

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2085

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2015

Par

Emmanuelle RETHO

**LES ANTIFONGIQUES ONEREUX :
ANALYSE DES PRESCRIPTIONS HORS REFERENTIEL
AU CHU DE TOULOUSE EN 2014**

Directeur de thèse : Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT

JURY

Président : Professeur Florence TABOULET
1er assesseur : Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
2ème assesseur : Docteur Catherine DUMARTIN
3ème assesseur : Docteur Véronique DUHALDE
4ème assesseur : Docteur Monique BONNEFOUS

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (**)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JULLIARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OUCHONA	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M. IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

Madame le Professeur Florence TABOULET,

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance pour les connaissances que vous m'avez apportées en Droit pharmaceutique durant mes études.

Au Docteur Catherine DUMARTIN,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Monique BONNEFOUS,

Je suis très honorée de vous compter parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

Au Docteur Véronique DUHALDE,

Je suis très touchée et honorée de te compter dans mon jury de thèse. Tu m'as fait découvrir la pharmacie hospitalière au cours de mon externat, je t'en remercie très sincèrement.

A ma directrice de thèse, le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,

C'est un immense honneur que tu m'as fait en ayant accepté de diriger cette thèse. Je tiens à te remercier pour toutes les connaissances que tu m'as apportées, pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ta sérénité au travail. J'ai été ravie d'avoir pu travailler à tes côtés pendant ces 6 mois de stage. Que cette thèse soit le témoignage de la profonde estime que je te porte.

Au Professeur Patrice MASSIP,

Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour les connaissances que vous m'avez apportées pendant les 6 mois passés à la CoMéDiMS, en particulier concernant ce travail.

Au Docteur Xavier IRIART,

Je te remercie pour ta disponibilité, pour tous les conseils et toutes les réponses que tu m'as apportés au cours de ce travail.

Aux Docteurs Dorothee PECANI et Xavier SEREE DE ROCH,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour la confiance que vous m'accordez. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

A mes parents,

Pour tout l'amour que j'ai pour vous. Vous êtes admirables, vous m'avez toujours soutenue, et je reconnais que ça n'a pas dû être facile tous les jours ! Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, et notamment de toujours persévérer quoi qu'il arrive. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A Fabien et Romain,

Pour tous les moments qu'on a vécu ensemble, les rigolades et les disputes aussi ! On a bien ~~vieilli~~ grandi (!) aujourd'hui, mais les moments qu'on passe ensemble sont toujours aussi précieux. Je suis fière d'être votre petite sœur.

A toute ma famille,

En particulier à Paule, Benoît, François et Anne-Marie, pour votre soutien, de près ou de loin, pendant toutes ces années d'étude.

A mes grands-parents,

Pour tous les repas de famille, les vacances à Saint-Sever et les balades dans le jardin de papi. Vous auriez tellement été fiers aujourd'hui.

A André et Marie-Claire,

Je tiens à vous remercier pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse à mon égard. Merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté ces derniers mois.

A Patrick,

Notre rencontre a été comme une évidence. Pour ton amour, ta patience, et pour tous les moments uniques qu'on passe ensemble. Le meilleur reste à venir...

A mes amis,

Mon Polux, tu me connais mieux que personne. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Merci pour ta bonne humeur et ta sincérité. Il est bien loin le temps où on trainait à Saint Go des après-midi entières ! Mais notre amitié est toujours restée la même.

A Naïs, Claire, Audrey et Magda, à toutes ces années de fac, les mots-croisés du 20 minutes dans l'amphi, à nos restos, nos cours de cuisine, nos soirées années 80 et à tout le maroilles qu'on a mangé en un week-end ! Tous ces moments passés avec vous sont comme une bouffée d'oxygène.

A Anaëlle (et Jean-Bouchon !), pour les 6 mois passés à Marchant avec notre Camillou. Tes qualités humaines sont immenses, merci pour ton écoute et tes conseils.

A Amandine et Audrey, pour tous les moments qu'on a passés ensemble depuis notre première année d'internat, et pour tous ceux qu'on passera encore... On la fera cette partie de pétanque, je vous le dis !

A tous mes co-internes,

A Camille M., merci pour les six mois passés à Marchant, les meilleurs de mon internat !

A Magali, parce qu'on connaît le site Esprit mieux que personne (sauf peut-être Elisa !)

A Camille J., merci pour ton calme et ta bonne humeur à toute épreuve

A Arnaud, pour tous nos fous rires qui ont résonnés dans le couloir de la pharmacie !

Merci aussi à Pierre, Serri, Anne-Laure, Nathalie, Morgane, Audrey M., Isabelle, Anne-Sophie et à tous ceux que j'ai rencontrés au cours de ces quatre années d'internat. Merci à vous tous pour ces bons moments.

A Elisa, tu m'as appris énormément, tant professionnellement que humainement. Je te remercie pour tout.

A Roxane et Michel, un merci particulier à vous deux pour la confiance et le soutien que vous m'avez apportés lors de mon tout premier stage d'internat.

A toute l'équipe de la pharmacie Pégot, je vous remercie pour la confiance que m'avez accordée dès mes premières années de fac. Vous m'avez beaucoup appris, je n'oublierai jamais tous ces étés passés à vos côtés.

A toute l'équipe de la CoMéDiMS, aux équipes de la pharmacie de Ranguel, de la pharmacie Paule de Viguié, de la pharmacotechnie et de Logipharma : j'ai beaucoup appris à vos côtés, merci de m'avoir guidée et formée pendant ces quatre années d'internat.

A toute l'équipe de la pharmacie de Marchant : je tiens à vous remercier pour votre accueil chaleureux, les nombreuses connaissances que vous m'avez transmises et pour les bons moments passés avec vous.

A toute l'équipe de la pharmacie du CH de Montauban : merci pour votre accueil, votre bonne humeur, et tout ce que j'apprends au quotidien à vos côtés. Je suis heureuse d'intégrer votre équipe.

Table des matières

Remerciements	4
Table des annexes	12
Abréviations	13
Introduction	15
I. CONTEXTE.....	16
A. RAPPELS SUR LES ANTIFONGIQUES SYTEMIQUES.....	16
1. Mécanismes d'action.....	16
2. Spectres d'activité	17
3. Propriétés essentielles des antifongiques.....	18
4. Stratégies thérapeutiques	21
B. LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES : REFERENTIELS ET RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES.....	24
1. Les indications conformes à l'AMM et les référentiels de bon usage	24
2. Les recommandations des sociétés savantes	31
C. FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ANTIFONGIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE	45
1. Modalités de financement des médicaments dans les établissements de santé.....	45
2. Contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations	47
D. LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES AU CHU DE TOULOUSE.....	48
1. Le livret thérapeutique du CHU de Toulouse : antifongiques systémiques référencés et coûts	48
2. Evaluation des dépenses et de la consommation des antifongiques systémiques au CHU de Toulouse en 2014	51
3. Comparaison des consommations d'antifongiques systémiques au CHU de Toulouse avec les données du CCLIN Sud-Ouest.....	53
II. ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIFONGIQUES ONEREUX EN 2014 AU CHU DE TOULOUSE.....	55
A. Objectifs	55
B. Patients et méthode.....	55
1. Recueil des données.....	55
2. Analyse des données	56
C. Résultats	57
1. Analyse globale des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel hors hématologie.....	57

2. Analyse globale des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel en hématologie.....	58
3. Analyse détaillée des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel	60
D. Discussion.....	82
1. Résultat global	82
2. Limites de l'analyse	85
3. Les données de la littérature	85
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89

Table des illustrations

Figure 1 – Mécanismes d'action des antifongiques	16
Figure 2 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients d'onco-hématologie.....	33
Figure 3 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients allogreffés de CSH en période neutropénique.....	34
Figure 4 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients allogreffés de CSH présentant une réaction de GVH	35
Figure 5 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients de réanimation	35
Figure 6 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement empirique antifongique chez les patients neutropéniques fébriles.....	37
Figure 7 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique empirique chez les patients non neutropéniques de réanimation.....	38
Figure 8 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique empirique des péritonites communautaires et nosocomiales	39
Figure 9 – Péritonites : arbre décisionnel concernant l'initiation d'un traitement probabiliste	40
Figure 10 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique des endocardites à Candida.....	42
Figure 11 – Répartition de la consommation des différents antifongiques onéreux en 2014.	52
Figure 12 – Evolution de la consommation de chaque antifongique onéreux depuis 2011 ...	53
Figure 13 – Distributions des consommations d'antifongiques en 2013 au CHU de Toulouse et selon les données du CCLIN Sud-Ouest.....	54
Figure 14 – Niveaux d'indications des prescriptions d'antifongiques onéreux en 2014 hors hématologie.....	57
Figure 15 – Niveaux d'indications des prescriptions d'antifongiques onéreux en 2014 services d'hématologie	59

Table des tableaux

Tableau 1 – Spectre d’action des antifongiques	17
Tableau 2 – Caractéristiques principales des antifongiques systémiques.....	19
Tableau 3 – Définitions des IFI possibles, probables et prouvées	22
Tableau 4 – Principales indications conformes à l’AMM des antifongiques systémiques	25
Tableau 5 – Résumé des RBU des antifongiques	28
Tableau 6 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients transplantés d’organe solide	36
Tableau 7 – Synthèse des recommandations actuelles : les associations d’antifongiques ...	44
Tableau 8 – Antifongiques hors GHS	46
Tableau 9 – Antifongiques systémiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014	48
Tableau 10 – Antifongiques systémiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014	49
Tableau 11 – Estimation des CTJ des antifongiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014.....	50
Tableau 12 – Estimation des CTJ des antifongiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014.....	50
Tableau 13 – Dépenses des médicaments dont les antifongiques, au CHU de Toulouse en 2014 et évolution de ces dépenses par rapport à 2013	51
Tableau 14 – Palmarès des dépenses des médicaments hors GHS au CHU de Toulouse en 2014 et évolution de ces dépenses par rapport à 2013	52
Tableau 15 – Services prescripteurs et antifongiques prescrits selon la conformité de la prescription au référentiel, hors services d’hématologie	58
Tableau 16 – Antifongiques prescrits selon la conformité de la prescription au référentiel dans les services d’hématologie.....	59
Tableau 17 – Description des situations cliniques : traitement prophylactique des IFI en onco-hématologie.....	64
Tableau 18 – Principales caractéristiques des patients traités pour péritonite	68
Tableau 19 – Description des situations cliniques : traitement empirique des IF présumées	70
Tableau 20 – Description des situations cliniques : traitements préemptifs des IF possibles/inclassables	75
Tableau 21 – Description des situations cliniques : traitement curatif des IF prouvées ou probables	79
Tableau 22 – Description des situations cliniques : autres traitements	81
Tableau 23 – Prescriptions d’antifongiques hors référentiel conformes aux recommandations des sociétés savantes	83
Tableau 24 – Prescriptions d’antifongiques hors référentiel discutables	84

Table des annexes

Annexe 1 – RBU de l'Abelcet®	92
Annexe 2 – RBU de l'Ambisome®	93
Annexe 3 – RBU du Cancidas®	94
Annexe 4 – RBU de la Mycamine®	95
Annexe 5 – RBU du Vfend®	95
Annexe 6 – Formulation des recommandations selon la méthodologie GRADE	96
Annexe 7 – Définition des grades de recommandations selon l'ESCMID	96
Annexe 8 – Définition des niveaux de preuve de recommandations selon l'ESCMID	96
Annexe 9 – Niveaux de preuve et force des recommandations selon le système IDSA appliqué aux recommandations de l'ECIL-3	96
Annexe 10 – Niveaux de preuve et force des recommandations selon le système IDSA simplifié et appliqué aux recommandations de l'ECIL-4, l'ECIL-5 et l'IDSA.....	97
Annexe 11 – Calculs des CTJ des antifongiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014	98
Annexe 12 – Calculs des CTJ des antifongiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014	99
Annexe 13 – Caractéristiques sociodémographiques et facteurs de risque d'IFI des patients à l'initiation du traitement antifongique.....	100
Annexe 14 – Caractéristiques cliniques et microbiologiques des patients à l'initiation du traitement antifongique.....	101

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
AFC	Association Française de Chirurgie
Ag	Antigène
AmB	Amphotéricine B
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AST	American Society of Transplantation
CBU	Contrat de Bon Usage des médicaments et des produits et prestations
CCLIN	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CTJ	Coût de traitement journalier
CYP450	Cytochrome P450
DDJ	Dose définie journalière
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GHS	Groupe homogène de séjour
GRADE	Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
GVH	Greffon contre l'hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
ID	Insuffisance de données
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IF	Infection fongique
IFI	Infection fongique invasive
INCa	Institut National du Cancer
IR	Insuffisance rénale
IV	Intraveineux
JH	Journée d'hospitalisation
kg	Kilogramme
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
mg	Milligramme
ml	Millilitre

mm ³	Millimètre cube
MSG	Mycosis Study Group
NA	Non acceptable
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
PO	Per Os
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
PUMA	Prix Unitaire Marché Actuel
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RBU	Référentiel de bon usage
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFCD	Société Française de Chirurgie Digestive
SMD	Syndrome myélodysplasique
SNC	Système nerveux central
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
T2A	Tarifcation à l'activité

Introduction

Les infections fongiques invasives sont des infections sévères, associées à un taux de mortalité élevé, dont l'incidence ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. Leur prise en charge est complexe, le diagnostic souvent retardé ; pourtant, la précocité du traitement est un facteur pronostique. Le spectre de ces infections s'est également diversifié, avec l'émergence notamment d'espèces de *Candida non albicans* résistantes au fluconazole [1].

En parallèle, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi, avec la commercialisation, entre autres, de divers antifongiques onéreux, améliorant le pronostic de ces infections. Ces antifongiques ont cependant un impact majeur sur la santé publique, à la fois d'un point de vue écologique, avec le risque accru d'émergence de résistances, mais aussi au niveau économique, du fait de leur coût élevé.

Pour ces raisons, nous avons souhaité évaluer les pratiques de prescription de ces antifongiques au CHU de Toulouse, en particulier dans le cadre du hors référentiel.

Ainsi, dans une première partie, nous présenterons les différents antifongiques actuellement commercialisés en France, ainsi que les référentiels et recommandations des sociétés savantes relatifs à la prise en charge des infections fongiques invasives. Puis, après un bref rappel sur les modalités de financement des médicaments au sein des établissements de santé, nous réaliserons un état des lieux de la consommation et des dépenses en antifongiques onéreux au CHU en 2014.

La seconde partie sera consacrée à l'analyse des prescriptions hors référentiel des antifongiques onéreux au CHU de Toulouse sur une période d'un an. Ainsi, après une première analyse globale, nous détaillerons les différentes situations ayant conduit à l'initiation d'un traitement hors référentiel, et nous les confronterons aux divers travaux des sociétés savantes, aux recommandations locales et aux publications de la littérature scientifique.

A travers le travail présenté ci-dessous, nous souhaitons donc faire le point sur l'utilisation des antifongiques onéreux, et les moyens mis en œuvre au niveau national et local pour garantir leur bon usage.

I. CONTEXTE

A. RAPPELS SUR LES ANTIFONGIQUES SYTEMIQUES

Il existe actuellement quatre grandes familles d'antifongiques systémiques :

- les polyènes (amphotéricine B et ses dérivés lipidiques)
- les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)
- les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine)
- les analogues pyrimidiques (flucytosine).

Cette classification est basée sur la structure chimique des molécules. Cependant, au sein d'une même famille, il est possible de différencier chaque antifongique par ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, sa toxicité et son spectre d'activité. La connaissance de ces spécificités est une des bases nécessaires pour la prescription appropriée d'un antifongique.

1. Mécanismes d'action

Selon leur famille chimique, les antifongiques ont une cible et un mécanisme d'action différents. Ainsi, certains ont une action fongicide, c'est-à-dire capable de réduire le nombre de cellules fongiques par lyse, et d'autres ont une activité fongistatique, c'est-à-dire capable d'inhiber le développement de la cellule fongique [2], [3] :

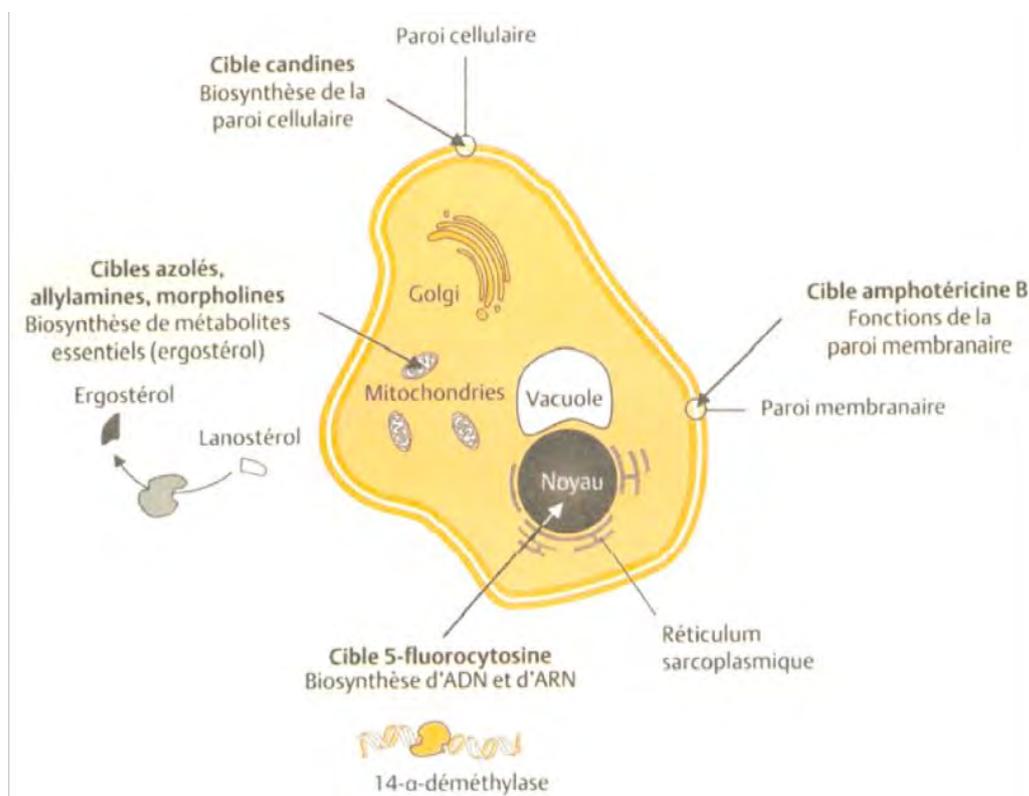


Figure 1 – Mécanismes d'action des antifongiques

Les polyènes s'intercalent au sein de la membrane cytoplasmique de la cellule fongique par liaison avec l'ergostérol, un des constituants essentiels de cette membrane. Cela entraîne la formation de pores transmembranaires responsables de la fuite des composants intracellulaires et donc la lyse de la cellule. Ils ont une action fongicide sur les levures (exemple : *Candida* sp.) et les champignons filamenteux (exemple : *Aspergillus* sp.).

Les analogues pyrimidiques sont des antimétabolites qui interfèrent et inhibent la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN) de la cellule fongique, entraînant sa mort. Ils sont fongistatiques sur les levures et les champignons filamenteux.

Les azolés bloquent la synthèse de l'ergostérol en inhibant la lanostérol 14- α -déméthylase (enzyme dépendant du cytochrome P450 (CYP450) responsable de la conversion du lanostérol en ergostérol au sein de la cellule fongique). La perméabilité de la membrane cytoplasmique augmente, entraînant la mort de la cellule. Leur action est fongistatique contre les levures sensibles mais fongicide, à l'exception du fluconazole, contre les champignons filamenteux.

Les échinocandines inhibent de manière non compétitive la β -1,3-D-glucane synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse de la paroi cellulaire fongique. A l'inverse des azolés, les échinocandines sont fongicides contre les levures mais fongistatiques contre les champignons filamenteux.

2. Spectres d'activité

Les spectres d'activité des différents antifongiques sont présentés ci-dessous [2] :

Tableau 1 – Spectre d'action des antifongiques

	Ampholéricine-B	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole	Flucytosine	Échinocandines
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>Candida parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>Candida glabrata</i>	+	±	±	+	+	±	+
<i>Candida krusei</i>	+	0	0	+	+	±	+
<i>Candida lusitanae</i>	0	+	±	+	+	0	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	+	0
<i>Aspergillus</i> sp.	+	0	+	+	+	0	+
<i>Mucor</i> sp (Zygomycetes)	+	0	0	+	0	0	0
<i>Rhizopus</i> spp	+	0	0	0	0	0	0
<i>Fusarium</i> spp	+	0	0	+	+	0	0

+ : espèces sensibles ; ± : sensibilité intermédiaire ; 0 : espèces résistantes

L'amphotéricine B est caractérisée par un spectre d'activité très large ; très peu de résistances sont décrites.

