 6 and maximum 241), and 10.1% of patients display renal impairment with creatinine clearance below 30 mL/min. Forty-three per cent of patients were admitted to hospital in the past three months, and 19.3% received antifungal therapy. All patients had one or more risk factors for invasive fungal infections, and 86% of patients presented a pathological context. The risk factors for fungal infection and the pathological contexts are summarized in Table 2.

*Prescription characteristics:*

The three main indications for antifungal therapy are febrile neutropenia (n = 29, 25.4%), possible invasive candidiasis (n = 27, 23.7%), and documented invasive candidiasis (n = 24, 21.1%). These are followed by possible aspergillosis (n = 10, 8.8%), probable aspergillosis (n = 6, 5.3%), fever with antibiotics (n = 6, 5.3%), septic shock (n = 5, 4.4%), primary prophylaxis (n = 2, 1.8%) and secondary prophylaxis (n = 2, 1.8%), documented aspergillosis (n = 1, 0.9%), probable invasive candidiasis (n = 1, 0.9%), and maxillary sinusitis (n = 1, 0.9%). Out of the 114 prescriptions for antifungal agents, 105 (92.1%) involved monotherapy, and 9 involved combined therapy with two antifungal agents: caspofungin (n = 72, 63.2%), voriconazole for injection (n = 19, 16.7%), micafungin (n = 8, 7%), liposomal amphotericin B (n = 6, 5.3%), combination of liposomal amphotericin B-5-Flucytosine (n = 4, 3.5%), combination of liposomal amphotericin B-caspofungin (n = 2, 1.8%), combination of caspofungin-voriconazole for injection (n = 2, 1.8%), and combination of liposomal amphotericin B-voriconazole for injection (n = 1, 0.9%). Thirteen patients received a second line of treatment, and 2 patients a third line. A loading dose, recommended for the prescription of caspofungin, was administered in 98.9% of cases. The mean treatment duration was 12 days (minimum 1 day, maximum 78 days).

At the time of prescribing, the fungal infection was documented in 26 cases (22.8%), prescribing was empirical in 80 cases (73.7%), and prophylactic in 4 cases (3.5%). When the antifungal agent was prescribed for a documented infection, the 26 microbiological samples involved 21 blood cultures [*Candida albicans* (n = 13), *Candida glabrata* (n = 5), *Candida albicans* and *glabrata* (n = 1), *Candida parapsilosis* (n = 1) and *Candida krusei* (n = 1)], 2 pulmonary samples (1 *Aspergillus fumigatus* and 1 *Candida glabrata*), 2 peritoneal fluid samples (1 *Candida albicans* and 1 *Candida albicans* and *glabrata*), and 1 sinus sample (*Penicillium*). The antifungal prescription was reassessed after 72 hours, as stated in the records in 62 cases (54.4%). As regards the outcome of the 114 patients, 32 (28%) died, and 75 (65.8%) experienced an improvement in their clinical condition. The outcome was not known in 7 cases (6.2%).

### *Evaluation of the prescriptions:*

In view of the data available to the prescriber at the time of prescribing, the indication for antifungal therapy was not justified in 4 cases (3.5%). This concerned two cases of fever during antibiotic therapy in two patients without neutropenia, one case of acute respiratory failure in a chronic dialysis patient, and one case of retroperitoneal abscess in a kidney transplant patient. The antifungal agent chosen was appropriate in 102 cases (92.7%). When a combination of antifungal agents was prescribed ( $n = 9$ ), the indication was appropriate according to the reference documents in 4 cases (44.4%) (3 cases of brain abscess and one case of endocarditis). Overall, based on compliance with the Reference Document on the Proper Use of Medicinal Products issued by the ANSM, there were 82 (71.9%) prescriptions issued in the context of the MA, 19 (16.7%) prescriptions corresponding to the PTU, 9 (7.9%) US. Regarding the prescriptions in the context of the MA, the procedures fully complied in 77 cases (93.9%). Regarding the prescriptions in the context of the PTU, the procedures fully complied in 14 cases (73.7%). None of the prescriptions classed as US fully complied. The results for evaluation of the prescriptions are outlined in Figure 3.

