



**HAL**  
open science

# Antifongiques à usage systémique en oncohématologie pédiatrique : étude prospective d'évaluation de la pertinence des prescriptions

Jeanne Ortolò

► **To cite this version:**

Jeanne Ortolò. Antifongiques à usage systémique en oncohématologie pédiatrique : étude prospective d'évaluation de la pertinence des prescriptions. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042619

**HAL Id: hal-04042619**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042619>**

Submitted on 23 Mar 2023

**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.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## 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 bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## 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>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2022

---

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2022, sur un sujet dédié à :

**ANTIFONGIQUES A USAGE SYSTEMIQUE EN  
ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRIQUE –  
ETUDE PROSPECTIVE D’EVALUATION DE LA  
PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Jeanne ORTOLO

née le 13 avril 1995

**Membres du Jury**

Président	Pr Béatrice DEMORE	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Directeur	Dr Sophie HENN-MENETRE	Praticien Hospitalier
Juges	Pr Thierry NOËL	Professeur des Universités
	Dr Cécile POCHON	Maitre de Conférences, Praticien Hospitalier

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2021-2022**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Patrick MENU  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

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

Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	Informatique en Santé (e-santé)
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

**MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE**

Pauline GILSON 82 *Biologie cellulaire oncologique*

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

<sup>H</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## **REMERCIEMENTS**

### ***A ma présidente de jury, Madame Béatrice DEMORE***

*Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy et Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy*

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Pour le chaleureux accueil que vous m'avez fait lors de mon premier jour au CHRU et pour votre accompagnement durant tout le long de mon internat. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

### ***A ma directrice de thèse, Madame Sophie HENN-MENETRE***

*Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy*

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, de m'avoir accompagné et encadré tout au long de ce travail. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce sujet, pour ta disponibilité tout au long de ce travail et pour tous tes précieux conseils. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés autant sur cette thèse, que lors de mon stage en pédiatrie.

### ***A mes juges,***

#### ***Madame Cécile POCHON***

*Maitre de Conférence Universitaire, Médecin, Praticien Hospitalier de pédiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir pris part à ce travail.

Je vous remercie pour votre contribution et votre disponibilité tout au long de cette thèse.

#### ***Monsieur Thierry NOËL***

*Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Bordeaux et Pharmacien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux*

Pour avoir accepté de juger mon travail. Pour vos cours magistraux qui m'ont permis de m'intéresser particulièrement au domaine de l'infectiologie. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

### ***A mes parents***

Pour m'avoir soutenue tout au long de ces études. Que cette thèse puisse vous apporter une grande fierté. Et un merci tout particulier à maman d'avoir fait une dernière relecture.

### ***A tous mes frères et sœurs***

Pour tout votre soutien, mais surtout à nos moments partagés, à nos souvenirs et notre complicité depuis toutes ces années. Et particulièrement à Héloïse, qui a suivi pas à pas toutes les avancées de mes années d'internat et pour tous ces petits week-ends à Paris comme à Nancy.

### ***A mon Alexandre***

Pour ta présence, ton soutien et ton attention au quotidien. Il aura fallu partir loin pour se trouver, comme quoi Nancy était le bon choix. Merci pour tous nos moments et pour tous ceux qu'ils nous restent à vivre.

### ***A Alice***

Pour notre amitié qui date depuis 27 ans et qui ne s'est jamais amenuisée malgré le temps et la distance. Ainsi que pour ton soutien permanent, nos fous rires interminables et toutes nos petites vadrouilles.

### ***A Laurène***

Pour toutes ces années de faculté inoubliables et principalement à ce concours d'internat qui sans toi n'aurait pu être réussi.

**A mes copines du pays basque**, qui même à l'autre bout de la France sont toujours aussi présentes !

**A toi ma Lélé**, pour tous nos moments passés à refaire le monde jusqu'à pas d'heure, pour ton écoute et ta présence constante.

**A toi Maylis « chou »**, pour ces petits dimanches de PACES, pour nos années de joie et de complicité durant toutes nos études.

**A toi ma Fanfan**, pour ta folie, ta joie de vivre constante et pour tous nos délires.

**A toi ma Philoute** pour avoir été la meilleure des colocataires et pour nos petits moments privilégiés devant top chef.

**A mes amies de Nancy : Romane et Adèle**

A vous, mes deux exceptionnelles co-internes des essais cliniques qui m'ont toujours soutenue durant l'internat et tout particulièrement pendant cette thèse. Merci pour toutes ces soirées filles papotages, pour ce superbe voyage en Guadeloupe et pour les années à venir !

**A Marie B et Elise** pour tous nos moments partagés et tous ceux à venir que cela soit autour d'un café, d'un verre, d'un bon restaurant ou d'une course à pied.

**A Axelle** pour ton encadrement sur le stage de pédiatrie et d'avoir égayé mes après-midi rétrocessions.

**A Zahoua, Juliana, Ralitsa, Guillaume, Morgane, Margaux, Matthieu, Valentine, Léa et Aouatif** pour toutes ces soirées qui m'ont permis de souffler durant l'écriture de ma thèse.

**Et à tous mes autres collègues co-internes et FFI** que j'ai rencontrés tout au long de mon internat, je vous remercie pour tous les bons moments passés en services comme en gardes.

Merci à toutes les équipes de médecins, pharmaciens et préparateurs avec qui j'ai pu travailler au cours de mon internat.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Les infections fongiques invasives en oncohématologie pédiatrique</b> .....	<b>2</b>
1. Epidémiologie des infections fongiques invasives .....	2
2. Les facteurs de risques d'infections fongiques invasives.....	3
A. La neutropénie .....	3
B. Les agents immunosuppresseurs .....	3
1) Les chimiothérapies.....	3
2) Corticostéroïdes.....	4
C. La pathologie sous-jacente .....	4
D. Facteur lié à l'hôte : l'âge .....	5
E. Facteur environnemental : hospitalisation en soins intensifs.....	5
3. Infections fongiques invasives .....	5
A. Candidose invasive .....	6
1) Caractéristiques cliniques des candidoses invasives .....	6
2) Caractéristiques biologiques des candidoses invasives.....	6
B. Aspergillose invasive.....	7
1) Caractéristiques cliniques de l'aspergillose invasive .....	8
2) Caractéristiques biologiques de l'aspergillose invasive .....	8
3) Caractéristiques radiologiques de l'aspergillose invasive.....	9
C. Mucormycoses .....	9
1) Caractéristiques cliniques des mucormycoses.....	9
2) Caractéristiques biologiques des mucormycoses.....	10
3) Caractéristiques radiologiques des mucormycoses .....	10
4. Agents antifongiques à disposition .....	11
A. Les Analogues de pyrimidine - La synthèse d'acides nucléiques.....	11
1. Mécanisme d'action des analogues de pyrimidine .....	11
2. Spectre d'activité des analogues de pyrimidine .....	11
3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des analogues de pyrimidine.....	12
4. Effets indésirables et précautions d'emploi des analogues de pyrimidine .....	12
5. Interactions médicamenteuses des analogues de pyrimidine .....	13
B. Les Triazolés - La synthèse des stérols .....	14
1. Mécanisme d'action des triazolés .....	14
2. Spectre d'activité des triazolés.....	14
3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des triazolés (Tableau I).....	14
4. Effets indésirables des triazolés.....	17
5. Interactions médicamenteuses des triazolés.....	19

C.	Les Echinocandines - La paroi cellulaire .....	21
1.	Mécanisme d'action des échinocandines .....	21
2.	Spectre d'activité des échinocandines .....	21
3.	Pharmacocinétique et précautions d'usage des échinocandines .....	22
4.	Effets indésirables des échinocandines .....	22
5.	Interactions médicamenteuses des échinocandines .....	23
D.	Les Polyènes - La membrane plasmique .....	23
1.	Mécanisme d'action des polyènes .....	24
2.	Spectre d'activité des polyènes.....	24
3.	Pharmacocinétique et précautions d'usage des polyènes.....	24
4.	Effets indésirables et précautions d'emploi des polyènes .....	25
5.	Interactions médicamenteuses des polyènes.....	25
E.	Spécialités disponibles et spectres d'action des antifongiques à usage systémique.....	26
5.	Stratégies thérapeutiques et recommandations.....	27
<b>II.</b>	<b>Evaluation des prescriptions d'antifongiques à usage systémique.....</b>	<b>30</b>
1.	Objectifs.....	30
2.	Matériels et méthode .....	30
A.	Matériels.....	30
1.	Lieu d'étude .....	30
2.	Critères d'inclusion des patients .....	30
3.	Médicaments étudiés.....	31
4.	Référentiel thérapeutique.....	31
5.	Elaboration d'une fiche de recueil de données (Annexe 1) .....	31
B.	Méthode .....	33
1.	Nature de l'étude .....	33
2.	Evaluation de la pertinence des prescriptions.....	33
a)	Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique .....	33
b)	Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique .....	35
c)	Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique.....	37
d)	Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique .....	38
3.	Déroulé de l'étude : Recueil de données sur 6 mois → Retour prescripteurs → Recueil de données sur 3 mois.....	39
3.	Résultats.....	40
A.	Fiches synthétiques de recommandation .....	40
1.	Fiche 1 : Recommandations pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie (Figure 2) .....	40

2. Fiche 2 : Recommandations pour le traitement antifongique curatif en pédiatrie (Figure 3).....	41
B. Première phase de l'étude d'analyse des prescriptions d'antifongiques ..	42
1. Population étudiée – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude.....	42
a) Répartition démographique – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	42
b) Contextes pathologiques – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude.....	43
2. Molécules antifongiques analysées – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	44
3. Evaluation de la pertinence – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude.....	46
1) Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	47
a) Traitement de prophylaxie lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	47
b) Traitement curatif – empirique lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	48
c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	49
d) Traitement curatif – documenté lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	49
2) Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	50
a) Traitement de prophylaxie lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	50
b) Traitement curatif – empirique lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	51
c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	51
d) Traitement curatif – documenté lors de la 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	52
3) Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	53
4) Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique – 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude .....	55
5) Conclusion des évaluations de pertinence des prescriptions de la première phase de l'étude .....	57
C. Retour prescripteur et diffusion des fiches de recommandations .....	58
D. Deuxième phase de l'étude d'analyse des prescriptions antifongiques : après la diffusion des fiches de recommandation .....	58
1. Population étudiée – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	58
a) Répartition démographique lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	58
b) Contextes pathologiques lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	59
2. Molécules antifongiques analysées – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	60
3. Evaluation de la pertinence – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	61
1) Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	62
a) Traitement de prophylaxie lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	62
b) Traitement curatif – empirique lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	63
c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	63
d) Traitement curatif – documenté lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	64

2) Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	64
a) Traitement de prophylaxie lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	64
b) Traitement curatif – empirique lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	64
c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	65
d) Traitement curatif - documenté lors de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude.....	65
3) Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	65
4) Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique – 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	65
5) Conclusion des évaluations de pertinence des prescriptions de la 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude .....	66
E) Comparaison des résultats des deux phases de l'étude d'analyse des prescriptions antifongiques .....	67
F) Evaluation de la tolérance des traitements antifongiques .....	68
4. Discussion .....	70
5. Conclusion .....	76
<b>Bibliographie.....</b>	<b>77</b>

## Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
ASAT	Aspartate aminotransférase
Cmin	Concentration minimale
Cmax	Concentration maximale
CMV	Cytomégalovirus
CYP	Cytochrome
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECIL	Conférence européenne sur les infections dans la leucémie
ESCMID	Société Européenne de microbiologie Clinique et des maladies infectieuses
GGT	Gamma-Glutamyltransférase
GM	Galactomannane
GVHD	Graft Versus Host Disease
HLA	Antigène des leucocytes humains
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LBA	Liquide broncho-alvéolaire
LCR	Liquide céphalorachidien
NA	Non Attribuable
NFS	Numération de la Formule Sanguine
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière

SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SNC	Système Nerveux Central
SPILF	Société de Pathologie infectieuse de langue française
SPP.	"Species" ou espèces se référant à un genre
SRLF	Société de Réanimation de langue française
UI	Unité Internationale
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Liste des tableaux

- Tableau I Pharmacocinétique des antifongiques triazolés*
- Tableau II Interactions des antifongiques azolés avec les enzymes de biotransformation de phase I et II ainsi qu'avec les protéines de transport*
- Tableau III Contre-indications médicamenteuses des antifongiques azolés*
- Tableau IV Spécialités et formes pharmaceutiques disponibles des antifongiques à usage systémique*
- Tableau V Spectres d'action des antifongiques à usage systémique*
- Tableau VI AMM pédiatriques des antifongiques systémiques*
- Tableau VII Différents facteurs définissant un patient comme à haut risque de développer une infection fongique pour lequel un traitement de prophylaxie antifongique est recommandé*
- Tableau VIII Eléments diagnostiques des maladies fongiques invasives en oncohématologie pédiatrique*
- Tableau IX Recommandations des stratégies thérapeutiques dans les infections fongiques invasives*
- Tableau X Recommandations des posologies des antifongiques*
- Tableau XI Recommandations de la surveillance thérapeutique des antifongiques azolés*
- Tableau XII Posologies prescrites non pertinentes*
- Tableau XIII Résultats des deux phases de l'étude d'analyse de pertinence de prescription*

## Liste des figures

- Figure 1 Logigramme du choix de la molécule antifongique prophylactique
- Figure 2 Fiche synthétique des recommandations pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie
- Figure 3 Fiche synthétique des recommandations pour le traitement antifongique curatif en pédiatrie
- Figure 4 Répartition des âges et sexes de la population étudiée lors de la première phase de l'étude
- Figure 5 Contextes pathologiques et traitements associés des patients étudiés lors de la première phase de l'étude
- Figure 6 Effectifs des prescriptions analysées selon les molécules antifongiques lors de la première phase de l'étude
- Figure 7 Effectifs des patients analysés selon les molécules antifongiques lors de la première phase de l'étude
- Figure 8 Effectifs des patients traités selon leur nombre d'antifongique reçu lors de la première phase de l'étude
- Figure 9 Répartition des prescriptions selon leur nature de traitement lors de la première phase de l'étude
- Figure 10 Molécules antifongiques dont les posologies prescrites ont été évaluées comme non pertinentes lors de la première phase de l'étude
- Figure 11 Type de non pertinence de la surveillance thérapeutique lors de la première phase de l'étude
- Figure 12 Taux de pertinence des prescriptions d'antifongiques selon plusieurs critères lors de la première phase de l'étude
- Figure 13 Répartition des âges et sexes de la population étudiée lors de la deuxième phase de l'étude
- Figure 14 Contextes pathologiques et traitements associés des patients lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude
- Figure 15 Effectifs des prescriptions analysées selon les molécules antifongiques lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude
- Figure 16 Effectifs des patients analysés selon les molécules antifongiques lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude
- Figure 17 Répartition des prescriptions selon leur nature de traitement lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude
- Figure 18 Taux de pertinence des prescriptions d'antifongiques selon plusieurs critères lors de la deuxième phase de l'étude

## Liste des annexes

*Annexe 1*    *Fiche de recueil de données*

## **INTRODUCTION**

Les infections fongiques invasives représentent des infections graves dont les taux de mortalité peuvent dépasser 50% malgré un traitement bien conduit. Ce sont des maladies opportunistes, affectant les personnes fragiles et notamment celles recevant des traitements immunosuppresseurs telles que les chimiothérapies anticancéreuses ou des transplantations de moelle osseuse. Devant le développement des thérapies immunosuppressives, l'incidence de ces infections fongiques a augmenté ces dernières années conduisant à une utilisation accrue des traitements antifongiques.

Ce traitement, qu'il soit prophylactique ou curatif, repose sur l'utilisation d'agents antifongiques regroupés en 4 familles ayant des spectres d'action et des paramètres pharmacocinétiques variés.

D'autre part, les prescriptions de médicaments antifongiques dans la population pédiatrique peuvent s'avérer particulièrement difficiles devant la difficulté de poser un diagnostic (présentation clinique non spécifique, moindre performance des tests diagnostiques), une pharmacocinétique variable et un manque d'essais cliniques réalisés chez les enfants.

Devant la gravité de ces infections et les croissantes résistances des champignons aux agents antifongiques disponibles sur le marché, il est primordial de renforcer le bon usage de ces antifongiques.

L'objectif de notre étude est de réaliser une évaluation de pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique au sein du service d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy selon différents critères : l'indication, le choix de la molécule, les posologies et le suivi thérapeutique.

Dans une première partie, nous ferons un rappel général sur les infections fongiques en oncohématologie pédiatrique et sur les différents agents antifongiques à disposition. La deuxième partie présentera notre étude prospective d'évaluation de pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique réalisée au sein du service d'oncohématologie pédiatrique.

# I. Les infections fongiques invasives en oncohématologie pédiatrique

## 1. Epidémiologie des infections fongiques invasives

Les infections fongiques invasives sont des maladies affectant les patients immunodéprimés ; elles ne cessent d'augmenter depuis plusieurs années en termes de fréquence et de gravité. <sup>1</sup> En oncohématologie, de nombreux traitements tels que les chimiothérapies agressives et les transplantations de cellules souches contribuent à cet accroissement de patients vulnérables et ainsi à la recrudescence des maladies fongiques invasives. <sup>2</sup>

Afin d'orienter les thérapeutiques préventives comme curatives, il est intéressant de connaître la distribution des espèces fongiques retrouvées dans chaque population à risque.

Chez les patients pédiatriques, le *Candida spp.* est la principale cause d'infection fongique invasive et constitue le 4<sup>ème</sup> agent pathogène le plus couramment isolé dans les infections nosocomiales en Europe comme aux Etats-Unis.<sup>3</sup> En ce qui concerne les moisissures, il s'agit de l'*Aspergillus spp.* et des organismes de la famille des mucorales, les plus couramment détectées.

Plus précisément, pour les patients pédiatriques atteints de cancer, le *Candida spp.* et l'*Aspergillus spp.* constituent les deux agents pathogènes prédominants à l'origine des infections fongiques invasives, à savoir la candidose invasive et l'aspergillose invasive. Cependant, récemment, un déplacement de ces infections vers d'autres moisissures non Aspergillaires a été observé vers des infections à Mucorales, *Fusarium* ou *Scedosporium*. <sup>4</sup>

Parmi les espèces majoritairement isolées, sont retrouvées le *Candida albicans* dans les candidoses invasives et l'*Aspergillus fumigatus* dans l'aspergillose invasive. En revanche, d'autres espèces sont en hausse ces dernières années et ne sont donc pas à exclure *de facto* ; il s'agit des *Candida non albicans* tels que le *parapsilosis* ou le *tropicalis* pour les candidoses invasives <sup>5 6</sup> et des *Aspergillus falvus* et *terreus* pour l'aspergillose invasive. <sup>7</sup>

La connaissance de cette répartition des espèces au sein des patients en oncohématologie pédiatrique permet d'orienter au mieux les thérapies antifongiques, notamment en termes de choix des molécules. En ce qui concerne les populations cibles à traiter, un autre élément est requis ; il s'agit de la définition des facteurs de risque de contracter une infection fongique invasive.

## 2. Les facteurs de risques d'infections fongiques invasives

Les infections fongiques invasives, touchant principalement les patients immunodéprimés, constituent de graves infections engageant le pronostic vital.

Au vu de la sévérité de ces infections, il convient d'identifier les patients les plus à risque d'en développer afin de les surveiller de manière accrue et d'instaurer potentiellement un traitement de prophylaxie.

Ces principaux facteurs de risque d'infection fongique invasive chez les patients pédiatriques atteints de cancer ou ayant subi une greffe de moelle osseuse sont similaires à ceux des adultes.<sup>8</sup> En effet, on retrouve la neutropénie, les agents immunosuppresseurs, le diagnostic sous-jacent, les facteurs liés à l'hôte et les facteurs environnementaux.

### A. La neutropénie

Les neutrophiles ou polynucléaires neutrophiles (PNN) constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les agents infectieux. Ainsi plus ce taux est faible et plus notre corps n'est plus à même de combattre les attaques extérieures.

Un taux de PNN inférieur à 0.5 G/L ou une numération absolue de neutrophiles inférieure à 100 cellules/ $\mu$ L définit le seuil à partir duquel la neutropénie est considérée comme facteur de risque.<sup>9</sup>

De même, la durée de cette neutropénie peut être considérée comme facteur de risque lorsqu'elle est supérieure à 28 jours.<sup>10</sup>

### B. Les agents immunosuppresseurs

#### 1) *Les chimiothérapies*

Les chimiothérapies constituent un double facteur de risque pour les infections fongiques. En effet, elles induisent une neutropénie profonde privilégiant les infections opportunistes mais également, de par leurs toxicités, elles peuvent altérer les

muqueuses et ainsi faciliter la colonisation et l'invasion par certains champignons tels que les *Candida* au niveau de la muqueuse digestive dont ils sont saprophytes.<sup>11</sup>

A l'échelon de ces chimiothérapies, certaines ont été évaluées comme plus à risque ; c'est le cas des chimiothérapies d'induction pour la LAM (leucémie aiguë myéloïde)<sup>12</sup><sup>13</sup> et le traitement de conditionnement chez le receveur de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.<sup>14</sup>

## 2) Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont couramment utilisés dans les protocoles de chimiothérapies et plus largement en hématologie. Un traitement à de fortes doses (glucocorticoïdes  $\geq 2$  mg/kg/j ou en équivalent prednisone pendant 10 jours ou plus) induit une diminution de la réponse immunitaire du patient et *a fortiori* de ses défenses ce qui favorise la survenue d'infections opportunistes et notamment d'infections fongiques invasives.<sup>15</sup>

## C. La pathologie sous-jacente

Toutes les pathologies chroniques induisant une immunodépression ou un terrain favorable au développement d'infection fongique peuvent être considérées comme un facteur de risque. Ainsi on en dénombre de nombreuses telles que le diabète, les pathologies pulmonaires chroniques, les transplantations d'organes, l'infection au VIH, les hémopathies malignes et les déficits immunitaires.

Parmi toutes ces pathologies, les hémopathies malignes en constituent les plus à risque et notamment la leucémie aiguë myéloïde et la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec un risque plus élevé pour la LAM.<sup>16</sup> Les rechutes de leucémie sont également à considérer comme des pathologies à haut risque d'infection fongique invasive.<sup>9</sup>

Un traitement de ces hémopathies malignes est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce traitement constitue un facteur de risque majeur et particulièrement lors de la période d'aplasie, marquée par une neutropénie profonde et prolongée, et lors d'une réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction ou Graft Versus Host Disease (GVHD) est une complication majeure observée au décours des greffes de moelle osseuse et résulte de l'attaque du receveur par les lymphocytes du donneur. Elle existe sous 2 formes : la forme aiguë et chronique et toutes deux sont associées à un risque accru de développer une infection fongique invasive (grade II et

plus).<sup>17</sup> L'ECIL 8 a défini parmi ces patients allogreffés ceux à considérer comme à haut risque avant et après la prise de greffe.<sup>18</sup>

Parmi les receveurs, on distingue certaines indications à une allogreffe comme plus à risque d'acquisition d'une infection fongique. C'est le cas de l'anémie aplasique sévère et de l'anémie de Fanconi.<sup>10</sup>

#### D. Facteur lié à l'hôte : l'âge

Les populations d'âges extrêmes incluant les nouveau-nés et les personnes âgées ont toujours été considérées comme population plus à risque de contracter une infection fongique. Une potentielle transmission de la mère à l'enfant, une dénutrition, une altération du système immunitaire ou encore une polymédication peuvent en être la cause.

Au sein de la population pédiatrique, il a été démontré que l'âge plus élevé des patients augmentait le risque d'infection fongique. En effet ce facteur a été identifié à la fois sur des patients receveurs de greffe allogénique mais également chez des patients atteints de cancer. Dans chaque étude, le groupe d'âge le plus élevé constituait le risque le plus accru d'infection fongique invasive, les groupes d'âge étant généralement divisés à l'âge de 10 ans.<sup>9 19 20</sup>

#### E. Facteur environnemental : hospitalisation en soins intensifs

Les patients hospitalisés en secteur de soins intensifs nécessitent généralement des actes invasifs tels que la mise en place de cathéters veineux, de nutrition parentérale, de circulation extracorporelle... Or tous ces actes peuvent altérer les muqueuses et casser la barrière cutanée favorisant la colonisation d'espèces fongiques et notamment des *Candida*. Ainsi la présence de patients dans ces services a été associée à une augmentation du risque d'infection fongique invasive.<sup>21</sup>

### 3. Infections fongiques invasives

Les infections fongiques invasives représentent les infections causées par des champignons ou « fungi » se disséminant dans des organes profonds. Ces pathologies surviennent volontiers chez les patients immunodéprimés ; les plus fréquemment observées sont la candidose invasive, l'aspergillose invasive et les mucormycoses.

Bien que ces infections fongiques invasives soient retrouvées à la fois chez les adultes et chez les enfants, des particularités propres à la population pédiatrique en ce qui concerne les outils diagnostiques et/ou cliniques sont à connaître. <sup>22</sup>

## A. Candidose invasive

La candidose invasive représente la première cause d'infection fongique chez les patients pédiatriques hospitalisés dont les patients d'oncohématologie. Elle correspond à la présence dans le sang d'une quantité significative de levures *Candida spp.* et cette contamination peut provenir soit d'une origine endogène, ce champignon faisant partie de la flore commensale de la cavité buccale et de l'ensemble du tube digestif, soit d'une origine exogène notamment par la peau par rupture de la barrière physiologique. <sup>23</sup>

### 1) *Caractéristiques cliniques des candidoses invasives*

Une simple fièvre résistante aux antibiotiques chez des patients fragiles doit faire suspecter une candidose invasive puisque cette dernière ne présente pas de tableau clinique évocateur.