Notons que, concernant les azolés, le voriconazole est actif sur l'ensemble des souches de *Candida* et également sur *Aspergillus* sp. En revanche, les champignons filamenteux et *Candida krusei* sont naturellement résistants au fluconazole ; *C. glabrata* n'a qu'une sensibilité intermédiaire, dose dépendante.

Enfin, les échinocandines sont actives notamment sur *Candida* sp. et *Aspergillus* sp.

3. Propriétés essentielles des antifongiques

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques des antifongiques qu'il est important de connaître et de prendre en compte au moment de leur prescription afin de choisir le plus adapté à la situation clinique du patient [2], [3] :

Tableau 2 – Caractéristiques principales des antifongiques systémiques

		Pharmacocinétique / Pharmacodynamie	Modes d'administration	Toxicité	Contre-indications
POLYENES	Amphotéricine B (AmB)	- Activité concentration dépendante - Pas d'absorption entérale - Très bonne diffusion tissulaire (dont poumons, liquides péritonéal et pleural)	orale ou intraveineux (IV) avec prémédication adaptée	Rénale +++ Réaction immédiate +++	Insuffisance rénale (IR)
	Formulations lipidiques d'AmB	Efficacité comparable à l'AmB à doses équivalentes	IV	Toxicité réduite par rapport à l'AmB donc à préférer si IR ou si prescription simultanée d'au moins deux autres médicaments néphrotoxiques	-
AZOLES	Fluconazole	- Activité concentration-dépendante sur les levures - Très bonne diffusion tissulaire (dont LCR, liquide péritonéal, expectorations) - Inhibiteur CYP450 +	orale ou IV	Bonne tolérance habituelle Hépatique +/-	Certaines associations avec des médicaments substrats du CYP3A4 connus notamment pour prolonger l'intervalle QT
	Voriconazole	- Activité concentration-dépendante sur les levures et concentration et temps-dépendante sur les filamenteux - Très bonne diffusion dans liquide céphalo-rachidien (LCR), liquide pleural et poumons - Inhibiteur et substrat des CYP450 +	orale ou IV	Hépatique + Troubles visuels Photosensibilisation	Certaines associations avec des médicaments substrats du CYP3A4 connus notamment pour prolonger l'intervalle QT et avec des inhibiteurs ou inducteurs des CYP450
	Itraconazole	- Activité concentration-dépendante sur les levures et concentration et temps-dépendante sur les filamenteux - Diffusion élevée dans la plupart des tissus (dont bronches et poumons) sauf dans le LCR - Inhibiteur et substrat des CYP450 ++	orale	Hépatique +	Certaines associations avec des médicaments substrats du CYP3A4 connus notamment pour prolonger l'intervalle QT
	Posaconazole	- Activité concentration-dépendante sur les levures et concentration et temps-dépendante sur les filamenteux - Diffusion élevée dans la plupart des tissus - Inhibiteur CYP450	orale	Bonne tolérance habituelle Hépatique +	Certaines associations avec des médicaments substrats du CYP3A4 connus notamment pour prolonger l'intervalle QT

Tableau 2 (suite) – Caractéristiques principales des antifongiques systémiques

		Pharmacocinétique / Pharmacodynamie	Modes d'administration	Toxicité	Contre-indications
CANDINES	Caspofungine	- Activité concentration dépendante - Très bonne diffusion tissulaire sauf urines et LCR	IV	Très bonne tolérance	-
	Micafungine	- Activité concentration dépendante - Très bonne diffusion tissulaire sauf urines et LCR	IV	Très bonne tolérance A noter cependant que chez le rat, des cas de tumeurs hépatiques après un traitement de trois mois ou plus ont été observé. Ainsi, Mycamine ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée	-
	Anidulafungine	- Activité concentration dépendante - Très bonne diffusion tissulaire sauf urines et LCR	IV	Très bonne tolérance	-
ANALOGUES PYRIMIDIQUES	Flucytosine	- Activité temps-dépendante, indépendante de la concentration - Excellente diffusion tissulaire en particulier système nerveux central (SNC), œil et endocarde	orale ou IV toujours en association à un autre antifongique	Hématologique +++ Digestive ++ Hépatique ++	-

4. Stratégies thérapeutiques

Différentes stratégies thérapeutiques antifongiques existent selon le niveau de documentation de l'infection. En effet, la prise en charge des infections fongiques (IF) ne se limite pas au traitement curatif d'une infection documentée : l'augmentation de l'incidence de ces infections, associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité chez certains groupes de patients (notamment en cas de transplantation d'organe solide, et chez les patients d'hématologie ou de réanimation), conduit à débiter le traitement bien plus précocement. On parle alors de traitements prophylactiques, empiriques (ou probabilistes) et préemptifs.

a) Niveau de documentation des infections fongiques invasives

Le groupe de consensus de l'EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group et National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) a défini des critères permettant de déterminer le niveau de documentation d'une IF chez des patients immunodéprimés, dont notamment [4] :

- les critères d'hôte : neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$) prolongée pendant plus de 10 jours, allogreffe, corticothérapie prolongée pendant plus de trois semaines, traitement par des immunosuppresseurs des cellules T, déficit immunitaire primitif sévère ;
- les critères clinico-radiologiques : présence à l'image radiologique pulmonaire d'un des trois signes caractéristiques d'une aspergillose pulmonaire (nodules avec ou sans halo, croissant gazeux ou cavité) ou micro-abcès hépatiques et/ou spléniques et exsudats rétinien dans le cadre d'une candidose disséminée ;
- les critères microbiologiques : présence de filaments à l'examen direct ou culture positive à *Aspergillus* à partir d'une expectoration ou d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA), détection de l'antigène (Ag) aspergillaire galactomannane dans le sérum, le LBA ou le LCR ou β D-glucane positif dans le sérum. Ainsi, ces critères intéressent d'avantage les champignons filamenteux, les patients immunodéprimés étant plus à risque d'IF aspergillaires. Chez les patients non immunodéprimés de réanimation, plus à risque d'IF à candida, les marqueurs biologiques majoritairement retrouvés sont les Ag *Candida* mannane, les anticorps anti-mannane et le β D-glucane sérique.

Finalement, à partir de ces critères, il est possible de différencier les infections fongiques invasives (IFI) prouvées, de celles probables ou possibles :

Tableau 3 – Définitions des IFI possibles, probables et prouvées

IFI prouvées	<p><u>Infections à champignon filamenteux, notamment à <i>Aspergillus sp</i> :</u> - présence de filaments de type aspergillaire à l'examen histo-cytologique d'un prélèvement obtenu par biopsie ou aspiration, associé à des signes de lésions tissulaires - ou culture positive à <i>Aspergillus</i> à partir d'un prélèvement d'un site normalement stérile, associée à des anomalies cliniques et/ou des images radiologiques évocatrices du dommage tissulaire (hors liquide broncho-alvéolaire, prélèvement sinusien et urines)</p> <p><u>Infections à levure, notamment à <i>Candida sp</i> :</u> - présence de levures à l'examen histo-cytologique d'une biopsie ou d'une aspiration d'un site habituellement stérile, à l'exclusion des surfaces muqueuses - ou culture positive à levures à partir d'un prélèvement d'un site habituellement stérile ou à partir d'une hémoculture</p>
IFI probables	Présence d'un facteur lié à l'hôte et d'un critère clinico-radiologique et d'un critère microbiologique
IFI possibles	Présence d'un facteur lié à l'hôte et d'un critère clinico-radiologique mais absence de critère microbiologique

b) Facteurs de risque d'infection fongique invasive

Les patients à haut risque d'IFI sont ceux qui présentent des facteurs de risque d'IFI. Concernant les candidoses systémiques, les principaux facteurs de risque sont [5] :

- l'altération des barrières mécaniques naturelles : les cathéters intraveineux centraux, l'intervention chirurgicale digestive, la nutrition parentérale
- des facteurs généraux : la neutropénie, l'antibiothérapie à large spectre, la corticothérapie ou le traitement immunosuppresseur prolongé, la ventilation mécanique, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse, le diabète, le cancer et la chimiothérapie, la transplantation, le séjour prolongé en réanimation
- une colonisation digestive ou multisite à *Candida*.

Plus particulièrement, des facteurs favorisant les infections à *Candida non albicans* résistant au fluconazole (*C. krusei* notamment) chez le patient de réanimation non neutropénique ont été identifiés : notamment la chirurgie gastro-intestinale, une colonisation connue par une souche de *Candida* résistante au fluconazole et l'exposition récente au fluconazole [5].

Concernant les aspergilloses invasives, les facteurs de risque les plus souvent décrits dans la littérature sont l'existence de lésions bronchiques ou pulmonaires préexistantes, un déficit immunitaire (neutropénie profonde, corticothérapie prolongée, déficits immunitaires congénitaux), une transplantation pulmonaire et une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) sévère [6].

Ainsi, de manière générale, les patients immunodéprimés, en particulier les patients d'onco-hématologie ou ceux transplantés d'organe solide, sont à haut risque d'IFI. De même, la plupart des patients de réanimation présentent de nombreux facteurs de risque d'IFI, et notamment de candidose invasive ; ils sont très souvent considérés comme à haut risque d'IFI [5].

c) *Traitement curatif*

Le traitement curatif correspond à l'initiation d'un traitement antifongique chez un patient présentant une IFI prouvée ou probable [7].

d) *Traitement préemptif*

La définition du traitement préemptif n'est pas standardisée.

Selon les critères de l'EORTC/MSG, cette stratégie thérapeutique correspondrait à l'initiation d'un traitement antifongique dans les cas d'IFI possible (présence d'au moins un des critères clinico-radiologiques) ou de cas « inclassables » (patient avec au moins un facteur lié à l'hôte et un critère microbiologique mais en l'absence de critère clinico-radiologique).

Concernant les signes cliniques, le traitement préemptif est en général débuté chez un patient septique à haut risque d'IFI ; on peut alors parler de traitement « empirique ciblé ». Cependant, selon certains auteurs, ce traitement peut également être initié chez les patients à haut risque d'IFI mais ne présentant aucun signe clinique en faveur d'une infection. Dans ce cas, le traitement préemptif s'apparente plutôt à une « prophylaxie ciblée » [1], [7].

e) *Traitement empirique*

Le traitement empirique correspond à l'initiation d'un antifongique chez un patient à haut risque d'IFI présentant des signes cliniques en faveur d'une infection invasive mais avant toute confirmation microbiologique, histologique ou sérologique [5].

Ce type de traitement a largement été décrit chez le patient neutropénique demeurant fébrile malgré une antibiothérapie à large spectre et en l'absence de tout autre signe suggestif d'infection fongique [7].

f) *Traitement prophylactique*

La prophylaxie antifongique correspond à l'initiation du traitement chez un patient à haut risque d'IFI avant même le développement de l'infection (absence de signe clinique et microbiologique en faveur d'une infection) [7].

On distingue la prophylaxie primaire, ayant pour but de prévenir la survenue d'une IFI chez les patients à haut risque, de la prophylaxie secondaire qui permet de prévenir la récurrence ou la survenue d'une IFI chez les patients à haut risque et ayant précédemment développés une IFI [8].

B. LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES : REFERENTIELS ET RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES

1. Les indications conformes à l'AMM et les référentiels de bon usage

a) Définitions

Lorsqu'un médicament n'est pas prescrit dans le cadre d'une indication conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), on parle de prescription hors AMM.

Afin d'encadrer ces prescriptions hors AMM, des dispositifs dérogatoires ont été développés ; il s'agit entre autres des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) et des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT). Ainsi, la prescription d'un médicament conformément à l'un de ces dispositifs est considérée comme étant dans le référentiel [9].

Les PTT sont décrits par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans les référentiels de bon usage (RBU) de certains médicaments coûteux [10]. Dans ces RBU, disponibles entre autres sur le site de l'OMEDIT Midi-Pyrénées [11], sont également présentées [10] :

- des situations non acceptables, c'est-à-dire les indications pour lesquelles l'utilisation du médicament présente un rapport bénéfice/risque défavorable en terme d'effets indésirables ou en comparaison à d'autres traitements médicamenteux de référence,
- des situations en insuffisance de données, c'est-à-dire pour lesquelles les données de la littérature sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament dans l'indication.

Les antifongiques pour lesquels l'ANSM a élaboré un RBU sont :

- l'Abelcet[®] (Amphotéricine B complexe lipidique),
- l'Ambisome[®] (Amphotéricine B liposomale),
- le Cancidas[®] (Caspofungine),
- la Mycamine[®] (Micafungine),
- et le Vfend[®] injectable (Voriconazole).

b) Indications des antifongiques systémiques

Les principales indications des différents médicaments antifongiques systémiques, notamment vis-à-vis des infections fongiques à Candida et Aspergillus, sont présentées dans le tableau suivant [12] :

Tableau 4 – Principales indications conformes à l'AMM des antifongiques systémiques

		Traitement curatif des IFI	Prophylaxie des IFI	Traitement empirique des IFI
Azolés	Voriconazole oral/injectable	Adultes et enfants ≥ 2 ans atteints d'infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital : Aspergillose invasive Candidémies chez les non neutropéniques IFI graves à Candida (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole	Prophylaxie des IFI chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à haut risque	-
	Fluconazole oral/injectable	Adultes et enfants (de 0 à 17 ans) : Candidoses systémiques , incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites) Candidoses des muqueuses (candidoses oropharyngées, œsophagiennes, candiduries)	Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients avec une neutropénie prolongée (patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les recevant une transplantation de CSH)	Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence
	Itraconazole oral	Candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH Aspergillomes inopérables symptomatiques Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante , y compris chez l'immunodéprimé Aspergillose invasive de l'immunodéprimé*	-	-
	Posaconazole oral	Aspergillose invasive chez les adultes réfractaires** à l'AmB ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments Candidose oropharyngée , en première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou immunodéprimés	Prophylaxie des IFI chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des IFI Prophylaxie des IFI chez les receveurs de greffe de CSH sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du GVH et qui sont à haut risque de développer des IFI	-
Flucytosine	Ancotil® oral/injectable	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment candidoses et certaines formes d'aspergillose <u>Association à un autre antifongique</u> : il est indispensable de l'utiliser en association pour éviter la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses. L'association avec l'AmB est souvent synergique et jamais antagoniste.	-	-

Tableau 4 (suite) – Principales indications conformes à l'AMM des antifongiques systémiques

		Traitement curatif des IFI	Prophylaxie des IFI	Traitement empirique des IFI
Amphotéricine B	Fungizone® (AmB deoxycholate) oral	Candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé	Prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque (prématurés, immunodéprimés, malades soumis à chimiothérapie antinéoplasique)	-
	Fungizone® injectable	Mycoses systémiques à germes sensibles Leishmaniose cutanéomuqueuse sans être le traitement de choix en première intention	-	-
	Abelcet® injectable (AmB complexe lipidique)	Aspergillose et candidoses systémiques chez les sujets ayant développé une IR sous AmB ou si altération préexistante et persistante de la fonction rénale	-	-
	Ambisome® injectable (AmB liposomale)	Adulte et enfant : IFI à Aspergillus en alternative en cas d'échec ou intolérance au voriconazole Adulte et enfant : IFI à Candida chez le sujet infecté par le VIH ayant développé une IR sous AmB ou si altération préexistante et persistante de la fonction rénale Leishmaniose viscérale en cas de résistance prouvée/probable aux antimoniés	-	Traitement empirique des IF présumées chez des patients neutropéniques fébriles (bénéfice maximum : greffés de moelle allogénique, adultes avec neutropénie ≥ 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques)
Echinocandines	Caspofungine injectable	Candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques Aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires** ou intolérants à l'AmB, à des formulations lipidiques d'AmB et/ou à l'itraconazole	-	Traitement empirique des IF présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles
	Micafungine*** injectable	Enfants (y compris nouveau-nés), adultes et personnes âgées : candidose invasive Adultes, adolescents ≥ 16 ans et personnes âgées : candidose œsophagienne si traitement IV approprié	Enfants (y compris nouveau-nés), adultes et personnes âgées : prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours	-
	Anidulafungine injectable	Candidoses invasives chez l'adulte	-	-

* L'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'AmB, notamment chez le neutropénique. Des observations suggèrent son intérêt en relais de l'AmB.

**Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après > 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

*** La décision d'utiliser Mycamine® doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. Ainsi, Mycamine® ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

Ces différentes indications sont celles mentionnées dans le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) de chaque médicament antifongique.

Comme nous l'avons vu précédemment, pour certains antifongiques, ces indications sont reprises dans les RBU, en parallèle d'autres indications : les protocoles temporaires d'utilisation (PTT : situations temporairement acceptables), les indications en insuffisance de données (ID) et les situations non acceptables (NA).

Le tableau ci-dessous résume les principales indications mentionnées dans les RBU des antifongiques concernés (cf. détails Annexes 1 à 5) [10] :

Tableau 5 – Résumé des RBU des antifongiques

	ABELCET®	AMBISOME®	CANCIDAS®	MYCAMINE®	VFEND®	Fluconazole	Posaconazole	CONDITIONS
Traitement curatif des candidoses systémiques / invasives	AMM							sujets ayant développé une insuffisance rénale sous AmB ou altération préexistante et persistante de la fonction rénale*
		AMM						sujet infecté par le VIH et ayant développé une insuffisance rénale sous AmB ou en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale*
		PTT						insuffisance rénale ou association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables
			AMM			AMM		patient adulte ou pédiatrique
				AMM				si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée
Traitement curatif des aspergilloses systémiques / invasives					AMM			- adultes et enfants âgés de 2 ans et plus, atteints d'infections invasives graves à Candida résistant au fluconazole, pouvant menacer le pronostic vital - adultes et enfants âgés de 2 ans et plus non neutropéniques, atteints d'infections fongiques évolutives, pouvant menacer le pronostic vital
	AMM							sujets ayant développé une insuffisance rénale sous AmB ou altération préexistante et persistante de la fonction rénale*
	ID							en première intention sans insuffisance rénale
		AMM						adulte et enfant en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole*
		PTT						insuffisance rénale ou association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables
		ID						en première intention sans insuffisance rénale
			AMM				AMM	patient adulte ou pédiatrique réfractaire ou intolérant à l'AmB, à des formulations lipidiques d'AmB et/ou à l'itraconazole (réfractaire = progression de l'infection ou absence d'amélioration après > 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques)
			PTT NA					échec, intolérance ou contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole en première intention
				AMM			adultes et enfants âgés de 2 ans et plus, atteints d'infections fongiques évolutives, pouvant menacer le pronostic vital	
Traitement des endophtalmies à Candida			ID					endophtalmie à Candida supposé résistant au fluconazole

Tableau 5 (suite) – Résumé des RBU des antifongiques

	ABELCET®	AMBISOME®	CANCIDAS®	MYCAMINE®	VFEND®	Fluconazole	Posaconazole	CONDITIONS
Prophylaxie primaire des infections fongiques	ID							en réanimation et en onco-hématologie
		ID						en réanimation et en onco-hématologie
		ID						après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque documentée pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'AmB en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques, notamment les inhibiteurs de la calcineurine
			ID					en réanimation et en onco-hématologie
				AMM				prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/µl) pendant > 10 jours
					AMM			receveur d'une allogreffe CSH à haut risque
					ID			en réanimation et en onco-hématologie
Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie						AMM		patients avec une neutropénie prolongée (patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les recevant une transplantation de CSH)
							AMM	- patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une LAM) ou un SMD connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des IFI - receveurs de greffe de CSH sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du GVH et qui sont à haut risque de développer des IFI
Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie	PTT							
		PTT						contre-indication ou échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)
Traitement empirique des infections fongiques présumées	NA							patient neutropénique fébrile
		AMM						patient neutropénique fébrile : notamment patient greffé de moelle allogénique, patient adulte avec une neutropénie > 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques
			AMM					patient adulte ou pédiatrique neutropénique fébrile
					NA			patient neutropénique fébrile
Traitement préemptif des candidoses invasives						AMM		Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures
	PTT							patient en réanimation insuffisant rénal et ayant un tableau septique préoccupant sans documentation microbiologique et avec colonisation de plusieurs sites par Candida sp. résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive

Tableau 5 (suite) – Résumé des RBU des antifongiques

	ABELCET®	AMBISOME®	CANCIDAS®	MYCAMINE®	VFEND®	Fluconazole	Posaconazole	CONDITIONS
Association d'antifongiques	ID	ID	ID		ID			en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
		ID						en cas d'aspergillose invasive chez les patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou le voriconazole
			ID					en cas d'aspergillose invasive chez les patients présentant une atteinte cérébrale en association avec une forme lipidique de l'amphotéricine B ou le voriconazole
					ID			en cas d'aspergillose invasive chez les patients présentant une atteinte cérébrale en association avec une forme lipidique de l'amphotéricine B ou la caspofungine
Autres	ID							patients de pédiatrie
		PTT						traitement des leishmanioses viscérales
		ID						traitement des leishmanioses cutanées à localisations multiples

* A noter qu'en cas de candidose à localisation oculaire, méningée ou endocardique associée à une insuffisance rénale, les bithérapies Abelcet® + 5-fluorocytosine et Ambisome® + 5-fluorocytosine sont des situations considérées comme faisant partie des indications de l'AMM.