The chosen dosage was appropriate in 98 cases (89.1%). The noncompliant dosages concerned caspofungin in all cases, with a dose of 50 mg daily in patients weighing more than 80 kg. The treatment duration was suitable in 102 cases (92.7%). Alternative antifungal therapy was possible in 10 cases (9%).

Comparison of the characteristics associated with the fully compliant or noncompliant prescriptions shows that liposomal amphotericin B was used appropriately in 90.9% of cases, caspofungin in 84.7% of cases, micafungin in 100% of cases, and voriconazole IV in 65%. This difference is not significant ( $p = 0.08$ ). Comparison of patient outcome (clinical improvement or death) according to prescription compliance does not evidence any statistically significant difference ( $p = 0.35$ ). Furthermore, there is no statistically significant difference ( $p = 0.25$ ) regarding prescription compliance between the different types of departments (79.5% of fully compliant prescriptions in the hematology departments, 87.1% in the intensive care departments, and 66.7% in the department of medicine).

## **DISCUSSION:**

In 2011, the budgetary share of antifungal agents reimbursed as part of the supplementary list to the T2A in France reached more than 83 million euros, increasing by 27% between 2007 and 2011 (16). This is the context in which the Lorraine ARS commissioned the Antibiolor network to conduct the first review of the appropriateness of antifungal prescribing in hospitals, in a specific region of France.

We can compare our results with those of the only 3 studies conducted using a similar methodology and reported in the literature, (17–19).

The oldest study was published in 2007 (17). This was a prospective study on antifungal prescribing (liposomal amphotericin B, voriconazole, and caspofungin) from February to October 2010, i.e., 295 prescriptions in total among 208 patients. The indication for antifungal therapy was appropriate for 63% of prescriptions; the rate of compliant prescriptions was 78%, which was higher for liposomal amphotericin B compared with other agents. The main reason for non-compliant prescriptions involved combined antifungal therapy.

The second study was published in 2009 (19). This was a retrospective study on 118 prescriptions only concerning antifungal agents reimbursed as part of the supplementary list to the T2A (19). The rate of compliance concerning the indication was 96%, and the rate of compliant prescriptions was 54%.

The last retrospective study published in 2012 concerned 179 episodes of IFI treated using all of the available antifungal agents (fluconazole, voriconazole, caspofungin, posaconazole, liposomal or non-liposomal amphotericin B, itraconazole, and terbinafine, with a stricter methodology for defining compliance rates (18). The indication for prescription complied in 65% of cases, and the rate of compliant prescriptions was 34%. In this study, the survival rate at 12 weeks was higher among patients receiving appropriate treatment according to the study criteria, without the difference being statistically significant.

In our study, the rate of compliance concerning the indication for antifungal therapy was 96.5%, i.e., higher than those for the above-mentioned studies. The overall rate of compliance is also higher in our study. This could be explained by patient recruitment in

departments with the highest prescribing rates in the region for costly antifungal agents (medical and surgical intensive care, hematology, and infectious diseases departments) in which prescribing physicians are more familiar with current recommendations and have access to local reference documents updated every 2 years, to serve as guidelines for their prescribing practices.

The detailed analysis shows that non-compliant prescriptions mainly concern the use of dual therapy. The international recommendations available at the time of data collection (10,11) leave very little room for combined therapy. The new 2012 European recommendations confirm the limited benefit of dual therapy, and recommend this type of treatment only in very specific situations which rarely arise in practice (12,13). The benefit of combined therapy is to achieve an additive effect *in vivo*, and to reach different sites of action (20). However, no studies in human subjects demonstrating the superior clinical efficacy of dual therapy compared with monotherapy in the management of fungal infections currently exist. Until randomized clinical trials have been performed, it is advisable to remain careful with regard to the use of combined antifungal therapy, particularly since this leads to additional toxicity, an increased risk of drug interactions, and appreciable expense.