En revanche, si une dissémination de la levure a été effective à d'autres organes, de nombreuses manifestations cliniques peuvent survenir. C'est le cas des endophtalmies <sup>24</sup>, endocardites, spondylodiscites, atteintes rénales et hépatospléniques.

### 2) *Caractéristiques biologiques des candidoses invasives*

Les hémocultures constituent le diagnostic de référence des candidoses invasives ; en effet, un seul flacon revenant positif permet de poser son diagnostic.

Malheureusement, les recommandations de prélèvement préconisent de réaliser 3 hémocultures en une seule séance par ponction veineuse à partir de sites différents dans un délai de 30 minutes, ce qui représente un réel défi dans la population pédiatrique. D'autre part, le délai de pousse d'une hémoculture étant supérieur à 24h, le diagnostic d'une telle infection par hémoculture reste peu sensible et retardé. <sup>25</sup>

Ainsi le recours à d'autres techniques de diagnostic telle que la détection de biomarqueurs semble être une alternative. Chez l'adulte, cette détection constitue des

critères mycologiques de la candidose invasive et on distingue notamment la détection :

- ⇒ Du  $\beta$  (1-3) D glucane : composant majeur de la paroi fongique d'un grand nombre d'espèces dont les *Candida* et sa détection à un seuil > 80 pg/mL est un argument diagnostique d'une probable candidose invasive.
- ⇒ Du mannane : antigène circulant majeur pendant l'infection à *Candida*.<sup>26</sup>
- ⇒ De l'anticorps anti-mannane.
- ⇒ De l'ADN fongique (T2Candida) : via un test de diagnostic moléculaire basé sur la détection d'ADN fongique par résonance magnétique permettant de détecter 3 groupes d'espèces : *albicans/tropicalis*, *parapsilosis*, *krusei/glabrata*.<sup>27</sup>

En revanche, dans la population pédiatrique, aucune recommandation ni de définition de valeur seuil n'ont été établies pour ces biomarqueurs permettant d'associer ces méthodes au diagnostic. Ainsi plusieurs études pédiatriques<sup>28 29</sup> s'attèlent à prouver l'efficacité de ces biomarqueurs. C'est le cas par exemple d'une étude multicentrique prospective basée sur 500 patients pédiatriques présentant un risque élevé de développer une candidose invasive pour lesquels quatre tests moléculaires de détection de *Candida* (ADN, mannane Ag et Mannane Ac, B13 glucane) ont été réalisés. Cette étude conclut que la détection de l'ADN *Candida* seule ou en association avec celle de l'antigène mannane de *Candida* constitue une technique de détection rapide fiable des espèces de *Candida* chez les enfants présentant un risque de candidose invasive.<sup>29</sup>

## B. Aspergillose invasive

L'aspergillose est la première cause de morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés et particulièrement chez les patients d'hématologie pour lesquels des chimiothérapies myélosuppressives et des transplantations de moelle allogénique sont effectuées.<sup>30 31</sup>

Les germes en cause appartiennent à la famille des champignons filamenteux, au genre *Aspergillus* et les espèces majoritairement isolées dans les pathologies humaines sont *Aspergillus fumigatus* (>80%), *flavus*, *terreus* et *niger*.

Ces agents infectieux sont retrouvés de manière ubiquitaire dans la nature, et la voie aérienne par inhalation de spores aspergillaires constitue leur principale voie de contamination.

Le diagnostic de cette mycose invasive représente un réel défi de par son urgence thérapeutique et repose sur des données cliniques, microbiologiques et radiologiques.

### 1) *Caractéristiques cliniques de l'aspergillose invasive*

L'atteinte pulmonaire constitue la forme prédominante pour cette maladie et se manifeste par un tableau de pneumopathie fébrile aspécifique associant toux, dyspnée, et une fièvre résistante aux antibiotiques. La présence de douleurs thoraciques et d'hémoptysies est également rapportée.<sup>32</sup>

D'autres portes d'entrée pour cette maladie sont également possibles telles que la voie digestive ou bien la voie cutanée et implique des manifestations cliniques différentes. La voie cutanée est plus fréquente chez les enfants que chez les adultes.<sup>30</sup>

### 2) *Caractéristiques biologiques de l'aspergillose invasive*

Les caractéristiques microscopiques (examen direct, anatomopathologie) et macroscopiques (culture) de ces champignons peuvent permettre une identification des agents infectieux à l'origine de l'aspergillose (filaments clairs, septés avec des ramifications à angle aigu 45°C) mais de par leur faible sensibilité, leur valeur diagnostique n'est pas optimale.<sup>33</sup>

Ainsi, le diagnostic biologique se base essentiellement sur des tests immunologiques. L'antigène galactomannane est un polysaccharide libéré par les champignons du genre *Aspergillus* lors de leur croissance. Sa détection dans le sérum à des densités optiques  $\geq 0,5$  permet de participer au diagnostic de l'aspergillose chez l'adulte comme chez l'enfant. Une vigilance est cependant requise quant aux nombreuses causes potentielles de faux positifs telles que la piperacilline/tazobactam, les immunoglobulines, et l'alimentation.<sup>34</sup>

Le dosage de cet antigène dans le LBA est également possible, bien que difficile à réaliser chez certains enfants, et son seuil de densité optique est fixé à 1.<sup>35 8</sup>

Le  $\beta$  (1-3) D glucane est un composant majeur de la paroi fongique d'un grand nombre d'espèces et n'est donc pas spécifique des *Aspergillus* mais sa détection chez l'adulte reste un outil biologique aidant au diagnostic de l'aspergillose.<sup>36</sup> Cependant, pour la

population pédiatrique, ce test de diagnostic n'est pas recommandé devant un nombre trop faible d'études et un seuil de positivité inconnu.<sup>37</sup>

Enfin la détection par PCR de l'ADN des espèces *Aspergillus* dans le plasma, le sérum ou le sang total permet un diagnostic spécifique et rapide se basant sur une méthode standardisée.<sup>38</sup>

### 3) *Caractéristiques radiologiques de l'aspergillose invasive*

Le scanner thoracique est un des éléments majeurs du diagnostic de l'aspergillose invasive.

Chez l'adulte, deux signes radiologiques sont caractéristiques mais non spécifiques : le signe du halo (précoce) correspondant aux zones hémorragiques et le signe du croissant (tardif) représentant la détersion des lésions. Ces signes sont malheureusement moins fréquemment observés dans la population pédiatrique et notamment le signe du croissant chez les jeunes enfants.<sup>39</sup>

Un scanner est tout de même recommandé chez les patients pédiatriques, à la recherche d'infiltrats pulmonaires pouvant être indicatifs d'une mycose pulmonaire invasive.<sup>40</sup>

## C. Mucormycoses

Les mucormycoses représentent la troisième cause d'infections fongiques chez les patients d'oncohématologie et sont des infections de très mauvais pronostic.<sup>41</sup>

Les champignons à l'origine de ces infections appartiennent à l'ordre des mucorales et sont caractérisés par des filaments mycéliens hyalins. *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.* et *Cunninghamella spp.* représentent la majorité des espèces mucorales rencontrées dans les pathologies humaines et sont retrouvées dans l'environnement sur les sols et les débris organiques.

La contamination peut s'effectuer par différentes voies d'entrée (pulmonaire, cutanée, digestive) ce qui induit des situations cliniques variées.

### 1) *Caractéristiques cliniques des mucormycoses*

Les différentes voies de dissémination de la maladie ainsi que les facteurs de risque sous-jacents des patients conditionnent les manifestations cliniques de cette infection.<sup>42</sup>

En effet, chez les patients immunocompétents, les mucormycoses cutanées et des tissus mous représentent les situations cliniques les plus courantes tandis que chez les immunodéprimés et notamment chez les patients atteints d'hémopathie maligne<sup>43</sup>, il s'agit des formes pulmonaires majoritairement retrouvées.

Ces mucormycoses pulmonaires se manifestent par une fièvre associée à une toux et une hémoptysie. Ils sont les signes d'une nécrose pulmonaire qui progressivement se dissémine aux tissus environnants par contiguïté.

D'autres formes telles que les rhino-orbitaires et cérébrales (fréquentes chez les diabétiques) et les gastro-intestinales (fréquentes en néonatalogie) sont également possibles.<sup>44</sup>

### *2) Caractéristiques biologiques des mucormycoses*

Les arguments microbiologiques constituent la base du diagnostic des mucormycoses. La morphologie de ces champignons caractérisée par des hyphes larges, hyalins, hyptoseptés, rubanisés et souvent ramifiés à angle droit permet de diagnostiquer ces infections notamment lors d'examens histopathologiques.

Les techniques de détection moléculaire, présentant une meilleure sensibilité par rapport aux cultures, sont des éléments diagnostiques de plus en plus répandus en routine. Elles ciblent l'ADN ribosomique 18S, 28S et la région ITS (Internal Transcribed Spacer).<sup>42</sup>

### *3) Caractéristiques radiologiques des mucormycoses*

Pour les mucormycoses pulmonaires, plusieurs signes d'imagerie peuvent constituer des éléments clés du diagnostic.

Tout d'abord, avec le scanner, le signe du halo et le signe du halo inversé peuvent être présents (zones d'opacité en verre dépoli entouré d'un infiltrat nodulaire ou anneau de consolidation).

A l'IRM, la présence de nodules pulmonaires avec des hypodensités permet de détecter les zones de nécrose.

Enfin, des signes d'occlusion vasculaire peuvent être observés à l'angiographie.<sup>42</sup>

## 4. Agents antifongiques à disposition

Il existe un arsenal restreint d'agents antifongiques. En effet, les champignons étant des organismes eucaryotes tout comme les êtres humains, il est difficile de développer des molécules capables de nuire à ces organismes tout en étant non toxique pour l'homme.

A ce jour, il existe 4 grandes familles d'antifongiques à usage systémique, classées selon leurs cibles thérapeutiques :

- Les analogues de pyrimidine : famille d'antifongique s'attaquant à la synthèse des acides nucléiques
- Les triazolés : agents fongiques intervenant dans la synthèse des stéroïdes
- Les échinocandines : antifongiques touchant la paroi cellulaire
- Les polyènes : famille ayant pour cible la membrane cellulaire

Pour chacune de ces familles, on dénombre différentes molécules ayant des propriétés pharmacocinétiques, spectres d'action et effets indésirables variés. La connaissance de ces différents critères permet de réaliser la prescription adéquate d'antifongique, à savoir un antifongique actif contre le germe pathogène, à une posologie correcte et selon les bonnes recommandations de précautions d'emploi et de suivi de thérapeutique.

### A. Les Analogues de pyrimidine - La synthèse d'acides nucléiques

#### 1. Mécanisme d'action des analogues de pyrimidine

La Flucytosine (5-FC) ou 5-fluorocytosine est l'unique molécule représentant la famille des analogues de pyrimidine. Il s'agit d'une prodrogue qui pénètre dans le champignon grâce à un transporteur spécifique uniquement présent chez les bactéries et les champignons (cytosine perméase). Par la suite, en tant qu'analogue pyrimidine (cytosine fluoré) cette molécule sera convertie en 5 fluoruracile (5-FU), métabolite qui inhibera la réplication de l'ADN et la traduction de l'ARNm.<sup>45</sup>

#### 2. Spectre d'activité des analogues de pyrimidine

La flucytosine est une des molécules antifongiques ayant le spectre le plus étroit. En effet, elle est active uniquement contre les *Candida spp.* et les *Cryptococcus spp.*<sup>46</sup>

De plus, de nombreux cas de résistances secondaires ont été constatés après un traitement par Flucytosine ce qui contre indique une utilisation en monothérapie de cette molécule.<sup>47</sup> Elle est maintenant recommandée en association avec des azolés ou l'amphotéricine B liposomale. L'association avec cette dernière est d'autant plus intéressante qu'elle présente une synergie d'action avec la flucytosine expliquée par la facilitation de pénétration du 5-FC à l'intérieur des cellules avec les effets de perméabilisation membranaire de l'Amphotéricine B.<sup>45</sup>

### 3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des analogues de pyrimidine

La Flucytosine peut s'administrer par voie orale comme par voie intraveineuse et possède une biodisponibilité de 90%. Son pic de concentration plasmatique est atteint entre 2 et 6 heures ce qui implique une recommandation de dosage de la molécule 2 heures après son administration avec pour objectif des concentrations comprises entre 30 et 80 µg/mL.

La dose quotidienne est fractionnée en 4 prises et l'absorption de la molécule n'est pas influencée par la prise des repas.

Il s'agit d'une molécule ayant une faible liaison aux protéines (4%) et qui possède une bonne diffusion tissulaire notamment au niveau du LCR, où l'on retrouve des concentrations atteignant jusqu'à 75%, et au niveau urinaire.

En effet, elle s'élimine de manière non métabolisée par filtration glomérulaire avec une demi-vie d'environ 3 à 6 heures.<sup>48</sup>

Chez les insuffisants rénaux, une adaptation des posologies est nécessaire, en revanche, cette molécule est dialysable et un renouvellement de la dose est à effectuer après chaque épuration.<sup>49</sup>

### 4. Effets indésirables et précautions d'emploi des analogues de pyrimidine

Les effets indésirables retrouvés avec cette molécule sont dose-dépendants et peuvent donc être diminués voire évités avec un suivi thérapeutique adéquat et/ou une adaptation posologique.

Trois grands types d'effets indésirables sont rapportés avec ce traitement : les effets gastro-intestinaux, les affections hématologiques et hépatobiliaires.

Les effets gastro-intestinaux se déclarent chez 6% des patients, et majoritairement sous la forme de nausées, diarrhées et vomissements. Les cas d'entérocolite

ulcéronecrosante pouvant aller jusqu'à la perforation sont rares mais à ne pas exclure.<sup>50</sup>

L'hépatotoxicité, décrite chez 41% des patients, se manifeste par une élévation des transaminases et phosphatases alcalines mais est réversible à l'arrêt du traitement.<sup>51</sup>

La toxicité médullaire constitue l'effet majeur déclaré de cette molécule et se présente sous la forme de leucopénie, agranulocytose ou encore pancytopénie pouvant être irréversibles.

#### 5. Interactions médicamenteuses des analogues de pyrimidine

Plusieurs médicaments sont susceptibles d'interagir avec la Flucytosine et notamment d'engendrer une augmentation de sa toxicité, soit par addition d'effet toxique soit par défaut d'élimination de la molécule toxique.

Les médicaments présentant une toxicité médullaire intrinsèque interagissent de fait avec la Flucytosine en majorant par chevauchement d'effet, la toxicité. Ils sont donc à associer avec prudence ; c'est le cas de la Zidovudine, du Ganciclovir et Valganciclovir, des cytotoxiques et des immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus).<sup>52</sup>

Enfin, l'élimination de cet antifongique peut également être altérée et engendrer une augmentation de la demi-vie du médicament et des potentiels effets toxiques de la molécule. Cette diminution de l'élimination peut s'effectuer selon deux mécanismes :

- Par modification de la fonction rénale, voie exclusive d'élimination du médicament. C'est le cas des médicaments néphrotoxiques susceptibles de modifier la fonction rénale tel que l'Amphotéricine B. Une surveillance accrue, est à prévoir dans ces situations.
- Par altération du métabolisme et notamment par inhibition de la Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé de l'élimination du métabolite 5-fluorouracile. Cette inhibition d'enzyme est effectuée par des antiviraux anti-herpétiques tels que la brivudine, la sorivudine et leurs analogues ou bien l'uracile ; ce qui leur confèrent une contre-indication en association avec la Flucytosine.<sup>53</sup>

## B. Les Triazolés - La synthèse des stérols

Les azolés constituent la plus grande et la plus utilisée des familles d'antifongiques. En effet, des années 1980 aux années 2000, plusieurs molécules de cette classe ont été mises sur le marché en commençant par le Fluconazole puis l'Itraconazole, le Voriconazole, le Posaconazole et enfin l'Isavuconazole.

### 1. Mécanisme d'action des triazolés

Leur action repose sur l'inhibition de la 14  $\alpha$  – déméthylase, enzyme intervenant dans la biosynthèse de l'ergostérol (constituant lipidique majeur de la membrane cellulaire). Cette inhibition entraîne une déplétion de l'ergostérol et une accumulation de précurseurs de stérols méthylés toxiques pour la cellule. <sup>45</sup>

### 2. Spectre d'activité des triazolés

Le fluconazole est l'antifongique azolé le plus restrictif au niveau de son spectre d'activité. En effet, il est inactif contre les champignons filamenteux et les mucorales ; au niveau des levures, il est résistant au *Candida krusei* et comporte une sensibilité diminuée pour *Candida glabrata* et *tropicalis*. Ainsi son activité est restreinte à certains *Candida spp.* et aux *Cryptococcus spp.*

Les spectres d'activité des molécules itraconazole et voriconazole sont nettement plus larges que celui du Fluconazole. Ils sont à la fois actifs contre les levures, notamment *Candida spp.* et *Cryptococcus spp.*, et également contre les filamenteux tels que *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* et *Scedosporium spp.* Une résistance est retrouvée uniquement contre les mucorales (*Rhizopus spp.* ; *Mucor spp.* et *Lichtheimia spp.*).<sup>54</sup>

Les antifongiques posaconazole et isavuconazole, les plus récents sur le marché, possèdent les spectres d'activité les plus intéressants. Ils sont actifs à la fois contre les pathogènes des familles des levures (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*) et des filamenteux (*Aspergillus spp.*) mais également contre la famille des mucorales. Une activité un peu moindre pour *Fusarium spp.* et *Scedosporium* est rapportée.<sup>55</sup>

### 3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des triazolés (Tableau I)

Le fluconazole est une molécule possédant une excellente biodisponibilité ce qui lui confère une propriété d'interchangeabilité des formulations et la nourriture n'influence pas son absorption. Pour ce qui est de la distribution, elle est qualifiée de bonne car la

molécule diffuse à la fois dans de nombreux fluides corporels tels que le LCR (concentration jusqu'à 80%), la salive et les urines et dans les tissus corporels tels que la peau, les poumons, l'intestin et le rein. L'élimination est principalement rénale sous la forme de fluconazole inchangé (80%) ce qui implique une adaptation posologique dans le cas d'insuffisance rénale (à partir d'un DFG < 50mL/min) et sa demi-vie, d'environ 30 heures, permet une prise unique quotidienne.<sup>56</sup>

L'itraconazole est commercialisé sous deux formes pharmaceutiques : la suspension buvable et les gélules. Ces formes impliquent des propriétés pharmacocinétiques différentes et notamment au niveau de l'absorption. En effet, la biodisponibilité de la forme buvable (55%) est nettement plus élevée que celle en gélule (25%) et la nourriture influence l'absorption mais de manière contraire ; elle augmente l'absorption pour les gélules mais la diminue pour la forme buvable. Il est donc recommandé une administration à jeun de la molécule et un switch des formes pharmaceutiques est à réaliser avec vigilance puisque les posologies diffèrent de l'une à l'autre. Une large diffusion tissulaire de la molécule permet un élargissement des indications ; en revanche, la diffusion au niveau du LCR n'est pas optimale. Les différents métabolites créés après métabolisation par le CYP3A4 sont éliminés mais de manière non linéaire dans l'urine (35%) et les fèces (54%). La demi-vie varie de 16 à 28 heures après administration unique et de 34 à 42 heures après administrations répétées ainsi, il faut attendre 7 à 14 jours pour obtenir des concentrations indétectables.<sup>57</sup>

Le voriconazole existe sous trois formulations différentes : deux orales avec la suspension buvable et les comprimés et la forme poudre pour solution pour perfusion. Les deux formulations orales possèdent la même biodisponibilité (96%) ce qui permet une alternance des galéniques sans souci. Pour chacune des formulations, il est recommandé d'espacer les prises des repas (minimum 1h avant et 2h après) puisque la prise de nourriture diminue l'absorption de la molécule. L'antifongique se diffuse de manière importante au niveau des tissus, et des concentrations élevées ont été retrouvées notamment au niveau du LCR et des yeux<sup>58</sup> ; en revanche de plus faibles concentrations sont retrouvées au niveau de la vessie et de l'urine. Tout comme l'itraconazole, le voriconazole subit une métabolisation, et l'élimination est non linéaire en raison de la saturation de son métabolisme hépatique, médié principalement par le CYP2C19. L'élimination de la molécule s'effectue au niveau hépatique par métabolisation et la demi-vie par voie orale est estimée à 6h. Moins de 2% de la

molécule sous forme inchangée est retrouvée dans les urines. Une adaptation des posologies n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale exceptée pour la forme IV puisque dans cette formulation, des cyclodextrines sont présentes en tant qu'excipients et une accumulation de ces molécules peut engendrer une toxicité.<sup>59,60</sup>

Le posaconazole est une molécule de plus en plus utilisée et est commercialisée sous trois formes : la suspension buvable, les comprimés gastro-résistants et la forme solution à diluer pour perfusion. A *contrario* du voriconazole, les deux formes orales ne sont pas interchangeables. En effet, la biodisponibilité des comprimés est d'environ 54% tandis que celle de la suspension buvable est plus variable. L'absorption de cette dernière est également plus sujette à varier avec le bol alimentaire et notamment à augmenter avec un repas riche en graisse.<sup>61</sup> La pénétration tissulaire de la molécule est large et comprend notamment les reins, le foie, le cœur et les poumons ; et est cependant moins présente au niveau du LCR et des yeux. Cette molécule diffère également des molécules de sa famille au niveau de son métabolisme. En effet, cet antifongique ne subit pas une métabolisation médiée par les cytochromes mais par les enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférase. L'élimination se fait majoritairement par les fèces (77%) dont 66% correspondant à la molécule mère, avec une longue demi-vie, estimée à 29h en moyenne.<sup>62 63</sup>

Le sulfate d'isavuconazonium constitue la prodrogue de l'isavuconazole, soluble dans l'eau et est conditionné soit en gélule soit en poudre pour solution à diluer pour perfusion, deux formes qui sont interchangeables. Son absorption est rapide (biodisponibilité 98%) et n'est pas influencée par l'alimentation. Il s'agit d'une molécule se distribuant largement dans les tissus et permettant une bonne diffusion notamment dans le LCR et les yeux. Son métabolisme est effectué à la fois par les CYP3A4/A5 mais également, comme le posaconazole, par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase. Son excrétion s'effectue par les fèces (46,1%) et par les urines (45,5%).<sup>64</sup>

Le *tableau 1* résume différents facteurs pharmacocinétiques des antifongiques appartenant à la famille des triazolés ainsi que les adaptations posologiques de ces molécules à réaliser selon les défaillances du rein et du foie.

**Tableau I : Pharmacocinétique des antifongiques triazolés**

	Absorption		Distribution	Métabolisation		Elimination et Demi-vie moyenne	Adaptation posologique ?
	F	Nourri - ture		Métabolisme	CYP inhibé		
<b>Fluconazole</b>	90%	NON	Liaison protéines 10-12%	Peu métabolisé : 10%	2C19, 2C8, 3A4	80% rénal inchangée T1/2 = 30h	REIN A partir d'un DFG < 50mL/min
<b>Itraconazole</b>	55% B 25% G	OUI ↑ G ↓ B	>99%	Hépatique : métabolite actif, l'hydroxy- itraconazole	3A4	<1% rénal T1/2 = 17h si unique et 34 à 42h si plusieurs doses	FOIE
<b>Voriconazole</b>	96%	OUI ↓	58%	Hépatique par CYP P2C19, 2C8, 3A4	2C19, 2C9 3A4	<2% rénal T1/2 = 6h-9h	FOIE REIN si IV
<b>Posaconazole</b>	54%	OUI ↑ B	>98%	Hépatique par glucuronidation	3A4	14% rénal T1/2 = 35h	NON
<b>Isavuconazole</b>	98%	NON	>99%	Hépatique par CYP P3A4 et PGP	3A4/5	<1% rénal T1/2 = 35h	NON

F : Biodisponibilité - CYP : Cytochrome - B : buvable - G : gélule – T1/2 : Demi-vie

Pour tous ces antifongiques azolés, une dose de charge en vue d'obtenir rapidement une concentration efficace du principe actif dans l'organisme est recommandée. Afin d'effectuer un suivi pharmacologique et de vérifier l'efficacité (Cmin) et la toxicité (Cmax) du traitement, un dosage des concentrations plasmatiques résiduelles est à effectuer pour le voriconazole, le posaconazole et l'itraconazole.

#### 4. Effets indésirables des triazolés

Tous les antifongiques triazolés interagissent avec le système enzymatique CYP450 et la majorité sont métabolisés par le foie. Cette pharmacocinétique confère aux azolés une hépatotoxicité se déclarant par des lésions cholestatiques et hépatocellulaires et dans de rares cas par des hépatites fulminantes avec nécrose hépatique.<sup>65</sup>

Les lésions hépatocellulaires, constituant la majorité de cette hépatotoxicité, se matérialisent notamment par une élévation des tests de la fonction hépatique à savoir une augmentation des ALAT, ASAT, bilirubine, phosphatases alcalines et GGT.

Ces effets hépatiques rapportés, ne semblent pas être liés à la durée du traitement et dans la plupart des cas, l'interruption de l'antifongique donne lieu à une normalisation des enzymes hépatiques et une résolution de la symptomatologie. <sup>51</sup>

Parmi cette classe d'antifongiques, le voriconazole semble être celui présentant le plus haut risque d'atteinte hépatique et le fluconazole comme celui ayant le meilleur profil de sécurité hépatique. <sup>66</sup>

Au vu de cette hépatotoxicité, une surveillance accrue des enzymes hépatiques est primordiale lors de traitement par ces molécules et est à réaliser au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement pour le voriconazole.