Remarques :

- Pour aider à l'interprétation des données lors de l'analyse des prescriptions d'antifongiques onéreux au CHU en 2014 (cf. Chapitre II), nous avons intégré dans ce tableau les indications des AMM du fluconazole et du posaconazole.

- Les différents PTT, les situations non acceptables et celles en ID datent, pour l'ensemble des antifongiques, de 2008.

2. Les recommandations des sociétés savantes

En parallèle des indications des AMM et des RBU, certaines sociétés savantes proposent des recommandations décrivant et précisant la prise en charge thérapeutique des infections fongiques. Ces recommandations, basées sur une analyse exhaustive de la littérature, sont validées et gradées par un groupe d'experts. Cependant, leur application peut dans certains cas conduire à une prescription hors référentiel.

Après une brève présentation des différentes sociétés savantes, nous décrivons les principales recommandations proposées dans des indications pour lesquelles l'initiation d'un traitement antifongique mène fréquemment à une prescription hors référentiel.

a) Les recommandations actuelles

(1) Les recommandations françaises

Au niveau national, il existe des recommandations formalisées d'experts, récemment actualisées par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française de Chirurgie (AFC) et la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), et qui sont spécifiques à la prise en charge des infections intra-abdominales [13]. Le niveau de preuve et la force de ces recommandations ont été déterminés par la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation): « la formulation finale des recommandations sera donc toujours binaire soit positive, soit négative et soit forte, soit faible », selon les études disponibles [13] (cf. Annexe 6). Cependant, en cas d'absence d'études récentes permettant de répondre à une question posée par les experts, la méthodologie GRADE n'est alors pas applicable, conduisant à des propositions d'avis d'experts.

Il existe également des recommandations françaises qui évoquent la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte [14]. Cependant, ces dernières ont été rédigées en 2004 par la Conférence de Consensus organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF et, dans l'attente d'une actualisation, elles ne sont plus adaptées à la réalité [15].

(2) Les recommandations européennes

Au niveau européen, l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) a proposé en 2012 un ensemble de recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des candidoses :

- chez les patients adultes non neutropéniques [16],
- en néonatalogie et chez les enfants [17],
- chez les adultes atteints d'une hémopathie maligne et après transplantation de CSH [18],
- chez les patients infectés par le VIH [19].

La force de ces recommandations est gradée selon un système à quatre catégories (grade A, B, C, D : cf. Annexe 7) et trois niveaux de preuve sont différenciés (niveau I, II et III : cf. Annexe 8).

En parallèle, l'ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) propose également des recommandations, régulièrement mises à jour, et qui s'appliquent notamment aux patients traités pour une hémopathie maligne ou greffés de CSH. Ainsi, les traitements empiriques et préemptifs des IF chez ces patients sont évoqués dans les recommandations de l'ECIL-3 de 2009 [8]. En ce qui concerne la prophylaxie et le traitement curatif, les recommandations ont été actualisées en 2013 (ECIL-5) [20], [21]. Enfin, les lignes directrices spécifiques à la population pédiatrique datent de 2011 (ECIL-4) [22]. Le niveau de preuve et la force des recommandations de l'ECIL-3 sont gradés selon le système IDSA (5 catégories de force et 3 niveaux de preuve : cf. Annexe 9). Concernant les recommandations de l'ECIL-4 et ECIL-5, la même échelle de gradation a été reprise mais simplifiée (cf. Annexe 10).

(3) Les recommandations américaines

En 2008, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) a rédigé des recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique des aspergilloses [6], puis en 2009, relatives au traitement des candidoses [23]. La force et le niveau de preuve de ces recommandations sont gradés selon des échelles à trois niveaux, respectivement de A à C et de I à III. Ce sont les mêmes échelles qui sont utilisées pour grader les recommandations de l'ECIL-4 et l'ECIL-5 (cf. Annexe 10).

b) Traitement prophylactique des infections fongiques invasives

Dans les recommandations actuelles des sociétés savantes, l'initiation d'un traitement prophylactique des IFI est évoquée dans trois situations :

- les patients d'onco-hématologie, atteints d'une hémopathie maligne ou ayant reçu une greffe de CSH,
- les patients hospitalisés en réanimation,
- les patients ayant été transplantés d'un organe solide.

(1) Patients atteints d'une hémopathie maligne

Les recommandations préconisent l'initiation d'une prophylaxie chez certains patients adultes d'onco-hématologie présentant une neutropénie profonde et prolongée secondaire à la chimiothérapie [6], [18], [20], [23] :

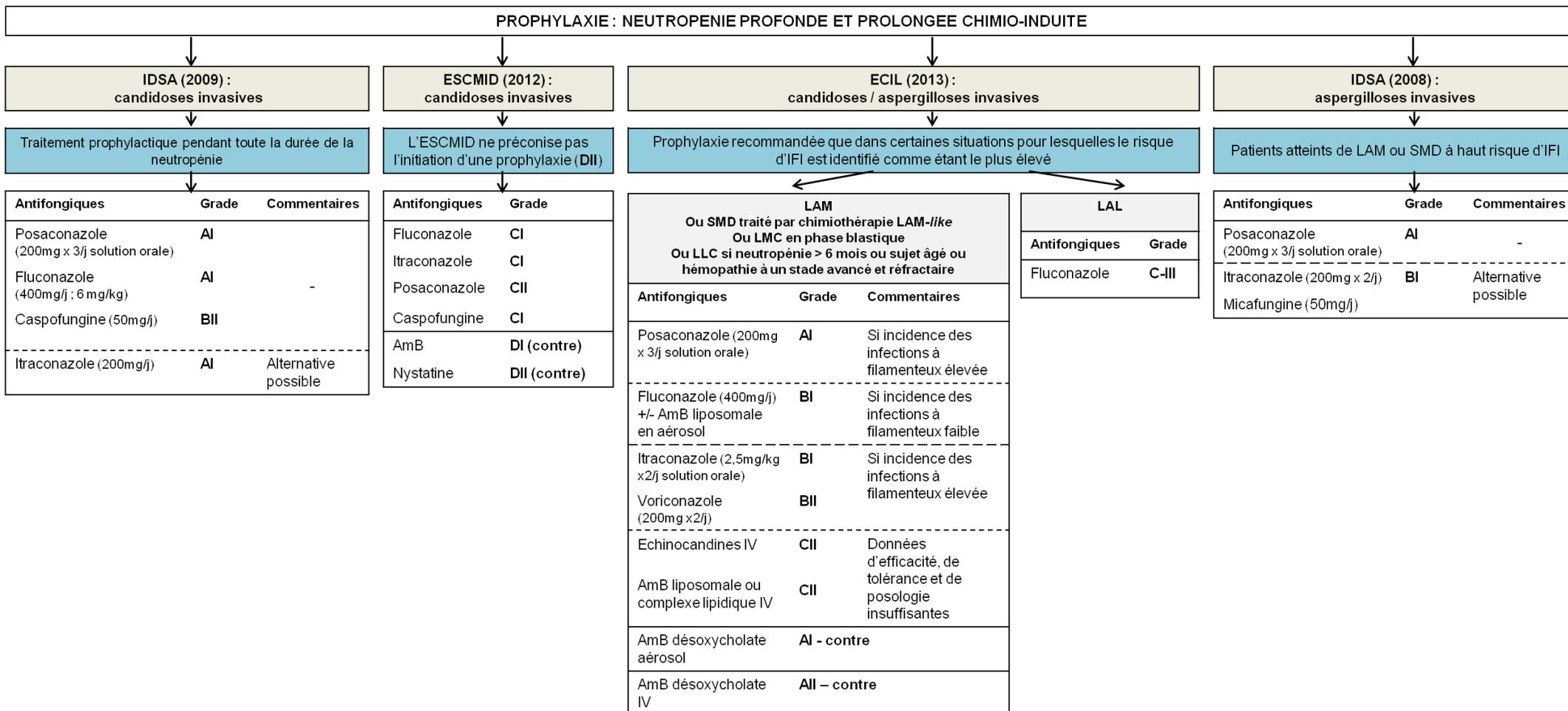


Figure 2 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients d'onco-hématologie

(2) Patients ayant reçus une greffe de CSH

A la suite d'une allogreffe de CSH, il est possible de distinguer deux périodes durant lesquelles le patient est à haut risque d'IFI : la phase de neutropénie post-allogreffe, et la survenue d'une réaction de GVH sévère. Certaines recommandations évoquent également l'administration d'un traitement antifongique en prophylaxie jusqu'à 100 jours après la greffe, même après résolution de la neutropénie et en l'absence de GVH [18].

Le résumé des différentes recommandations concernant la prise en charge des patients adultes est présenté dans les figures 3 et 4 ci-dessous [18], [20], [21]:

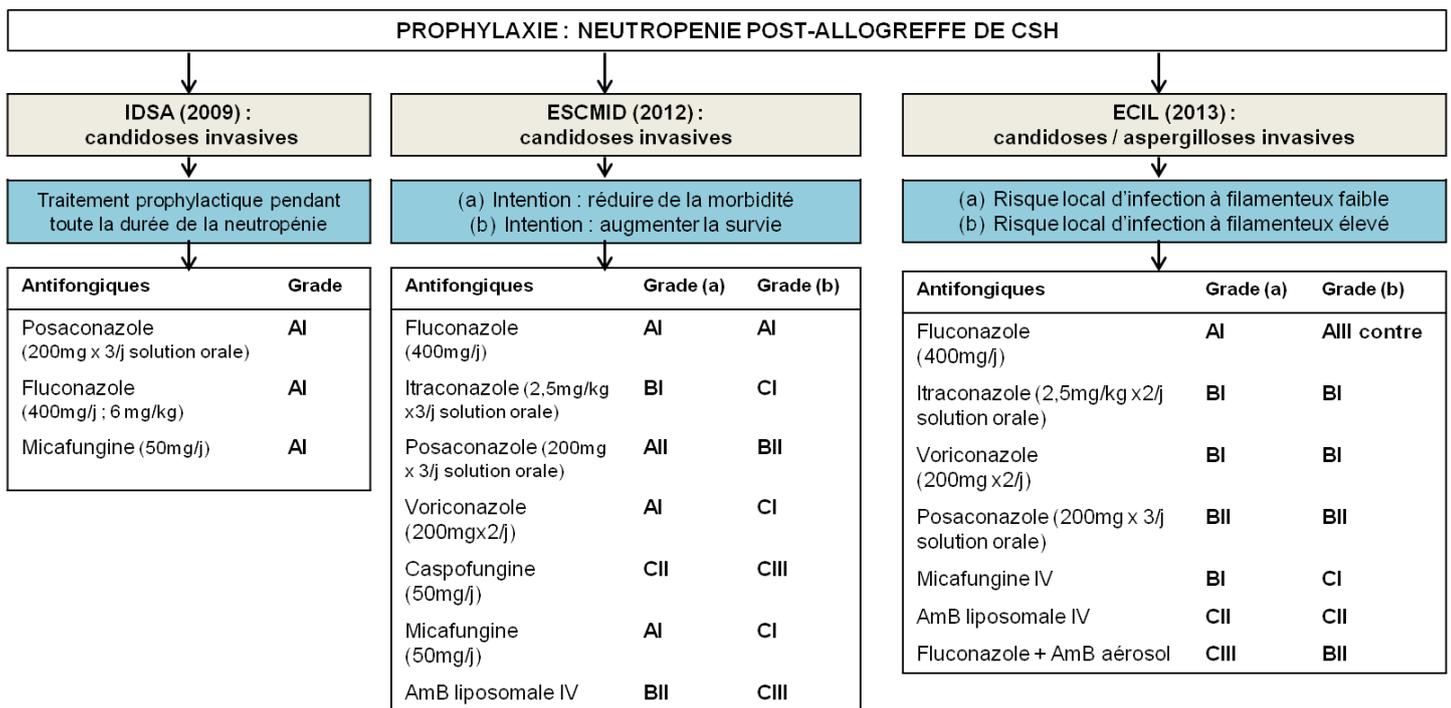


Figure 3 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients allogreffés de CSH en période neutropénique

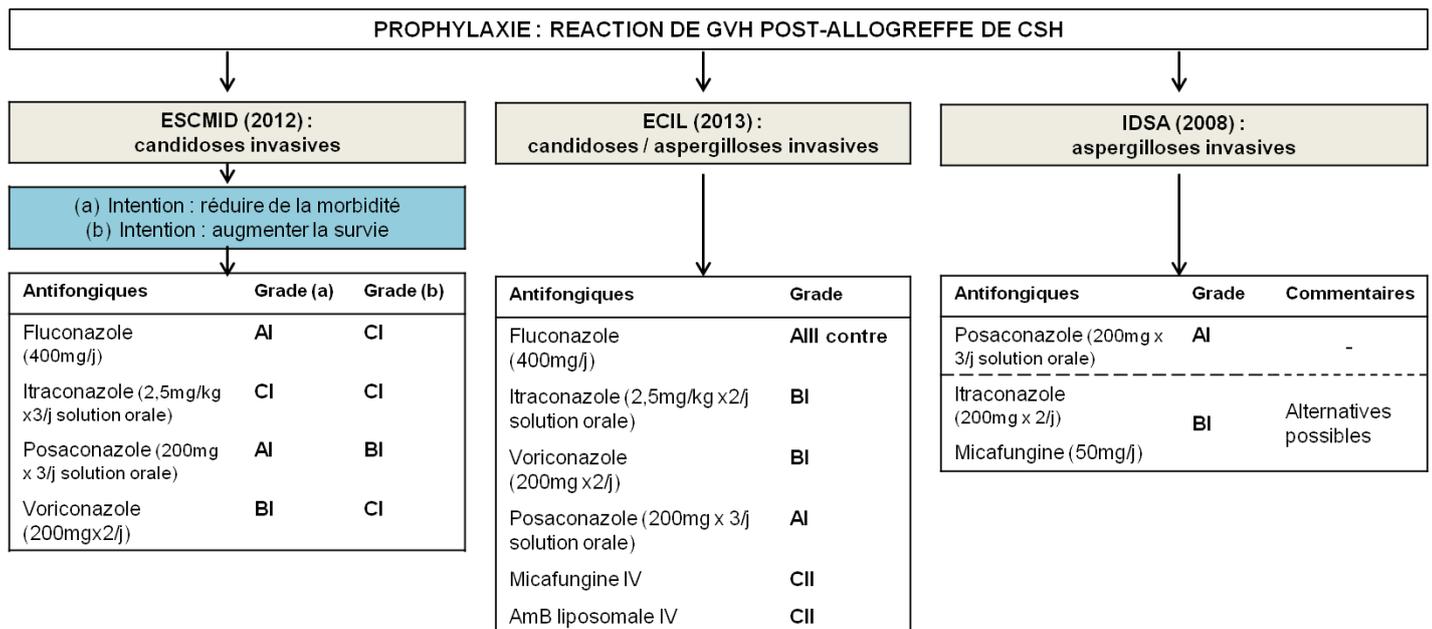


Figure 4 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients allogreffés de CSH présentant une réaction de GVH

(3) Patients de réanimation

De manière générale, les patients de réanimation sont plus à risque de candidose invasive. Les recommandations actuelles des sociétés savantes évoquent alors l'intérêt d'initier une prophylaxie antifongique chez certains de ces patients afin de réduire l'incidence de ces IFI. Cependant, la population cible idéale n'est actuellement pas clairement définie [16].

Les principales recommandations proposées sont présentées ci-dessous [16], [23] :

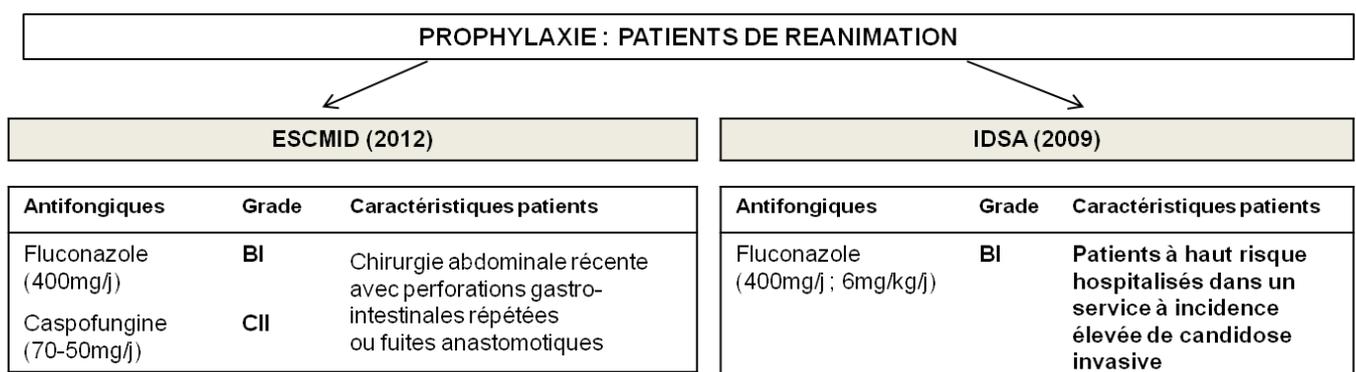


Figure 5 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients de réanimation

(4) Patients transplantés d'organe solide

Les patients ayant reçu une greffe de pancréas, et certains patients transplantés hépatiques sont à haut risque de candidose invasive. Il est donc recommandé d'initier une prophylaxie antifongique post-greffe dans ces situations, pour une durée de 7 à 14 jours [23].

Les patients transplantés pulmonaires sont quant à eux à haut risque d'aspergillose invasive [6].

Enfin, les patients ayant été transplantés d'un autre organe sont à faible risque d'IFI, aucune prophylaxie antifongique n'est donc recommandée [23].

Les seules recommandations disponibles dans ces situations sont résumées dans le tableau ci-dessous [23] :

Tableau 6 – Synthèse des recommandations actuelles : prophylaxie antifongique chez les patients transplantés d'organe solide

Transplantation	Antifongiques	Commentaires
Foie à haut risque* (AI)	Fluconazole (200-400mg ou 3-6mg/kg par jour) Ou AmB liposomale (1-2mg/kg par jour)	* Au moins 2 facteurs de risque parmi les suivants : - Retransplantation - Insuffisance rénale - Cholédocho-jéjunostomie - Transfusion per-opératoire > 40 UI de Produit Sanguin Labile - Chirurgie prolongée - Colonisation fongique
Pancréas (BII)		-

c) *Traitement empirique des infections fongiques invasives*

L'initiation d'un traitement empirique des IFI est décrite dans deux situations cliniques différentes : les patients neutropéniques d'une part et les patients non neutropéniques hospitalisés en réanimation d'autre part. En effet, dans ces deux cas, le taux de mortalité associée aux infections fongiques invasives est élevé [5] ; l'initiation précoce d'un traitement antifongique permettrait ainsi de réduire la mortalité et la morbidité chez ces patients [23].

(1) Patients neutropéniques

Il est recommandé d'initier un traitement empirique chez tout patient présentant une neutropénie prolongée supérieure à 10 jours et une fièvre persistante malgré une antibiothérapie large spectre (IDSA : grade AI ; ESCMID : AII ; ECIL : BII). Ce traitement antifongique doit alors couvrir les infections à levures et à champignons filamenteux [6], [18], [20], [23].