The compliance rate for dosage is 89.1%, and all non-compliant dosages correspond to patients weighing more than 80 kg but having received a caspofungin dosage of 50 mg daily instead of 70 mg. There were no prescribing errors concerning the loading dose contrary to observations in the other studies (17,19). It is noted that only 45.6% of prescriptions were reassessed in our study, mainly due to the frequent absence of microbiological documentation after 48-72 hours. Although reassessment does not modify the indication for prescription or the fact of continuing treatment, it would undoubtedly lead to an improvement in prescribing procedures for antifungal agents, particularly in terms of de-escalation of antifungal therapy, dosage, or the appropriateness of resorting to combined therapy. The exclusive use of electronic prescriptions requiring reassessment after 48-72h, and offering a reminder as to the recommended dosage at the time of prescribing would further improve the prescribing of antifungal agents.

In our study, liposomal amphotericin B appears to be one of the agents with the best prescribing record, with a compliance rate of 90.9%. Comparable data were observed in the study conducted by Pavese *et al.* (17). This could be explained by the fact that liposomal

amphotericin B is a more long-standing agent, and clinical practitioners are thus more familiar with its prescribing procedures. Micafungin is prescribed as appropriate in 100% of cases, which may be explained by the fact that all prescriptions were issued in the context of a clinical study; this constitutes a bias which could have led us to exclude these 8 prescriptions from the analysis.

In our study, and in the literature, most prescriptions for systemic antifungal agents are issued in a preemptive or empirical context, contrary to the observations for bacterial infections. Antifungal therapy is said to be targeted in the event of documented fungal infection, preemptive in the event of positive biomarkers or radiological signs with or without associated clinical signs in a patient at risk, and, lastly empirical when initiated due to persistent fever despite antibiotic therapy in a patient at high risk of invasive fungal infection, in the absence of biological or radiological markers. The aim of empirical treatment is to start treatment early in the absence of specific clinical signs; however, this leads to over-prescribing, resulting in additional iatrogenicity for patients, the emergence of resistant strains, and higher costs. Preemptive treatment is based on the diagnosis and involves screening for clinical signs of fungal infections by assay of plasma markers and imaging examinations, thus allowing the infection to be treated before clinical signs of disease develop. According to a randomized multicenter study conducted by Cordonnier *et al.* including 293 patients, and comparing preemptive and empirical treatment, preemptive treatment is as effective as empirical treatment in terms of survival, and enables a 20% reduction in antifungal prescribing compared with empirical treatment (21).

The good prescribing practices for costly antifungal agents within our centers are largely due to the fact that the prescribing physicians are familiar with the management of IFI, and have access to local reference documents updated every 2 years, which serve as guidelines for their prescribing practices.

Despite the high compliance rates for the indication for treatment, the compliance rates for prescribing procedures and routine reassessment after 48-72 hours can be further improved. This is why each prescription of costly antifungal agents should be decided on and reassessed as part of a multidisciplinary staff meeting (infectious diseases specialist, pharmacist, mycologist, prescribing physicians), in order to optimize each prescription, as shown by several successful trials (22,23). Continuous training could also be envisaged for

prescribing physicians, raising awareness as to the indications and costs of antifungal therapy.

This retrospective study provided the opportunity for the Antibior network to conduct a collective and formative evaluation over an entire region. This procedure was generally very well received by clinical practitioners, particularly involved in the management of IFI. This action allowed prescribing physicians to examine their practices in the field of antifungal agents, and to ensure that they are progressing in the right direction. It would be worth conducting a second audit in the same departments, using the same methodology, in order to compare the results and evaluate the impact of this review of appropriateness.

### **CONCLUSION:**

This study enabled us to evaluate prescribing practices for antifungal agents reimbursed as part of the supplementary list to the T2A in a specific French region. The prescribing indications comply with the recommendations as the prescribing physicians evaluated in our study are familiar with the management of patients suffering from IFI. However, progress can still be made with regard to prescribing procedures and, to do so, clinical practitioners should have access to an infectious diseases specialist or, at best, a multidisciplinary team with high-level expertise in invasive fungal infections to optimize the proper use of costly antifungal agents.