Le deuxième effet indésirable commun à tous ces azolés est les affections de la peau. Ces réactions cutanées se présentent sous la forme de rash, prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse, dermatite exfoliative et hypersudation ; et sont transitoires. Le voriconazole, possède en revanche une toxicité cutanée de gravité nettement plus élevée. En effet, cet antifongique possède une photosensibilité et peut être à l'origine de cancers épidermoïdes. <sup>67</sup> Cet effet, nécessite une protection solaire stricte chez tous les patients présentant un traitement à long terme de voriconazole ainsi qu'un suivi dermatologique. <sup>68 69</sup>

Les effets digestifs et gastro-intestinaux peuvent être retrouvés avec tous les antifongiques azolés mais sont particulièrement présents avec le posaconazole (diarrhées) et l'itraconazole (nausées, douleurs abdominales).

Avec tous les antifongiques azolés, on observe également une potentielle prolongation du QT à l'exception de l'isavuconazole qui le diminue.

Plus spécifiquement, avec le voriconazole, des troubles de la vision sont décrits comprenant une dyschromatopsie, une vision floue et une photophobie. Ces troubles affectent 30 à 40 % des patients traités et sont généralement transitoires. Des troubles psychiatriques ont aussi été observés avec cette molécule tels que des hallucinations ou confusion. <sup>70 69</sup>

A l'évidence, d'autres effets indésirables peuvent survenir au décours d'un traitement par antifongique azolé mais sont mineurs. On retrouve notamment des céphalées, vertiges et hypokaliémie avec le posaconazole et l'itraconazole, une neutropénie et une xérostomie avec le posaconazole. <sup>63</sup>

## 5. Interactions médicamenteuses des triazolés

Un très grand nombre des interactions médicamenteuses de ces antifongiques résultent de leur métabolisme impliquant notamment les cytochromes. Ces antifongiques sont tous inhibiteurs d'une des enzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments : le cytochrome P450 3A4/5. A cela s'ajoute des inhibitions d'autres cytochromes ou transporteurs protéiques majorant davantage ces interactions médicamenteuses. La connaissance de ces métabolismes décrit dans le *Tableau II* permet de prédire les interactions médicamenteuses et d'en connaître les conséquences à savoir : une inefficacité d'un traitement, une majoration de sa toxicité, une modification de la concentration plasmatique...

*Tableau II : Interactions des antifongiques azolés avec les enzymes de biotransformation de phase I et II ainsi qu'avec les protéines de transport*

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<b>Enzymes de Phase I</b>					
CYP3A4/5	I S	I S	I S	I	I S
CYP2B6	-	-	I	-	I
CYP2C9	I S	-	I S	-	-
CYP2C19	I S	-	I S	-	-
<b>Enzyme de Phase II</b>					
UGT	I	-	-	S	I
<b>Protéines de transports</b>					
P-GP	S	I S	-	I S	I
BCRP	-	I	-	I	I
OCT2	-	-	-	-	I

I : Inhibiteurs ; S : Substrats ; CYP : Cytochrome P450 ; UGT : Uridine diphosphate-Glucuronosyl-Transférase ; P-GP : Glycoprotéine P ; BCRP : Protéine de Résistance au Cancer du Sein ; OCT2 : Protéine de transport OCT 2.

Au vu du grand nombre d'interactions médicamenteuses potentielles et de la complexité des mécanismes d'interaction mis en jeu, il est difficile de définir une liste exhaustive d'interactions médicamenteuses. Le *Tableau III* recense les molécules contre indiquées avec chaque antifongique azolé, mais étant donné le grand nombre d'interactions, toute association avec d'autres médicaments est à effectuer avec prudence.

*Tableau III : Contre-indications médicamenteuses des antifongiques azolés*

<b>Fluconazole</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Posaconazole</b>	<b>Isavuconazole</b>
Substrats CYP3A4	Substrats CYP3A4	Substrats CYP3A4	Substrats CYP3A4	Inhibiteurs CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/> Terbénadine	<input checked="" type="checkbox"/> Ergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Terbénadine	<input checked="" type="checkbox"/> Terbénadine	<input checked="" type="checkbox"/> Kétoconazole
<input checked="" type="checkbox"/> Cisapride	<input checked="" type="checkbox"/> Dihydroergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Astémizole	<input checked="" type="checkbox"/> Astémizole	
<input checked="" type="checkbox"/> Astémizole	<input checked="" type="checkbox"/> Alfuzosine	<input checked="" type="checkbox"/> Cisapride	<input checked="" type="checkbox"/> Cisapride	Inducteurs CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/> Pimozide	<input checked="" type="checkbox"/> Aliskiren	<input checked="" type="checkbox"/> Pimozide	<input checked="" type="checkbox"/> Pimozide	<input checked="" type="checkbox"/> Rifampicine
<input checked="" type="checkbox"/> Quinidine	<input checked="" type="checkbox"/> Atorvastatine	<input checked="" type="checkbox"/> Halofantrine	<input checked="" type="checkbox"/> Halofantrine	<input checked="" type="checkbox"/> Rifabutine
<input checked="" type="checkbox"/> Erythromycine	<input checked="" type="checkbox"/> Simvastatine	<input checked="" type="checkbox"/> Quinidine	<input checked="" type="checkbox"/> Quinidine	<input checked="" type="checkbox"/> Carbamazépine
	<input checked="" type="checkbox"/> Avanafil	<input checked="" type="checkbox"/> Ivabradine	<input checked="" type="checkbox"/> Ergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Phénobarbital
	<input checked="" type="checkbox"/> Dagibatran	<input checked="" type="checkbox"/> Naloxéol	<input checked="" type="checkbox"/> Dihydroergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Phénytoïne
	<input checked="" type="checkbox"/> Dapoxétine	<input checked="" type="checkbox"/> Ergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Simvastatine	<input checked="" type="checkbox"/> Millepertuis
	<input checked="" type="checkbox"/> Dompéridone	<input checked="" type="checkbox"/> Dihydroergotamine	<input checked="" type="checkbox"/> Lorvastatine	<input checked="" type="checkbox"/> Efavirenz
	<input checked="" type="checkbox"/> Eplérone	<input checked="" type="checkbox"/> Sirolimus	<input checked="" type="checkbox"/> Atorvastatine	<input checked="" type="checkbox"/> Ritonavir (>800mg/j)
	<input checked="" type="checkbox"/> Ivabradine	<input checked="" type="checkbox"/> Lurasidone		<input checked="" type="checkbox"/> Nafcilline
	<input checked="" type="checkbox"/> Lomitapide			<input checked="" type="checkbox"/> Etravirine
	<input checked="" type="checkbox"/> Lurasidone	Inducteurs CYP3A4		
	<input checked="" type="checkbox"/> Quétiapine	<input checked="" type="checkbox"/> Rifampicine		
	<input checked="" type="checkbox"/> Quinidine	<input checked="" type="checkbox"/> Carbamazépine		
	<input checked="" type="checkbox"/> Sildénafil	<input checked="" type="checkbox"/> Phénobarbital		
	<input checked="" type="checkbox"/> Solifénacine	<input checked="" type="checkbox"/> Millepertuis		
	<input checked="" type="checkbox"/> Télitrothormycine	<input checked="" type="checkbox"/> Efavirenz (> 400mg/j)		
	<input checked="" type="checkbox"/> Ticagrélol	<input checked="" type="checkbox"/> Ritonavir (>800mg/j)		
	Inducteurs CYP3A4	Inhibiteurs CYP3A4		
	<input checked="" type="checkbox"/> Millepertuis	<input checked="" type="checkbox"/> Tolvaptan		

Lors de la prescription dans les secteurs d'oncohématologie, certaines interactions médicamenteuses ne constituant pas de contre-indications formelles sont à connaître afin d'appliquer des précautions d'emploi adéquates ou même de switcher vers une autre molécule.

Les alcaloïdes de la pervenche tels que la vincristine sont à éviter avec les triazolés et notamment avec l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole. En effet, une telle association majore la neurotoxicité de ces chimiothérapies par inhibition de leur métabolisme.<sup>71</sup>

L'excrétion du méthotrexate pouvant être retardée par les triazolés, son association lors de chimiothérapie à haute dose avec ces antifongiques est à écarter.<sup>72</sup>

L'inhibition du métabolisme du vénétoclax par les antifongiques de cette classe est à prendre en compte pour adapter les posologies. Lors de l'instauration ou de la titration du vénétoclax une co-administration avec ces antifongiques est déconseillée notamment avec le voriconazole et le posaconazole.<sup>73</sup>

Bien que la majorité des interactions médicamenteuses de cette classe soient liées à leur métabolisme, certaines sont imputables à leur absorption. En effet, le pH gastrique peut modifier l'absorption de l'itraconazole et du posaconazole buvable ce qui induit des interactions médicamenteuses de ces deux molécules avec les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons.

### C. Les Echinocandines - La paroi cellulaire

Les échinocandines constituent la classe d'antifongiques la plus récente, découverte dans les années 2000 ; cette classe compte trois molécules : la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Leur novation, outre leur mécanisme d'action, réside dans leur très bon profil de tolérance et leur faible nombre d'interactions médicamenteuses.

#### 1. Mécanisme d'action des échinocandines

Les antifongiques appartenant à la classe des échinocandines interfèrent avec la biosynthèse de la paroi cellulaire. En effet, ces lipopeptides inhibent une enzyme essentielle à la synthèse des  $\beta$ D-glucanes (constituant majeur de la paroi des champignons) : la 1,3  $\beta$ D-glucane synthétase, ce qui déstabilise l'intégrité de la paroi fongique cellulaire. Elles sont fongicides contre les levures en diminuant leur bourgeonnement mais fongistatiques contre les filamenteux en inhibant la croissance à l'extrémité des hyphes.<sup>45</sup>

#### 2. Spectre d'activité des échinocandines

Le spectre d'activité des échinocandines est relativement étendu et comprend notamment les *Candida spp.* et les *Aspergillus spp.* Elles sont inactives contre le *Cryptococcus spp.*, la famille des mucorales, *Fusarium spp.* et le *Scedosporium spp.*

Une sensibilité réduite de ces molécules est rapportée pour le *Candida parapsilosis* et pour la micafungine, une sensibilité variable est également décrite pour le *Candida krusei*.

### 3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des échinocandines

Ces molécules s'administrent exclusivement par voie intraveineuse de par leur biodisponibilité faible, en une injection quotidienne ; elles ont toutes trois des demi-vies plasmatiques longues (9 à 11h pour la caspofungine - 10 à 17h pour la micafungine - 24h pour l'anidulafungine). Une dose de charge est nécessaire pour la caspofungine et l'anidulafungine. Ces trois antifongiques présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques et une bonne diffusion tissulaire exceptée dans les urines, le LCR et l'œil.

La caspofungine subit un métabolisme hépatique, elle se dégrade de manière spontanée en un composé cyclique puis subit une hydrolyse peptidique et une N-acétylation. Cette biotransformation hépatique suppose une adaptation des posologies de la molécule en cas d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Elle est ensuite éliminée majoritairement par voie urinaire (41%) et digestive (35%).

La micafungine est peu métabolisée et se retrouve largement sous sa forme inchangée dans le plasma et est excrétée principalement de manière extra-rénale : 71% dans les fèces et 12% dans les urines.<sup>74</sup>

L'anidulafungine, elle, subit à 90% une biotransformation lente dans le sang en un produit à cycle ouvert et est dégradée par des peptidases spécifiques. Elle s'élimine ensuite majoritairement par les fèces (moins de 1% est retrouvé au niveau urinaire).<sup>75</sup>

### 4. Effets indésirables des échinocandines

Les réactions médiées par l'histamine telles qu'une éruption cutanée, gonflement du visage, angioœdème, sensation de chaleur, bronchospasme, urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, dyspnée et hypotension sont les effets indésirables les plus décrits et sous entendent une surveillance accrue lors de la perfusion.

Des troubles hépatiques ont également été retrouvés avec principalement des augmentations des enzymes hépatiques (effet majoritairement induit par la caspofungine) et dans de rares cas une hépatite ou une insuffisance hépatique. Un bilan hépatique est à réaliser notamment pendant la durée de traitement par caspofungine.<sup>51</sup>

Sur ce point, il réside également une préoccupation particulière pour la micafungine, puisqu'un développement de tumeurs hépatiques chez le rat a été décrite, et même

s'il s'agit d'un risque théorique, une surveillance particulière est à réaliser si une altération hépatique est préexistante. Chez les enfants de moins d'un an, cette molécule n'est pas recommandée.<sup>76</sup>

D'autres effets mineurs sont également décrits tels que des troubles cutanés, digestifs, des hypokaliémies (anidulafungine), des anémies (micafungine) et des symptômes généralisés (fièvre, douleur, céphalée).

#### 5. Interactions médicamenteuses des échinocandines

La caspofungine subit un métabolisme hépatique mais faiblement médié par les cytochromes ; elle n'inhibe pas les cytochromes et n'est pas non plus substrat de la glycoprotéine P, ce qui limite ses interactions médicamenteuses. Trois grandes interactions ont été documentées, il s'agit des co-administrations suivantes :

- La ciclosporine : elle augmente l'absorption de la caspofungine et peut engendrer une augmentation de la toxicité hépatique, ce qui suggère une vigilance particulière du bilan hépatique lors d'une telle association.
- Le tacrolimus : la caspofungine réduit la concentration plasmatique de l'anti-rejet pouvant aller jusqu'à une diminution de 26% de sa concentration. Un monitoring des concentrations résiduelles du médicament en cas de co-administration est à réaliser.
- Les inducteurs enzymatiques notamment avec la rifampicine mais également l'éfavirenz, la névirapine, la carbamazépine, la phénytoïne et la dexaméthasone. Dans ce cas, une augmentation de la dose d'entretien à une posologie de 70mg/j est recommandée.

La micafungine et l'anidulafungine présentent un faible potentiel d'interaction médicamenteuse et ne nécessitent pas de précautions particulières ou de changements de posologie lors d'associations.

#### D. Les Polyènes - La membrane plasmique

Cette classe thérapeutique est restreinte à une molécule à usage systémique : l'amphotéricine B. Cet agent antifongique existe sous trois formulations galéniques différentes. Dans un premier temps, dans les années 1950, une formulation initiale a été développée : l'amphotéricine B désoxycholate FUNGIZONE®. Cependant, devant une haute néphrotoxicité, cette molécule a laissé place à des dérivés lipidiques moins

toxiques dans les années 1990 : l'amphotéricine B sous forme de complexes lipidiques ABELCET® et l'amphotéricine B sous forme de liposomes AMBISOME®.

Etant donné que la FUNGIZONE® n'est quasiment plus utilisée en systématique, nous ne l'aborderons pas par la suite.

### 1. Mécanisme d'action des polyènes

L'amphotéricine B, d'origine naturelle, possède un groupement mycosamine ayant une très forte affinité pour l'ergostérol. En se liant à ce constituant, elle entraîne d'une part la perte de fluidité de la membrane et d'autre part la formation de pores engendrant un échange incontrôlé d'électrolytes. Ces deux actions conjointes permettent la lyse de la cellule. <sup>77</sup>

### 2. Spectre d'activité des polyènes

Cette molécule possède un très large spectre d'activité incluant la plupart des champignons pathogènes.

En effet, la molécule est active contre *Cryptococcus neoformans*, la plupart des *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, et les agents de la mucormycose.

Seuls certains champignons présentent une résistance à cette molécule ; c'est le cas du *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Trichosporon spp.* et *Scedosporium spp.*

Attention également au *Candida krusei* pour lequel l'amphotéricine B présente une sensibilité variable.

Les mutations de cette molécule entraînant des résistances sont exceptionnelles.

### 3. Pharmacocinétique et précautions d'usage des polyènes

La biodisponibilité étant inférieure à 5%, il s'agit d'une molécule s'administrant exclusivement par voie intraveineuse. Elle possède une forte liaison aux protéines plasmatiques (>95%) la rendant non dialysable.

La diffusion tissulaire est majoritaire au foie et à la rate pour les deux formulations lipidiques, avec une faible diffusion au niveau réticulaire et du SNC. En revanche, une concentration plus élevée d'amphotéricine B sous forme de complexe lipidique (ABLC) est retrouvée au niveau pulmonaire et une concentration plus élevée d'amphotéricine B liposomale est décrite dans le sang.

L'excrétion est lente avec une demi-vie de 24-48h et moins de 1% de la dose est retrouvée dans le rein.

#### 4. Effets indésirables et précautions d'emploi des polyènes

Quelle que soit la formulation de la molécule d'amphotéricine B, les deux grands effets indésirables rencontrés sont les réactions à la perfusion et la toxicité rénale. En revanche, la fréquence et l'intensité de ces réactions diffèrent selon les formulations et c'est l'amphotéricine B liposomale qui possède le meilleur profil de tolérance<sup>78</sup>.

Les réactions liées à la perfusion se manifestent par de la fièvre, des frissons, nausées, vomissements, céphalées, bronchospasmes, irritation veineuse et peuvent être atténuées par une prémédication à base d'hydrocortisone, dexchlorphéniramine et paracétamol. A noter qu'en raison de ces effets, la température corporelle des patients n'est pas interprétable dans les premiers jours suivant l'injection.

L'insuffisance rénale induite par une toxicité glomérulo-tubulaire de l'amphotéricine B constitue le deuxième grand effet indésirable de cette classe et induit des recommandations strictes de surveillance de la fonction rénale durant le traitement.

Un contrôle régulier de la NFS et du ionogramme est également recommandé du fait d'un risque potentiel d'anémie, d'hypokaliémie, d'hyponatrémie et d'hypomagnésémie.

#### 5. Interactions médicamenteuses des polyènes

L'amphotéricine B étant une molécule n'interagissant pas avec les cytochromes, ses interactions médicamenteuses se limitent aux médicaments majorant ses effets indésirables et ne constituent aucune contre-indication d'association mais seulement des précautions d'emploi.<sup>79</sup>

Il est donc préconisé d'associer de manière vigilante les médicaments suivants avec l'amphotéricine B :

- Médicaments hypokaliémisants : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques, laxatifs stimulants et corticoïdes.
- Médicaments néphrotoxiques : aminosides, ciclosporine, tacrolimus, methotrexate à forte dose, foscarnet, pentamidine.

Les médicaments allongeant le QT ou ayant des effets de bradycardie tels que l'amiodarone, le sotalol, la méthadone sont à éviter en association avec l'amphotéricine B ainsi que la Zidovudine (synergie de la toxicité médullaire).

## E. Spécialités disponibles et spectres d'action des antifongiques à usage systémique

Le *tableau IV* détaille les différentes spécialités et formes pharmaceutiques des molécules antifongiques à usage systémique commercialisées à ce jour.

*Tableau IV : Spécialités et formes pharmaceutiques disponibles des antifongiques à usage systémique*

Classe	DCI	Spécialités	Formes pharmaceutiques
Polyènes	Amphotéricine B	FUNGIZONE®	Poudre pour solution injectable 50mg <input checked="" type="checkbox"/>
	Amphotéricine B suspension lipidique	ABELCET®	Suspension à diluer pour perfusion 5 mg/mL <input type="checkbox"/>
	Amphotéricine B liposomale	AMBISOME®	Poudre pour dispersion pour perfusion 50mg <input checked="" type="checkbox"/>
Analogue nucléosidique	5-Fluorocytosine	ANCOTIL®	-Solution pour perfusion 1% <input type="checkbox"/> * -Comprimé 500mg <input checked="" type="checkbox"/>
Triazolés	Fluconazole	TRIFLUCAN® et génériques	-Solution pour perfusion 2 mg/mL <input checked="" type="checkbox"/> -Gélule 50, 100, 200 mg <input checked="" type="checkbox"/> -Poudre pour suspension buvable 10 mg/mL, 40 mg/mL <input checked="" type="checkbox"/>
	Itraconazole	SPORANOX® et génériques	-Gélule 100mg <input checked="" type="checkbox"/> -Solution buvable 10mg/mL <input checked="" type="checkbox"/>
	Voriconazole	VFEND® et génériques	-Poudre pour solution pour perfusion 200mg <input checked="" type="checkbox"/> -Comprimé pelliculé 50, 200mg <input checked="" type="checkbox"/> -Poudre pour suspension buvable 40mg/mL <input checked="" type="checkbox"/>
	Posaconazole	NOXAFIL® et génériques	-Solution à diluer pour perfusion 300mg <input checked="" type="checkbox"/> -Comprimé gastro-résistant 100mg <input checked="" type="checkbox"/> -Suspension buvable 40mg/mL <input checked="" type="checkbox"/>
	Isavuconazole	CRESEMBA®	-Poudre pour solution à diluer pour perfusion 200mg <input checked="" type="checkbox"/> -Gélule 100mg <input checked="" type="checkbox"/>
Echinocandines	Caspofungine	CANCIDAS® et génériques	Poudre pour solution à diluer pour perfusion 50, 70 mg <input checked="" type="checkbox"/>
	Micafungine	MYCAMINE® et génériques	Poudre pour solution à diluer pour perfusion 50, 100mg <input checked="" type="checkbox"/>
	Anidulafungine	ECALTA®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion 100mg <input type="checkbox"/>

Antifongique disponible au CHRU de Nancy

Antifongique non disponible au CHRU de Nancy

\*Arrêt de commercialisation de cette forme pharmaceutique le 31/05/2022

Le *tableau V* récapitule les spectres d'action des différents antifongiques pour les espèces fongiques pathologiques les plus fréquentes. Il classe la sensibilité théorique de chaque espèce selon trois profils ; espèce sensible, de sensibilité variable ou résistante.

*Tableau V : Spectres d'action des antifongiques à usage systémique*

Espèces	Polyène	Analogue nucléosidique	Azolés					Echinocandines		
	Amphotéricine B	Flucytosine	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole	Caspofungine	Micafundine	Anidulafungine
<b>LEVURES</b>										
<b>Candida spp</b>										
<i>C. albicans</i>	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
<i>C. glabrata</i>	Vert	Vert	Orange	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
<i>C. parapsilosis</i>	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange
<i>C. tropicalis</i>	Vert	Vert	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
<i>C. krusei</i>	Orange	Orange	Rouge	Orange	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange	Vert
<i>C. lusitanae</i>	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
<b>Cryptotoccus spp</b>										
<i>C. neoformans</i>	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
<i>C. gattii</i>	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
<b>FILAMENTEUX</b>										
<b>Aspergillus spp</b>										
<i>A. fumigatus</i>	Vert	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange
<i>A. flavus</i>	Orange	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange
<i>A. terreus</i>	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange
<i>A. niger</i>	Vert	Rouge	Rouge	Orange	Orange	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange
<b>Fusarium spp</b>										
<i>Fusarium spp</i>	Orange	Rouge	Rouge	Orange	Orange	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge
<b>Scedosporium spp</b>										
<i>Scedosporium spp</i>	Orange	Rouge	Rouge	Orange	Orange	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge
<b>ZYGOMYCETES</b>										
<b>Rhizopus spp</b>										
<i>Rhizopus spp</i>	Vert	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
<b>Rhizomucor spp</b>										
<i>Rhizomucor spp</i>	Vert	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
<b>Mucor spp</b>										
<i>Mucor spp</i>	Vert	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
<b>Lichteimia spp</b>										
<i>Lichteimia spp</i>	Vert	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Vert	Vert	Rouge	Rouge	Rouge

	Espèce sensible
	Espèce de sensibilité variable
	Espèce résistante

## 5. Stratégies thérapeutiques et recommandations

Toutes ces molécules antifongiques agissent contre les infections fongiques invasives mais chacune possédant des sensibilités différentes selon les germes et une pharmacologie spécifique, des recommandations de stratégies thérapeutiques sont essentielles afin de prévenir et traiter ces infections.

Pour les adultes, de nombreuses recommandations de stratégies thérapeutiques sont accessibles à la fois pour le diagnostic, la prévention et le traitement de ces maladies fongiques invasives.

Les recommandations nationales se basent sur les AMM de chaque molécule ainsi que sur une conférence de consensus de trois sociétés savantes (SFAR, SPILF, SRLF) datant de 2004. La SF2H, détaille également en 2016, des recommandations

de prévention du risque infectieux chez l'immunodéprimé et la Société Francophone de Greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), publie en 2019 des recommandations sur la prophylaxie des infections post-allogreffe.

Au niveau européen, l'ESCMID – Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses – apporte des recommandations sur les thérapies antifongiques et les diagnostics des maladies infectieuses et notamment en 2012 pour la candidose invasive. L'ECIL ou Conférence Européenne sur les infections dans les leucémies, définit des lignes directrices de traitement anti-infectieux pour les patients d'hématologie. Il s'agit de groupes d'experts internationaux analysant et classant les données de la littérature selon des niveaux de preuves définis et des forces de recommandations. Ainsi, il en résulte des lignes directrices de recommandation ; l'ECIL 5 est publié en 2013, et détaille les recommandations de prophylaxie et de traitement des infections fongiques en hématologie ; tandis que l'ECIL 6 publié en 2017, décrit les stratégies thérapeutiques à adopter pour la candidose, l'aspergillose et les mucormycoses dans les leucémies et les transplantations de cellules souches hématopoïétiques.

Sur le plan international, l'IDSA ou Société Américaine d'infectiologie (IDSA), établit de manière similaire à l'ECIL, des recommandations cotées selon les qualités des études réalisées sur le sujet et le niveau de recommandation associé. Plusieurs stratégies de recommandations sont publiées en fonction des maladies fongiques, la plus récente étant celle sur les candidoses invasives en 2016.

Toutes ces recommandations ne sont pas directement transposables à la population pédiatrique. En effet, certaines différences importantes par rapport aux adultes étant présentes telles que l'épidémiologie des infections fongiques, les méthodes diagnostiques, la pharmacocinétique, les posologies des antifongiques et les études disponibles ; des recommandations spécifiques à cette population sont nécessaires.