Les différentes recommandations sont présentées ci-dessous :

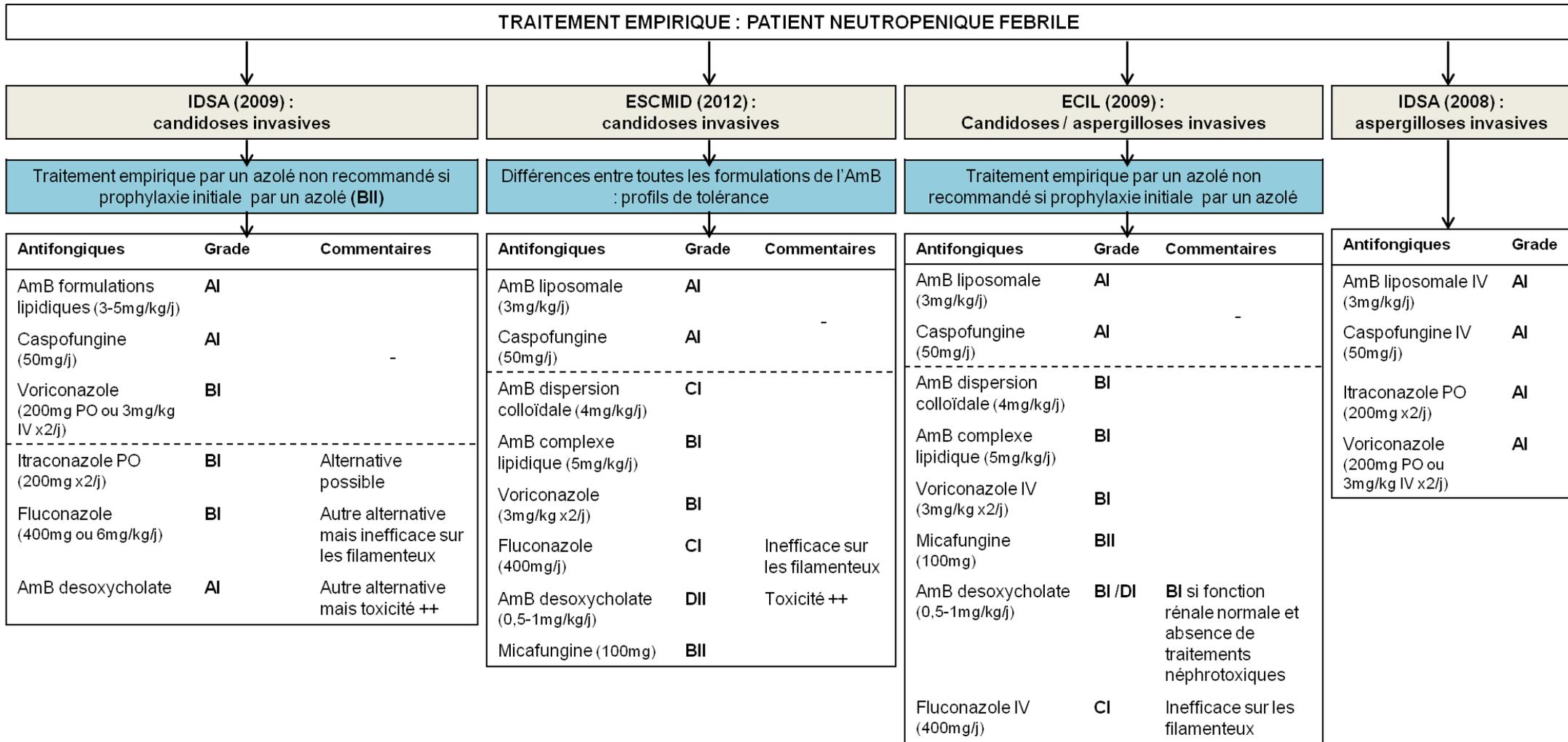


Figure 6 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement empirique antifongique chez les patients neutropéniques fébriles

(2) Patients non neutropéniques

Concernant les patients de réanimation non neutropéniques mais présentant des facteurs de risque d'infection invasive à candida et une fièvre persistante inexpliquée, il est recommandé d'envisager l'initiation d'un traitement antifongique empirique vis-à-vis notamment des candidoses invasives.

La difficulté est de déterminer le moment optimal pour initier le traitement et la durée de celui-ci.

Pour ce qui est du choix de l'antifongique, les sociétés savantes conseillent d'utiliser les mêmes médicaments que ceux recommandés dans le traitement des candidoses prouvées.

Le détail des recommandations actuelles est résumé ci-dessous [16], [23] :

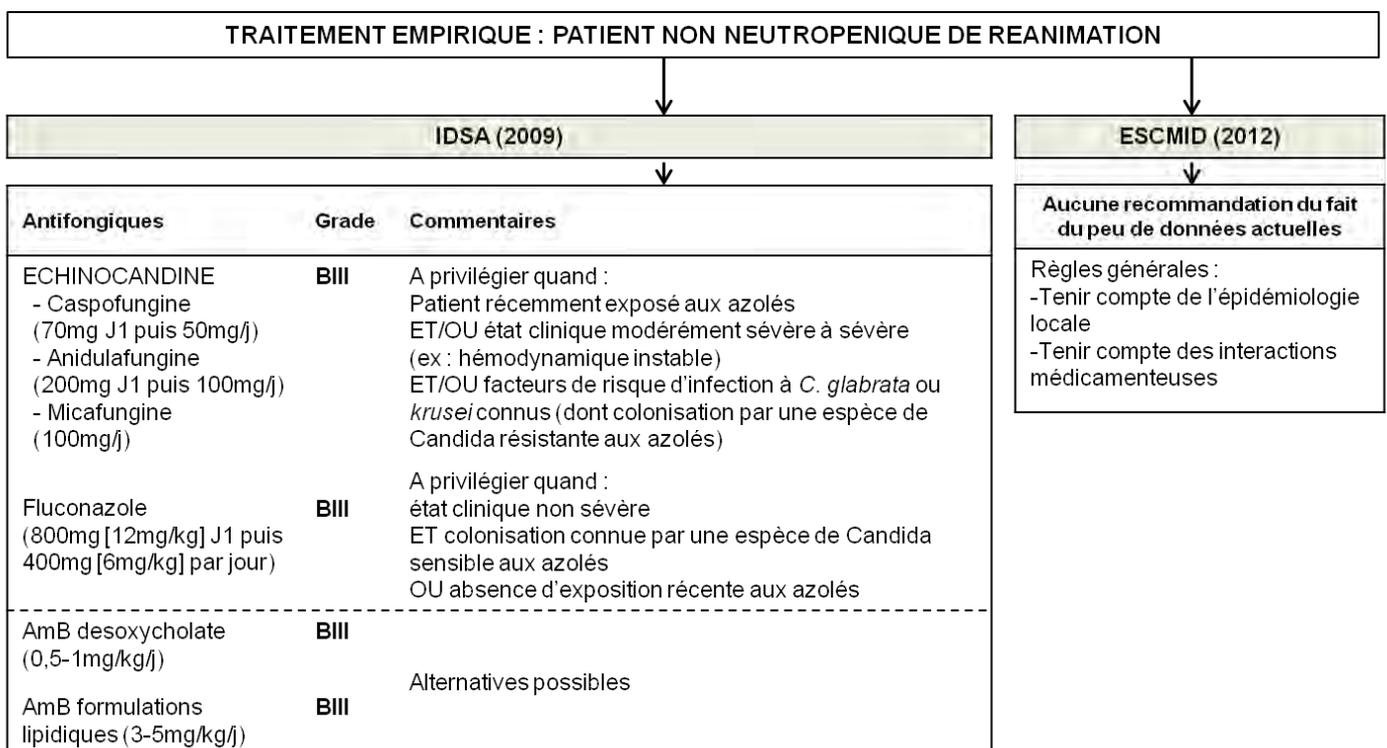


Figure 7 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique empirique chez les patients non neutropéniques de réanimation

(3) Cas particulier : patients atteints de péritonite infectieuse

Les recommandations actuelles [13] différencient la prise en charge empirique (ou probabiliste) des péritonites communautaires de celles associées aux soins (nosocomiales et postopératoires).

Cependant, dans les deux cas, la péritonite est dite grave lorsqu'il y a « apparition d'au moins deux des manifestations cliniques suivantes en l'absence d'autre cause :

- Hypotension rapportée au sepsis,
- Lactacidémie au-dessus des valeurs normales du laboratoire,
- Diurèse inférieure à 0,5ml/kg/h pendant plus de 2 heures malgré un remplissage adapté,
- Ratio PaO₂ / FiO₂ (Pression artérielle en oxygène / Fraction inspirée en oxygène) inférieur à 250mmHg en l'absence de pneumopathie,
- Créatininémie supérieure à 2mg/dl (176,8µmol/L),
- Bilirubinémie supérieure à 2mg/dl (34,2µmol/L),
- Thrombopénie < 100 000/mm³ ».

La décision d'initier un traitement empirique dans ces situations dépend alors d'un ensemble de facteurs cliniques et microbiologiques (cf. figure 9 ci-dessous). Le cas échéant, les recommandations définissent, selon les situations, le médicament antifongique le plus approprié (cf. figure 8) :

TRAITEMENT EMPIRIQUE : PATIENT SOUFFRANT D'UNE PERITONITE		
RFE nationales (2014)		
Antifongiques	Grade	Commentaires
Echinocandine	(Avis d'experts) Accord FORT	A préférer devant un tableau clinique sévère, une exposition récente aux azolés (3 mois) et l'existence de facteurs de risque d'infection à <i>C. glabrata</i> ou <i>krusei</i>
Fluconazole	(Avis d'experts) Accord FORT	En première intention dans les autres cas

Figure 8 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique empirique des péritonites communautaires et nosocomiales

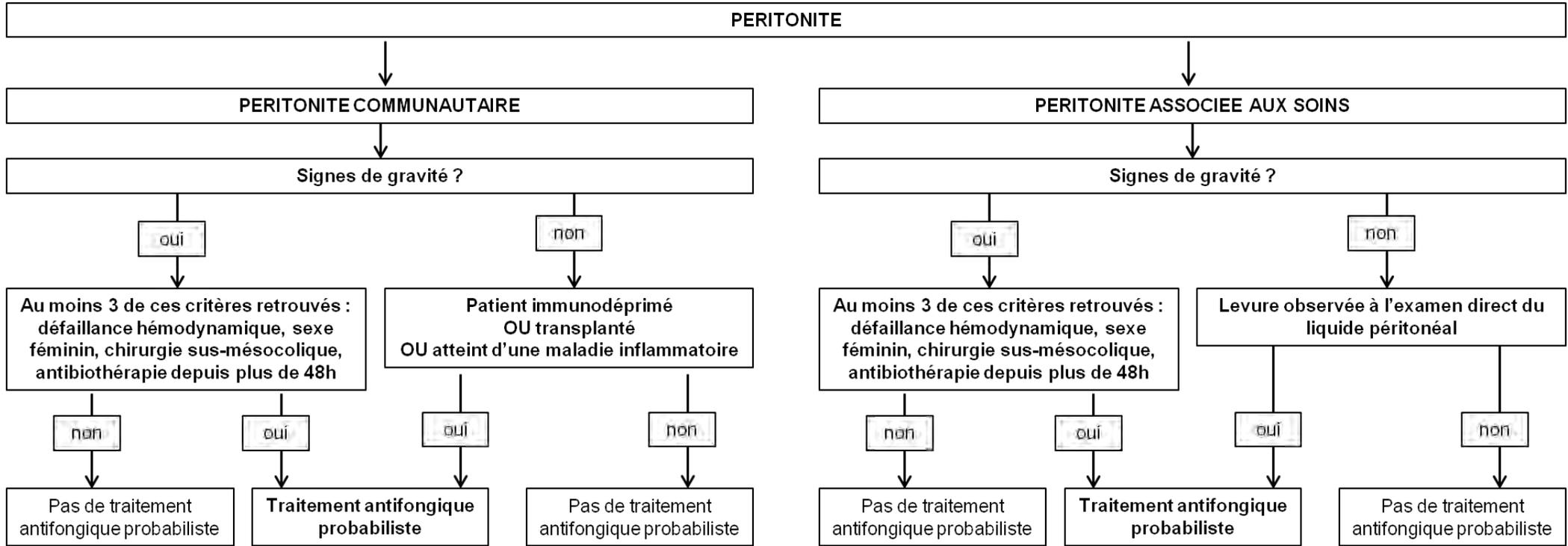


Figure 9 – Péritonites : arbre décisionnel concernant l'initiation d'un traitement probabiliste

Finalement, en cas d'absence de levure à la culture du liquide péritonéal, le traitement empirique initialement débuté doit être interrompu ; dans le cas contraire, l'antifongogramme permet d'adapter le traitement définitif, dont la durée n'est pas encore établie.

d) *Traitement préemptif des infections fongiques invasives*

La place du traitement préemptif dans la prise en charge des IFI n'est pas clairement définie. La plupart des sociétés savantes évoquent dans leurs recommandations cette stratégie thérapeutique, mais sans proposer de recommandations spécifiques quant au choix de l'antifongique.

(1) Patients neutropéniques

D'après les différents groupes d'experts, le traitement préemptif des aspergilloses invasives chez le patient neutropénique à haut risque doit être initié sur la présence d'arguments en faveur d'une aspergillose invasive : images scanographiques évocatrices, marqueurs biologiques d'aspergillose invasive (notamment antigènes sériques type galactomannane), voire présentation clinique spécifique (exemple : pneumopathie) [8].

De manière générale, la distinction entre les prises en charge empirique et préemptive n'est pas totalement définie [6], et aucun groupe d'experts ne propose actuellement de recommandations.

(2) Patients non neutropéniques

Concernant les patients non neutropéniques, les sociétés savantes évoquent la prise en charge préemptive des IFI à *Candida* [16], [23].

Ainsi, d'après l'ESCMID, le traitement préemptif doit être initié chez le patient non neutropénique sur la présence d'arguments en faveur d'une candidose invasive mais en l'absence de preuve d'IFI : l'initiation d'un traitement antifongique basée sur la détection d'antigènes types β -D-glucane est gradée CII.

Par ailleurs, dans les recommandations de l'IDSA, les prises en charge empiriques et préemptives du patient non neutropénique ne sont pas différenciées. Ainsi, le groupe d'experts préconisent d'orienter le traitement empirique en fonction notamment de la présence de facteurs de risque et de marqueurs sérologiques de candidose invasive : mannanes, anticorps anti-mannane et β -D-glucane (BIII).

En revanche, un traitement antifongique ne devrait pas être initié suite à l'isolement d'un *Candida* dans un prélèvement respiratoire (IDSA 2009 : AIII ; ESCMID 2012 : DII contre). En effet, les pneumopathies à *Candida* sont extrêmement rares, à l'inverse des colonisations pulmonaires à *Candida*, notamment chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique.

e) **Traitement curatif des infections fongiques profondes ou invasives**

(1) **Endocardites fongiques**

Les recommandations actuelles différencient le traitement des endocardites à Candida sur valve native de celles sur valve prothétique [16], [23] :

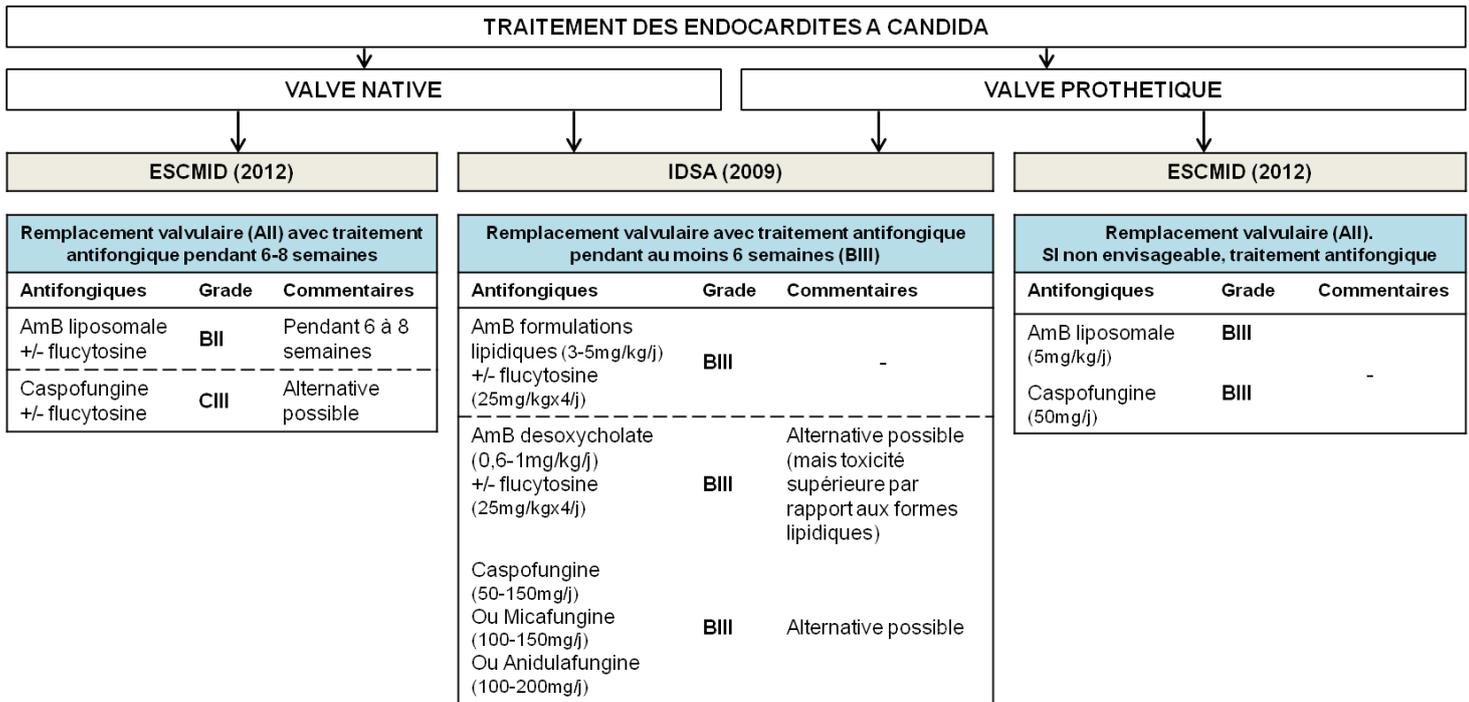


Figure 10 – Synthèse des recommandations actuelles : traitement antifongique des endocardites à Candida

Une désescalade par le fluconazole en cas d'identification d'une espèce de Candida sensible est recommandée (IDSA 2009 : BIII ; ESCMID 2012 : BII) après amélioration clinique et négativation des hémocultures.

De plus, chez les patients pour qui un remplacement valvulaire n'est pas envisageable, un traitement à long terme par du fluconazole est recommandé (IDSA 2009 : BIII ; ESCMID 2012 : CIII).

Concernant les endocardites à Aspergillus, les recommandations de l'IDSA 2008 évoquent l'utilisation du voriconazole en première intention (BIII), suivi, comme dans le cas des infections à Candida, d'un traitement à long terme par un antifongique triazolé : voriconazole ou posaconazole (CIII) [6].

(2) **Endophtalmies fongiques**

Selon les recommandations européennes et américaines, l'injection intra-vitréenne d'amphotéricine B desoxycholate associée à une vitrectomie est recommandée en plus du traitement antifongique systémique dans la prise en charge des endophtalmies fongiques

sévères (ESCMID 2012 : BII ; IDSA 2008 et 2009 : BIII). L'injection intra-vitréenne de voriconazole représente une alternative possible (ESCMID 2012 : BII ; IDSA 2008 : BIII) [6], [16], [23].

(3) Les associations d'antifongiques

Différentes associations d'antifongiques possibles sont évoquées par les recommandations des sociétés savantes [6], [16], [18], [20], [21], [22], [23] :

Tableau 7 – Synthèse des recommandations actuelles : les associations d'antifongiques

Indications		Associations	Recommandations	Grades
Aspergillose invasive : première ligne		Voriconazole + Anidulafungine	ECIL-5	CI
		Autres associations	ECIL-5 et 4	CIII
		Non recommandées	IDSA 2008	BII
Aspergillose invasive : traitement de sauvetage		Associations possibles	ECIL-5 et IDSA 2008 ECIL-4	BII CII
Patient neutropénique	Candidose profonde sévère (péritonites, endocardites, méningites)	Association d'antifongiques	ESCMID 2012	CIII
Patient non neutropénique	Candidose invasive et candidémie	AmB deoxycholate + fluconazole	ESCMID 2012	DI (contre)
		AmB deoxycholate + flucytosine		DII (contre)
	Méningite à Candida sp.	AmB formulation lipidique + flucytosine	IDSA 2009 et ESCMID 2012	BIII
		AmB liposomale + fluconazole	ESCMID 2012	BIII
	Endocardite à Candida sp.	AmB formulation lipidique + flucytosine	IDSA 2009	BIII
		AmB deoxycholate + flucytosine	IDSA 2009	BIII
		Caspofungine + flucytosine	ESCMID 2012	CII
AmB liposomale + flucytosine		ESCMID 2012	BII	
Endophtalmie sévère à Candida sp.	AmB deoxycholate + flucytosine	IDSA 2009 ESCMID 2012	AIII CIII	
	AmB formulation lipidique + flucytosine	ESCMID 2012	BIII	

C. FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ANTIFONGIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

1. Modalités de financement des médicaments dans les établissements de santé

a) La tarification à l'activité

Suite à la réforme hospitalière du plan « Hôpital 2007 », le financement des établissements de santé en France est basé sur la tarification à l'activité (T2A), c'est-à-dire l'allocation des financements directement liée à l'activité, pour l'ensemble des secteurs MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) [24].

Ainsi, les patients dont les séjours hospitaliers sont considérés comme homogènes, en terme de contenu médico-économique et d'informations administratives, sont regroupés en groupes homogènes de malades (GHM) [25].

A chaque GHM est associé un tarif appelé groupe homogène de séjour (GHS). La définition de ces tarifs repose sur une notion de valorisation à la moyenne [24] ; ils sont fixés à partir de l'échelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC). Les GHS sont donc des tarifs forfaitaires « tout compris », qui incluent l'ensemble des coûts supporté par un établissement de santé pour la prise en charge d'un patient hospitalisé [25].

b) Le financement des médicaments en sus

Le principe des tarifs forfaitaires « tout compris » implique que, dans la majorité des cas, les médicaments administrés à un patient au cours de son séjour hospitalier sont pris en charge dans le cadre de ces tarifs. Cependant, lorsque le coût d'un médicament est très élevé par rapport au tarif du GHS concerné, et afin d'éviter l'introduction d'une hétérogénéité statistique dans la distribution des coûts par GHM, le médicament fait l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie en sus des tarifs des prestations d'hospitalisation. On parle alors de médicaments hors GHS ou en sus [9], [24].