## **REFERENCES:**

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(8):1101-1111.
2. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27 Suppl 1:3-6.
3. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010: incidence, létalité et tendances. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;(12-13):109-114.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-163.
5. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet.* 2005;366(9490):1013-1025.
6. Herbrecht R, Berceanu A. Beta-D-glucan detection test: a step toward preemptive therapy for fungal infections in leukemic patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(6):886-889.
7. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):846-854.
8. Alanio A, Bretagne S. Difficultés de diagnostic et d'expertise microbiologique des infections fongiques invasives. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;(12-13):115-117.
9. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(5):709-718.

10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(3):327-360.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(5):503-535.
12. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18 Suppl 7:53-67.
13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). 2011. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
15. Doco-Lecompte T, Demore B, Hénard S, Rughoo L, Burty C, Rondelot G, et al. Relevance of fluoroquinolone use in hospitals in the Lorraine region of France before and after corrective measures: an investigation by the Antibiolor Network. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(2):86-92.
16. Grenouillet F, Hénon T, Kaiser J, Limat S, Millon L, Leroy J. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;(12-13):117-120.
17. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz J-P, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. [Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital]. *Médecine Mal Infect.* 2007;37 Suppl 3:S223-228.

18. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, Phai Pang K-A, Fornecker L-M, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2506-2513.
19. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi M-C, Hoen B, et al. [Clinical audit on the use of expensive systemic antifungals in the Besançon University Hospital]. *Médecine Mal Infect.* 2009;39(2):125-132.
20. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):693-715.
21. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(8):1042-1051.
22. Mondain V, Lieutier F, Housseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection.* 2013;41(3):621-628.
23. López-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalán M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;19(1):56-61.

NANCY, le **16 septembre 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur C. RABAUD**

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6608

NANCY, le 26/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**



---

## RESUME DE LA THESE

**Contexte** : l'augmentation de la consommation des antifongiques est à l'origine d'une forte augmentation des dépenses pharmaceutiques. En France, le remboursement des formes injectables est réalisé en sus de la tarification à l'activité (T2A) par l'assurance maladie, sous condition du respect de leur bon usage. En décembre 2011, l'Agence Régionale de Santé de Lorraine a mandaté le réseau Antibiolor pour évaluer le bon usage de ces antifongiques onéreux (amphotéricine B liposomale, caspofungine, micafungine et voriconazole forme injectable) dans les établissements de santé prescripteurs de la région, en regard du référentiel régional et des recommandations françaises.

**Méthode** : Etude rétrospective multicentrique régionale évaluant les prescriptions d'antifongiques coûteux dans les services les plus prescripteurs de la région Lorraine. Les critères d'évaluation étaient la pertinence de l'indication du traitement, du choix de la molécule ou de l'association, le respect de la posologie, de la durée et l'absence d'alternative.

**Résultats** : 114 prescriptions ont été analysées, dans 7 services de réanimation, 4 d'hématologie et 1 de maladies infectieuses. L'indication d'un traitement antifongique coûteux était pertinente dans 110 cas (96,5%). Le choix de la molécule antifongique était pertinent dans 102 cas (92,7%), la posologie dans 98 cas (89,1%), la durée du traitement dans 102 cas (92,7%) et un traitement antifongique alternatif était possible dans 10 cas (9%). Quarante-deux prescriptions (74,5%) étaient conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché, 19 (17,3%) étaient en lien avec un Protocole Temporaire d'Utilisation et 9 (8,2%) étaient considérées comme Situations Non Acceptables.

**Discussion** : Notre évaluation montre que les indications des prescriptions sont conformes aux recommandations, mais il reste une marge d'amélioration concernant les modalités pratiques de prescription (posologies, association, réévaluation). Pour ce faire, les cliniciens devraient pouvoir faire appel à une équipe multidisciplinaire ayant une bonne expertise des infections fongiques invasives pour optimiser le bon usage des antifongiques coûteux.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Review of appropriateness concerning the correct use of antifungal agents, in a specific region of France.

---

## THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2013

---

**MOTS CLES** : Revue de pertinence, infection fongique invasive, traitement antifongique, recommandations

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---