Les AMM des divers antifongiques constituent une base de recommandations des traitements (*Tableau VI*) ainsi que certaines recommandations citées ci-dessus où apparaissent des apartés sur les recommandations des populations pédiatriques.

**Tableau VI : AMM pédiatriques des antifongiques systémiques**

*Aucune des molécules antifongiques ne possède d'AMM dans le traitement des mucormycoses*

<b>Prophylaxie</b>	<b>Empirique</b>	<b>Curatif Candidose invasive</b>	<b>Curatif Aspergillose invasive</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Fluconazole <input checked="" type="checkbox"/> Posaconazole (1 mois – 12 ans) <input checked="" type="checkbox"/> Voriconazole (> 2ans) <input checked="" type="checkbox"/> Micafungine	<input checked="" type="checkbox"/> Caspofungine <input checked="" type="checkbox"/> Amphotéricine B liposomale	<input checked="" type="checkbox"/> Caspofungine <input checked="" type="checkbox"/> Amphotéricine B liposomale <input checked="" type="checkbox"/> Micafungine <input checked="" type="checkbox"/> Voriconazole (> 2ans) <input checked="" type="checkbox"/> Fluconazole <input checked="" type="checkbox"/> Amphotéricine B complexe lipidique <input checked="" type="checkbox"/> Anidulafungine (> 1 an)	<input checked="" type="checkbox"/> Voriconazole (> 2ans) <input checked="" type="checkbox"/> Amphotéricine B liposomale <input checked="" type="checkbox"/> Amphotéricine B complexe lipidique <input checked="" type="checkbox"/> Caspofungine

En 2011, des premières lignes directrices européennes sont publiées détaillant le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies fongiques invasives chez les patients pédiatriques atteints de cancer et ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Il s'agit de l'ECIL 4 qui sera ensuite mis à jour en 2019 pour donner la place à l'ECIL 8. Ces lignes directrices européennes seront détaillées et présentées en deuxième partie.

## II. Evaluation des prescriptions d'antifongiques à usage systémique

### 1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude a consisté en l'évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy : le recours à un traitement antifongique était-il légitime ? Si oui, la molécule choisie était-elle adaptée aux recommandations et les posologies associées étaient-elles adéquates ? Au cours de ce traitement, un suivi thérapeutique approprié était-il réalisé ?

Dans un second temps, l'objectif a été d'évaluer la tolérance des traitements antifongiques prescrits.

### 2. Matériels et méthode

#### A. Matériels

##### *1. Lieu d'étude*

L'étude a été réalisée dans le service d'oncohématologie pédiatrique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy. Il s'agit d'un service d'une capacité d'accueil de 29 lits constitué de trois secteurs : le secteur conventionnel, les soins intensifs et l'hôpital de jour.

Au sein de ce centre, tous les dossiers patients et prescriptions sont informatisés et accessibles sur le logiciel DXCARE™ (Dedalus).

##### *2. Critères d'inclusion des patients*

L'étude porte sur l'ensemble des patients de moins de 18 ans hospitalisés dans le service d'oncohématologie pédiatrique pour lesquels un traitement par antifongique systémique a été prescrit entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 10 août 2022.

La sélection des patients a été possible grâce à un filtre de l'onglet « validation pharmaceutique » sur le logiciel DXCARE basé sur la classe médicamenteuse (code classe ATC : J02) sélectionnant les patients bénéficiant d'un traitement antifongique. La recherche a été effectuée tous les jours ouvrés.

Les patients pédiatriques bénéficiant d'un traitement antifongique instauré avant le 1<sup>er</sup> novembre et ayant une prescription toujours en cours pendant la durée de l'étude ont également été inclus afin d'avoir le suivi de leur traitement.

Les prescriptions pour lesquelles l'antifongique était prescrit de manière conditionnelle par le prescripteur (« si fièvre ») n'ont pas été retenues.

### *3. Médicaments étudiés*

Les médicaments étudiés sont l'ensemble des traitements antifongiques systémiques disponibles au CHRU au moment de l'étude. Il s'agit de l'amphotéricine B liposomale, de la caspofungine, du fluconazole, de la flucytosine, de l'isavuconazole, de l'itraconazole, de la micafungine, du posaconazole et du voriconazole. Toutes les voies d'administration systémiques ont été retenues, per os et intraveineuse.

### *4. Référentiel thérapeutique*

La pertinence des prescriptions a été évaluée selon un référentiel : l'ECIL 8<sup>8</sup> ou Lignes directrices 2020 pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies fongiques invasives chez les patients pédiatriques atteints de cancer ou ayant subi une greffe de cellules hématopoïétiques. Cette revue a été conçue par un groupe pédiatrique de 16 experts internationaux s'étant réuni courant janvier 2019 afin d'analyser la littérature et de formuler des recommandations actualisées conformément à celles de la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESCMID) et de la Conférence européenne de mycologie médicale (ECMM). Une conférence de développement réunissant 56 experts a ensuite été mise en place dans le but de discuter et approuver ces recommandations qui constituent actuellement la mise à jour de l'ECIL 4 (datant de 2011).

Si l'ECIL 8 n'est pas applicable, les recommandations issues de la Société Française d'Hématologie, de la Société Française de Mycologie Médicale et de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire<sup>18</sup> constituent notre référentiel.

### *5. Elaboration d'une fiche de recueil de données (Annexe 1)*

Une fiche standardisée de recueil de donnée a été rédigée pour chaque prescription à analyser et a permis de standardiser les informations relevées. Cette fiche de recueil se divise en trois grandes parties.

Une première partie était dédiée à la récolte des informations du patient avec notamment le nom, le prénom, l'âge, le poids et le sexe du patient. Le service d'hospitalisation avec le numéro d'unité fonctionnelle y était également mentionné.

Une seconde partie répertoriait les données du contexte à savoir le motif d'hospitalisation, le contexte pathologique, les facteurs de risque et les potentiels antécédents de traitement par un antifongique dans les 3 derniers mois.

Et enfin toutes les données sur le médicament prescrit étaient recensées : le nom de la molécule, la voie d'administration, la posologie, les dates d'initiation et fin de traitement, l'association ou non à un antifongique.

La nature du traitement y était mentionnée et classée selon quatre catégories différentes :

- Traitement de Prophylaxie : traitement préventif utilisé afin d'empêcher le développement d'une infection fongique dans des circonstances déterminées (haut facteur de risque, présence de facteurs favorisants, gestes chirurgicaux à risque...)
- Traitement Curatif – Empirique : thérapie instaurée lorsqu'il réside une suspicion d'infection fongique mais sans signes évidents (signes d'infection toujours présents malgré une antibiothérapie à large spectre déjà instaurée). Il est dit empirique car basé sur l'expérience et recommandant des molécules antifongiques à très large spectre.
- Traitement Curatif – Probabiliste : traitement administré lors d'une suspicion d'infection fongique ciblée mais sans certitude du pathogène ni de sa sensibilité mais au vu d'arguments cliniques, radiologiques et/ou épidémiologiques, il s'appuie sur la probabilité de rencontrer tel ou tel champignon.
- Traitement Curatif – Documenté : traitement antifongique visant à lutter contre un champignon identifié pour lequel l'antifongique recommandé est efficace.

D'autres informations telles que l'indication précise, les jours des dosages sanguins et valeurs associées et la tolérance du traitement ou toute autre information utile ont également été recueillies.

## B. Méthode

### 1. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective observationnelle réalisée sur une période de neuf mois, du 1<sup>er</sup> novembre 2021 au 10 août 2022 dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy.

### 2. Evaluation de la pertinence des prescriptions

L'ECIL 8 constitue le référentiel thérapeutique de notre étude.

L'évaluation de cette pertinence a été effectuée pour chaque prescription selon quatre critères. Les issues de ces évaluations étaient : OUI / NON / Non Attribuable (NA).

#### a) Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique

Le premier critère évalué a été la pertinence de l'indication d'un traitement antifongique c'est à dire l'évaluation de la légitimité d'instaurer un traitement antifongique dans une situation clinique. Pour les patients ayant une infection fongique diagnostiquée, l'intérêt d'instaurer un traitement antifongique curatif documenté est sans équivoque. En revanche pour les traitements de prophylaxie, probabiliste et empirique un certain nombre de questions et de critères sont à remplir avant d'en instaurer un.

En ce qui concerne le traitement de prophylaxie, il s'agissait de vérifier que chaque instauration prophylactique était réalisée pour des patients à haut risque de développer des infections fongiques selon les recommandations de l'ECIL 8. Les patients définis comme tels, sont ceux possédant au minimum un facteur de risque selon les situations décrites dans le *Tableau VII*.

Selon ces recommandations, la mise en place de ce type de thérapie préventive est à réaliser pour :

- Les patients leucémiques considérés comme à haut risque c'est à dire présentant un diagnostic de LAM ou LAL à haut risque ou une leucémie en rechute.
- Avant la prise de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (jusqu'à la sortie d'aplasie ou jusqu'à J100), les patients présentant au moins un des facteurs de risque suivants : antécédent d'infection fongique invasive,

surcharge en fer, infection précoce à CMV, âge avancé, infections pulmonaires virales et bactériennes associées.

Les types d'allogreffes ainsi que les pathologies sous-jacentes peuvent également définir des patients comme à haut risque nécessitant l'instauration d'un traitement prophylactique. C'est le cas des allogreffes de sang placentaire, des allogreffes avec donneur alternatif (haplo-identique, mismatch HLA 9/10), des LAM et des hémopathies réfractaires.

- Après la prise de l'allogreffe, les patients disposant d'au moins un de ces facteurs de risque : une GVH aiguë de grade III-IV ou de grade II en cas de donneur alternatif, une GVH cortico-résistante, une neutropénie secondaire ou une greffe alternative associée à une infection précoce à CMV associée à une corticothérapie de plus d'une semaine.

Si selon les situations, les patients présentaient bien un haut facteur de risque et un traitement antifongique prophylactique, l'indication était cotée pertinente « OUI ». Dans le cas contraire, elle a été cotée non pertinente : « NON ».

*Tableau VII : Différents facteurs définissant un patient comme à haut risque de développer une infection fongique pour lequel un traitement de prophylaxie antifongique est recommandé*

Patients leucémiques	Avant la prise de greffe	Après la prise de greffe
<input checked="" type="checkbox"/> LAM <input checked="" type="checkbox"/> LAL à haut risque <input checked="" type="checkbox"/> Leucémie en rechute	<input checked="" type="checkbox"/> Antécédent d'infection fongique invasive <input checked="" type="checkbox"/> Surcharge en fer <input checked="" type="checkbox"/> Infection précoce à CMV <input checked="" type="checkbox"/> Age avancé <input checked="" type="checkbox"/> Infections pulmonaires virales et bactériennes associées <input checked="" type="checkbox"/> Allogreffes de sang placentaire <input checked="" type="checkbox"/> Allogreffes avec donneur alternatif (haplo-identique, mismatch HLA 9/10) <input checked="" type="checkbox"/> Patient atteint d'une LAM <input checked="" type="checkbox"/> Patient atteint d'hémopathies réfractaires	<input checked="" type="checkbox"/> GVH aiguë de grade III-IV ou de grade II en cas de donneur alternatif <input checked="" type="checkbox"/> GVH cortico-résistante <input checked="" type="checkbox"/> Neutropénie secondaire <input checked="" type="checkbox"/> Greffe alternative associée à une infection précoce à CMV associée à une corticothérapie de plus d'une semaine

Un traitement antifongique empirique s'impose pour tout patient neutropénique à haut risque après 96 heures de fièvre non documentée ne répondant pas aux antibiotiques

à large spectre. L'indication était évaluée comme pertinente « OUI » pour tout patient présentant ces critères.

Afin d'évaluer la pertinence d'un traitement probabiliste, les patients devaient présenter des éléments cliniques et/ou radiologique et/ou biologique détaillés dans le *tableau VIII* permettant de suspecter une infection fongique. Dans ce cas l'indication était évaluée comme pertinente « OUI ».

*Tableau VIII : Eléments diagnostiques des maladies fongiques invasives en oncohématologie pédiatrique*

	<b>Candidose invasive</b>	<b>Aspergillose pulmonaire invasive</b>	<b>Mucormycoses</b>
Signes cliniques	Fièvre persistante malgré antibiothérapie	Signes de pneumopathie fébrile : toux, dyspnée, hypoxie, hémoptysies, douleurs thoraciques	-Fièvre persistante malgré antibiothérapie -Signes respiratoires
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examen direct +</li> <li>✓ Hémoculture +</li> <li>✓ Biopsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examen direct +</li> <li>✓ Cultures +</li> <li>✓ Antigènes GM &gt; 0,5 dans le sérum</li> <li>✓ Antigènes GM &gt; 1 dans le LBA</li> <li>✓ PCR Aspergillaire +</li> <li>✓ Biopsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examen direct +</li> <li>✓ Cultures +</li> <li>✓ PCR mucorales</li> </ul>
Signes radiologiques	Micro-abcès pour la candidose hépatosplénique	Scanner thoracique : -infiltrat pulmonaire typique (signes du halo, du croissant d'air et cavités) -infiltrat pulmonaire non typique	Scanner thoracique : signe du halo inversé, zone d'opacité en verre dépoli entourée d'un anneau de consolidation

b) Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique

La pertinence du choix de la molécule constitue le second critère à évaluer. Il s'agissait de vérifier que dans l'indication retenue, l'antifongique prescrit correspondait à la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement recommandée selon l'ECIL 8 ou bien à une autre ligne de traitement mais dans le cadre de contre-indication ou d'échec thérapeutique à la 1<sup>ère</sup> ligne.

Pour le traitement prophylactique, un logigramme (*figure 1*) permettait l'évaluation de la pertinence de la prescription selon les recommandations.

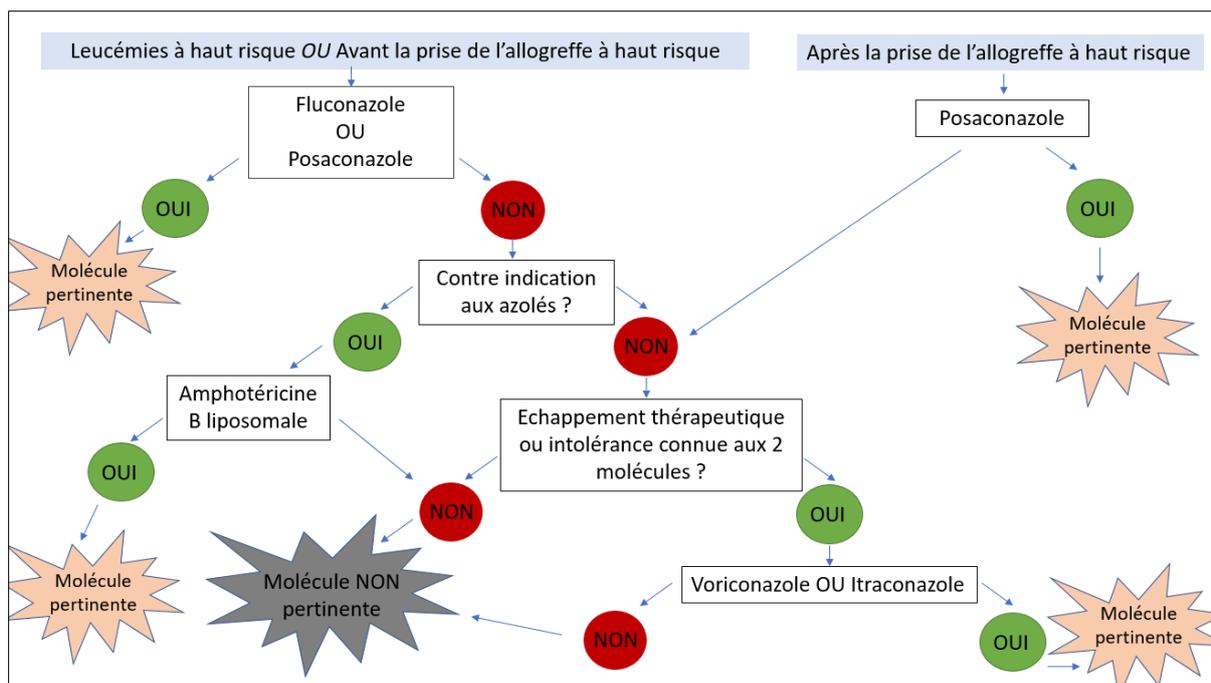


Figure 1 : Logigramme du choix de la molécule antifongique prophylactique

Dans l'indication du traitement empirique, deux molécules sont recommandées : la Caspofungine ou l'Amphotéricine B liposomale. Si l'une d'elle était prescrite, le choix de la molécule était codé comme pertinent « OUI ».

Pour les traitements curatifs probabilistes/documentés, les recommandations des lignes de traitements selon les indications sont référencées dans le *tableau IX* ci-dessous.

Tableau IX : Recommandations des stratégies thérapeutiques dans les infections fongiques invasives

Aspergillose invasive	Mucormycoses	Candidose invasive
<p>① Voriconazole OU Isavuconazole</p> <p>② Amphotéricine B liposomale</p> <p>③ Association : Echinocandine + Voriconazole OU Echinocandine + Amphotéricine B liposomale</p>	<p>① Amphotéricine B liposomale</p> <p>② Isavuconazole</p> <p>③ Associations : Amphotéricine B lipidique + Caspofungine OU Amphotéricine B lipidique + Posaconazole</p>	<p>① Caspofungine OU Amphotéricine B liposomale OU Micafungine</p> <p>② Voriconazole OU Fluconazole</p>

c) Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique

Le respect de la posologie du traitement antifongique est également évalué selon les recommandations de l'ECIL8. L'indication, la voie d'administration, l'âge et le poids des patients pédiatriques sont les critères permettant de connaître la posologie adéquate à prescrire. Les recommandations utilisées dans cette étude sont référencées dans le *tableau X* et permettent pour chaque prescription de définir la pertinence ou non de la posologie prescrite.

Chaque prescription ayant d'autres posologies que celles décrites dans le tableau était évaluée comme « NON » pertinente.

*Tableau X : Recommandations des posologies des antifongiques*

Molécules prescrites	Indication de l'antifongique	Voie d'administration	Posologies recommandées
FLUCONAZOLE	Prophylaxie	IV ou PO	8-12 mg/kg/j (max 400 mg/j) en 1 seule dose
	Curatif	IV ou PO	8-12 mg/kg/j (max 800 mg/j) en 1 seule dose
POSACONAZOLE	Prophylaxie ou Curatif	PO suspension buvable	1 mois -12 ans : 6 mg/kg trois fois par jour
		PO comprimé	< 13 ans : Hors AMM : 100mg/j pour les 15-27kg – 200mg/j pour les 28-40kg –300mg/j pour les >40kg ≥ 13 ans : 300 mg/j en 1 seule dose (2*300 mg à J1)
		IV	≥ 2 ans : 6mg/kg (maximum 300mg) une fois par jour (2*6mg/kg à J1)
VORICONAZOLE	Prophylaxie ou Curatif	IV	2 ans - <12 ans ou 12-14 ans <50 kg : 8 mg/kg (J1, 9 mg/kg) deux fois par jour ≥15 ans ou 12-14 ans ≥50 kg : 4 mg/kg (J1, 6 mg/kg) deux fois par jour
	Prophylaxie ou Curatif	PO	2ans - <12 ans ou 12-14 ans <50 kg : 9 mg/kg deux fois par jour ≥15 ans ou 12-14 ans ≥50 kg : 200 mg deux fois par jour
ITRACONAZOLE	Prophylaxie	PO	≥ 2 ans : 5 mg/kg/j en deux doses divisées
ISAVUCONAZOLE	Prophylaxie ou Curatif	IV	10 mg/kg/j en une dose (max 372mg) (J1 et J2 : 10mg/kg toutes les 8h)
AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE	Prophylaxie	IV	1 mg/kg 3 fois /semaine
	Curatif – Empirique		1 à 3 mg/kg/j
	Curatif – Probabiliste/Documenté pour les Candidoses invasives ou Aspergillose invasive	IV	3 mg/kg/j
	Curatif – Probabiliste/Documenté pour les Mucormycoses	IV	5 à 10 mg/kg/j en une seule dose
CASPOFUNGINE	Prophylaxie ou Curatif	IV	70 mg/m <sup>2</sup> à J1 puis 50 mg/m <sup>2</sup> /j (max 70 mg/j) en 1 dose
MICAfungine	Prophylaxie	IV	1 mg/kg/j (max 50 mg) en 1 seule dose OU 4 mg/kg deux fois par semaine
	Curatif		2-4 mg/kg/j IV (sauf chez ≥50 kg, 100-200 mg) en une seule dose

d) Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique

Le respect du suivi thérapeutique de l'antifongique a été évalué pendant toute la durée du traitement. Il s'agissait de relever les différentes dates des dosages sanguins et leurs valeurs afin d'évaluer si l'intervalle entre l'instauration de l'antifongique et le dosage était respecté et si en fonction des valeurs de dosage, l'adaptation posologique était réalisée.

Seuls le voriconazole, le posaconazole et l'itraconazole peuvent bénéficier d'un dosage de leur concentration plasmatique ; ainsi pour toutes les prescriptions des autres antifongiques, l'évaluation du suivi thérapeutique est cotée comme « non attribuable ».

Pour les prescriptions de ces antifongiques azolés, l'évaluation de la pertinence du suivi thérapeutique était réalisée en trois temps.

Tout d'abord, il s'agissait de vérifier qu'un dosage avait été effectué après l'instauration du traitement antifongique ou modification des posologies. En cas d'absence de dosage, la pertinence du suivi était considérée comme « NON » pertinente.

Dans un deuxième temps, l'évaluation du suivi consistait à vérifier que les dosages n'étaient pas effectués en amont des jours recommandés (J3 pour le voriconazole et le posaconazole en comprimé et J5 pour le posaconazole en suspension buvable), auxquels cas elles étaient cotées comme « NON » pertinentes.

Enfin, la vérification des cibles thérapeutiques de dosages (*Tableau XI*) et de l'adaptation posologique en cas de valeurs en dehors des bornes constituait le dernier point d'évaluation de la pertinence du suivi. Si cette adaptation était conforme au suivi, la prescription était évaluée comme « OUI » pertinente.

*Tableau XI : Recommandations de la surveillance thérapeutique des antifongiques azolés*

Médicaments	Délai du dosage après instauration ou modification de posologie	Cibles thérapeutiques
Voriconazole	A partir de J3 à T0	2-6 mg/L
Posaconazole	A partir de J3 à T0 pour comprimé A partir de J5 à T0 pour suspension	Prophylaxie : > 0,7mg/L Curatif : 0,7 – 1,5 mg/L
Itraconazole		> 0,5 mg/L

*3. Déroulé de l'étude : Recueil de données sur 6 mois → Retour prescripteurs → Recueil de données sur 3 mois*

Notre étude a débuté par un recueil de données sur une période de 6 mois. Ce recueil a conditionné la base de notre évaluation de pertinence et a permis, pour chaque prescription recueillie, une évaluation des pertinences d'indication, de choix de la molécule, de posologie et de suivi thérapeutique.

Par la suite, dans une démarche d'amélioration continue, un retour aux prescripteurs des résultats de l'étude a été effectué.

Il s'est organisé à travers une présentation PowerPoint comprenant 26 diapositives et durant environ une demi-heure. Une première partie reprenait les rappels sur les antifongiques à usage systémique (mécanisme d'action, spectre d'action des molécules, précautions d'emploi, métabolisme, et notion importante à connaître par classe). Une seconde partie présentait l'étude d'évaluation de pertinence avec les différents résultats obtenus. La dernière partie portait sur une présentation des outils réalisés à savoir deux fiches recommandations, une pour le traitement antifongique curatif en pédiatrie et une seconde pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie.

Pour finir, afin d'évaluer l'impact de notre étude, le recueil de données a été poursuivi sur une période de 3 mois. Les données recueillies ainsi que l'évaluation de la pertinence de chacune des prescriptions était similaire à la première période.

### 3. Résultats

#### A. Fiches synthétiques de recommandation

Basées sur les recommandations de l'ECIL 8, et afin d'aider à la fois les prescripteurs et l'analyse pharmaceutique, deux fiches didactiques de recommandations ont été rédigées. Ces fiches sont synthétiques et visuelles et tiennent sur une seule page dans le but de communiquer de manière rapide et efficace. Elles ont été validées par le médecin responsable de l'unité de soin.

L'une porte sur les traitements prophylactiques en pédiatrie et l'autre sur les traitements curatifs en pédiatrie.

##### *1. Fiche 1 : Recommandations pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie (Figure 2)*

La première fiche portant sur les recommandations pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie est scindée en 2 parties : une correspondant aux traitements recommandés pour les patients ayant des leucémies ou avant la prise de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques et une autre correspondant aux recommandations des patients après la prise de greffe allogénique.

Pour chacune de ces parties se situant à droite ou à gauche de la fiche, il est exposé les critères des patients à traiter puis les différentes lignes de traitement (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne) à prescrire avec le nom des molécules, les posologies recommandées pour les différentes voies d'administration et quelques annotations importantes telles que la notion d'augmentation des taux de ciclosporine sous posaconazole ou encore la notion de non interchangeabilité des formes pharmaceutiques buvable et comprimé du posaconazole.

Enfin en bas de page, les différentes modalités de surveillance thérapeutique des azolés sont présentées avec notamment les molécules à doser, les cibles thérapeutiques souhaitées selon l'indication et le moment du prélèvement.