Ces médicaments onéreux remboursés en sus sont inscrits sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation sur décision du Ministre de la santé. Toute inscription ou radiation de la liste fait l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel [9].

Ainsi, chaque établissement doit transmettre mensuellement ses données de consommation relatives aux médicaments hors GHS via un fichier spécifique, le FICHCOMP ; les quantités consommées y sont exprimées en UCD (Unité Commune de Dispensation) par séjour [26]. Les médicaments sont alors remboursés sur la base d'un tarif de responsabilité mentionné à l'article L162-16-6 du Code de la sécurité sociale :

« Le tarif de responsabilité des spécialités pharmaceutiques mentionnées à l'article L. 162-22-7 est égal au prix de vente aux établissements de santé déclaré par l'entreprise au Comité économique des produits de santé et publié par ce dernier.

A défaut de déclaration ou en cas d'opposition définitive du comité, le tarif de responsabilité est fixé par décision du comité [...]. Les ministres concernés peuvent faire opposition conjointe à la décision du comité et arrêtent dans ce cas le tarif de responsabilité [...].

La fixation du tarif de responsabilité tient compte principalement des prix de vente pratiqués pour cette spécialité, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation de la spécialité pharmaceutique, de l'amélioration du service médical apportée par la spécialité appréciée par la commission de transparence et, le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique » [27].

Les modalités de prise en charge et les taux de remboursement de ces médicaments sont par ailleurs soumis à une régulation médicalisée via le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations (CBU) [24].

c) Les antifongiques hors GHS

Actuellement, cinq spécialités d'antifongiques sont inscrites sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation [9] :

Tableau 8 – Antifongiques hors GHS

Spécialités pharmaceutiques	DCI
Abelcet® 5mg/ml, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	Amphotéricine B complexe lipidique
Ambisome® 50mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	Amphotéricine B liposomale
Cancidas® 50mg et 70mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Caspofungine
Mycamine® 50mg et 100mg, poudre pour solution pour perfusion	Micafungine
Vfend® 200mg, poudre pour solution pour perfusion	Voriconazole

Nous remarquons ainsi que contrairement au Vfend® injectable, le voriconazole présenté sous forme de comprimés pelliculés (Vfend 50mg et 200mg) ou sous forme de suspension buvable (Vfend 40mg/ml) n'est pas inscrit sur la liste des médicaments hors GHS.

De même, l'anidulafugine (Ecalta®) et la forme deoxycholate de l'amphotéricine B (Fungizone®) sont remboursés dans le cadre des GHS.

2. Contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations

a) Définition

Mis en œuvre en 2005 dans un but d'améliorer la qualité et la sécurité des soins au sein des établissements de santé, le CBU est une démarche contractuelle conclue pour une durée de cinq ans entre le directeur général de l'agence régionale de santé (ARS), le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie et le représentant légal de l'établissement après avis conforme de la commission médicale d'établissement (CME) [9].

L'article D162-10-1 du Code de la sécurité sociale [31], précise que le CBU « fixe, notamment, les obligations et engagements portant sur :

- le bon usage des produits de santé ; [...]
- les produits de santé financés en sus des prestations d'hospitalisation ;
- les modalités de réduction du taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie en cas de non-respect des engagements souscrits, dans les conditions prévues à l'article D. 162-13 ;
- le respect, pour les produits mentionnés à l'article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale, de la conformité de leur utilisation [...] ».

b) Régulation des modalités de prise en charge des médicaments en sus

Ainsi, pour qu'un médicament en sus soit pris en charge par l'assurance maladie, il doit être prescrit :

- soit dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM),
- soit dans le cadre d'une RTU ou d'un PTT établis par l'ANSM,
- soit dans une indication non AMM, non RTU, et non PTT, lorsque le prescripteur le juge indispensable, au regard des données acquises de la science. Dans ce cas, il doit faire apparaître, « dans le dossier médical du patient, l'argumentation qui l'a conduit à prescrire en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture » [9].

c) Régulation du taux de remboursement des médicaments en sus

L'article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale précise que « les établissements qui n'ont pas adhéré au CBU bénéficient d'un remboursement à hauteur de 70 % de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie » [9].

Concernant les établissements qui, au contraire, ont adhéré à ce contrat, le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des médicaments en sus est modulé entre 70% et 100% en fonction de la tenue des engagements prévus dans le contrat. Ainsi, il est précisé dans l'article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale que « lorsque l'établissement adhérent ne respecte pas les stipulations du

contrat [...], ce remboursement peut être réduit dans la limite de 30 % de la part prise en charge par l'assurance maladie et en tenant compte des manquements constatés. [...] Dans tous les cas, la différence entre le montant remboursable et le montant remboursé ne peut être facturée aux patients » [9].

D. LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES AU CHU DE TOULOUSE

1. Le livret thérapeutique du CHU de Toulouse : antifongiques systémiques référencés et coûts

a) *Les antifongiques systémiques référencés au CHU de Toulouse*

Les tableaux ci-dessous présentent les différents antifongiques systémiques référencés au CHU de Toulouse en 2014, avec d'une part les antifongiques onéreux, et d'autre part ceux pris en charge dans les GHS :

Tableau 9 – Antifongiques systémiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	FORME PHARMACEUTIQUE	DOSAGE
Polyènes	Amphotéricine B liposomale	Ambisome®	Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	50 mg
Azols	Voriconazole	Vfend®	Poudre pour solution pour perfusion	200 mg
Echinocandines	Caspofungine	Cancidas®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	50 mg et 70 mg
	Micafungine	Mycamine®	Poudre pour solution pour perfusion	50 mg et 100 mg

Tableau 10 – Antifongiques systémiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	FORME PHARMACEUTIQUE	DOSAGE
Polyènes	Amphotéricine B	Fungizone®	Solution buvable	100 mg/ml
			Poudre pour solution injectable	50 mg
Azolés	Fluconazole	Fluconazole Kabi®	Solution pour perfusion	200 mg/100 ml et 400 mg/200 ml
		Fluconazole Arrow®	Gélule	200 mg et 50 mg
		Triflucan®	Poudre pour suspension buvable	200 mg/5 ml et 50 mg/5 ml
	Itraconazole	Itraconazole Sandoz®	Gélule	100 mg
		Sporanox®	Solution buvable	10 mg/ml
	Posaconazole	Noxafil®	Suspension buvable	40 mg/ml
	Voriconazole	Vfend®	Comprimés	200 mg et 50 mg
Poudre pour suspension buvable			40 mg/ml	
Analogues pyrimidiques	Flucytosine	Ancotil®	Comprimés	500 mg
			Solution pour perfusion	2,5 g/250 ml

b) Coûts de traitement journalier des antifongiques systémiques référencés au CHU de Toulouse

Nous avons évalué le coût de traitement journalier (CTJ) de chaque antifongique référencé au CHU en appliquant la formule suivante :

$$CTJ = \frac{DDD \times P.U.M.A.}{dosage}$$

La DDD (= Defined Daily Dose = Dose Définie Journalière = DDJ) correspond à la dose moyenne journalière d'un traitement d'entretien pour un patient de 70 kilogrammes par un médicament utilisé dans son indication principale. Elle est établie par l'Organisation Mondiale de la Santé [29]. Concernant les antifongiques, les DDD sont relativement cohérentes avec les posologies usuelles mentionnées dans les RCP. Ces DDD sont présentées dans les annexes 11 et 12.

Dans notre formule, la DDD et le dosage du médicament sont exprimés dans la même unité (exemple : milligrammes, grammes,...).

Le P.U.M.A. correspond au prix unitaire hors taxe du médicament dans le cadre du marché en cours au CHU avec le fournisseur ; il est exprimé en euros. Le CTJ sera donc également exprimé en euros.

Ainsi, nous avons tout d'abord estimé les CTJ de chaque antifongique onéreux référencé au CHU à partir des P.U.M.A. en vigueur en 2014 :

Tableau 11 – Estimation des CTJ des antifongiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	CTJ (€)
Polyènes	Amphotéricine B liposomale	Ambisome [®] 50mg injectable	106,40
Azolés	Voriconazole	Vfend [®] 200mg injectable	266,64
Echinocandines	Caspofungine	Cancidas [®] 50mg injectable	439,76
		Cancidas [®] 70mg injectable	559,36
	Micafungine	Mycamine [®] 50mg injectable	266,00
		Mycamine [®] 100mg injectable	430,00

Nous remarquons que les échinocandines représentent les traitements antifongiques les plus onéreux. De manière générale, les CTJ de l'ensemble des antifongiques onéreux sont supérieurs à 100 euros.

Par la suite, nous avons également calculé les CTJ des antifongiques intra GHS, en appliquant la même formule que précédemment :

Tableau 12 – Estimation des CTJ des antifongiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	CTJ (€)
Polyènes	Amphotéricine B	Fungizone [®] 100mg/ml buvable	0,37
		Fungizone [®] 50mg injectable	4,90
Azolés	Fluconazole	Fluconazole Kabi [®] 200mg/100ml injectable	1,30
		Fluconazole Kabi [®] 400mg/200ml injectable	0,70
		Fluconazole Arrow [®] 50mg gélule	0,68
		Fluconazole Arrow [®] 200mg gélule	0,38
		Triflucan [®] 50mg/5ml buvable	2,86
		Triflucan [®] 200mg/5ml buvable	3,57
	Itraconazole	Itraconazole Sandoz [®] 100mg gélule	0,58
		Sporanox [®] 10mg/ml buvable	9,46
	Posaconazole	Noxafil [®] 40mg/ml buvable	111,28
	Voriconazole	Vfend [®] 50mg comprimé	82,40
		Vfend [®] 200mg comprimé	75,60
		Vfend [®] 40mg/ml buvable	75,54
	Analogues pyrimidiques	Flucytosine	Ancotil [®] 500mg comprimé
Ancotil [®] 2,5g/250ml injectable			205,48

Les traitements par Ancotil® injectable et Noxafil® buvable ont un coût élevé, cependant ils sont pris en charge en intra GHS. Concernant l'ensemble des autres antifongiques, les CTJ sont largement inférieurs à ceux des antifongiques hors GHS.

2. Evaluation des dépenses et de la consommation des antifongiques systémiques au CHU de Toulouse en 2014

a) Place des dépenses des antifongiques systémiques en 2014

En 2014, les dépenses des médicaments se sont élevées au CHU de Toulouse à 70,7 millions d'euros, hors rétrocessions, dont 4,3 millions concernaient les antifongiques intra et hors GHS.

Plus particulièrement, les dépenses des antifongiques onéreux ont représenté 3,7 millions d'euros, soit :

- 5,2% des dépenses totales des médicaments,
- 8,4% des dépenses de médicaments hors GHS,
- 86,7% des dépenses totales des antifongiques.

L'évolution de l'ensemble de ces dépenses par rapport à 2013 est précisée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 13 – Dépenses des médicaments dont les antifongiques, au CHU de Toulouse en 2014 et évolution de ces dépenses par rapport à 2013

	Montant 2014 (€)	Evolution dépenses
TOUS MEDICAMENTS	70 727 168	+ 3%
ANTIFONGIQUES	4 255 598	+ 10%
ANTIFONGIQUES ONEREUX	3 691 511	+ 11%

Les dépenses totales de médicaments ont augmenté de 3% en 2014 par rapport à 2013. Une part de cette augmentation peut être mise en corrélation avec l'augmentation globale de l'activité au CHU entre 2013 et 2014 (+4,7% en journées d'hospitalisation, toutes hospitalisations confondues). Cependant, l'évolution des dépenses des antifongiques onéreux est plus importante que celle de tous les médicaments confondus (+11% *versus* +3%).

Par ailleurs, toujours en 2014, les antifongiques onéreux ont représenté le troisième poste de dépense des médicaments hors GHS, après les immunomodulateurs, qui incluent les anti-TNF, immunoglobulines polyvalentes et l'immunosuppresseur éculizumab, et les anticancéreux :

Tableau 14 – Palmarès des dépenses des médicaments hors GHS au CHU de Toulouse en 2014 et évolution de ces dépenses par rapport à 2013

	Montant 2014 (€)	Evolution dépenses
IMMUNOMODULATEURS	15 727 884	+ 1%
ANTICANCEREUX	14 264 689	+ 11%
ANTIFONGIQUES	3 691 511	+ 11%

L'augmentation des dépenses des immunomodulateurs est discrète : +1% par rapport à 2013. Celles des anticancéreux et des antifongiques sont nettement plus importantes (+ 11% dans les deux cas).

Les antifongiques hors GHS ont donc représenté une part importante des dépenses des médicaments au CHU de Toulouse en 2014. Le taux de croissance de leurs dépenses était aussi important que celui des anticancéreux.

b) Consommation des antifongiques systémiques en 2014

Au CHU de Toulouse, la consommation globale d'antifongiques systémiques en 2014 a été de 46,4 DDD pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH), soit en augmentation de 11,5% par rapport à 2013 (41,6 DDD pour 1 000 JH).

Plus précisément, concernant les antifongiques onéreux, leur consommation en 2014 était de 19,6 DDD pour 1 000 JH. La répartition des antifongiques onéreux consommés est présentée ci-dessous :

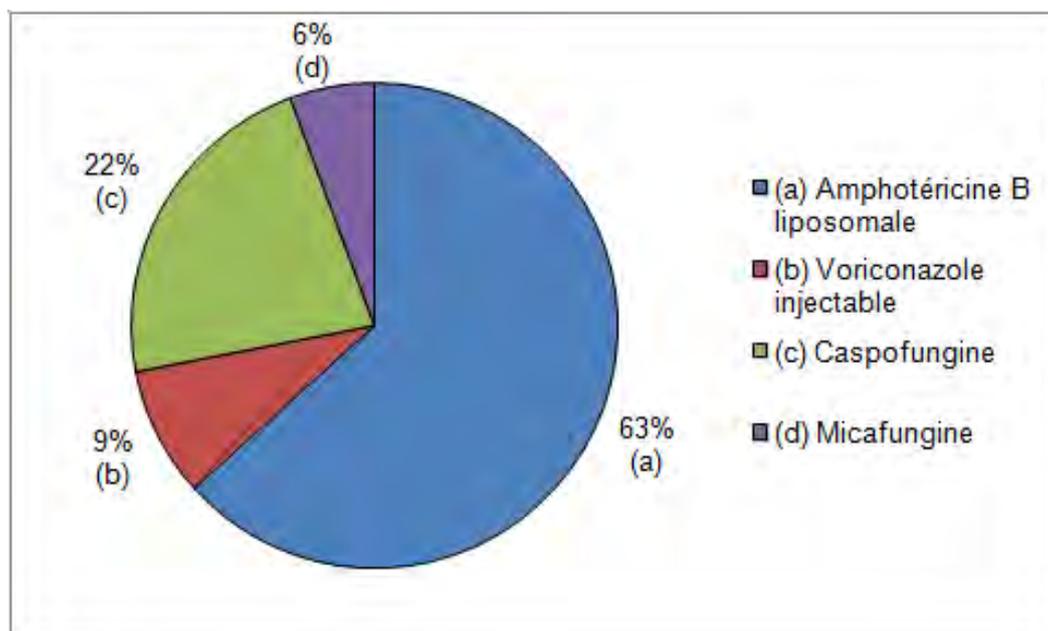


Figure 11 – Répartition de la consommation des différents antifongiques onéreux en 2014

De plus, nous avons observé l'évolution de la consommation de chaque antifongique onéreux depuis 2011 :

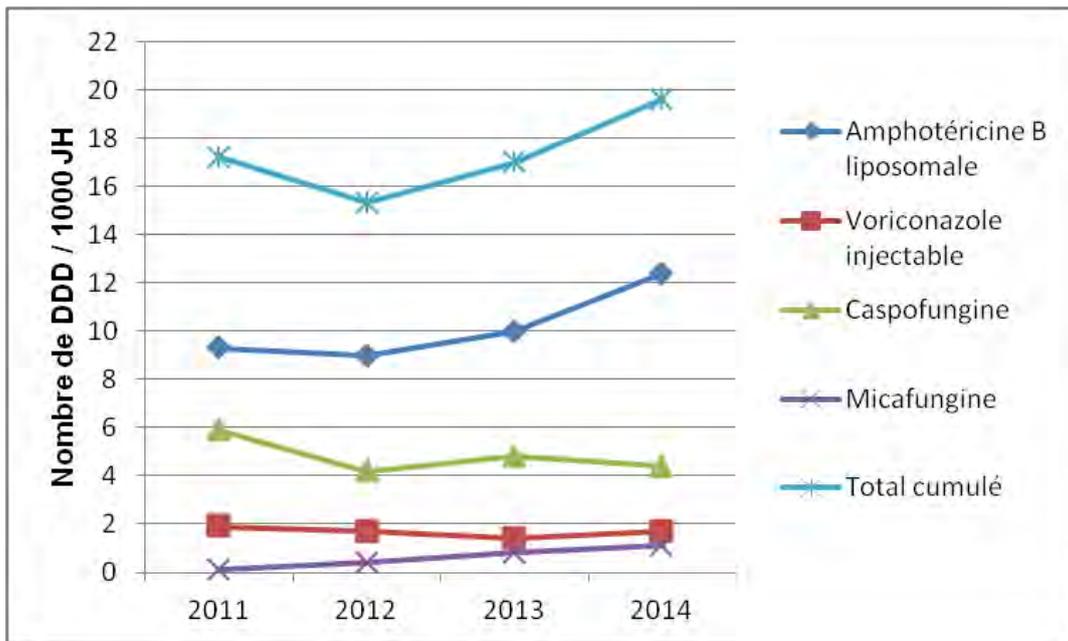


Figure 12 – Evolution de la consommation de chaque antifongique onéreux depuis 2011

Nous pouvons constater que depuis 2011, l'Ambisome® est l'antifongique onéreux le plus utilisé, et sa consommation est en augmentation progressive et constante : de 9,3 à 12,4 DDD pour 1000 journées d'hospitalisation respectivement en 2011 à 2014.

La consommation de Vfend® injectable reste stable depuis 2011 (1,9 DDD pour 1000 JH en 2011 versus 1,7 en 2014).

En revanche, la consommation de Mycamine® augmente progressivement : elle était de 1,1 DDD pour 1000 JH en 2014 contre 0,1 DDD pour 1000 JH en 2011. Cependant, la Mycamine® reste encore actuellement l'antifongique onéreux le moins utilisé.

En parallèle, la consommation de Cancidas® diminue : -8% entre 2013 et 2014 (respectivement 4,8 et 4,4 DDD pour 1000 JH).

Au total, la consommation d'antifongiques onéreux est en augmentation depuis 2012, avec notamment un taux de croissance de + 15% entre 2013 et 2014

Ainsi, l'ensemble de ces données de dépenses et de consommations nous confirme que les antifongiques onéreux sont couramment prescrits au CHU de Toulouse. Il est donc nécessaire de se pencher sur leurs prescriptions et s'assurer de leur bon usage.

3. Comparaison des consommations d'antifongiques systémiques au CHU de Toulouse avec les données du Cclin Sud-Ouest

Dans le cadre de la surveillance de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes réalisée chaque année par le Centre de coordination des actions de lutte contre les infections nosocomiales Sud-Ouest (Cclin Sud-Ouest), un volet optionnel portant sur la consommation des antifongiques est également proposé [30].

Ainsi, en 2013, les données de consommation d'antifongiques de 73 établissements de santé avaient montré un taux global de 17,5 DDD pour 1000 JH pour l'ensemble de l'établissement, ce taux s'élevant à 38,3 DDD pour 1000 JH dans les CHU (n=3 participants). La consommation d'antifongiques au CHU de Toulouse cette année là était donc supérieure : 41,6 DDD pour 1000 JH.

Les distributions des consommations au niveau local et selon les données du CCLIN Sud-Ouest sont présentées ci-dessous :

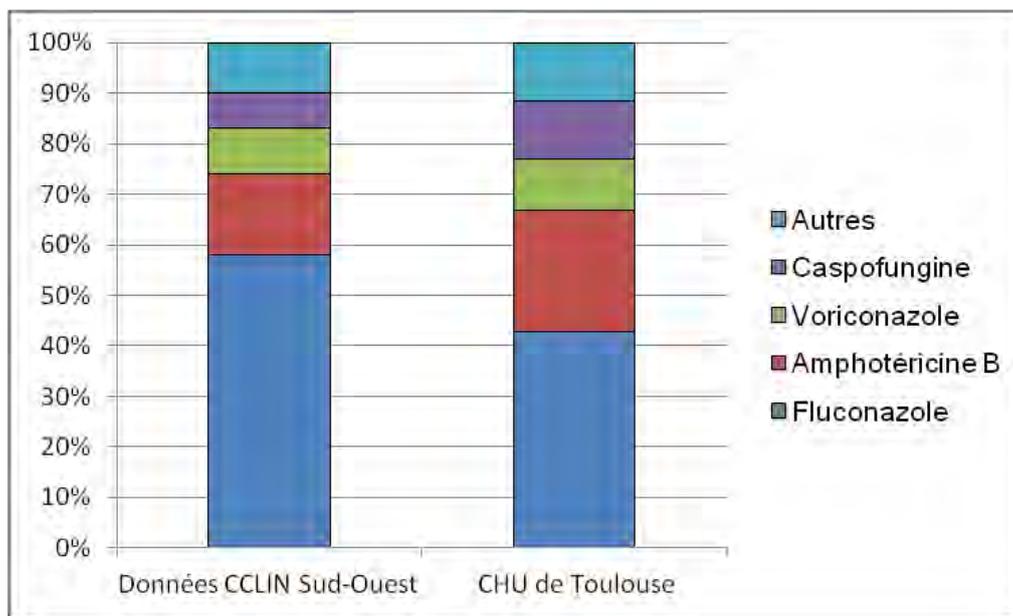


Figure 13 – Distributions des consommations d'antifongiques en 2013 au CHU de Toulouse et selon les données du CCLin Sud-Ouest

En considérant les consommations totales d'antifongiques en 2013, la proportion de fluconazole utilisé au CHU de Toulouse était inférieure à celle observée par le CCLin Sud-Ouest.

A l'inverse, les proportions de Cancidas® et d'amphotéricine B consommées par rapport à la consommation globale d'antifongiques étaient supérieures au CHU de Toulouse.

II. ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIFONGIQUES ONEREUX EN 2014 AU CHU DE TOULOUSE

A. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les pratiques de prescription des antifongiques onéreux au CHU de Toulouse, et notamment d'évaluer la conformité des prescriptions hors référentiel par rapport aux recommandations actuelles des sociétés savantes.

Au cours de ce travail d'analyse, nous avons également évalué l'impact économique des prescriptions hors référentiel ainsi que leur taux d'argumentation.

B. Patients et méthode

1. Recueil des données

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de l'ensemble des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel sur l'année 2014 au CHU de Toulouse. Etaient donc concernées les prescriptions hors référentiel d'Ambisome[®], de Cancidas[®], de Mycamine[®] et de Vfend[®] injectable ; l'Abelcet[®] n'était pas référencé au CHU durant cette période.

Le recensement des prescriptions de médicaments antifongiques onéreux a été fait par requêtes informatiques à partir de différents logiciels : des logiciels d'aide à la prescription (ORBIS Medication[®] et Disporao[®]), et des logiciels de traçabilité d'administration des médicaments onéreux (Adagio[®] et Genois[®]) pour les services dont la prescription n'était pas encore informatisée.

Pour chaque prescription, nous avons donc obtenu plusieurs informations, dont notamment :

- L'identification du patient (nom, sexe et âge)
- La date de la prescription,
- L'identification du service (service, CR, pôle),
- Le médicament prescrit, son dosage et la quantité administrée,
- L'indication et le niveau d'indication de la prescription (AMM, RTU ou hors référentiel).

A partir des extractions d'ORBIS Medication[®] et de Disporao[®], la quantité administrée correspondait à celle saisie par les IDE, et l'indication était celle renseignée par le prescripteur.

Concernant les extractions d'Adagio[®] et Genois[®], la quantité administrée et l'indication étaient saisies par le pharmacien à partir des informations recueillies dans le service d'hospitalisation du patient.

Nous avons par la suite réuni dans un même tableau l'ensemble de ces données ; chaque ligne du tableau correspondait à la prescription à un moment donné d'un antifongique dans

une indication donnée pour un patient donné. Ainsi, le nombre de prescriptions pouvait différer du nombre de patients pour plusieurs raisons :

- Prescription d'un même médicament antifongique pour un patient donné mais dans des indications différentes (exemple : traitement initié de manière empirique, puis suite aux résultats microbiologiques, évolution vers une indication de traitement curatif d'IFI),
- Prescription d'un même médicament antifongique pour un patient donné dans la même indication mais à deux moments différents (exemple : prophylaxie des IFI par le même antifongique au cours de deux épisodes de neutropénies différents chez un même patient d'onco-hématologie),
- Prescriptions pour un même patient de plusieurs lignes successives de traitements antifongiques différents au cours d'une ou plusieurs hospitalisations
- Prescription d'une association d'antifongiques onéreux.

Nous avons ainsi identifié l'ensemble des prescriptions hors référentiel pour lesquelles nous avons ensuite recueilli un certain nombre d'informations complémentaires :

- Les données cliniques et les principales caractéristiques du patient par lecture des comptes-rendus d'hospitalisation disponibles dans le dossier informatique du patient sur le logiciel ORBIS[®] palier 1 (dossier médical et gestion administrative) : notamment présence ou non d'une neutropénie, fonction rénale à l'instauration du traitement, facteurs de risque d'IFI, ...,
- Les données microbiologiques, notamment mycologiques (types de prélèvement et résultats) obtenues par extraction informatique du logiciel de gestion de laboratoire d'analyses médicales MOLIS[®]
- La présence ou non d'une argumentation de la prescription hors référentiel et son contenu.

2. Analyse des données

Il est important de préciser plusieurs points concernant l'analyse des données.

Tout d'abord, l'extraction informatique des prescriptions d'antifongiques onéreux systémiques chez les patients hospitalisés en hématologie n'a porté que sur la période de janvier à avril 2014. En effet, depuis mai 2014, les unités d'hématologie sont gérées et approvisionnées par la pharmacie à usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Ainsi, seules les données sur les quantités de médicaments consommées étaient disponibles sur l'année 2014 entière, ce qui n'était pas le cas pour les données sur la prescription de ces médicaments administrés (identification du patient, indication et niveau d'indication). Nous avons donc choisi d'isoler les patients d'hématologie de l'ensemble des autres patients pour l'analyse globale des prescriptions d'antifongiques onéreux systémiques.

Au cours de l'analyse détaillée des prescriptions hors référentiel, les traitements étaient classés en prophylactique, empirique, préemptif et curatif ; le diagnostic était retenu selon les critères EORTC/MSG de classification des infections fongiques.

C. Résultats

Nous allons dans un premier temps analyser de manière globale les prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel qui ont été initiées dans les services hors hématologie. Cette analyse couvre donc les prescriptions de l'année 2014.

Dans un second temps, nous nous intéresserons spécifiquement aux prescriptions initiées dans les services d'hématologie, de janvier à avril 2014.

1. Analyse globale des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel hors hématologie

En 2014, 495 prescriptions d'antifongiques onéreux ont été initiées chez 408 patients, hors services d'hématologie.

Parmi ces prescriptions, 32% (n=156) étaient hors référentiel :

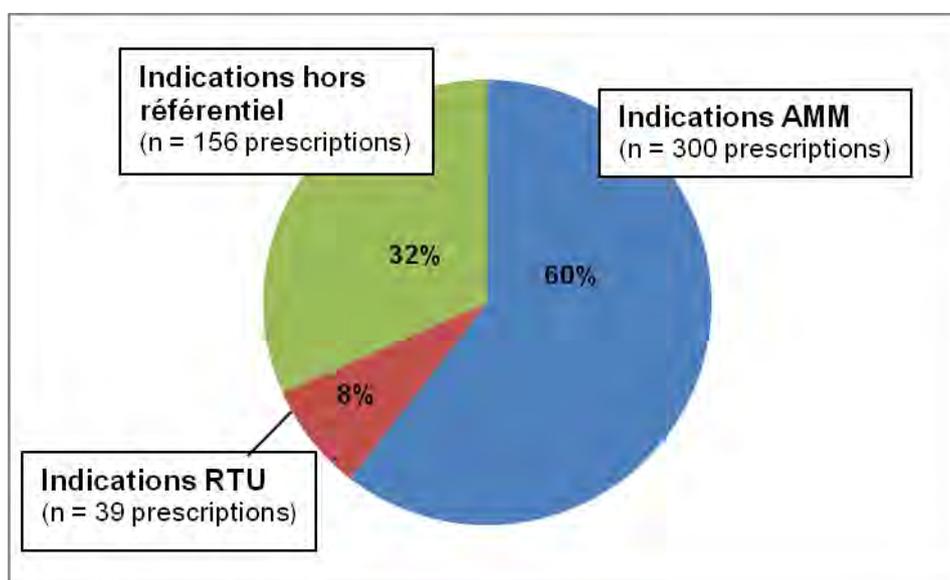


Figure 14 – Niveaux d'indications des prescriptions d'antifongiques onéreux en 2014 hors hématologie

Parmi ces prescriptions hors référentiel, 66% ont été initiées dans les services de réanimation. Indépendamment de la conformité au référentiel, les réanimateurs ont été les principaux prescripteurs d'antifongiques onéreux en 2014.

D'autre part, le Cancidas® a été l'antifongique le plus souvent prescrit (48% des prescriptions conformes au référentiel et 54% de celles hors référentiel). Plus globalement, chaque antifongique a plus fréquemment été prescrit conformément au référentiel, à l'exception de la Mycamine® dont 53% des prescriptions étaient hors référentiel :

Tableau 15 – Services prescripteurs et antifongiques prescrits selon la conformité de la prescription au référentiel, hors services d’hématologie

	hors référentiel n = 156	référentiel n = 339	Total n = 495
Services prescripteurs			
Réanimation	103 (66%)	126 (37%)	229 (46%)
Pédiatrie	10 (6%)	44 (13%)	54 (11%)
Chirurgie	7 (4%)	29 (8%)	36 (7%)
maladies infectieuses	3 (2%)	31 (9%)	34 (7%)
unité de transplantation d'organes	14 (9%)	20 (6%)	34 (7%)
Pneumologie	5 (3%)	26 (8%)	31 (6%)
gastro-entérologie	5 (3%)	23 (7%)	28 (6%)
Autres	9 (6%)	40 (12%)	49 (10%)
Antifongiques			
Candidas [®]	85 (54%)	163 (48%)	248 (84%)
Mycamine [®]	51 (32%)	46 (14%)	97 (20%)
Ambisome [®]	13 (8%)	81 (24%)	94 (19%)
Vfend [®] injectable	7 (4%)	49 (14%)	56 (11%)

Par ailleurs, la moyenne d’âge des patients pour lesquels une prescription a été initiée en conformité avec le référentiel ne différait pas de ceux ayant reçus un traitement hors référentiel (respectivement 55 ans [1-94] et 57 ans [1-94]). De même, dans les deux cas, les patients étaient principalement de sexe masculin (respectivement 65% et 61% dans les cas de prescriptions conformes et hors référentiel).

Ainsi, sur l’année 2014 et hors services d’hématologie, les prescriptions d’antifongiques onéreux hors référentiel ont représenté une dépense de 462 439 €, contre 1 474 707 € pour celles conformes au référentiel.

Enfin, 112 prescriptions sur les 159 hors référentiel (72%) étaient argumentées dans le dossier du patient ; l’argumentaire faisait référence à des travaux de sociétés savantes ou à des publications dans 86% des cas (n=96).

2. Analyse globale des prescriptions d’antifongiques onéreux hors référentiel en hématologie

Concernant les services d’hématologie, 103 traitements antifongiques onéreux ont été prescrits entre janvier et avril 2014 pour 70 patients.

Parmi ces prescriptions, 36% (n=37) étaient hors référentiel :

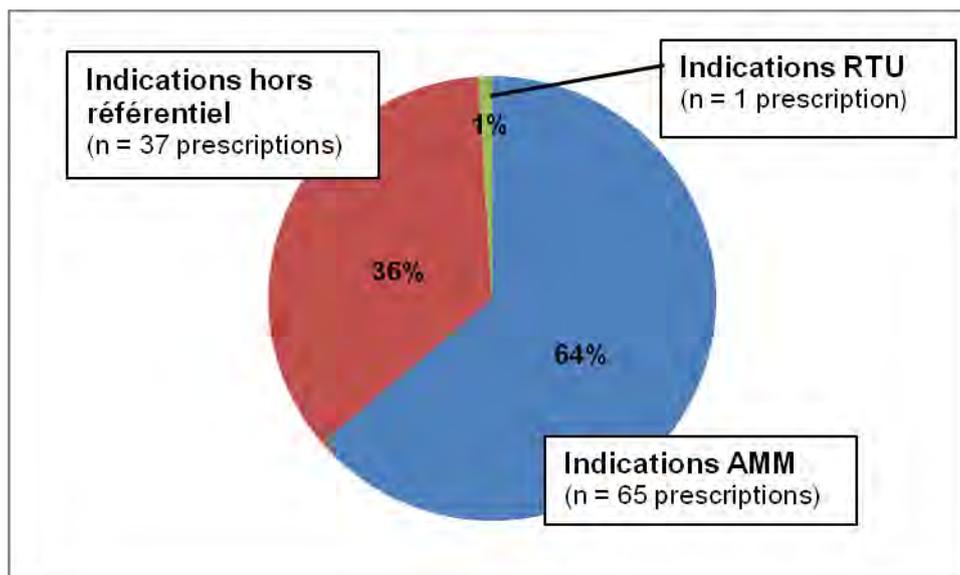


Figure 15 – Niveau d'indications des prescriptions d'antifongiques onéreux en 2014 services d'hématologie

L'Ambisome® a été l'antifongique le plus souvent prescrit dans les services d'hématologie entre janvier et avril 2014. Cependant, 70% de ses prescriptions étaient hors référentiel. A l'inverse, l'ensemble des autres antifongiques ont plus fréquemment été prescrits conformément au référentiel :

Tableau 16 – Antifongiques prescrits selon la conformité de la prescription au référentiel dans les services d'hématologie

	hors référentiel n = 37	référentiel n = 66	Total n = 103
Antifongiques			
Ambisome®	31 (84%)	13 (20%)	44 (43%)
Candidas®	3 (8%)	36 (55%)	39 (38%)
Vfend® injectable	2 (5%)	16 (24%)	18 (17%)
Mycamine®	1 (3%)	1 (2%)	2 (2%)

De plus, les patients étaient majoritairement de sexe masculin, que les prescriptions soient conformes au référentiel (n=20 ; 51%) ou non (n=17 ; 65%). Leur moyenne d'âge était de 51 ans (minimum : 20 ans ; maximum : 77 ans) dans le premier cas, et de 54 ans (minimum : 18 ans ; maximum : 84 ans) dans le second.

Ainsi, entre janvier et avril 2014, les prescriptions hors référentiel émanant des services d'hématologie ont représenté une dépense de 114 375 €, versus 341 556 € pour les prescriptions conformes au référentiel.

Enfin, parmi les 37 prescriptions hors référentiel, seulement 3 (1%) étaient argumentées dans le dossier du patient, avec une référence à des données de la littérature dans tous les cas.

3. Analyse détaillée des prescriptions d'antifongiques onéreux hors référentiel

a) Caractéristiques des patients

Au total, 193 traitements antifongiques onéreux ont été prescrits en hors référentiel chez 177 patients. Comme nous l'avons vu précédemment, ces patients étaient majoritairement de sexe masculin (64%) et leur moyenne d'âge était de 56 ans (minimum : 1 an ; maximum : 94 ans). Parmi eux, 24% (n=43) présentaient une insuffisance rénale (clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft & Gault < 60 ml/minutes) et tous avaient au moins un facteur de risque d'IFI à l'initiation du traitement (cf. annexe 13).

L'ensemble des caractéristiques cliniques et microbiologiques des patients à l'initiation du traitement antifongique est précisé en annexe 14 et sera détaillé par la suite au cours de l'analyse des prescriptions hors référentiel.

b) Caractéristiques des prescriptions

(1) Traitement prophylactique des IFI

(a) Patients d'onco-hématologie

• Vingt-six traitements de prophylaxie primaire par **Ambisome® à faible dose** (50mg un jour sur deux) ont été prescrits chez 22 patients adultes, tous atteints d'une hémopathie maligne et ayant une neutropénie prolongée secondaire à la chimiothérapie (durée moyenne de la neutropénie : 24,8 jours [11-46]).

La durée moyenne de ces prescriptions était de 15,7 jours [2-34]. Les motifs d'arrêt du traitement prophylactique étaient :

- sortie d'aplasie (n=18 prescriptions ; 70%)
- apparition d'une fièvre (n=4 ; 15%)
- développement d'une candidose ou aspergillose invasive (n=4 ; 15%).

Le fluconazole, le posaconazole et la micafungine ont l'AMM dans cette situation [12] ; la Fungizone® par voie orale a également l'AMM mais de part sa très faible absorption digestive, elle constitue préférentiellement un moyen pour prévenir les mycoses digestives ou buccales. En revanche, face au peu de données concernant la posologie, la durée du traitement et l'efficacité de l'Ambisome® dans cette indication, son utilisation est en insuffisance de données, et les sociétés savantes ne la recommandent pas (ECIL-5 : CII ; ESCMID 2012 : DI-contre) [18], [20].

Cependant, cette prophylaxie est en adéquation avec un protocole validé interne au CHU de Toulouse, dans lequel l'Ambisome® est proposé en alternative en cas d'intolérance au posaconazole ou si la voie orale est impossible. Ce protocole est basé sur une étude randomisée en ouvert comparant l'utilisation de l'Ambisome® à l'absence de prophylaxie au cours de 219 épisodes de neutropénie chez 132 patients d'onco-hématologie [31]:

- en tenant compte de l'ensemble des épisodes de neutropénie pour tous les patients inclus, l'incidence des IFI était significativement plus faible dans le bras traité (4,6% *versus* 20,2% ; $p < 0,01$),
- en ne tenant compte que du premier épisode de neutropénie pour chaque patient inclus, l'incidence des IFI était également significativement plus faible dans le bras traité (6,7% *versus* 35% ; $p < 0,001$). La prophylaxie par Ambisome[®] avait permis de réduire significativement l'incidence des aspergilloses invasives ($p=0,0057$), ce qui n'était pas le cas pour l'incidence des candidoses invasives ($p=0,0655$).

Les sociétés savantes européennes se réfèrent entre autres à ce dernier résultat dans leurs recommandations. Le référentiel de bon usage de l'Ambisome[®] est basé en revanche sur deux autres études rétrospectives menées chez des patients à risque : une évaluant le taux de survenue d'une IFI chez des patients transplantés hépatiques traités en prophylaxie par Ambisome[®] ou Abelcet[®], et une autre évaluant le même taux chez des patients d'onco-hématologie traités par Abelcet[®] par rapport au bras comparateur, traitement par Ambisome[®] [10].

- Une prophylaxie primaire par **Vfend[®] injectable** a été prescrite chez une patiente adulte d'onco-hématologie, pour qui la voie orale était impossible. Elle présentait une neutropénie prolongée (durée totale : 20 jours) secondaire à la chimiothérapie, et des filaments de types aspergillaires avaient été isolés dans des prélèvements de selles. Ce traitement a été maintenu pendant 8 jours et arrêté à sa sortie d'aplasie. De même que pour l'Ambisome[®], l'utilisation du voriconazole injectable dans cette indication n'est qu'en insuffisance de données [10]. Les recommandations de l'ECIL-5 évoquent en revanche son utilisation, notamment comme dans ce cas, lorsque le risque aspergillaire est fort (BII). Cette recommandation est proposée par analogie avec les patients neutropéniques en post-allogreffe de moelle osseuse, aucune étude spécifique n'ayant été réalisée avec le voriconazole en prophylaxie en cas de neutropénie chimio-induite [20].

- Un traitement par **Mycamine[®]** a été prescrit en prophylaxie secondaire des aspergilloses invasives chez un patient adulte neutropénique d'onco-hématologie (durée de la neutropénie : 25 jours).

Il s'agissait d'un traitement de deuxième intention, suite à une perturbation du bilan hépatique sous Vfend[®], qui a été maintenu pendant 20 jours (arrêt à la sortie d'aplasie du patient).

Les recommandations de l'IDSA 2008 évoquent principalement l'administration d'un azolé actif sur les filamenteux ou de l'amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire des aspergilloses invasives [6]. Cependant, en cas de contre-indication à un azolé, l'utilisation du Cancidas[®], de l'Ambisome[®] ou de l'Abelcet[®] est temporairement acceptable. En effet, selon l'argumentaire de ces PTT : « bien qu'il n'existe aucun essai prospectif évaluant l'intérêt des antifongiques en prophylaxie secondaire, leur prescription est recommandé par accord professionnel » [10]. Par analogie, l'utilisation de la Mycamine[®] dans cette indication est alors discutable.

- Quatre patients adultes, dont un présentant une perturbation du bilan hépatique sous posaconazole, ont reçu une prophylaxie primaire par **Ambisome[®]** pour une réaction de GVH cutanée et/ou digestive sévère en post-allogreffe de CSH.

La durée moyenne de ces traitements était de 17 jours [4-28] : un des patients a présenté un sepsis sévère après 4 jours de traitement prophylactique et un autre a développé une aspergillose invasive après 28 jours de traitement.

Le posaconazole a l'AMM dans cette indication [12] ; l'utilisation de l'Ambisome® en prophylaxie primaire des IFI en onco-hématologie est en insuffisance de données, sans que les caractéristiques des patients pouvant réellement en bénéficier ne soient précisées [10]. Par ailleurs, l'ECIL définit les données concernant l'utilisation de l'Ambisome® dans cette indication insuffisantes pour pouvoir la recommander (CII) [20].