⇒ Pour les patients pédiatriques à risque élevé (≥10% de l'incidence naturelle) d'infection fongique invasive

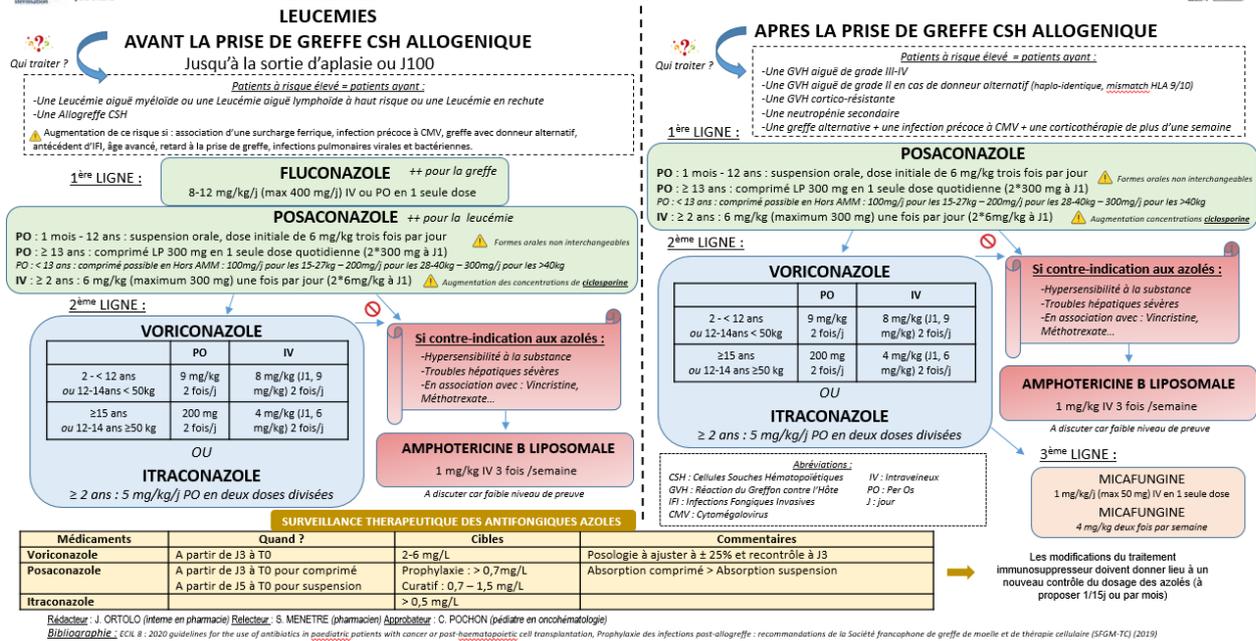


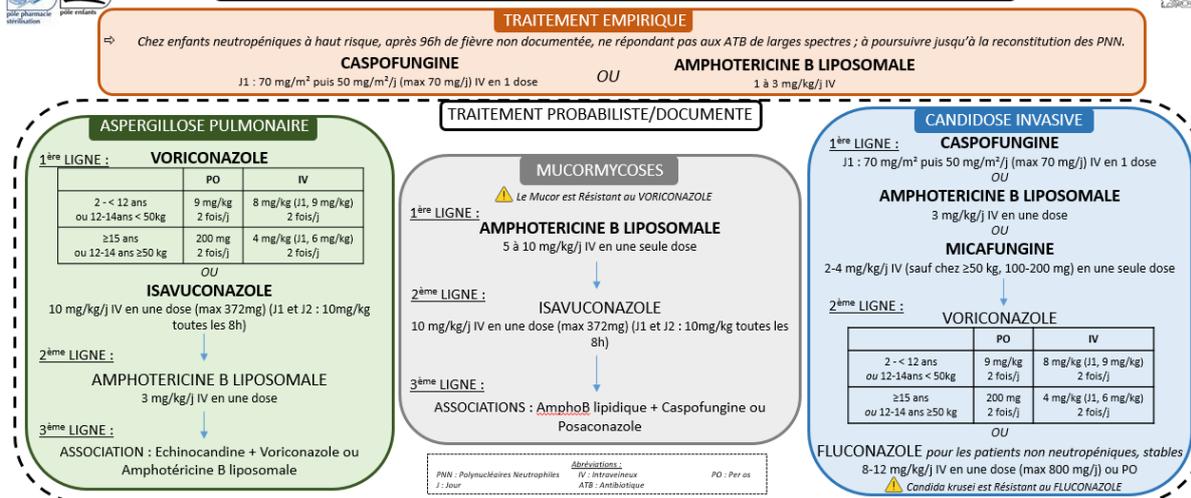
Figure 2 : Fiche synthétique des recommandations pour le traitement antifongique prophylactique en pédiatrie

## 2. Fiche 2 : Recommandations pour le traitement antifongique curatif en pédiatrie (Figure 3)

La deuxième fiche porte sur les recommandations de traitement antifongique curatif en pédiatrie. La première partie est constituée de la définition et des recommandations du traitement empirique.

Les recommandations du traitement probabiliste/documenté sont ensuite exposées selon trois infections fongiques : l'aspergillose invasive, les mucormycoses et la candidose invasive avec pour chacune d'elles, les différentes lignes de traitement recommandées et posologies associées.

En bas de page, les recommandations de surveillance thérapeutique des antifongiques azolés sont détaillées.



**SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE DES ANTIFONGIQUES AZOLES**

Médicaments	Quand ?	Cibles	Commentaires
Voriconazole	A partir de J3 à TO	2-6 mg/L	Posologie à ajuster à ± 25% et recontrôle à J3
Posaconazole	A partir de J3 à TO pour comprimé A partir de J5 à TO pour suspension	Prophylaxie : > 0,7mg/L Curatif : 0,7 - 1,5 mg/L	Absorption comprimé > Absorption suspension
Itraconazole		> 0,5 mg/L	

Les modifications du traitement immunosuppresseur doivent donner lieu à un nouveau contrôle du dosage des azoles (à proposer 1/15) ou par mois)

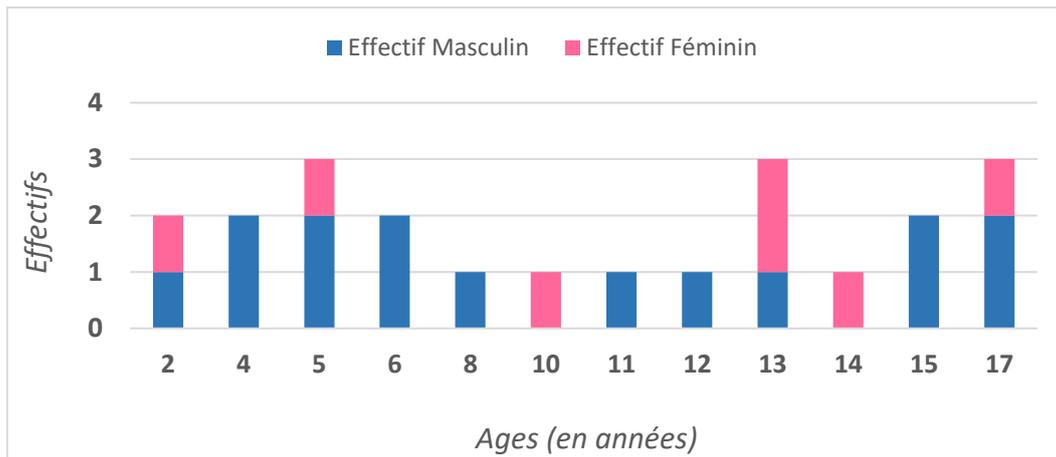
**Figure 3 :** Fiche synthétique des recommandations pour le traitement antifongique curatif en pédiatrie

## B. Première phase de l'étude d'analyse des prescriptions d'antifongiques

### 1. Population étudiée – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

#### a) Répartition démographique – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 30 avril 2022, 22 patients ont été inclus avec une majorité masculine : 15 garçons pour 7 filles (ratio = 2,14) (Figure 4). Ces patients pédiatriques avaient entre 2 et 17 ans avec une moyenne de 9,7 ans et une médiane de 10,5 ans. Parmi ces 22 patients, 6 avaient un poids supérieur à 50 kg.



**Figure 4** : Répartition des âges et sexes de la population étudiée lors de la première phase de l'étude

**b) Contextes pathologiques – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude**

La répartition des contextes pathologiques des patients pédiatriques inclus dans l'étude ainsi que leur traitement sont présentés en *Figure 5*. Les leucémies aiguës ont été les pathologies les plus rencontrées chez les patients pédiatriques de notre étude ; en effet, elles ont concerné 16 des patients étudiés soit 73%. Cette pathologie se distingue en deux types, les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucémies aiguës lymphoblastiques.

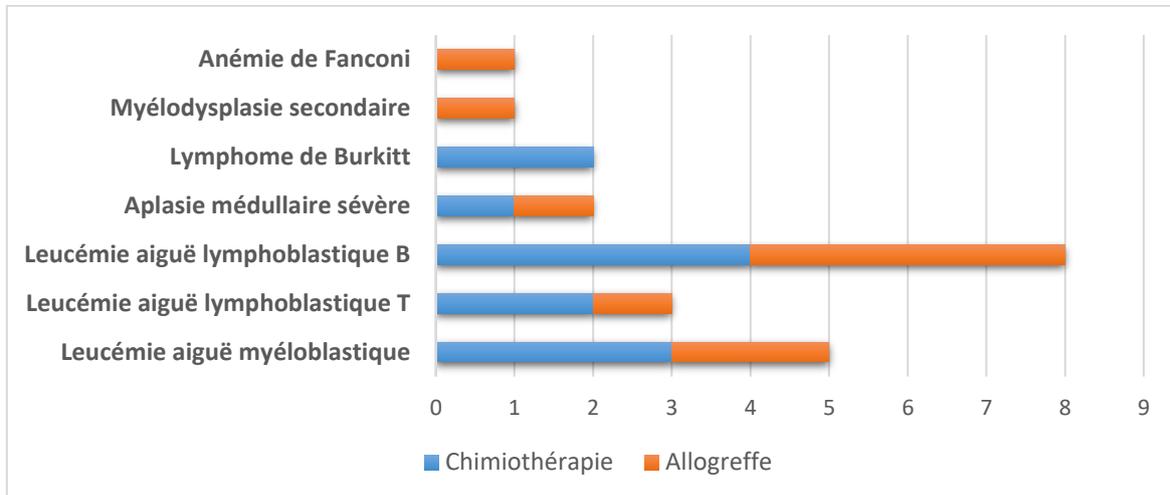
Ces dernières constituent les leucémies les plus répandues dans la population pédiatrique et ont concerné 11 patients de notre étude dont 3 à cellules T (LAL T) et 8 à cellules B (LAL B). Parmi ces 8 patients présentant une LAL B, 4 ont bénéficié d'une allogreffe, une d'un traitement par CarTcells et les trois autres de chimiothérapies classiques. Pour les patients atteints de LAL T, deux d'entre eux ont bénéficié de chimiothérapies classiques tandis qu'un autre a bénéficié d'une allogreffe.

Les leucémies aiguës myéloblastiques ont concerné 5 des patients de notre étude, deux d'entre eux ont bénéficié d'une allogreffe et trois autres de chimiothérapies classiques.

Les autres pathologies rencontrées durant l'étude ont été :

- ✓ Une anémie de Fanconi chez une patiente de 5 ans qui a bénéficié d'une allogreffe.
- ✓ Une myélodysplasie secondaire, chez un patient pour lequel une allogreffe a été réalisée.

- ✓ Un lymphome de Burkitt diagnostiqué chez deux patients pour lesquels une chimiothérapie classique leur a été prescrite.
- ✓ Une aplasie médullaire sévère pour deux patients. L'un a bénéficié d'une allogreffe et le second d'une chimiothérapie.

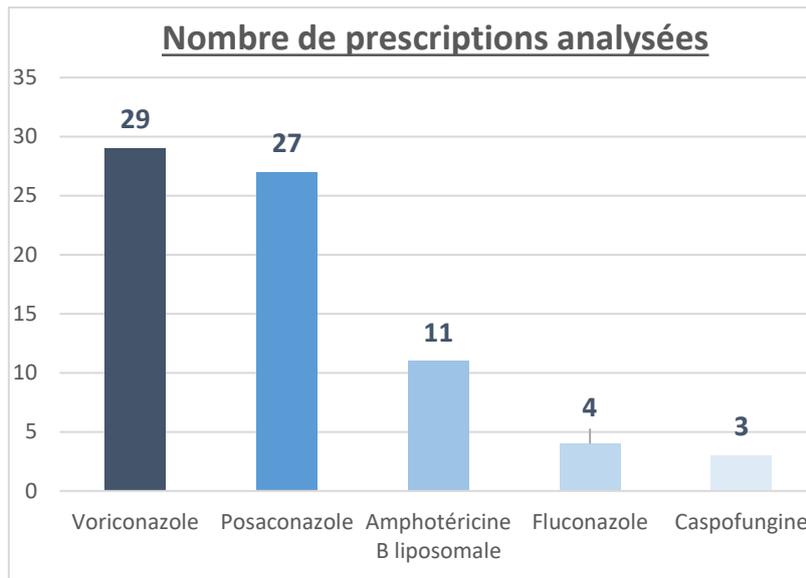


*Figure 5 : Contextes pathologiques et traitements associés des patients étudiés lors de la première phase de l'étude*

## *2. Molécules antifongiques analysées – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude*

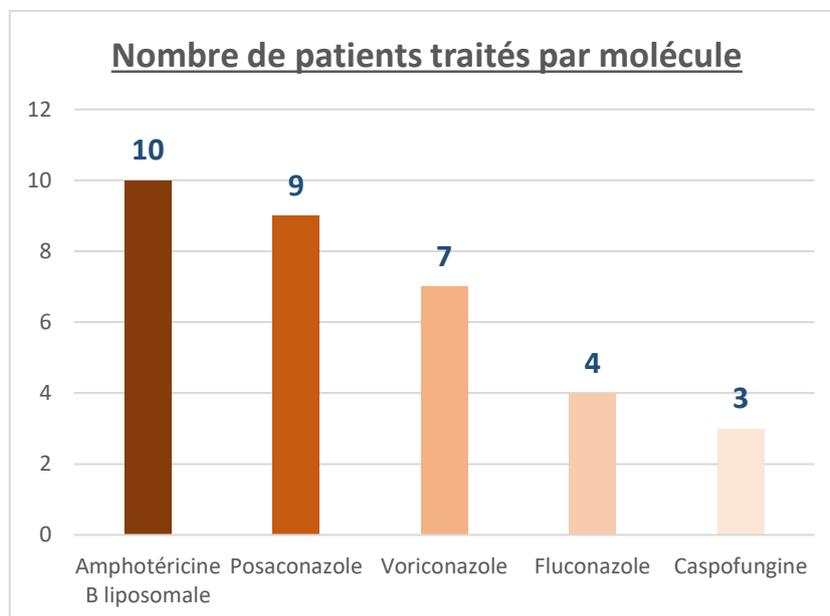
Lors de cette étude, 74 prescriptions d'antifongiques à usage systémique ont été analysées.

Le voriconazole et le posaconazole ont constitué les deux molécules les plus prescrites. En effet, respectivement, 29 prescriptions soit 39% et 27 prescriptions soit 36% ont été analysées tandis que seulement 11 prescriptions d'amphotéricine B liposomale, 4 de fluconazole et 3 de caspofungine l'ont été (*Figure 6*). Ces trois dernières molécules ont été prescrites sous leur forme intraveineuse ; en revanche le posaconazole et le voriconazole ont été prescrits à la fois sous leur forme orale en comprimé ou buvable ainsi que sous leur forme intraveineuse.



**Figure 6** : Effectifs des prescriptions analysées selon les molécules antifongiques lors de la première phase de l'étude

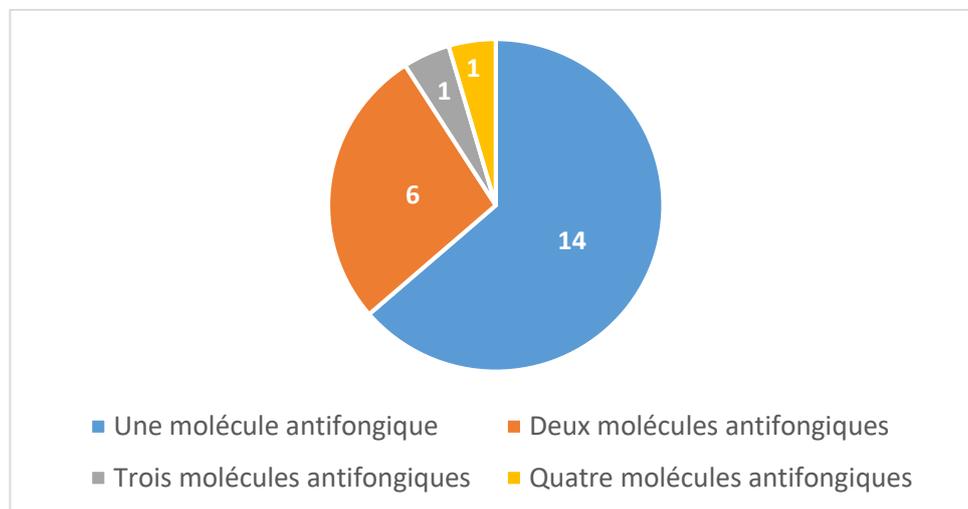
A contrario, au niveau du nombre de patients traités par molécule, il a été retrouvé davantage de patients traités par amphotéricine B liposomale (10 patients), tandis que 9 patients ont été traités par Posaconazole, 7 par Voriconazole, 4 par Fluconazole et 3 par Caspofungine (Figure 7).



**Figure 7** : Effectifs des patients analysés selon les molécules antifongiques lors de la première phase de l'étude

La différence entre ces deux graphiques (*Figure 6 et 7*) réside dans le fait que l'analyse a été réalisée pour chaque ligne de prescription c'est à dire qu'à chaque changement de posologie, une nouvelle ligne de prescription était générée. En effet, le voriconazole et le posaconazole se dosant, à la différence de l'amphotéricine B liposomale, de nombreuses adaptations de posologie ont été réalisées et ont généré de nouvelles lignes de prescriptions.

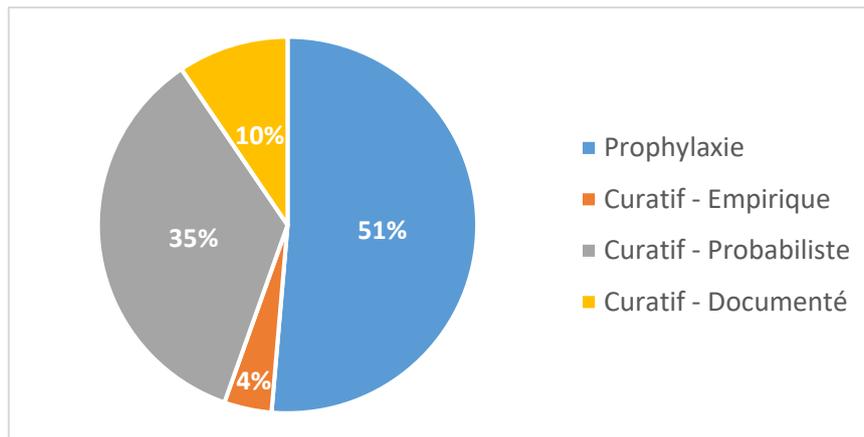
Durant l'étude, la majorité des patients (64% soit 14 patients) a bénéficié d'une seule molécule antifongique, tandis que 6 patients ont eu recours à deux antifongiques différents, un patient à 3 molécules antifongiques différentes et un autre à 4 molécules antifongiques différentes (*Figure 8*).



*Figure 8 : Effectifs des patients traités selon le nombre d'antifongiques prescrits lors de la première phase de l'étude*

### *3. Evaluation de la pertinence – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude*

Afin de faciliter l'évaluation de la pertinence des prescriptions, chaque prescription a été classée selon la nature du traitement antifongique. Les traitements prophylactiques ont constitué la majorité des prescriptions (38) suivis des traitements curatifs probabilistes (26), des traitements curatifs documentés (7) et enfin des traitements curatifs empiriques (3) (*Figure 9*).



*Figure 9 : Répartition des prescriptions selon leur nature de traitement lors de la première phase de l'étude*

L'analyse des prescriptions s'est effectuée selon quatre critères : l'indication de l'antifongique, le choix de la molécule, la posologie prescrite et le suivi thérapeutique.

### 1) Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

L'indication des antifongiques a été le premier critère analysé pour chaque prescription. Pour évaluer ce critère, chaque prescription a été classée selon la nature de traitement et l'analyse a consisté à vérifier la légitimité d'en instaurer un.

#### a) Traitement de prophylaxie lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Un traitement prophylactique antifongique est à instaurer chez des patients pour lesquels un haut risque de développer une infection fongique invasive est présent. Ce haut risque se matérialise par la présence de facteurs de risque (*Tableau IV*).

Dans la première phase de l'étude, 18 patients de l'étude ont bénéficié d'un traitement de prophylaxie antifongique et parmi ces patients, ont été distinguées deux types de situations cliniques : les patients leucémiques à haut risque (9) et les patients à haut risque avant la prise de greffe (9).

Les patients leucémiques pour lesquels un traitement antifongique prophylactique a été instauré sont au nombre de 9. Il s'agit de 5 patients présentant une LAL à haut risque et 4 une LAM. Ces deux pathologies s'inscrivent dans les facteurs de haut risque de développer une infection fongique ce qui rend l'indication des antifongiques prescrits pertinente.

Les 9 autres patients ayant bénéficié d'une prophylaxie antifongique sont des patients allogreffés en phase de prise de greffe. Les facteurs de haut risque présentés par ces patients ont été les suivants :

- Pathologie sous-jacente : LAM (2) ; LAL B réfractaire (2)
- Allogreffes avec donneur alternatif : haplo-identique (1) ; mismatch HLA 9/10 (3)
- Age avancé (>10ans) (5)

Certains patients (4) présentaient plusieurs facteurs de risque, ce qui explique la différence entre le nombre de patients (9) et les facteurs de risque (13).

Ces prescriptions prophylactiques ont été réalisées pour des patients possédant des facteurs de risque d'infections fongiques et ont donc été évaluées comme pertinentes d'un point de vue de leur indication.

#### b) Traitement curatif – empirique lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Ce type de traitement a concerné 3 prescriptions et a été instauré pour 2 patients :

- Un patient de 4 ans, ayant un lymphome de Burkitt et une neutropénie profonde, a présenté un état fébrile pendant 4 jours malgré une antibiothérapie associant piperacilline/tazobactam et vancomycine. Une prescription de caspofungine a donc été réalisée puis 5 jours après, devant une non-amélioration, un switch vers une prescription d'amphotéricine B liposomale a été effectué. Il s'avère qu'il s'agissait d'une infection parasitaire (Giardose), ce qui a permis l'arrêt de l'amphotéricine B liposomale 5 jours plus tard et une prescription de métronidazole.
- Un patient de 8 ans allogreffé, suivi pour une LAL B, a présenté une fièvre > 38,5°C pendant 5 jours ne cédant pas avec une antibiothérapie par imipénème/cilastatine + vancomycine. Une prescription de caspofungine a ainsi été effectuée.

Ces trois prescriptions ont été réalisées chez des patients présentant une neutropénie après 96 heures de fièvre non documentée ne répondant pas aux antibiotiques à large spectre, ce qui font d'elles des prescriptions pertinentes d'un point de vue de leur indication.

### c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Les prescriptions d'antifongique à visée curative-probabiliste représentent 26 prescriptions pour 6 patients différents. Ce type de traitement est à instaurer lorsqu'une suspicion d'infection fongique est présente sans pour autant que le diagnostic soit posé ; il se base sur les éléments diagnostiques décrits dans le *tableau V*.

La plupart des patients concernés ont été traités en vue d'une probable aspergillose (5) et différents éléments diagnostiques ont été recueillis permettant de justifier l'introduction d'un tel traitement :

- ⇒ Signes radiologiques : scanner en image de verre dépoli (1), infiltrat pulmonaire (1)
- ⇒ Signes cliniques : symptomatologie d'une pneumopathie fébrile (3)
- ⇒ Signes biologiques : antigène Aspergillaire positif (2)

Une mucormycose a également été suspectée chez une patiente pour laquelle le voriconazole (introduit dans le cadre d'une probable aspergillose) était inefficace.

Enfin, une mycose buccale résistante au miconazole et à l'amphotéricine B locaux a été traitée comme une probable candidose chez un patient sous chimiothérapie dans le cadre de son lymphome de Burkitt.

Toutes ces prescriptions d'antifongiques probabilistes ont été basées sur des éléments diagnostiques et ont donc été évaluées comme pertinentes.

### d) Traitement curatif – documenté lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Sept lignes de prescriptions ont été analysées comme des traitements curatifs documentés mais ont concerné seulement 2 patients.

L'aspergillose invasive a constitué un des diagnostics de ces 2 patients. Il s'agissait d'une patiente suivie pour une LAL, pour laquelle un scanner pulmonaire a retrouvé des nodules suspects d'infection fongique ainsi qu'un antigène aspergillaire positif à plusieurs reprises et une symptomatologie pulmonaire. Un traitement dans cette indication est recommandé donc les prescriptions de la patiente ont été évaluées pertinentes.

Le 2<sup>ème</sup> patient ayant bénéficié d'un traitement curatif-documenté a présenté une atteinte rénale et splénique suite à une bactériémie à *Candida dubliniensis* et *parapsilosis*. L'imagerie a révélé la présence de micro-abcès hépatospléniques. Au vu

de ce diagnostic, un traitement antifongique a été prescrit et étant recommandé, a été évalué comme pertinent.

En conclusion, quel que soit la nature du traitement instauré, l'indication a constitué un critère pour lequel toutes les prescriptions analysées ont été pertinentes selon le référentiel utilisé ; soit une conformité de 100%.

## 2) Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

L'évaluation de la pertinence, après celle de l'indication, s'est ensuite focalisée sur le choix de la molécule antifongique prescrite.

### a) Traitement de prophylaxie lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Les recommandations de traitement antifongique prophylactique dans le cadre de leucémies ou de prise de greffe sont similaires en termes de choix de la molécule. Ainsi une prescription de fluconazole ou posaconazole est à privilégier et si une contre-indication à ces molécules ou un échappement thérapeutique est présent, les alternatives sont respectivement un traitement par amphotéricine B liposomale ou un traitement par voriconazole (*Figure 1*).

Dans la première phase de l'étude, 38 prescriptions d'antifongique à visée prophylactique ont été analysées et seulement deux d'entre elles ont été évaluées comme non pertinentes pour le choix de la molécule. En effet, ces non-pertinences ont concerné deux prescriptions d'amphotéricine B liposomale en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement prophylactique pour des patients en période d'aplasie avant prise de greffe ; or ces patients ne présentaient aucune contre-indication aux azolés donc un traitement par fluconazole ou posaconazole aurait dû être instauré.

En ce qui concerne les autres prescriptions, évaluées comme pertinentes, il a été retrouvé :

- ❖ 3 prescriptions de fluconazole pour 3 patients différents en phase de pré-greffe
- ❖ 22 prescriptions de posaconazole pour 7 patients dont 3 leucémiques et 4 en prise de greffe.
- ❖ 8 prescriptions d'amphotéricine B liposomale pour 7 patients, 6 de ces patients ont bénéficié d'un traitement par vincristine dans le cadre de leur traitement de

LAL et une patiente a été traitée par vénétoclax pour sa LAM. Devant les interactions et contre-indications de ces deux traitements avec les triazolés, les prescriptions d'amphotéricine B liposomale ont été évaluées pertinentes.

- ❖ 3 prescriptions de voriconazole pour un patient devant une intolérance (troubles hématologiques et flush) et un échec thérapeutique du posaconazole.

En ce qui concerne les traitements prophylactiques, 36 des 38 prescriptions analysées ont été pertinentes pour le choix de molécule antifongique prescrite soit un taux de conformité de 95%.

#### b) Traitement curatif – empirique lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Les recommandations du traitement antifongique empirique reposent sur le choix entre deux molécules : l'amphotéricine B liposomale et la caspofungine.

Les deux patients ayant bénéficié de ce type de traitement ont débuté par une prescription de caspofungine et l'un a switché vers une prescription d'amphotéricine B liposomale au bout de 5 jours de traitement devant un état persistant de neutropénie fébrile. Le choix des molécules de ces trois prescriptions, étant en accord avec les recommandations de l'ECIL 8, a été donc évalué comme pertinent.

#### c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Cette nature de traitement a concerné 26 prescriptions dont 20 de voriconazole, 5 de posaconazole et 1 de fluconazole.

Toutes les prescriptions de voriconazole (20) ont été prescrites dans le cadre d'un traitement probabiliste de l'aspergillose, et cette molécule étant en premier choix dans les recommandations de traitement de cette pathologie, les prescriptions ont été évaluées comme pertinentes pour leur choix de molécule.

En revanche les 5 prescriptions de posaconazole ont été analysées et évaluées comme non pertinentes.

Pour quatre d'entre elles, il s'agissait d'une prescription antifongique dans le cadre d'une probable aspergillose en switch du voriconazole devant la survenue d'une toxidermie. Le switch s'avérait bien nécessaire mais le posaconazole n'apparaît pas dans les molécules recommandées pour l'aspergillose ce qui en fait des prescriptions non pertinentes selon ce référentiel. Dans ce cas, l'isavuconazole ou une association d'antifongiques aurait dû être prescrite.

La cinquième prescription de posaconazole a concerné une patiente pour laquelle un mucor a été suspecté. Cette molécule n'étant pas recommandée dans cette indication ou du moins pas dans les premières lignes et en monothérapie, la prescription a été évaluée comme non pertinente. L'alternative selon les recommandations aurait dû être une prescription d'amphotéricine B liposomale ou bien d'isavuconazole.

Le fluconazole retrouvé a été prescrit dans le cadre d'une probable candidose buccale résistante aux traitements locaux par miconazole et amphotéricine B. Le choix de cette molécule a été évalué comme pertinent au vu des recommandations.

Sur les 26 prescriptions de traitement antifongique probabiliste analysées, 21 soit 81% ont été évaluées comme pertinentes pour leur choix de molécule.

#### d) Traitement curatif – documenté lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Le choix des traitements curatifs documentés s'effectue selon l'infection fongique diagnostiquée (*tableau IX*) et les germes incriminés s'ils sont connus. Ce type de traitement a concerné 7 prescriptions dont 6 de voriconazole et 1 de caspofungine et le choix de ces molécules s'est avéré pertinent pour toutes ces prescriptions.

En effet, 3 prescriptions de voriconazole ont concerné le traitement de l'aspergillose invasive d'une patiente avec ses adaptations posologiques (traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de cette infection fongique dans les recommandations).

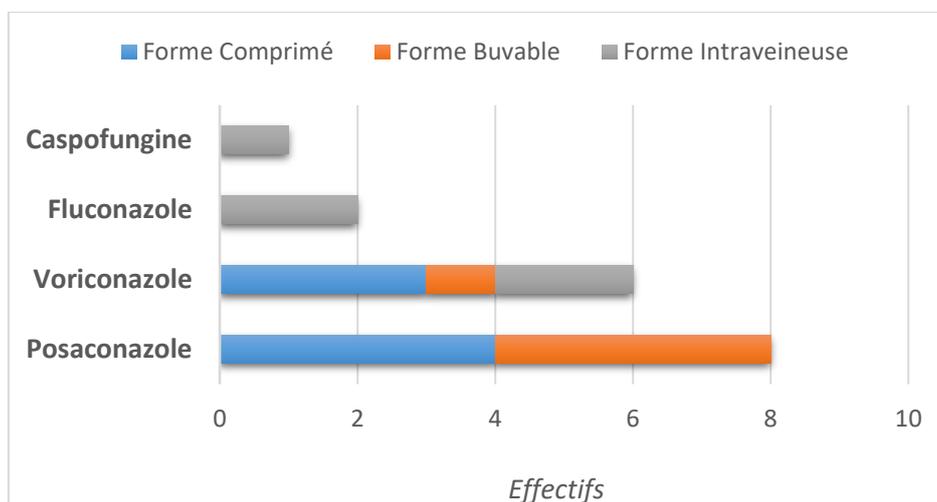
Les 4 autres prescriptions de voriconazole et la prescription de caspofungine ont été pour un patient atteint d'une candidose rénale et splénique avec hémoculture positive à *Candida parapsilosis* et *dubliniensis*. Cette décision de bithérapie antifongique a été validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire devant la sensibilité diminuée du *Candida parapsilosis* à la caspofungine et à la chronicité de cette candidose (préalablement traitée par caspofungine puis fluconazole).

En conclusion, le choix de l'antifongique prescrit a été un critère pertinent pour 67 des 74 prescriptions évaluées, soit un taux de conformité de 91%.

### 3) Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

Les recommandations de l'ECIL8 des posologies de chaque antifongique sont établies dans le *tableau X* selon l'indication de l'antifongique et la voie d'administration choisie.

La *figure 10* décrit les molécules pour lesquelles une non pertinence de posologie a été observée. Deux antifongiques sont principalement en cause, il s'agit du posaconazole pour lequel 8 prescriptions ont été analysées comme non pertinentes et du voriconazole pour lequel sont retrouvées 6 prescriptions non pertinentes. Ces non pertinences de posologies représentent 21% des prescriptions de voriconazole et 30% des prescriptions de posaconazole. Deux prescriptions de fluconazole ainsi qu'une prescription de caspofungine ont eu également des posologies hors recommandations.



*Figure 10 : Molécules antifongiques dont les posologies prescrites ont été évaluées comme non pertinentes lors de la première phase de l'étude*

Le *tableau XII* détaille les posologies prescrites évaluées comme non pertinentes.

La majorité des non pertinences de posologie des prescriptions de voriconazole ont été des sous dosages ; c'est le cas pour 4 des 29 prescriptions analysées de cette molécule : 2,5 mg/kg, 6mg/kg et 8 mg/kg au lieu de 9 mg/kg 2 fois par jour et une autre à 6 mg/kg 2 fois par jour au lieu de 8 mg/kg 2 fois par jour.

Deux prescriptions de surdosage ont été observées et ont concerné le voriconazole : une prescription en comprimé à 300 mg 2 fois par jour au lieu de 200mg et une autre en intraveineux à 5mg/kg au lieu de 4mg/kg.

Les prescriptions de posaconazole relevant une non pertinence pour leur posologie ont concerné pour la moitié d'entre elles (4) des prescriptions de la forme buvable et pour l'autre moitié (4) des prescriptions de la forme comprimé.

Pour 3 des prescriptions en buvable, une posologie à 4 mg/kg 3 fois par jour au lieu de 6 mg/kg 3 fois par jour a été relevée et une autre à 7 mg/kg 3 fois par jour.

Pour la forme comprimé du posaconazole, les recommandations des posologies sont établies pour les patients ayant plus de 13 ans à 300mg par jour alors que pour les patients de moins de 13 ans, une prescription de la forme buvable est préférable, sinon une adaptation de la posologie au poids du patient est à effectuer pour la forme comprimé. Les 4 prescriptions non conformes de posaconazole en comprimé relevées ont été à une posologie de 200mg par jour, or deux d'entre elles concernaient des patients de plus de 13 ans donc à des recommandations de 300mg par jour et les deux autres à des patients de moins de 13 ans et les adaptations par rapport à leur poids auraient dû être 100mg par jour et 300mg par jour.

Deux prescriptions de fluconazole intraveineux ont été évaluées comme non pertinentes pour leur posologie. Il s'agissait pour les deux d'un sous dosage par rapport aux recommandations, prescription de 6mg/kg/j au lieu de 8 à 12 mg/kg/j.

La caspofungine a été prescrite pour un patient à une posologie de 70mg/j au lieu d'une posologie recommandée à 50mg/j.

*Tableau XII : Posologies prescrites non pertinentes lors de la première phase de l'étude*

	Posologies prescrites	Recommandations
Voriconazole (buvable)	8 mg/kg 2 fois par jour	9 mg/kg 2 fois par jour
Voriconazole (comprimé)	2,5 mg/kg 2 fois par jour	
	6 mg/kg 2 fois par jour	
	300 mg 2 fois par jour	
Voriconazole (intraveineux)	6 mg/kg 2 fois par jour	8 mg/kg 2 fois par jour
	5 mg/kg 2 fois par jour	4 mg/kg 2 fois par jour
Posaconazole (buvable)	4 mg/kg 3 fois par jour	6 mg/kg 3 fois par jour
	4 mg/kg 3 fois par jour	
	4 mg/kg 3 fois par jour	
	7 mg/kg 3 fois par jour	
Posaconazole (comprimé)	200 mg par jour	300 mg par jour (>13ans)
	200 mg par jour	
	200 mg par jour	Forme buvable à privilégier ou 300mg en comprimé
	200 mg par jour	Forme buvable à privilégier ou 100mg en comprimé
Fluconazole (intraveineux)	6 mg/kg par jour	8 à 12 mg/kg par jour
	6 mg/kg par jour	
Caspofungine (intraveineux)	70 mg par jour	50 mg par jour

Selon le référentiel de l'ECIL8, parmi les prescriptions d'antifongiques étudiées, 17 soit 23% d'entre elles ne sont pas pertinentes d'un point de vue posologique ; 10 d'entre elles correspondent à des traitements de prophylaxie, 4 d'entre elles à des traitements probabilistes et 3 à des traitements documentés. Les molécules les plus incriminées sont le posaconazole, le fluconazole et le voriconazole.

#### 4) Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique – 1<sup>ère</sup> phase de l'étude

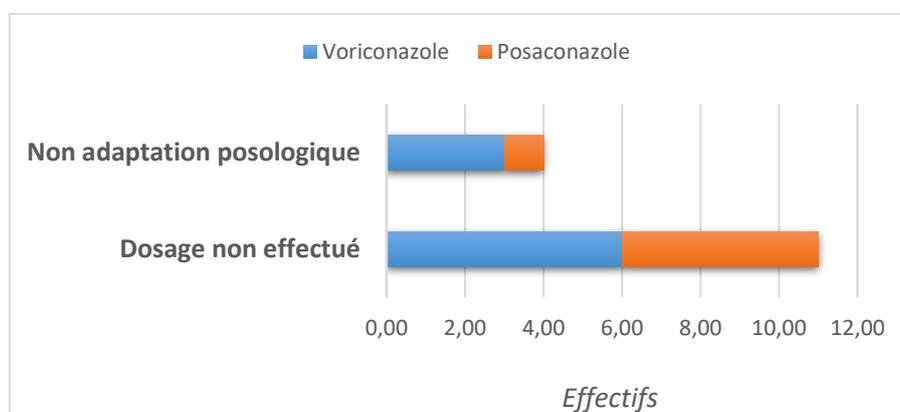
Le suivi thérapeutique a été un critère évalué mais seulement pour les molécules pour lesquelles un dosage est recommandé c'est à dire pour le posaconazole, le voriconazole et l'itraconazole. L'itraconazole n'ayant pas été prescrit dans notre étude, les molécules incriminées dans ce suivi thérapeutique non pertinent ont été le voriconazole et le posaconazole.

Ainsi l'analyse de ce critère s'est concentrée sur 56 prescriptions.

Ces non pertinences de suivi thérapeutique ont concerné 15 prescriptions différentes réalisées pour 9 patients dans le cadre de leur traitement antifongique probabiliste (2/9), prophylactique (5/9) et documenté (2/9).

La *figure 11* détaille les types de non pertinences observées en ce qui concerne la surveillance thérapeutique. Pour la majorité de ces dernières, il s'agissait d'un oubli de dosage ; qu'il soit après une instauration de traitement (2/15) ou lors d'une modification de posologie (9/15).

Les non adaptations posologiques ont concerné principalement des non adaptations devant un sous dosage (3/15). Seulement 1/15 cas de non adaptation devant un surdosage a été rapporté.



*Figure 11* : Type de non pertinence de la surveillance thérapeutique lors de la première phase de l'étude

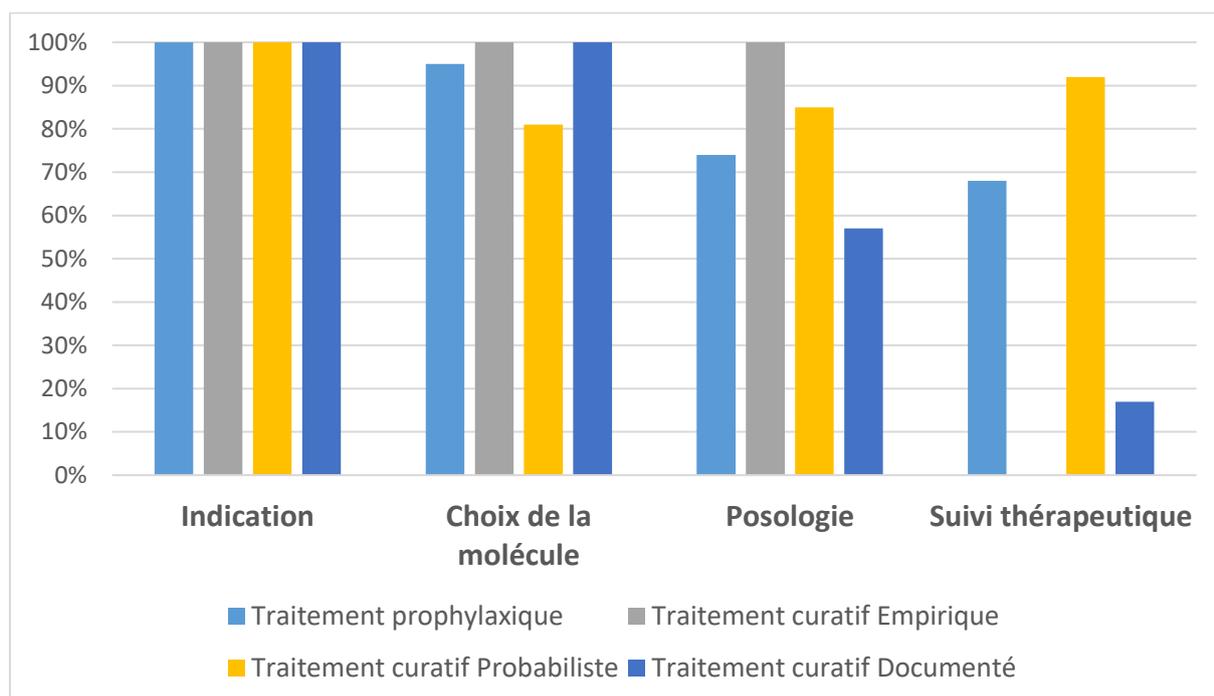
En revanche, pour toutes les prescriptions analysées, lorsque le dosage a été réalisé, le délai de sa réalisation était conforme c'est à dire réalisé à partir de J3 après l'instauration du voriconazole et du posaconazole (forme comprimé) et à partir de J5 pour la forme buvable du posaconazole.

En conclusion, en ce qui concerne le suivi thérapeutique, un taux de pertinence de 73% des prescriptions a été rapporté (41 prescriptions pertinentes sur les 56 analysées).

## 5) Conclusion des évaluations de pertinence des prescriptions de la première phase de l'étude

En incluant tous les critères évalués, 38 prescriptions sur les 74 analysées soit 51% ont été classées comme pertinentes selon le référentiel de l'ECIL8.

La *figure 12* résume le pourcentage de pertinence des prescriptions d'antifongique selon les critères évalués : indication, choix de la molécule, posologie et suivi thérapeutique.



*Figure 12 : Taux de pertinence des prescriptions d'antifongiques selon plusieurs critères lors de la première phase de l'étude*

Ces analyses ont révélé une indication antifongique pertinente dans 100% des cas. Le choix des molécules a été pertinent dans les traitements curatifs empirique et documenté. En revanche, quelques cas de non pertinence pour ces choix ont été rapportés pour des traitements de prophylaxie, notamment avec l'amphotéricine B liposomale, et pour des traitements probabilistes avec notamment le posaconazole.

Les posologies et le suivi thérapeutique ont constitué les deux critères pour lesquels le plus grand nombre de non pertinences a été relevé. Pour les posologies il s'agissait majoritairement du voriconazole et posaconazole. En ce qui concerne les dosages thérapeutiques, de nombreux oublis et non adaptation ont été observés.

Une non pertinence hors de ces critères a également été relevée, il s'agissait d'une association de deux antifongiques durant 4 jours dû à l'oubli de suppression de l'une des molécules lors d'un switch de l'amphotéricine B liposomale par le voriconazole.

### C. Retour prescripteur et diffusion des fiches de recommandations

Les fiches synthétiques de recommandation ont pu être diffusées lors d'un retour aux prescripteurs des résultats. Une présentation a en effet été réalisée le 10 mai 2022 dans le service d'oncohématologie pédiatrique lors d'un staff à 14h. Cette présentation a réuni 10 personnes comprenant des praticiens hospitaliers, des assistants chefs de clinique, docteurs juniors et internes.

La présentation, d'une demi-heure, a débuté par des rappels généraux sur les antifongiques à usage systémique classés selon leur famille, puis s'est poursuivi par la présentation des résultats obtenus durant la première phase de l'étude. Enfin, les fiches de recommandations ont été présentées. Ces fiches synthétiques ont été imprimées en format A3 afin d'être affichées dans le bureau des médecins pour permettre une utilisation maximale.

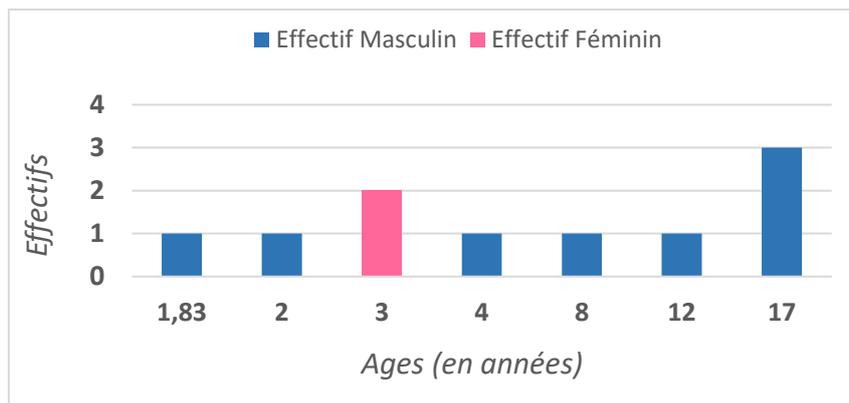
### D. Deuxième phase de l'étude d'analyse des prescriptions antifongiques : après la diffusion des fiches de recommandation

Une seconde évaluation des prescriptions d'antifongiques à usage systémique a été réalisée pendant 3 mois (du 10 mai 2022 au 10 août 2022) après le retour prescripteur et la diffusion des fiches de recommandation. Le but était d'évaluer par comparaison avec les résultats obtenus avant la diffusion des fiches, l'impact de notre travail sur la prescription des antifongiques.

#### *1. Population étudiée – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude*

##### a) Répartition démographique lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Entre le 10 mai 2022 et le 10 août 2022, 10 patients ont été inclus avec une majorité masculine : 8 garçons pour 2 filles (ratio = 4) (*Figure 13*). Ces patients pédiatriques avaient entre 1.83 et 17 ans avec une moyenne de 8.4 ans et une médiane de 6 ans. Parmi ces 10 patients, 6 ont été des nouveaux patients, non inclus dans la première étude.



**Figure 13 :** Répartition des âges et sexes de la population étudiée lors de la deuxième phase de l'étude

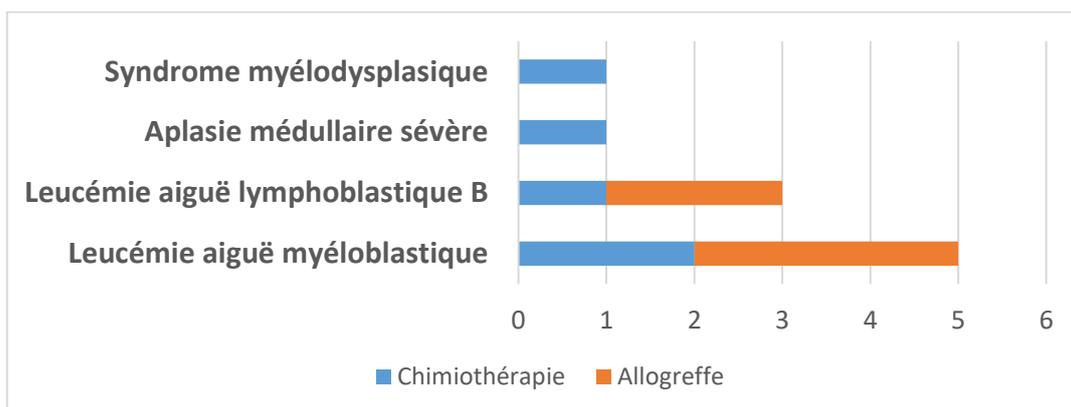
b) Contextes pathologiques lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

La répartition des contextes pathologiques des patients pédiatriques inclus dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude ainsi que leur traitement sont présentés en Figure 14.

Les leucémies aiguës ont été les pathologies majoritairement retrouvées avec :

- ❖ 5 LAM dont 3 ayant bénéficié d'un traitement par allogreffe et 2 de chimiothérapies classiques.
- ❖ 3 LAL B dont 2 ayant bénéficié d'une allogreffe et une d'une chimiothérapie classique.

Les deux autres pathologies rencontrées lors de l'étude ont été un syndrome myélodysplasique et une aplasie médullaire sévère.

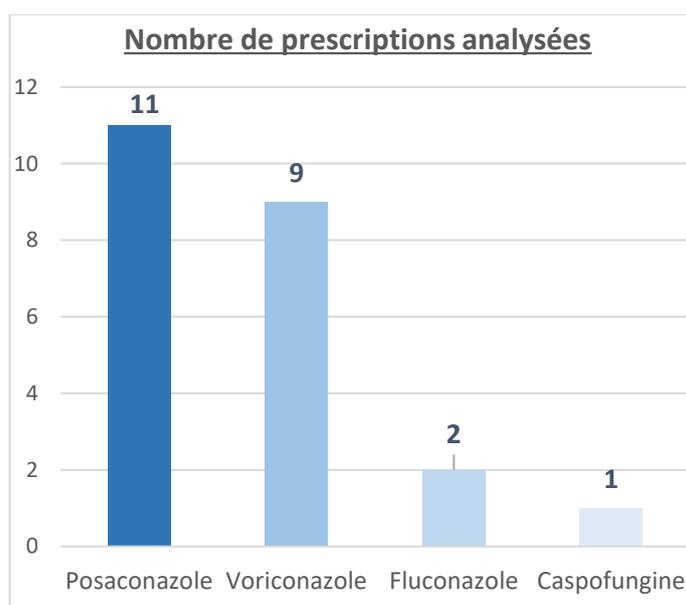


**Figure 14 :** Contextes pathologiques et traitements associés des patients lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

## 2. Molécules antifongiques analysées – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

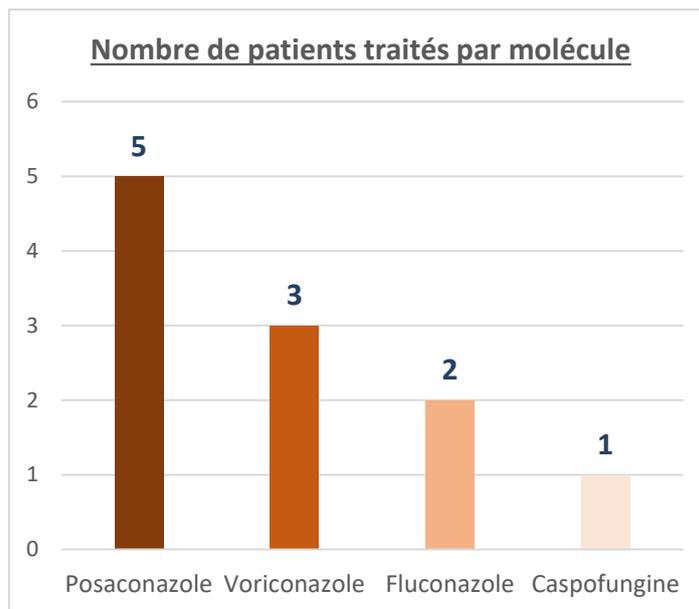
Lors de cette étude, 23 prescriptions d'antifongiques à usage systémique ont été analysées.