(b) *Patients de réanimation*

- Quatre patients non neutropéniques hospitalisés en réanimation ont reçu un traitement prophylactique par **Cancidas**® en post chirurgie digestive complexe.

Dans deux cas, les patients sont restés apyrétiques tout le long du séjour et aucun prélèvement mycologique n'a été positif ; les traitements ont été maintenus pendant 6 et 13 jours. Dans un autre cas, le traitement prophylactique a été arrêté au onzième jour devant l'apparition d'une fièvre. Enfin, dans le dernier cas, une seule administration de caspofungine a été faite au bloc, le patient ayant reçu par la suite du fluconazole.

Actuellement, l'utilisation de la caspofungine en prophylaxie des IFI en réanimation est en insuffisance de données ; aucun autre médicament antifongique n'a l'AMM dans cette indication [10], [12]. De manière générale, les recommandations préconisent préférentiellement la prophylaxie par le fluconazole bien que les études actuelles ne permettent pas de définir avec précision quels sous-groupes de patients seraient les plus susceptibles d'en bénéficier [16], [23]. Seules les recommandations européennes supportent, mais de façon marginale (CII), l'utilisation de la caspofungine chez les patients chirurgicaux à risque très élevé ; cette recommandation n'est basée que sur une seule étude non comparative portant sur 19 patients [32].

(c) *Patients transplantés d'organe solide*

- Vingt-huit traitements prophylactiques par **Mycamine**® ont été prescrits chez 28 patients transplantés d'organe solide autre que pulmonaire (quinze transplantations de foie à haut risque, une transplantation de pancréas et douze transplantations combinées rein/pancréas).

La durée moyenne de ces prescriptions était de 8,8 jours [1-16]. Un patient a été transplantectomisé un jour après la greffe, le traitement prophylactique a donc été arrêté ; un autre patient est décédé 13 jours après la transplantation. Aucun patient n'a développé d'IFI. Cette indication n'est pas mentionnée dans le RBU de la Mycamine® ; seule l'utilisation de l'Ambisome® est en insuffisance de données en « prophylaxie après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque documenté pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'amphotéricine B en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques » [10]. Les recommandations américaines préconisent également l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ou celle du fluconazole dans ces situations (transplantation hépatique à haut risque : AI ; transplantation de pancréas : BII) [23].

En fait, ces prescriptions se réfèrent à un protocole validé interne au CHU : la Mycamine® est préférée notamment en raison de son spectre large vis-à-vis des *Candida non-albicans*, de

l'absence de toxicité rénale ou hépatique et de l'absence d'interaction médicamenteuse avec les immunosuppresseurs néphrotoxiques, contrairement aux azolés. De plus, récemment, une étude randomisée en ouvert a montré que la micafungine était non inférieure aux traitements antifongiques standards dans la prophylaxie des IFI chez les patients transplantés hépatiques à haut risque [33].

- Un traitement de 13 jours par **Vfend® injectable** a été prescrit en prophylaxie chez une patiente transplantée pulmonaire avec un relai par voie orale dès que cela a été possible. Elle était colonisée par un pénicillium non pathogène, avait une fonction rénale normale et aucune exposition récente à un azolé n'était spécifiée.

Les recommandations américaines définissent les patients transplantés pulmonaires comme étant à haut risque d'aspergillose invasive, au même titre par exemple que les patients d'hématologie présentant une réaction de GVH sévère post-allogreffe. Cependant, face à l'insuffisance de données concernant la prophylaxie chez les patients transplantés pulmonaires, l'IDSA ne propose actuellement pas de recommandation dans cette situation [6]. Concernant le Vfend® injectable, cette indication n'est pas mentionnée dans le RBU ; seule l'utilisation de l'Ambisome® est, comme nous l'avons vu, en insuffisance de données [10].

Au CHU, les médecins se réfèrent aux recommandations de l'AST (American Society of Transplantation) datant de 2013 [34] : une prophylaxie des aspergillooses invasives y est recommandée dans certaines situations à risque (notamment transplantation unipulmonaire, infection à CMV et hypogammaglobulinémie). Les traitements antifongiques préconisés dans ces situations sont :

- en première intention : Abelcet® ou Ambisome® en aérosols
- alternatives possibles : voriconazole ou itraconazole par voie orale.

L'ensemble des traitements prophylactiques que nous venons de détailler sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 17 – Description des situations cliniques : traitement prophylactique des IFI en onco-hématologie

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre total de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole /pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Prophylaxie primaire : neutropénie chimio-induite	22	Ambisome® 50 mg	15,7 [2-34]	203	30 856	ID	ECIL-5 : manque de données, utilisation non recommandée (CII) ESCMID 2012 : non recommandé (DI-contre)	Alternative si intolérance au posaconazole ou voie orale impossible	NA*	AMM : fluconazole, posaconazole et micafungine
Prophylaxie primaire : neutropénie chimio-induite et filaments arthrosporés dans les selles	1	Vfend® injectable	8	17	2 266	ID	ECIL-5 : recommandé quand couverture des filamenteux recherchée (BII)	-	NA*	AMM : posaconazole et micafungine
Prophylaxie secondaire des aspergilloses invasives (contre-indication aux azolés)	1	Mycamine® 100 mg	20	20	8 600	-	IDSA 2008 : azolé actif sur les filamenteux ou Ambisome recommandés	-	NA*	PTT : Abelcet®, Ambisome®, Cancidas® en cas de contre-indication ou d'échec à un azolé
Prophylaxie primaire : GVH sévère post-allogreffe	4	Ambisome® 50 mg	17 [4-28]	129	19 608	ID	ECIL-5 : CII	-	NA*	AMM : posaconazole

Tableau 18 (suite) – Description des situations cliniques : traitement prophylactique des IFI hors onco-hématologie

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre total de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole /pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Prophylaxie en réanimation (post-chirurgie digestive complexe)	4	Cancidas®	7,8 [1-16]	70 mg : 4 50 mg : 27	14 111	ID	<u>ESCMID 2012</u> : CII	-	-	Fluconazole préconisé dans les recommandations (ESCMID 2012 et IDSA 2009 : BI)
Prophylaxie primaire après transplantation d'organe autre que poumon	28	Mycamine®	8,8 [1-16]	50 mg : 110 100 mg :133	86 450	-	-	Mycamine préférée : spectre large, absence de toxicité rénale ou hépatique et absence d'interaction médicamenteuse	[33]	ID : Ambisome® IDSA 2009 : fluconazole ou Ambisome® recommandés
Prophylaxie primaire après transplantation pulmonaire	1	Vfend® injectable	13	54	7 199	-	IDSA 2012 : absence de recommandations par manque de données	-	Recommandations 2013 de l'AST	ID : Ambisome®

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie appropriée dans l'argumentaire)

(2) Traitement empirique des IFI

(a) Patients d'onco-hématologie

• Une patiente neutropénique a été traitée de manière empirique par **Mycamine**[®]. En effet, malgré une prophylaxie des IFI par fluconazole, elle a présenté un choc septique avec insuffisance rénale aiguë compliquant une aplasie fébrile persistante sous antibiothérapie large spectre en post allogreffe de CSH. Elle est décédée un jour après l'initiation du traitement empirique.

Les recommandations américaines préconisent en effet de ne pas utiliser d'antifongique azolé en empirique chez les patients ayant reçu initialement un azolé en prophylaxie (BII) [23]. Dans cette indication :

- le Cancidas[®] et l'Ambisome[®] ont actuellement l'AMM [12],
- l'utilisation de l'Abelcet[®] ou du Vfend[®] injectable est non acceptable, respectivement en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable en termes d'effets indésirables comparé à celui de l'Ambisome[®] et d'une efficacité supérieure, dans cette indication, de l'Ambisome[®] [10].

L'utilisation de la Mycamine[®] dans cette situation est évoquée par certaines recommandations actuelles (ECIL 2009 et ESCMID 2012 : BII) [8], [18] bien qu'elle ne soit pas mentionnée dans le RBU. Les sociétés savantes se sont basées sur deux études récentes évaluant l'incidence des IFI chez des patients traités en empirique par micafungine (une étude prospective mais non comparative, et une étude rétrospective comparant des traitements empiriques par micafungine et caspofungine) [18].

Dans un protocole validé interne au CHU, il est recommandé d'initier un traitement par Cancidas[®] ou Ambisome[®] en empirique, en privilégiant les échinocandines en cas d'insuffisance rénale aiguë du fait de l'absence de toxicité rénale ou de traitement antérieur par Ambisome[®].

(b) Patients de réanimation non neutropéniques

• Quarante-et-un traitements empiriques par une **échinocandine**, dont 33 par Cancidas[®] (80%) et 8 par Mycamine[®] (20%), ont été prescrits chez 40 patients non neutropéniques présentant un sepsis d'origine inconnue.

Dans 80% des cas (n=33 prescriptions), le traitement antifongique a été initié devant la persistance du sepsis malgré une antibiothérapie large spectre tandis que dans les autres cas (n=8 ; 20%), l'antifongique a été débuté d'emblée en association avec l'antibiothérapie. L'ensemble des patients présentaient au moins un facteur de risque d'IFI.

Le traitement antifongique a été instauré dans 19,5% des cas (n=8 prescriptions) chez un patient ne présentant qu'une fièvre isolée, dont deux qui étaient colonisés au niveau pulmonaire par un *Candida albicans*. Aucun de ces patients n'avait par ailleurs été récemment exposé à un azolé.

Dans les autres cas (n=33 prescriptions ; 80,5%), les patients étaient cliniquement instables (instabilité hémodynamique et sepsis sévère ou choc septique). De plus, cinq de ces patients présentaient une colonisation pulmonaire à *Candida*, dont deux par une espèce résistante au fluconazole, et six avaient récemment été exposés à un azolé.

La durée moyenne de ces traitements était de 5,9 jours [1-17]. Les motifs d'arrêt du traitement empirique par une échinocandine étaient :

- Décès (n=9 ; 22%)
- Désescalade vers le fluconazole après en moyenne 4 jours de traitement par une échinocandine (n=5 ; 12%)
- Négativité des prélèvements mycologiques plus ou moins associée à la positivité de prélèvements bactériologiques et à une amélioration clinique (n=20 ; 49%)
- Absence d'amélioration clinique mais prélèvements négatifs en mycologie (n=3 ; 7%)
- Isolement d'un *Candida albicans* sensible aux azolés dans les hémocultures, entraînant une prescription de fluconazole en curatif (n=2 ; 5%)
- Isolement d'un *Candida glabrata* dans les hémocultures et dans les prélèvements de liquide pleural, entraînant un maintien de la prescription du Cancidas[®] mais en traitement curatif (n=1 ; 2%)
- Isolement d'un *Candida albicans* sensibles aux azolés dans les hémocultures, mais absence de désescalade du traitement initial vers le fluconazole : poursuite de la prescription du Mycamine[®] en traitement curatif (n=1 ; 3%).

Le fluconazole a actuellement l'AMM dans le traitement empirique des IFI chez le patient non neutropénique [12] ; en revanche, aucun antifongique onéreux n'a cette indication mentionnée dans son RBU [10]. Pourtant, les patients de réanimation sévères ont souvent de nombreux facteurs de risque de candidose invasive, et l'étude ArmaCand avait montré que 17% des *Candida* sp. isolés chez des patients de réanimation avec candidose invasive étaient résistants ou de sensibilité diminuée au fluconazole [35].

Ainsi, selon les recommandations américaines, en l'absence de facteur de risque d'IF à un *Candida* résistant au fluconazole et lorsque le patient présente un tableau clinique peu sévère, l'utilisation du fluconazole est en effet préconisée en première intention (BIII) [23]. Ainsi, dans notre cas, la prescription d'une échinocandine chez les 8 patients non sévères ne présentant qu'une fièvre isolée n'était pas en adéquation avec ces recommandations.

En revanche, dans les cas de tableau clinique sévère, et d'autant plus en présence de facteurs de risque d'IF à un *Candida* résistant au fluconazole, l'IDSA recommande l'utilisation d'une échinocandine (BIII). Les 33 autres prescriptions d'échinocandine décrites sont donc conformes à ces recommandations [23].

Par ailleurs, concernant les patients initialement traités par une échinocandine et chez qui un *Candida* sensible au fluconazole a malgré tout été isolé, l'IDSA recommande une désescalade vers le fluconazole quand l'état clinique est stable (AII).

• Un patient âgé de 13 ans non neutropénique a été traité en empirique par de **l'Ambisome[®]** pour un sepsis sévère persistant malgré une antibiothérapie large spectre après reprise chirurgicale d'une appendicectomie.

Ce traitement a finalement été arrêté au bout de 3 jours du fait d'une absence d'efficacité sur la fièvre et de prélèvements négatifs en mycologie.

Les recommandations américaines évoquent l'utilisation de l'Ambisome[®] en alternative à une échinocandine dans le traitement empirique chez un patient non neutropénique fébrile présentant un tableau clinique sévère (IDSA 2009 : BIII) [23].

(c) *Péritonites infectieuses*

• Cinquante traitements empiriques par une **échinocandine** (n=39 par Cancidas[®] et n=11 par Mycamine[®]) ont été initiés chez 47 patients adultes atteints de péritonite grave. Vingt-six (52%) de ces prescriptions concernaient une péritonite communautaire et 24 (48%) une péritonite associée aux soins.

Les caractéristiques des patients qui justifient, selon les recommandations actuelles, l'initiation du traitement antifongique sont présentées ci-dessous :

Tableau 18 – Principales caractéristiques des patients traités pour péritonite

Principales caractéristiques à l'initiation du traitement	n = 50	%
Patient immunodéprimé	4	8,0
Patient transplanté	0	0,0
Patient atteint de maladie inflammatoire	0	0,0
Défaillance hémodynamique	42	84,0
Sexe féminin	13	26,0
Chirurgie sus-mésocolique	23	46,0
Antibiothérapie depuis plus de 48 heures	20	40,0
Levures observées à l'examen direct du liquide péritonéal	1	2,0

Quarante-deux prescriptions ont été initiées chez des patients présentant un tableau clinique sévère. Parmi ces patients, trois avaient récemment été exposés à un azolé, et un était colonisé au niveau pulmonaire par un *Candida glabrata*. De plus, une prescription a été initiée chez un patient non sévère mais colonisé par *Candida krusei*. Dans ces situations (n=42 prescriptions, 84%), les recommandations préconisent en effet l'utilisation d'une échinocandine en première intention, avec adaptation secondaire du traitement en fonction des résultats mycologiques des différents prélèvements (avis d'experts) [13].

En revanche, 8 (16%) prescriptions ont été initiées chez des patients ne présentant ni de tableau clinique sévère ni de colonisation par une espèce de *Candida* résistante au fluconazole, et pour qui aucune exposition récente aux azolés n'était notifiée. Dans ces situations, la prescription d'une échinocandine semble inappropriée : un traitement par fluconazole est recommandé en première intention (avis d'experts) [13].

Au final, une levure a été identifiée à la culture du liquide péritonéal et/ou à l'hémoculture dans 9 (18%) cas : 7 cas d'espèces de *Candida* sensibles aux azolés, et 2 cas de *Candida krusei* ou *Candida glabrata*.

Ces traitements probabilistes ont duré en moyenne 5,2 jours [1-21]. Les motifs d'arrêt étaient :

- Décès (n=15 ; 30%)
- Arrêt du traitement antifongique après une durée moyenne de 8 jours sur la négativité des prélèvements mycologiques plus ou moins associée à la positivité de prélèvements bactériologiques et une amélioration clinique (n=17 ; 34%)
- Désescalade vers le fluconazole après en moyenne 3,5 jours de traitement par une échinocandine chez des patients en amélioration clinique et dont les premiers résultats de mycologie étaient négatifs (n=7 ; 14%)
- Absence d'amélioration clinique avec le traitement antifongique de première intention entraînant l'initiation d'un traitement de deuxième intention (n=2 patients initialement sous Cancidas[®], arrêté et remplacé par Mycamine[®] ; 4%)

- Isolement d'une espèce de Candida sensible aux azolés dans les prélèvements de liquide péritonéal et/ou hémocultures, entraînant une prescription de fluconazole en curatif (n=4 ; 8%)
- Isolement d'une espèce de Candida sensible aux azolés dans les prélèvements de liquide péritonéal et/ou hémocultures, mais absence de désescalade du traitement initial vers le fluconazole : maintien d'une échinocandine en traitement curatif (n=3 ; 6%)
- Isolement d'une espèce de candida résistante aux azolés dans les prélèvements de liquide péritonéal et/ou hémocultures, entraînant un maintien de la prescription d'une échinocandine en traitement curatif (n=2 ; 4%).

Actuellement, au CHU de Toulouse, un protocole validé propose l'administration de fluconazole ou d'une échinocandine en cas de suspicion d'infection fongique dans les cas de péritonites nosocomiales avec signes de sepsis sévères. Ce protocole se réfère à des conférences de consensus et d'experts anciennes (2001 et 2004), et est donc en cours d'actualisation sur la base des recommandations formalisées d'experts de 2014 [13].

Dans le RCP du fluconazole, il est décrit qu'une instauration de traitement est possible avant de connaître les résultats des cultures et autres examens biologiques [12]. Cependant, comme nous l'avons vu, les sociétés savantes préconisent l'initiation par une échinocandine en cas de tableau sévère et/ou de facteurs de risque d'IF à un Candida résistant au fluconazole [13].

(d) *Endocardites infectieuses*

- Deux patients adultes ont été traités en probabiliste par du **Cancidas**[®] pour une endocardite infectieuse sur valve native confirmée à l'échocardiogramme. Ces patients présentaient un tableau clinique sévère, avec notamment un sepsis sévère et une détresse respiratoire aiguë ; ils étaient tous deux toxicomanes IV.

Le traitement antifongique a été initié en association avec l'antibiothérapie le temps d'obtenir les résultats bactériologiques et mycologiques. Ainsi, dans les deux cas, les prélèvements ont été positifs en bactériologie, et les traitements antifongiques ont finalement été arrêtés.

En cas d'endocardite fongique documentée, l'IDSA et l'ESCMID préconisent préférentiellement un traitement par Ambisome[®] associé au flucytosine en première intention (respectivement : BIII et BII) [16], [23] ; cette association a également l'AMM dans cette indication [11]. Le Cancidas[®] est cependant évoqué en alternative dans les recommandations actuelles (IDSA : BIII ; ESCMID : CIII) [16], [23].

La toxicomanie IV est un facteur de risque d'endocardite fongique [6]. Cependant, le traitement antifongique empirique des endocardites infectieuses n'est évoqué dans aucune recommandation des sociétés savantes.

L'ensemble des situations décrites ci-dessus concernant les traitements antifongiques empiriques est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 19 – Description des situations cliniques : traitement empirique des IF présumées

Indication	Nombre de patients	Antifongique	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole/pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Patient neutropénique fébrile	1	Mycamine®	1	100mg : 1	430	-	ECIL-3 : BII ESCMID 2012 : BII	Cancidas® ou Ambisome®	NA*	AMM : Cancidas® Ambisome® fluconazole
Patient non neutropénique fébrile	33	Cancidas®	5,9 [1-17]	50 mg : 128 70 mg : 60	89 851	-	IDSA 2009 : BIII si tableau clinique sévère et/ou présence de facteurs de risque d'IF à un candida résistant au fluconazole	-	Recommandations IDSA 2009	AMM : fluconazole
	8	Mycamine®		50 mg : 8 100 mg : 57	26 638					
Patient de pédiatrie non neutropénique fébrile	1	Ambisome®	3	50mg : 9	1 368	-	IDSA 2009 : BIII en alternative à une échinocandine. Recommandation non spécifique à la population pédiatrique	-	NA*	AMM : fluconazole

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie appropriée dans l'argumentaire)

Tableau 20 (suite) – Description des situations cliniques : traitement empirique des IF présumées

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre total de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole/pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Péritonites infectieuses	39	Cancidas®	5,2 [1-21]	70 mg : 80 50 mg : 105	90 924	-	RFE 2014 : Echinocandine en première intention si tableau sévère, sinon fluconazole (avis d'expert – accord fort)	Protocole en cours d'actualisation	Recommandations IDSA 2009	AMM : fluconazole
	11	Mycamine®		100 mg : 74	31 820					
Endocardites infectieuses	2	Cancidas®	1,5 [1-2]	70 mg : 3	1 678	-	Endocardite à candida : <u>ESCMID 2012</u> : BIII <u>IDSA 2009</u> : CIII	-	NA*	Traitement empirique non évoqué

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie appropriée dans l'argumentaire)

(3) Traitement préemptif des IFI

(a) *Patients d'onco-hématologie*

- Un patient de 3 ans atteint de LAL a reçu un traitement préemptif par **Vfend® injectable** pendant 3 jours pour une suspicion d'aspergillose invasive. Il était en effet neutropénique et présentait une fièvre persistante, sans symptomatologie sur le plan pulmonaire mais avec une antigénémie aspergillaire positive dans le sérum (cas d'aspergillose « inclassable »). Ce traitement a rapidement été arrêté devant un scanner thoracique normal et l'ensemble d'autres prélèvements revenus négatifs en mycologie. Cette indication n'est évoquée dans aucun RBU d'antifongiques onéreux. Le voriconazole est en revanche le traitement de référence des aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients âgés de plus de deux ans [6]. Dans les recommandations de l'ECIL-4, le traitement préemptif des IFI chez les enfants neutropéniques est évoqué comme alternative possible au traitement empirique, malgré l'absence de données, sans qu'aucune recommandation spécifique ne soit proposée quant au choix du médicament antifongique [18], [22]. Cependant, l'IDSA définit la prise en charge préemptive comme étant le prolongement du traitement empirique chez le patient neutropénique, pour lequel le voriconazole, entre autres, est recommandé (BI). Ainsi, au CHU, le protocole interne au service d'hématologie adulte propose en préemptif l'administration d'Ambisome® (si prophylaxie par posaconazole) ou de voriconazole (si prophylaxie par Ambisome®).