Le posaconazole et le voriconazole ont constitué les deux molécules les plus prescrites. En effet, respectivement, 11 prescriptions soit 48% et 9 prescriptions soit 39% ont été analysées tandis que seulement 2 de fluconazole et 1 de caspofungine l'ont été (*Figure 15*).



*Figure 15 : Effectifs des prescriptions analysées selon les molécules antifongiques lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude*

En ce qui concerne le nombre de patients traités par molécule, il a également été retrouvé davantage de patients traités par posaconazole (5), puis par voriconazole (3), fluconazole (2) et caspofungine (1). (*Figure 16*).

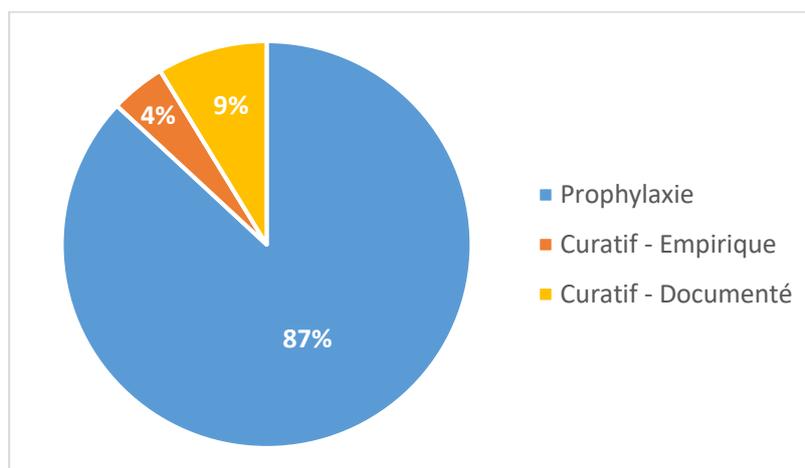


*Figure 16 : Effectifs des patients analysés selon les molécules antifongiques lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude*

Durant cette deuxième phase de l'étude, un seul patient a eu recours à deux molécules antifongiques différentes, tous les autres ont bénéficié d'un traitement par une seule molécule antifongique.

### *3. Evaluation de la pertinence – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude*

Afin de faciliter l'évaluation de la pertinence des prescriptions, chaque prescription a été classée selon la nature du traitement antifongique. Les traitements prophylactiques ont constitué la majorité des prescriptions (20) suivies des traitements curatifs documentés (2) et des traitements curatifs empiriques (1) (*Figure 17*).



*Figure 17: Répartition des prescriptions selon la nature du traitement lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude*

Afin d'affiner ce résultat et de déceler les cas de non pertinences les plus rencontrés, l'analyse des prescriptions s'est effectuée selon quatre critères : l'indication de l'antifongique, le choix de la molécule, la posologie prescrite et le suivi thérapeutique.

### 1) Evaluation de la pertinence de l'indication de l'antifongique – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

L'indication des antifongiques a été le premier critère analysé pour chaque prescription. Pour évaluer ce critère, chaque prescription a été classée selon la nature de traitement et l'analyse a consisté à vérifier la légitimité d'en instaurer un.

#### a) Traitement de prophylaxie lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Un traitement prophylactique antifongique est à instaurer chez des patients pour lesquels un haut risque de développer une infection fongique invasive est présent. Ce haut risque se matérialise par la présence de facteur de risque (*Tableau IV*).

Durant la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, 8 patients ont bénéficié d'un traitement de prophylaxie antifongique et parmi ces patients, deux types de situations cliniques ont été distinguées : les patients ayant une hémopathie maligne associée à des facteurs à haut risque d'infection fongique (5) et les patients à haut risque avant la prise de greffe (4). Un patient a bénéficié dans un premier temps d'un traitement prophylactique

antifongique dans le cadre de la chimiothérapie de sa LAM et dans un second temps d'un traitement prophylactique antifongique dans le cadre de son allogreffe.

Les patients ayant une hémopathie maligne pour lesquels un traitement antifongique prophylactique a été instauré sont au nombre de 5. Il s'agit de 3 patients présentant une LAM, un patient présentant une aplasie médullaire sévère mais présentant une infection respiratoire et un patient présentant un syndrome myélodysplasique avec des portages mycologiques et une aplasie profonde. Tous ces facteurs s'inscrivent dans les facteurs à haut risque justifiant un traitement de prophylaxie antifongique.

Les 4 autres patients ayant bénéficié d'une prophylaxie antifongique sont des patients allogreffés en phase de prise de greffe. Les facteurs de haut risque présentés par ces patients leur permettant de justifier leur traitement prophylactique ont été les suivants :

- Pathologie sous-jacente : LAM (2) ; LAL B réfractaire (2)
- Allogreffes avec donneur alternatif : haplo-identique (1)
- Age avancé (>10ans) (2)

Certains patients (2) présentaient plusieurs facteurs de risque, ce qui explique la différence entre le nombre de patients (5) et les facteurs de risque (7).

Ces prescriptions prophylactiques ont été réalisées pour des patients possédant des facteurs de risque d'infections fongiques et ont donc été évaluées comme pertinentes d'un point de vue de leur indication.

#### b) Traitement curatif – empirique lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Ce type de traitement a concerné une prescription pour un patient. Ce patient, de 3 ans hospitalisé pour sa cure d'intensification CAALF01 dans le cadre de sa LAL B, a présenté une aplasie fébrile malgré 5 jours de traitement par pipéracilline/tazobactam et 3 jours de vancomycine. Une prescription de caspofungine a donc été réalisée. L'instauration de ce traitement antifongique empirique a été effectuée dans le cadre d'une neutropénie fébrile non documentée, de plus de 96h, ne répondant pas aux antibiotiques à large spectre, ce qui en fait une prescription pertinente d'un point de vue de son indication.

#### c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Aucune prescription de traitement curatif probabiliste antifongique a été réalisée sur la deuxième phase de l'étude.

#### d) Traitement curatif – documenté lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Deux lignes de prescriptions ont été analysées comme des traitements curatifs documentés mais n'ont concerné qu'un seul patient et le même que lors de la première étude. Ce patient a bénéficié d'un traitement antifongique dans le cadre de sa candidose rénale et splénique documentée par imagerie et prélèvements. Ce diagnostic nécessite bien, d'après les recommandations, un traitement curatif antifongique et ainsi les prescriptions sont évaluées comme pertinentes.

En conclusion, lors de 2<sup>ème</sup> partie de notre étude, l'indication a constitué un critère pour lequel toutes les prescriptions analysées ont été pertinentes selon le référentiel utilisé ; soit une conformité de 100%.

### 2) Evaluation de la pertinence du choix de la molécule antifongique – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

L'évaluation de la pertinence, après celle de l'indication, s'est ensuite focalisée sur le choix de la molécule antifongique prescrite.

#### a) Traitement de prophylaxie lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Les recommandations de traitement antifongique prophylactique dans le cadre de leucémies ou de prise de greffe sont résumées en *Figure 1*.

20 prescriptions d'antifongique à visée prophylactique ont été analysées :

- ❖ 2 prescriptions de fluconazole pour 2 patients différents en phase de prise de greffe.
- ❖ 11 prescriptions de posaconazole pour 5 patients dont 3 leucémiques, 1 ayant une aplasie médullaire sévère et 1 un syndrome myélodysplasique.
- ❖ 7 prescriptions de voriconazole pour 2 patients en phase de pré-greffe devant un haut risque à CMV.

Toutes ces prescriptions suivent les recommandations et ainsi le choix de la molécule antifongique dans les traitements prophylactiques a été évalué comme pertinent.

#### b) Traitement curatif – empirique lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Les recommandations du traitement antifongique empirique reposent sur le choix entre deux molécules : l'amphotéricine B liposomale et la caspofungine.

Le patient ayant bénéficié de ce type de traitement a bénéficié d'une prescription de caspofungine au bout de 5 jours de traitement par antibiothérapie large spectre devant un état persistant de neutropénie fébrile. Le choix de cette molécule, étant en accord avec les recommandations de l'ECIL 8, a donc été évalué comme pertinent.

#### c) Traitement curatif – probabiliste lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Aucune prescription de traitement curatif probabiliste antifongique n'a été réalisée sur la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude.

#### d) Traitement curatif - documenté lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Le choix des traitements curatifs documentés s'effectue selon l'infection fongique diagnostiquée (*Tableau IX*) et les germes incriminés s'ils sont connus. Ce type de traitement a concerné 2 prescriptions de voriconazole. Il s'agissait d'adaptation posologique d'un traitement instauré dans la première phase de l'étude : patient atteint d'une candidose rénale et splénique avec hémoculture positive à *Candida parapsilosis* et *dubliniensis*. Le choix de cet antifongique associé à la caspofungine a été expliqué dans la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude et a été évalué comme pertinent.

Les 23 prescriptions analysées lors de cette 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, ont été pertinentes quant au choix de l'antifongique prescrit soit un taux de conformité de 100%.

### 3) Evaluation de la pertinence de la posologie de l'antifongique – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Les recommandations de l'ECIL8 des posologies de chaque antifongique sont établies dans le *Tableau X* selon l'indication de l'antifongique et la voie d'administration choisie.

Les 23 prescriptions d'antifongiques ont été analysées et pour chacune d'entre elles, la posologie prescrite a été conforme aux recommandations. Ainsi le taux de pertinence des posologies des prescriptions d'antifongique est de 100%.

### 4) Evaluation de la pertinence du suivi thérapeutique de l'antifongique – 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

Le suivi thérapeutique a été un critère évalué mais seulement pour le voriconazole et le posaconazole dans cette phase de l'étude.

Ainsi l'analyse de ce critère s'est concentrée sur 20 prescriptions incluant des prescriptions de posaconazole et de voriconazole ; 2 d'entre elles ont été évaluées comme non pertinentes.

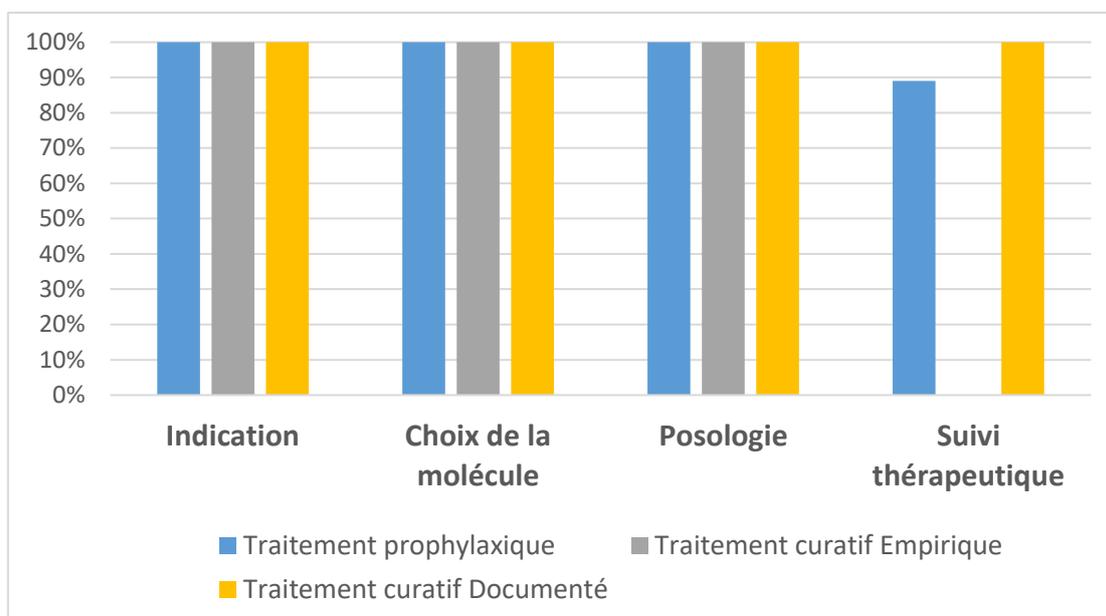
Ces non pertinences de suivi thérapeutique ont concerné 2 patients différents dans le cadre de leur traitement antifongique prophylactique par posaconazole. Il s'agissait pour un des cas d'un oubli de dosage après modification de la posologie de l'antifongique et pour l'autre d'une non adaptation de posologie devant un sous-dosage (0.5 mg/L).

L'analyse du suivi thérapeutique dans cette 2<sup>ème</sup> phase de l'étude a révélé un taux de pertinence de 90% (18 prescriptions pertinentes pour 20 analysées).

### 5) Conclusion des évaluations de pertinence des prescriptions de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude

En incluant tous les critères évalués, 21 prescriptions sur les 23 analysées soit 91% ont été classées comme pertinentes selon le référentiel de l'ECIL8.

La *figure 18* résume le pourcentage de pertinence des prescriptions d'antifongiques selon les critères évalués : indication, choix de la molécule, posologie et suivi thérapeutique.



*Figure 18 : Taux de pertinence des prescriptions d'antifongiques selon plusieurs critères lors de la deuxième phase de l'étude*

Ces analyses ont conclu que l'indication, le choix de la molécule et les posologies prescrites étaient pertinents dans 100% des cas. L'unique critère ayant révélé un taux de pertinence inférieur à 100% a été le suivi thérapeutique. En effet, pour 2 prescriptions de posaconazole, le suivi thérapeutique a été évalué comme non pertinent lui conférant un taux de pertinence de 90%.

### E) Comparaison des résultats des deux phases de l'étude d'analyse des prescriptions antifongiques

Le *Tableau XIII* résume les différents résultats d'évaluation de pertinence des prescriptions d'antifongiques réalisées lors des deux phases de l'étude.

Lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude, l'indication de l'antifongique prescrit a constitué l'unique critère évalué à 100% pertinent pour toutes les prescriptions, tandis que pour la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, les prescriptions ont été à 100% pertinentes d'un point de vue de l'indication, du choix de la molécule et de la posologie. Egalement, une nette amélioration de la pertinence des suivis thérapeutiques a été observée, passant d'un taux global de pertinence de suivi thérapeutique de 73% à 90%.

*Tableau XIII : Résultats des deux phases de l'étude d'analyse de pertinence de prescription*

	AVANT DIFFUSION : 1 <sup>ère</sup> phase de l'étude				APRES DIFFUSION : 2 <sup>ème</sup> phase de l'étude			
	TRAITEMENT PROPHYLAXIE	TRAITEMENT CURATIF			TRAITEMENT PROPHYLAXIE	TRAITEMENT CURATIF		
		EMPIRIQUE	PROBABILISTE	DOCUMENTE		EMPIRIQUE	PROBABILISTE	DOCUMENTE
Patients	18	2	6	2	8	1	0	1
Prescriptions	38	3	26	7	20	1	0	2
Indication <input checked="" type="checkbox"/>	38 (100%)	3 (100%)	26 (100%)	7 (100%)	20 (100%)	1 (100%)	-	2 (100%)
Choix de la molécule <input checked="" type="checkbox"/>	36 (95%)	3 (100%)	21 (81%)	7 (100%)	20 (100%)	1 (100%)	-	2 (100%)
Posologie <input checked="" type="checkbox"/>	28 (74%)	3 (100%)	22 (85%)	4 (57%)	20 (100%)	1 (100%)	-	2 (100%)
Suivi <input checked="" type="checkbox"/> thérapeutique	17 (sur 25) (68%)	-	23 (sur 25) (92%)	1 (sur 6) (17%)	16 (sur 18) (89%)	-	-	2 (100%)

En incluant tous les critères évalués, le taux de pertinence global des prescriptions est passé de 51% (38 prescriptions pertinentes pour 74 prescriptions analysées) lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude à 91% (21 prescriptions pertinentes pour 23 prescriptions analysées) lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude en post-diffusion des fiches de recommandations.

Sur la totalité de l'étude, le taux de pertinence global a donc été de 63% (61 prescriptions pertinentes pour tous les critères pour 97 prescriptions analysées). Les taux de pertinence respectifs des critères évalués durant toute l'étude ont été respectivement de 100% pour l'indication, 93% (90/97) pour le choix de la molécule, 82% (80/97) pour la posologie et 75% (57/76) pour le suivi thérapeutique.

## F) Evaluation de la tolérance des traitements antifongiques

La tolérance des traitements antifongiques a également été un critère évalué durant toute l'étude. Pour 6/28 patients, soit 21%, une intolérance au traitement a été notifiée et a conduit pour 5 d'entre eux à l'arrêt ou à la diminution de la posologie de la molécule. L'effet observé pour le dernier patient a été résolutif spontanément.

Les molécules incriminées ont été l'amphotéricine B liposomale pour un patient, le posaconazole pour 3 patients et le voriconazole pour 3 patients. Un même patient a subi une intolérance à la fois à l'amphotéricine B liposomale et au voriconazole.

L'amphotéricine B liposomale ayant été administrée chez 10 patients, la proportion de réaction à ce traitement a été de 10%. Cette intolérance s'est matérialisée par une anaphylaxie ; en effet le patient a présenté des frissons et un gonflement de la lèvre supérieure dès l'administration de la molécule mais sans signe de choc ou d'hypotension. En quelques minutes, après administration d'hydrocortisone et de dexchlorphéniramine, une résolution des symptômes est apparue.

La deuxième molécule incriminée fut le posaconazole, molécule pour laquelle le taux d'intolérance est plus élevé : 25% (3 réactions pour 12 patients traités). Deux de ces intolérances ont été d'ordre hématologique avec notamment deux neutropénies, l'une associée à des plaquettes en ascension et l'autre à une reconstitution hématologique difficile. La troisième réaction a été une éruption cutanée avec la notion de flush revenant après les prises. Ces trois réactions ont été résolutive spontanément après l'arrêt du traitement (quelques jours pour les reconstitutions hématologiques et quelques heures pour l'éruption cutanée).

Le voriconazole a entraîné une toxidermie chez le patient ayant déclaré une anaphylaxie à l'amphotéricine B liposomale. La toxidermie s'est caractérisée par des papules érythémateuses sur les jambes, le dos et le thorax ; elles étaient peu

nombreuses et non prurigineuses. Après 4 jours d'arrêt de la molécule, une diminution de l'éruption a été observée.

Un deuxième cas d'intolérance à cette molécule s'est matérialisé par une cytolyse hépatique survenue 17 jours après l'instauration du traitement. En 2 jours les taux d'ALAT sont passés de 52 UI à 102 UI, les ASAT de 52 UI à 140UI et les GGT de 280UI à 526UI. Face à ces élévations d'enzymes hépatiques, une diminution de moitié de la posologie du voriconazole a été effectuée et a permis un retour à la normale des transaminases en 4 jours.

La survenue d'hallucinations visuelles a également été rapportée pour un patient après l'instauration de voriconazole 3 jours auparavant. Pour ce patient, aucun arrêt de traitement ou réduction de posologie n'a été effectué et la symptomatologie s'est résorbée spontanément en quelques jours.

Ainsi le taux d'intolérance du voriconazole dans notre étude s'est élevé à 33% (3 réactions pour 9 patients traités).

## 4. Discussion

Ce travail a abouti, dans notre étude, à un taux global de pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique dans le service d'oncologie pédiatrique de 63% (61/97). Plus précisément, lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude le taux global de pertinence s'est élevé à 51% avec pour les différents critères analysés, des taux de pertinence des prescriptions respectivement de 100% pour l'indication, 91% pour le choix de la molécule, 77% pour la posologie et 73% pour le suivi thérapeutique. Tandis que lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, le taux global de pertinence des prescriptions d'antifongiques s'est élevé à 91% et le seul critère analysé n'ayant pas relevé un taux de pertinence de 100% a été le suivi thérapeutique (90%).

La méthode prospective de cette étude a permis de limiter la perte d'informations lors du recueil de données. En effet, le recueil étant fait en temps réel des prescriptions, le manque d'information et la traçabilité de toute donnée ont été aisément retrouvés (dossiers informatique/papier, lien avec le service, connaissance des patients). De plus, la récolte de toutes ces informations a été réalisée par une seule et même personne et de ce fait, a permis une homogénéité des données recueillies.

Le référentiel utilisé (ECIL 8) lors de l'étude, datant de 2020, est très récent et relève de recommandations européennes spécifiques de la population étudiée (population pédiatrique atteinte de cancer ou ayant subi une greffe de cellules hématopoïétique). Ainsi le choix de ce référentiel constitue une force de notre travail.

Différentes non conformités de prescriptions d'antifongiques ont pu être décelées lors de cette étude. Certaines ont été des erreurs d'inattention type chevauchement de prescription tandis que d'autres ont été des erreurs liées à une non-actualisation des recommandations européennes. Toutes ces erreurs détectées ont permis de cibler les points clés à approfondir dans le domaine des antifongiques, et ainsi d'orienter les démarches d'amélioration continue à élaborer.

Ces démarches de promotion du bon usage de cette classe médicamenteuse se sont matérialisées par la communication des résultats de l'étude au service concerné ainsi que par la diffusion de fiches de recommandations des antifongiques adaptées aux nouvelles recommandations. Par la suite, l'impact de cette démarche a pu être évalué par le recueil et l'analyse ultérieure des prescriptions. Bien que l'évaluation de ces

prescriptions post-diffusion n'ait pas été effectuée sur la même durée (3 mois versus 6 mois), cette dernière a été réalisée avec la même méthode ce qui a permis une certaine comparaison des résultats. Une nette amélioration de la pertinence de prescriptions a été révélée (91% versus 51%) et notamment la correction d'erreurs particulièrement soulignées lors de la diffusion des résultats telles que les posologies (100% de pertinence versus 77%) ou bien le suivi thérapeutique (90% de pertinence versus 73%).

Etant dans un établissement universitaire, une pluralité d'acteurs notamment dû au changement d'internes tous les 6 mois, est confrontée à la prescription et à la validation pharmaceutique d'antifongiques à usage systémique. Une mise à jour et la diffusion de recommandations claires et uniques (fiches) permettent de minimiser le risque d'erreur et de faciliter l'accès à l'information.

Durant toute l'étude, une discussion des résultats a été réalisée avec le médecin responsable de l'unité de soin permettant à la fois de critiquer ces derniers et d'affiner la justesse du recueil de données. Ce travail collaboratif a optimisé l'évaluation des prescriptions et permis une facilitation des échanges prescripteurs/pharmaciens.

En revanche, la petitesse de l'échantillon de patients étudiés (28) ainsi que la durée de l'étude limitée à 9 mois constituent une limite de notre étude. En effet, ces deux critères ont réduit l'analyse à quelques molécules antifongiques et à certaines situations cliniques.

Bien que la méthode prospective de cette étude ait constitué un atout majeur pour le recueil de données, elle a également été la source de biais puisqu'elle a été interventionnelle. En effet, lors de prescriptions analysées comme non pertinentes, une intervention pharmaceutique était réalisée et aboutissait à une modification des prescriptions en question. Ainsi, ces nouvelles prescriptions générées étaient analysées comme pertinentes dans notre étude mais ne reflétaient pas toujours les pratiques initiales des prescripteurs.

L'analyse de la pertinence des prescriptions a été effectuée par ligne de prescription d'antifongique. Or ces lignes ont été renouvelées dès le changement d'une posologie et ainsi ont engendré une nouvelle analyse. Le pourcentage de non pertinence, se basant sur les lignes de prescription, s'est avéré dans quelques cas anormalement élevé. En effet, certaines prescriptions d'antifongiques relevant d'une non-conformité, tel que le choix de l'agent antifongique, ont été renouvelées lors d'adaptation

thérapeutique et ainsi ont généré une seconde analyse non pertinente alors qu'il s'agissait d'une seule et même erreur, majorant à tort le taux de non pertinence. Les études réalisées sur le sujet ne ré-analisaient pas systématiquement les prescriptions après le suivi thérapeutique ce qui limitait ce biais.

Le choix d'un traitement par amphotéricine B liposomale dans le cadre d'une prophylaxie a été côté non pertinent pour plusieurs des patients inclus. En effet, des prescriptions de cette molécule ont été réalisées en première intention alors que cette dernière n'est à utiliser qu'en cas de contre-indication aux azolés notamment lors d'interactions médicamenteuses (vincristine, méthotrexate...) <sup>71 72 73</sup>.

Egalement, plusieurs études chez les adultes<sup>80</sup> suggèrent un manque d'efficacité de l'amphotéricine B liposomale en prophylaxie. Cette inefficacité potentielle explique les recommandations actuelles de ne traiter en prophylaxie que les patients possédant des contre-indications aux azolés mais pose également la question de la légitimité de traiter les patients en prophylaxie par amphotéricine B liposomale dans ces cas-là.

Le suivi thérapeutique a constitué un des critères les moins conformes de notre première étude. Une grande majorité de ces non-conformités s'explique par des oublis de prescription de dosage. Or des études, même au niveau pédiatrique, prouvent que les concentrations plasmatiques des antifongiques et notamment du voriconazole sont associées à l'efficacité et à la sécurité du médicament. Valle-T-Figueras *et al.* <sup>81</sup> montrent également que les patients âgés de moins de 8 ans, ont la nécessité d'avoir des doses de voriconazole plus élevées pour atteindre les niveaux thérapeutiques et que le statut inflammatoire influence les concentrations plasmatiques de cet antifongique.

En ce qui concerne les posologies non conformes décrites dans l'étude, les principales molécules incriminées ont été le posaconazole et le fluconazole.

Les erreurs relevées concernant le fluconazole ont été des sous dosages à 6 mg/kg au lieu de 8 à 12mg/kg. Ces non conformités s'expliquent par la mention dans le résumé caractéristique du produit de posologies pour les enfants de 6 à 12mg/kg. Or l'ECIL 4 et 8 recommandent des posologies plus hautes se basant sur différentes études cliniques réalisées sur le sujet. <sup>82 83</sup>

Les études de pharmacocinétique du posaconazole chez l'enfant ont mis nettement plus de temps à voir le jour, ce qui a limité les recommandations de posaconazole

dans un premier temps aux enfants âgés de plus de 13 ans puis aux enfants de moins de 13 ans mais seulement sous la forme buvable. Les non conformités de posologies de posaconazole en suspension buvable décrites dans l'étude ont été des sous dosages à 4mg/kg 3 fois par jour au lieu de 6mg/kg. Ces erreurs s'expliquent certainement par une crainte de l'intolérance du médicament ainsi que par la sécurité permise par le suivi thérapeutique permettant l'ajustement de posologie adéquate. De nombreux arguments font du posaconazole buvable une formulation de deuxième intention comparée aux comprimés. En effet, la suspension buvable du posaconazole possède une efficacité moindre que la forme comprimé<sup>84</sup> et de nombreuses contraintes d'administration : prise avec un repas riche en graisses<sup>61 63</sup>, haute difficulté d'administration chez l'enfant dû au mauvais goût du médicament. Tous ces arguments expliquent la volonté des médecins à prescrire la forme comprimé du posaconazole aux enfants. Or les recommandations de l'ECIL8 pour les moins de 13 ans ne prennent pas en compte cette formulation. Aussi les posologies dans ces cas devraient être adaptées aux poids des patients similairement aux études de pharmacocinétiques sur le sujet telles que celle de Döring *et al.*<sup>85</sup> ; ce qui n'a pas été le cas dans notre étude.

L'isavuconazole est le plus récent antifongique à usage systémique sur le marché et est largement utilisé chez l'adulte notamment dans les infections invasives à Mucor. Sa mise sur le marché datant de 2015, n'a pas permis de le recommander dans l'ECIL4. En revanche, l'ECIL 8 recommande cette molécule dans les infections à Mucor en 2<sup>ème</sup> intention après l'amphotéricine B. Cette mise à jour récente et son utilisation hors AMM explique notamment l'erreur de choix de la molécule constatée lors de l'étude pour un patient pour lequel une infection à mucor a été diagnostiquée et pour lequel une prescription de posaconazole avait été faite.<sup>86</sup>

De nombreuses études évaluent la pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique. La majorité sont réalisées chez les adultes<sup>87 88 89 90 91 92 93</sup> mais certaines ont également été réalisées en pédiatrie.<sup>94 95 96</sup> La méthode de ces études pédiatriques différait de la nôtre, puisque ces études n'utilisaient pas les mêmes référentiels. Certaines utilisaient comme référentiel des groupes de travaux incluant pharmaciens et infectiologues<sup>94</sup> ou bien des protocoles locaux<sup>96</sup> ou encore une pluralité de référentiels (RCP, manuel des infections infantiles, rapport de comité de maladies infectieuses).<sup>95</sup>

Le taux global de pertinence des prescriptions antifongiques de notre étude s'est élevé à 63%. Ce taux est légèrement inférieur à ceux retrouvés dans les études de Santiago-Garcia *et al.*<sup>96</sup> décrivant 93% des prescriptions d'antifongiques appropriées et de l'étude de Mendoza-Palomar *et al.* décrivant une proportion de 89% des prescriptions comme correctes.

En ce qui concerne l'indication des antifongiques, la majorité de nos prescriptions relevaient d'un traitement prophylactique (58/97) suivi d'un traitement curatif probabiliste (26/97), curatif documenté (9/97) et enfin curatif empirique (4/97). Ces résultats sont cohérents avec la distribution des indications des études précédemment citées avec une légère différence dans le placement des traitements empiriques en deuxième position.<sup>95 94</sup>

Quant à la distribution des antifongiques prescrits, la molécule la plus prescrite dans notre étude a été le posaconazole (pour 14 patients différents) suivi du voriconazole et de l'amphotéricine B liposomale pour 10 patients chacun, tandis que le fluconazole a été prescrit pour seulement 6 patients et la caspofungine pour 4 patients. Cette distribution n'est pas similaire aux études de Mendoza-Palomar *et al.*<sup>94</sup> décrivant majoritairement des prescriptions d'amphotéricine B liposomale suivi du posaconazole, et à l'étude de Lestner *et al.*<sup>95</sup> décrivant le fluconazole comme la molécule la plus prescrite. Ces différences de prescriptions peuvent s'expliquer notamment par la différence des référentiels utilisés et de la potentielle différence de disponibilité des produits.

Concernant les causes de non conformités retrouvées dans notre étude, le suivi thérapeutique inadéquat en a constitué la première, suivi des posologies erronées et du choix non adapté de l'agent antifongique. Les non conformités de posologies des antifongiques représentent un critère de non-conformité présent dans chaque étude et notamment de sous dosage thérapeutique similairement à notre étude avec le fluconazole<sup>95</sup> ; en revanche le critère majoritaire de la cause de ces non conformités dans les autres études était lié au manque d'indication<sup>94 96</sup>, qui pour nous est un critère côté à 100% pertinent.

La mise en place de démarches d'amélioration dans le cadre du bon usage des antifongiques similairement à la nôtre, suite à des études de pertinence, ont également

été réalisées, comme par exemple, la mise en place de protocoles multidisciplinaires et d'activités de formation.<sup>96</sup>

Le développement de différents modes d'exercices telle que la pharmacie clinique pourrait également constituer une amélioration de la qualité de prise en charge des patients. En effet, le déploiement d'un interne ou d'un pharmacien dans le service majorerait la détection d'erreur de prescription et permettrait une analyse pharmaceutique en amont de la dispensation, limitant ainsi les erreurs de dispensation. L'échange pluridisciplinaire, facilité par ce déploiement, permettrait des corrections de prescription de manière accélérée ainsi que des échanges renforcés aboutissant à une exploitation des connaissances de chacun dans leur domaine respectif et une meilleure prise en charge.

## 5. Conclusion

Notre étude a consisté en l'évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique dans le service d'oncohématologie pédiatrique. Cette étude s'est réalisée en deux phases, une première analyse sur 6 mois puis une seconde sur 3 mois après la diffusion de fiches de recommandations et la communication des résultats de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude aux prescripteurs concernés.

Sur la totalité de l'étude, le taux de pertinence global a été de 63% (61/ 97) et les taux de pertinence de chaque critère évalué ont été de 100% pour l'indication, 93% (90/97) pour le choix de la molécule, 82% (80/97) pour la posologie et 75% (57/76) pour le suivi thérapeutique. De meilleurs taux de pertinence ont été rapportés lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, indiquant une amélioration des pratiques après la diffusion des fiches de recommandations.

Les différentes non conformités décrites dans l'étude ont permis de mettre en évidence un manque d'application des dernières recommandations en vigueur ainsi que la présence d'erreurs d'inattention et d'oubli.

L'oubli de réaliser les dosages des antifongiques a notamment constitué la première cause de non-conformité du suivi thérapeutique. Alors que pour les posologies et choix de molécules non pertinents, il s'agissait majoritairement de non conformités en lien avec une non mise à jour de ces recommandations.

La sensibilisation des professionnels de santé aux prescriptions d'antifongiques, de par la diffusion des résultats de l'étude et la diffusion des fiches de recommandations, a permis de réaliser une première étape d'amélioration des pratiques. Dans la continuité de cette avancée, une extension de ces actions d'amélioration à d'autres classes médicamenteuses permettrait une amélioration du bon usage des médicaments.

Enfin, le déploiement du pharmacien au sein même du service permettrait d'optimiser la thérapeutique en facilitant les échanges pluridisciplinaires et en réalisant des interventions pharmaceutiques en amont de l'administration des médicaments.

## **Bibliographie**

1. Gs, M., Dm, M., S, E. & M, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* **348**, (2003).
2. Pana, Z. D., Roilides, E., Warris, A., Groll, A. H. & Zaoutis, T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **6**, S3–S11 (2017).
3. Wisplinghoff, H. *et al.* Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **22**, 686–691 (2003).
4. Lehrnbecher, T. & Groll, A. H. Invasive fungal infections in the pediatric population. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **9**, 275–278 (2011).
5. Tragiannidis, A. *et al.* Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **18**, E27-30 (2012).
6. Warris, A. & European Paediatric Mycology Network (EPMyn)\*. The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): Towards a Better Understanding and Management of Fungal Infections in Children. *Curr. Fungal Infect. Rep.* **10**, 7–9 (2016).
7. Georgiadou, S. P. *et al.* Invasive Mold Infections in Pediatric Cancer Patients Reflect Heterogeneity in Etiology, Presentation, and Outcome: A 10-Year, Single-Institution, Retrospective Study. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **1**, 125–135 (2012).
8. Lehrnbecher, T. *et al.* 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* **22**, e270–e280 (2021).
9. Fisher, B. T. *et al.* Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **7**, 191–198 (2018).
10. Dvorak, C. C., Steinbach, W. J., Brown, J. M. Y. & Agarwal, R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **36**, 621–629 (2005).
11. Gangneux, J.-P. & Drogoul, A.-S. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. *Hématologie* **14**, 5–11 (2008).
12. Sung, L. *et al.* Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* **115**, 1100–1108 (2009).
13. Johnston, D. L. *et al.* Invasive fungal infections in paediatric acute myeloid leukaemia. *Mycoses* **56**, 482–487 (2013).
14. Satwani, P. *et al.* Incidence of Viral and fungal infections following busulfan-based reduced-intensity versus myeloablative conditioning in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **15**, 1587–1595 (2009).

15. Hol, J. A. *et al.* Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 95–101 (2014).
16. Hale, K. A. *et al.* Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br. J. Haematol.* **149**, 263–272 (2010).
17. Castagnola, E. *et al.* Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 1068–1073 (2014).
18. Lewalle, P. *et al.* [Prophylaxis of infections post-allogeneic transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull. Cancer (Paris)* **106**, S23–S34 (2019).
19. Jain, S. & Kapoor, G. Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **37**, e1-5 (2015).
20. Kobayashi, R. *et al.* Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents With Hematologic and Malignant Diseases: A 10-year Analysis in a Single Institute in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **37**, 1282–1285 (2018).
21. Chiotos, K., Fisher, B. T. & Zaoutis, T. Management of invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit. *J. Pediatr. Intensive Care* **3**, 269–279 (2014).
22. Tissot, F. *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* **102**, 433–444 (2017).
23. Walsh, T. J., Katragkou, A., Chen, T., Salvatore, C. M. & Roilides, E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J. Fungi Basel Switz.* **5**, E11 (2019).
24. Fierro, J. L. *et al.* Ocular manifestations of candidemia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 84–86 (2013).
25. Cuenca-Estrella, M. *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **18 Suppl 7**, 9–18 (2012).
26. Marchetti, O. *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.* **47**, 846–854 (2012).
27. Mylonakis, E. *et al.* T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **60**, 892–899 (2015).
28. Salvatore, C. M. *et al.* (1→3)- $\beta$ -d-Glucan in Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Candida and Aspergillus Infections of the Central Nervous System in Pediatric Patients. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **5**, 277–286 (2016).

29. Fisher, B. T. *et al.* Multicenter Prospective Study of Biomarkers for Diagnosis of Invasive Candidiasis in Children and Adolescents. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* ciab928 (2022) doi:10.1093/cid/ciab928.
30. Burgos, A. *et al.* Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* **121**, e1286-1294 (2008).
31. Papachristou, S., Iosifidis, E. & Roilides, E. Invasive Aspergillosis in Pediatric Leukemia Patients: Prevention and Treatment. *J. Fungi Basel Switz.* **5**, E14 (2019).
32. Walsh, T. J. *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **46**, 327–360 (2008).
33. Frange, P. *et al.* An update on pediatric invasive aspergillosis. *Med. Mal. Infect.* **45**, 189–198 (2015).
34. Roilides, E. Early diagnosis of invasive aspergillosis in infants and children. *Med. Mycol.* **44**, S199–S205 (2006).
35. Desai, R., Ross, L. A. & Hoffman, J. A. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28**, 283–286 (2009).
36. De Pauw, B. *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **46**, 1813–1821 (2008).
37. Lehrnbecher, T. *et al.* Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 4427–4438 (2012).
38. Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **71**, 1367–1376 (2020).
39. Thomas, L., Baggen, L., Chisholm, J. & Sharland, M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **7**, 461–472 (2009).
40. Ullmann, A. J. *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24 Suppl 1**, e1–e38 (2018).
41. Pagano, L. *et al.* Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* **89**, 207–214 (2004).
42. Cornely, O. A. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect. Dis.* **19**, e405–e421 (2019).

43. Francis, J. R., Villanueva, P., Bryant, P. & Blyth, C. C. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **7**, 159–164 (2018).
44. Roden, M. M. *et al.* Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **41**, 634–653 (2005).
45. Ghannoum, M. A. & Rice, L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 501–517 (1999).
46. Dannaoui, E. *et al.* In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 45–52 (2003).
47. Sanglard, D. & Odds, F. C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect. Dis.* **2**, 73–85 (2002).
48. Schönebeck, J., Polak, A., Fernex, M. & Scholer, H. J. Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. *Chemotherapy* **18**, 321–336 (1973).
49. Vermes, A., Guchelaar, H. J. & Dankert, J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**, 171–179 (2000).
50. Nivoix, Y., Ledoux, M.-P. & Herbrecht, R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **41**, 158–174 (2020).
51. Tverdek, F. P., Kofteridis, D. & Kontoyiannis, D. P. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **14**, 765–776 (2016).
52. Kauffman, C. A. & Frame, P. T. Bone marrow toxicity associated with 5-fluorocytosine therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **11**, 244–247 (1977).
53. Vermes, A., Guchelaar, H. J. & Dankert, J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**, 171–179 (2000).
54. Sabatelli, F. *et al.* In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 2009–2015 (2006).
55. Jørgensen, K. M., Astvad, K. M. T., Hare, R. K. & Arendrup, M. C. EUCAST Susceptibility Testing of Isavuconazole: MIC Data for Contemporary Clinical Mold and Yeast Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **63**, e00073-19 (2019).
56. Bury, D., Tissing, W. J. E., Muilwijk, E. W., Wolfs, T. F. W. & Brüggemann, R. J. Clinical Pharmacokinetics of Triazoles in Pediatric Patients. *Clin. Pharmacokinet.* **60**, 1103–1147 (2021).
57. Cauwenbergh, G. [Pharmacokinetics of itraconazole]. *Mycoses* **37 Suppl 2**, 27–33 (1994).

58. Black, K. E. & Baden, L. R. Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs* **21**, 293–318 (2007).
59. Ikeda, Y. *et al.* Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin. Pharmacol. Ther.* **75**, 587–588 (2004).
60. Purkins, L. *et al.* Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2546–2553 (2002).
61. Courtney, R., Wexler, D., Radwanski, E., Lim, J. & Laughlin, M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 218–222 (2004).
62. Chen, L. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs* **80**, 671–695 (2020).
63. Wiederhold, N. P. Pharmacokinetics and safety of posaconazole delayed-release tablets for invasive fungal infections. *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* **8**, 1–8 (2016).
64. Schmitt-Hoffmann, A. *et al.* Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **54**, 572–580 (2016).
65. Kyriakidis, I., Tragiannidis, A., Munchen, S. & Groll, A. H. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin. Drug Saf.* **16**, 149–165 (2017).
66. Wang, J.-L., Chang, C.-H., Young-Xu, Y. & Chan, K. A. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2409–2419 (2010).
67. Leccia, E. Étude VORIPÉAU-RETRO : étude rétrospective nationale des patients ayant présenté des manifestations cutanées sévères sous voriconazole (VFENDR). *Elsiever*.
68. Goyal, R. K. Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **13**, 1537–1546 (2015).
69. Levine, M. T. & Chandrasekar, P. H. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin. Transplant.* **30**, 1377–1386 (2016).
70. Purkins, L. *et al.* Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2546–2553 (2002).
71. Moriyama, B. *et al.* Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* **55**, 290–297 (2012).
72. Watahiki, D. *et al.* Voriconazole injection may induce delayed methotrexate excretion: a case report and experimental study. *J. Pharm. Health Care Sci.* **8**, 9 (2022).
73. Agarwal, S. K. *et al.* Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin. Ther.* **39**, 359–367 (2017).

74. Wagner, C., Graninger, W., Presterl, E. & Joukhadar, C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* **78**, 161–177 (2006).
75. Vazquez, J. A. & Sobel, J. D. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **43**, 215–222 (2006).
76. Valerio, M., Muñoz, P. & Bouza, E. [Liver toxicity of micafungin. Is this drug safe?]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **29 Suppl 2**, 29–32 (2011).
77. Zaoutis, T. E., Benjamin, D. K. & Steinbach, W. J. Antifungal treatment in pediatric patients. *Drug Resist. Updat. Rev. Comment. Antimicrob. Anticancer Chemother.* **8**, 235–245 (2005).
78. Wingard, J. R. *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **31**, 1155–1163 (2000).
79. Hamill, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* **73**, 919–934 (2013).
80. Cornely, O. A. *et al.* Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 2359–2367 (2017).
81. Valle-T-Figueras, J. M. *et al.* Voriconazole Use in Children: Therapeutic Drug Monitoring and Control of Inflammation as Key Points for Optimal Treatment. *J. Fungi* **7**, 456 (2021).
82. Egunsola, O. *et al.* Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 1211–1221 (2013).
83. van der Elst, K. C. M. *et al.* Insufficient fluconazole exposure in pediatric cancer patients and the need for therapeutic drug monitoring in critically ill children. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **59**, 1527–1533 (2014).
84. Wass, E. N., Hernandez, E. A. & Sierra, C. M. Comparison of the Efficacy of Posaconazole Delayed Release Tablets and Suspension in Pediatric Hematology/Oncology Patients. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther. JPPT* **25**, 47–52 (2020).
85. Döring, M. *et al.* Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **143**, 1281–1292 (2017).
86. Arrieta, A. C. *et al.* Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **65**, e0029021 (2021).
87. Abdel Fattah, M. *et al.* Antifungal agents use in a French administrative region. *Med. Mal. Infect.* **45**, 279–285 (2015).

88. Sutejvarnon, A., Apisarnthanarak, A., Camins, B., Mondy, K. & Fraser, V. J. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 370–373 (2008).
89. Nivoix, Y. *et al.* Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 2506–2513 (2012).
90. Fabien, L. *et al.* [Adequacy of antifungal agents in a teaching hospital: too many inappropriate prescriptions despite training]. *Presse Medicale Paris Fr. 1983* **43**, e241-250 (2014).
91. Valerio, M. *et al.* Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 492.e1–9 (2015).
92. Ramírez, E. *et al.* Use of antifungal agents in pediatric and adult high-risk areas. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **31**, 337–347 (2012).
93. de Souza, M. C. P., Dos Santos, A. G. & Reis, A. M. M. Drug utilization study of systemic antifungal agents in a Brazilian tertiary care hospital. *Int. J. Clin. Pharm.* **38**, 1398–1406 (2016).
94. Mendoza-Palomar, N. *et al.* Antifungal stewardship in a tertiary care paediatric hospital: the PROAFUNGI study. *BMC Infect. Dis.* **21**, 100 (2021).
95. Lestner, J. M. *et al.* Systemic antifungal prescribing in neonates and children: outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 782–789 (2015).
96. Santiago-García, B. *et al.* Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr. Blood Cancer* **67**, e27963 (2020).

## Annexe 1 : Fiche de recueil de données

- **Identité du patient :**
- **UF :**  1321  1328  1368  1384
- **Service :**  Sect1  HDJ  USI Sect1  USI
- **ATF prescrit :**
  - AMPHOTERICINE B
  - CASPOFUNGINE
  - FLUCONAZOLE
  - ISAVUCONAZOLE
  - ITRACONAZOLE
  - MICA FUNGINE
  - POSACONAZOLE
  - VORICONAZOLE
- **Voie d'administration :**  Per os (comprimé)  Per os (buvable)  Intraveineux
- **ATF associés :**  OUI  NON
- **Posologie :**
- **Date d'initiation de l'ATF :**
- **Date de fin :**
- **Durée de traitement (jours) :**
- **Nature du traitement :**
  - PROPHYLAXIE  CURATIF EMPIRIQUE  CURATIF PROBABILISTE
  - CURATIF DOCUMENTE
- **Indication de l'ATF :**
- **Jours du/des dosage(s) :**
- **Dosage(s) valeur(s) :**
- **Tolérance du traitement :**  OUI  NON
  
- ✓ **Age :**
- ✓ **Poids :**
- ✓ **Sexe :**  F  M
- ✓ **Motif d'hospitalisation :**
- ✓ **Contexte pathologique :**
  - **Détails (type allogreffe, protocole chimio) :**
- ✓ **Facteurs de risque :**  OUI  NON
- Détails :**
- ✓ **Antécédent ATF dans les 3 derniers mois :**  OUI  NON  NA
  
- **Référentiels : ECIL 8**
- **Indication pertinente :**  OUI  NON  NA
- **Choix de la molécule pertinente :**  OUI  NON  NA
- **Posologie pertinente :**  OUI  NON  NA
- **Suivi thérapeutique :**  OUI  NON  NA
- **Alternative possible :**  OUI  NON  NA

N° d'identification :

**TITRE**

**Antifongiques à usage systémique en oncohématologie pédiatrique –  
Etude prospective d'évaluation de la pertinence des prescriptions**

Thèse soutenue le 30/09/2022

Par Jeanne ORTOLO

**RESUME**

**Contexte :** Les infections fongiques invasives représentent des infections graves dont les taux de mortalité peuvent dépasser 50% malgré un traitement bien conduit. Dans la population pédiatrique, les prescriptions de médicaments antifongiques peuvent s'avérer particulièrement difficiles devant la difficulté de poser un diagnostic, une pharmacocinétique variable et un manque d'essais cliniques réalisés chez les enfants. Ainsi, face à la gravité de ces infections et aux croissantes résistances des champignons aux agents antifongiques disponibles sur le marché, il est primordial de renforcer le bon usage de ces antifongiques.

**Objectif :** L'objectif principal de cette étude a consisté en l'évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques à usage systémique dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy.

**Matériel et méthode :** Notre étude est prospective observationnelle monocentrique ; elle a concerné toutes les prescriptions d'antifongiques à usage systémique chez les enfants hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 11 août 2022. L'évaluation de la pertinence des prescriptions a été basée sur quatre critères : l'indication, le choix de l'agent antifongique, la posologie et le suivi thérapeutique ; selon le référentiel de l'ECIL8. Cette étude a été réalisée en deux phases, une première analyse sur 6 mois puis une seconde sur 3 mois après la diffusion de fiches de recommandations et la communication des résultats de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude aux prescripteurs.

**Résultats et discussion :** Sur la période de l'étude, 97 prescriptions d'antifongiques à usage systémique ont été analysées pour 28 patients. Les molécules les plus prescrites ont été le posaconazole (14/28 patients), le voriconazole (10/28) et l'amphotéricine B liposomale (10/28) ; en ce qui concerne l'indication des antifongiques, la majorité relevaient d'un traitement prophylactique (58/97), d'un traitement curatif probabiliste (26/97), curatif documenté (9/97) et enfin curatif empirique (4/97). En incluant tous les critères évalués, le taux de pertinence global des prescriptions est passé de 51% (38/74) lors de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude à 91% (21/23) lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude en post-diffusion des deux fiches de recommandations élaborées. Concernant les non conformités retrouvées, le suivi thérapeutique inadéquat en a constitué la première, suivi des posologies erronées et du choix non adapté de l'agent antifongique. Ces non conformités ont permis de mettre en évidence un manque d'application des dernières recommandations en vigueur ainsi que la présence d'erreurs d'inattention et d'oubli.

**Conclusion :** Sur la totalité de l'étude, le taux de pertinence global a été de 63% (61/97) et les taux de pertinence de chaque critère évalué ont été de 100% pour l'indication, 93% (90/97) pour le choix de la molécule, 82% (80/97) pour la posologie et 75% (57/76) pour le suivi thérapeutique. De meilleurs taux de pertinence ont été rapportés lors de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, indiquant une amélioration des pratiques. Ainsi cette sensibilisation des professionnels de santé aux prescriptions d'antifongiques de par la diffusion des résultats de l'étude et la diffusion des fiches de recommandations a permis de réaliser une première étape d'amélioration du bon usage des antifongiques.

**MOTS CLES :** Antifongique, oncohématologie pédiatrique, pertinence, prescription

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Sophie HENN-MENETRE Pharmacien – Praticien Hospitalier	Pharmacie - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3, 6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACIE

28 SEP. 2022

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : 30/09/2022

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Jeanne ORTOLO</p> <p><u>Sujet</u> : Antifongiques à usage systémique en oncohématologie pédiatrique – Etude prospective d'évaluation de la pertinence des prescriptions</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Béatrice DEMORE, Professeur      Directeur : Mme Sophie HENN-MENETRE, Pharmacien      Juges : Mme Cécile POCHON, Médecin      Mr Thierry NOEL, Professeur</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 29 avril 2022</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center"><del>Pr. B. DEMORE</del>            Pharmacien titulaire      Mme HENN-MENETRE      Mme DEMORE      Section 105832 H      PUI CHRU NANCY</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 12.09.2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 25.09.2022</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   Hélène BOULANGER</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 12665 C</p>