(b) *Patients de réanimation*

- Deux patients adultes de réanimation non neutropéniques ont été traités par **Vfend® injectable** en préemptif d'une aspergillose invasive possible. En effets, ils présentaient tous deux des signes infectieux pulmonaires, associés dans un cas à une détresse respiratoire sous ventilation mécanique et dans l'autre cas, secondairement à une chirurgie cardiaque, et pour lesquels ils avaient été initialement mis sous antibiothérapie. Dans les deux cas, des filaments avaient été par la suite isolés dans les aspirations bronchiques motivant l'initiation du traitement antifongique préemptif. Ces traitements ont été maintenus pendant 7 jours et arrêtés devant l'absence d'IFI (prélèvements, notamment de LBA, négatifs en mycologie, sérologie et antigénémie aspergillaire négatives). Aucun antifongique onéreux n'est indiqué en traitement préemptif des aspergilloses invasives possibles [6]. Cependant, le voriconazole est le traitement de référence des aspergilloses invasives documentées [6], [12]. Par ailleurs, les recommandations actuelles n'évoquent que la prise en charge préemptive des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques [16], [23].

(c) *Patients transplantés d'organe solide*

- Un patient de 17 ans a été traité par **Vfend® injectable** en préemptif d'une aspergillose invasive possible secondaire à une greffe cardiaque en rejet humoral et cellulaire. Il présentait en effet une symptomatologie infectieuse pulmonaire et des images

de scanner du thorax en faveur d'une aspergillose. Le traitement a été arrêté après 2 jours devant la négativité de l'ensemble des prélèvements en mycologie.

Les mêmes remarques que précédemment s'appliquent également ici : aucun antifongique onéreux n'est indiqué en traitement préemptif des aspergilloses invasives possibles [6], et aucune société savante n'évoque cette indication dans ses recommandations chez les patients non neutropéniques.

- Deux patients adultes ont été traités en préemptif de candidose invasive « inclassable » par de la **Mycamine**[®] en post transplantation d'organe (rein/pancréas et rein) : les liquides de conservation des organes étaient en effet contaminés par un Candida. Ces traitements ont donc été débutés dans l'attente de l'identification de la souche du Candida et de l'antifongogramme :

- dans un cas, il s'agissait finalement d'un Candida albicans sensible au fluconazole ; le traitement par Mycamine[®] a donc été arrêté et remplacé par du fluconazole,
- dans le second cas, la souche isolée était un Candida inconspicua, dont la sensibilité au fluconazole n'a pas été déterminée. Le traitement par Mycamine[®] a donc été maintenu pendant 9 jours.

Aucun médicament antifongique onéreux n'est actuellement indiqué dans le traitement préemptif des candidoses invasives chez les patients transplantés d'organe solide. Cependant, l'Agence de biomédecine a proposé en 2008 des recommandations sur la « prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes » : en cas de contamination de liquide de conservation de l'organe par un agent fongique, il est fortement recommandé de débiter un traitement préemptif adapté à l'espèce dès la connaissance de la positivité du résultat (fluconazole en cas de Candida albicans et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur) [36].

Un protocole validé interne au CHU recommande d'appliquer la même stratégie thérapeutique en cas de candidose invasive possible que pour le traitement curatif des candidoses probables ou prouvées avant identification de l'espèce selon les recommandations américaines : si formes sévères ou exposition préalable à un azolé, traitement initial par une échinocandine (AI) [23].

- Huit traitements préemptifs des IFI ont été instaurés chez 8 patients transplantés pulmonaires :

- dans 5 cas, les patients présentaient une colonisation pulmonaire à Candida et/ou des antécédents de sérologies à Candida positives : traitement préemptif par **Cancidas**[®] ;
- dans 3 cas, les patients présentaient une colonisation pulmonaire à Aspergillus et/ou des antécédents de sérologies aspergillaires positives : traitement préemptif par **Ambisome**[®].

La durée moyenne de ces traitements était de 10,6 jours [5-18] ; aucun patient n'a développé d'IFI.

La prise en charge préemptive des candidoses invasives chez les patients transplantés pulmonaires préalablement colonisés à Candida ou à Aspergillus n'est pas décrite dans les recommandations actuelles des sociétés savantes.

Ainsi, pour les patients préalablement colonisés à Candida, les prescripteurs se sont basés sur la mise au point de la SRLF concernant la « prise en charge de la transplantation pulmonaire en réanimation » [37]. Elle préconise dans ces situations l'initiation d'un traitement préemptif par fluconazole, voriconazole, caspofungine ou amphotéricine B

liposomale selon les cas. Au CHU, la caspofungine est privilégiée notamment chez les patients insuffisants rénaux, et/ou traités par des immunosuppresseurs contre-indiquant l'usage des antifongiques azolés, et/ou présentant des troubles de l'absorption des azolés (exemple : mucoviscidose) et/ou ayant été exposés récemment aux azolés.

Concernant les patients colonisés à aspergillus, les recommandations de l'AST préconisent l'utilisation de l'amphotéricine B en aérosols [34]. De même, la mise au point de la SRLF décrit l'administration d'amphotéricine B en aérosols ou d'itraconazole en prévention de l'aspergillose invasive chez les patients colonisés par aspergillus avant et après la greffe [37]. Au CHU, l'Ambisome® est administré par voie injectable initialement en post-transplantation ; il est par ailleurs préféré notamment chez les patients traités par des immunosuppresseurs contre-indiquant l'usage des antifongiques azolés, et/ou présentant des troubles de l'absorption des azolés (exemple : mucoviscidose) et/ou ayant été exposés récemment aux azolés.

Toutes les situations de traitements préemptifs ainsi décrites sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 – Description des situations cliniques : traitements préemptifs des IF possibles/inclassables

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre total de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole /pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Aspergillose invasive "inclassable" - patient d'onco-hématologie	1	Vfend® injectable	3	4	533	-	ECIL-4 : alternative au traitement empirique	Hématologie adulte : Ambisome® ou Voriconazole	Recommandations ECIL-4	Voriconazole : traitement de référence des aspergilloses invasives chez le patient > 2 ans
Aspergillose invasive possible - patient de réanimation	2	Vfend® injectable	7	37	4 933	-	-	-	NA*	
Aspergillose invasive possible - patient transplanté autre que pulmonaire	1	Vfend® injectable	2	6	800	-	ECIL-3 : stratégie thérapeutique évoquée	-	NA*	
Candidose invasive "inclassable" - patient transplanté autre que pulmonaire	2	Mycamine® 100 mg	5 [1-9]	10	4 300	-	-	Même stratégie que le traitement curatif des candidoses prouvées avant identification de l'espèce (Cf. IDSA 2009)	Recommandations de l'Agence de la biomédecine	-
Candidose invasive "inclassable" - patient transplanté pulmonaire	5	Cancidas®	9,6 [5-18]	50 mg : 44 70 mg : 4	21 587	-	-	Préférez quand : - insuffisance rénale - contre indication aux azolés	[35]	-
Aspergillose invasive "inclassable" - patient transplanté pulmonaire	3	Ambisome® 50 mg	12,3 [10-15]	193	29 336	-	-			-

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie appropriée dans l'argumentaire)

(4) Traitement curatif des IF prouvées ou probables

(a) Associations d'antifongiques

- Sept patients ont été traités par une association d'antifongiques comprenant au moins un médicament onéreux. Dans tous les cas, la bithérapie avait été initiée sur avis des infectiologues.

Dans un cas, une patiente présentant une méningite avec des levures isolées dans le LCR a été traitée initialement par **Ambisome® et Ancotil®**. L'identification du germe avait finalement retrouvé un *Candida parapsilosis* sensible au fluconazole, au voriconazole et à l'amphotéricine B. La patiente n'ayant pas toléré l'administration intraveineuse de l'Ambisome® et de l'Ancotil®, le traitement avait été modifié pour du fluconazole par voie orale après 4 jours d'association.

Cette association d'antifongiques a l'AMM en cas de candidose à localisation méningée associée à une insuffisance rénale [11], ce qui n'était pas le cas ici. Cependant, les recommandations américaines et européennes préconisent également son utilisation, notamment en début de traitement, mais sans précision quant à la fonction rénale du patient (ESCMID 2012 et IDSA 2009 : BIII) [16], [23].

Par ailleurs, une désescalade vers le fluconazole n'est en général recommandée qu'après plusieurs semaines de bithérapie, mais face à l'intolérance au traitement injectable, les prescripteurs ont préféré le modifier précocement et selon l'antifongigramme.

Dans un second cas, un patient présentant une candidémie à *Candida parapsilosis* avec une suspicion d'atteinte endocardique avait été traité initialement par l'association **Ambisome® + Ancotil®**. Finalement, la suspicion d'endocardite ayant été infirmée, le traitement avait été modifié selon l'antifongigramme pour du fluconazole.

L'association Ambisome® + Ancotil® a l'AMM en cas de candidose à localisation endocardique associée à une insuffisance rénale [11].

Dans notre cas, le patient présentait une candidémie mais l'atteinte endocardique était seulement suspectée. L'IDSA évoque dans ces situations l'initiation d'un médicament fongicide, tel que l'amphotéricine B ou une échinocandine ; l'utilisation d'une association d'antifongiques n'est cependant pas évoquée [23].

Un autre cas concernait un patient présentant un tableau septique sévère initialement traité par Mycamine® pour une péritonite enkystée à *Candida albicans*, secondaire à une transplantation rénale. Devant la mise en évidence de *saccharomyces cerevisiae*, en plus du *Candida*, dans une lymphocèle péri-rénale surinfectée, un traitement par Ancotil® avait été ajouté. L'association **Ancotil® + Mycamine®** a ainsi été poursuivie pendant 19 jours.

Il s'agit ici d'une situation particulière non évoquée par les sociétés savantes ; ce traitement a été initié sur avis des infectiologues.

Enfin, quatre associations d'antifongiques ont été prescrites chez quatre patients présentant chacun une aspergillose pulmonaire documentée (deux cas de **Vfend® injectable + Cancidas®**, et deux cas de **Ambisome® + Cancidas®**).

Globalement, l'utilisation d'associations d'antifongiques par Abelcet®, et/ou Ambisome®, et/ou Cancidas® et/ou Vfend® est actuellement en insuffisance de données dans le

traitement des aspergilloses probables ou documentées avec signes majeurs de gravité [11]. D'après l'IDSA, l'utilisation d'une association d'antifongiques en première intention dans le traitement des aspergilloses invasives n'est pas recommandée (BII), mais peut être envisagée en situation de sauvetage (BII) [6]. L'ECIL émettait les mêmes recommandations en 2009 puis en 2011 (respectivement DIII et CIII en première ligne et CII en situation de sauvetage) [8].

Cependant, en 2012, un essai randomisé contrôlé en double aveugle et multicentrique a comparé l'association voriconazole + anidulafungine au voriconazole en monothérapie en première ligne chez des patients d'hématologie présentant des aspergilloses invasives [38] : le taux de mortalité à 6 semaines dans les deux groupes de patients n'était guère significativement différent (19,3% dans le groupe traité par l'association *versus* 27,5% dans le second groupe ; $p = 0,09$). En revanche, dans l'analyse en sous-groupe chez les patients dont le diagnostic d'IFI avait été posé sur la présence d'antigènes de types galactomannane, le taux de mortalité à 6 semaines était significativement plus faible chez les patients traités par la bithérapie antifongique ($p < 0,05$). D'autres études sont alors nécessaires pour confirmer la place des associations d'antifongiques dans le traitement curatif des IFI en première intention.

Ainsi, les nouvelles recommandations de l'ECIL datant de 2013 gradent désormais l'utilisation de l'association voriconazole + anidulafungine en première ligne des aspergilloses invasives en CI. L'utilisation d'autres associations d'antifongiques est gradée en CII. Par ailleurs, dans les situations de sauvetage, le recours à une association d'antifongiques est recommandée (BII) [21].

Enfin, au CHU, un protocole interne validé préconise les associations Cancidas® + Vfend® ou Cancidas® + Ambisome® dans le traitement d'une aspergillrose probable ou prouvée diagnostiquée chez un patient en aplasie.

Concernant les cas du CHU, le premier concernait un patient âgé de 3 ans porteur d'une granulomatose septique chronique compliquée d'une aspergillrose pulmonaire. Il avait donc été traité initialement par l'association **Vfend® injectable et Cancidas®**, le voriconazole injectable ayant été relayé par la voie orale après 33 jours de bithérapie.

Le second cas concernait un patient allogreffé pour une LLC présentant une aspergillrose pulmonaire traitée initialement par du Vfend® injectable en monothérapie. Cependant, devant des voriconazolémies résiduelles toujours inférieures à la normale malgré une augmentation progressive des doses, une bithérapie par Cancidas® avait été introduite en parallèle le temps d'obtenir une voriconazolémie résiduelle dans les intervalles thérapeutiques. L'association **Vfend® injectable et Cancidas®** a été maintenue pendant 11 jours.

Dans ce cas particulier, le Cancidas® a été prescrit le temps d'optimiser le traitement par voriconazole, ce qui semble approprié.

Un troisième cas concernait un patient porteur d'une granulomatose septique chronique traité initialement par du Voriconazole pour une aspergillrose pulmonaire étendue. Cependant, devant des taux toujours bas de voriconazolémie résiduelle et l'apparition d'une spondylodiscite avec épidurite à *Aspergillus fumigatus*, une recherche de polymorphisme avait été faite mettant en évidence un phénotype métaboliseur ultra-rapide pour le voriconazole. Pour cette raison, ce traitement avait été arrêté et remplacé par l'association **Ambisome® et Cancidas®**. L'Ambisome® a dû être par la suite progressivement arrêté en raison d'une toxicité rénale.

Il s'agit donc dans cette situation d'un traitement de deuxième intention, initié en sauvetage chez un patient présentant une aspergillose étendue.

Le dernier cas concernait une patiente adulte en aplasie secondairement à une chimiothérapie pour LAM, présentant une aspergillose pulmonaire. L'association **Ambisome[®] et Cancidas[®]** a été initiée en première ligne et poursuivie pendant 15 jours.

Les différentes situations d'associations d'antifongiques sont résumées dans le tableau 23 ci-dessous.

(b) *Endophtalmie fongique*

- Un patient adulte a reçu une **injection intra-vitréenne de 50 microgrammes de voriconazole** pour le traitement d'une endophtalmie fongique filamenteuse grave.

Cette indication n'est pas mentionnée dans le RBU du voriconazole ; aucun autre médicament antifongique n'est actuellement indiqué dans le traitement des endophtalmies filamenteuses. En effet, les associations Abelcet[®] + flucytosine et Ambisome[®] + flucytosine ont l'AMM dans les candidoses à localisation oculaire.

Dans les recommandations actuelles, l'injection intra-vitréenne de voriconazole est évoquée comme alternative possible à l'injection d'amphotéricine B deoxycholate (ESCMID 2012 : BII ; IDSA 2008 : BIII) [16], [23].

Ainsi, au CHU, le voriconazole en intra-vitréen est une alternative utilisée notamment en cas d'endophtalmie grave, de résistance du germe isolé à l'amphotéricine B ou en cas de non amélioration clinique suite à une ou plusieurs administration(s) d'amphotéricine B intra-vitréen.

Tableau 21 – Description des situations cliniques : traitement curatif des IF prouvées ou probables

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre total de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole /pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Aspergillose invasive probable ou prouvée - patient à haut risque	2	Ambisome [®] + Cancidas [®]	8,5 [2-15]	Cancidas [®] 70mg : 3 Cancidas [®] 50mg : 14 Ambisome [®] 50mg : 86	20 907	ID	Première intention : <u>ECIL-4 et -5</u> : CIII <u>IDSA 2008</u> : non recommandé (BII)	Cancidas [®] + Vfend [®] ou Cancidas [®] + Ambisome [®]	NA*	Initiation dans tous les cas sur avis des infectiologues
	2	Cancidas [®] + Vfend [®] injectable	22 [11-33]	Cancidas [®] 70mg : 1 Cancidas [®] 50mg : 5 Vfend [®] : 126	39 346		Traitement de sauvetage : <u>IDSA et ECIL-5</u> : BII <u>ECIL-4</u> : CII	NA*		
Méningite à levures - patiente avec fonction rénale normale	1	Ambisome [®] + Ancotil [®]	4	20	3 040	-	<u>ESCMID 2012</u> : BIII <u>IDSA 2009</u> : BIII	-	NA*	Association ayant l'AMM que si insuffisance rénale
Suspicion d'endocardite - patient avec candidémie documentée	1	Ambisome [®] + Ancotil [®]	4	10	1 520	-	<u>IDSA 2009</u> : amphotéricine B ou échinocandine	-	NA*	Association ayant l'AMM si localisation endocardique documentée et si insuffisance rénale
Péritonite enkystée à C. albicans et lymphocèle péri-rénale surinfectée à saccharomyces cerevisiae	1	Mycamine [®] + Ancotil [®]	19	Mycamine [®] 100mg : 19	8 170	-	-	-	-	Situation particulière : initiation sur avis des infectiologues
Endophtalmie fongique filamenteuse grave	1	Vfend [®] injectable en intra-vitréen	1	1	133	-	<u>ESCMID 2012</u> : BII <u>IDSA 2008</u> : BIII	Alternative notamment en cas d'IF grave	-	-

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie appropriée dans l'argumentaire)

(5) Autres traitements

- Une patiente non neutropénique, hospitalisée pour une colite ischémique, et porteuse d'une sonde urinaire, a été traitée par du **Cancidas**[®] suite à un prélèvement urinaire positif à *Candida albicans*. Ce traitement a finalement été arrêté après deux jours sur avis des infectiologues.

En effet, cette prescription était inappropriée : dans ces situations, les sociétés savantes recommandent de ne pas initier de traitement antifongique (IDSA 2009 : AIII ; ESCMID 2012 : AII). Le retrait de la sonde urinaire semble être la meilleure prise en charge (ESCMID 2012 : BI) [16], [23].

- Six patients ont reçu de l'**Ambisome**[®] en traitement curatif de leishmanioses cutanées réfractaires ou en rechute clinique.

L'utilisation de l'Ambisome[®] dans cette indication est en insuffisance de données d'après le référentiel de bon usage, mais elle s'appuie sur des données actuelles de la littérature (une étude de 2011 non randomisée portant sur 13 patients, et l'ouvrage E.PILLY de 2014) [3], [39].

Finalement, ces situations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 22 – Description des situations cliniques : autres traitements

Indication	Nombre de patients	Antifongique prescrit	Durée moyenne traitement (jours)	Nombre de flacons administrés	Valorisation (euros)	Niveau de preuve				Commentaires
						RBU	Recommandations	Protocole/pratique au CHU	Bibliographie de l'argumentaire	
Candidurie asymptomatique	1	Cancidas® 50mg	2	2	880	-	Ne pas traiter (IDSA 2009 : AIII / ESCMID 2012 : AII)	Traitement arrêté sur avis des infectiologues	NA*	Prescription inappropriée
Leishmanioses cutanées réfractaires ou en rechute à localisations multiples	6	Ambisome® 50mg	-	182	27 664	ID	-	-	[3], [39]	Prescription appropriée

* : Non Applicable (absence d'argumentaire ou absence de bibliographie dans l'argumentaire)

D. Discussion

1. Résultat global

Les antifongiques onéreux sont largement prescrits au CHU de Toulouse et leur consommation a augmenté de 15% par rapport à 2013. La prescription croissante de ces médicaments n'est cependant pas anodine : elle augmente le risque de modification des écosystèmes fongiques vers des espèces plus résistantes, et son impact économique est majeur. Ainsi, en 2014, les antifongiques hors GHS ont représenté à eux seuls plus de 5% des dépenses totales en médicaments au CHU de Toulouse.

Les principaux prescripteurs de ces antifongiques onéreux ont été en 2014 les réanimateurs et les hématologues, avec respectivement 45% et 34% des traitements prescrits en situation hors référentiel. En hématologie, l'Ambisome® était l'antifongique onéreux le plus fréquemment prescrit : selon les données de consommation d'antifongiques proposées par le CClin Sud-Ouest, cette tendance était également observée à l'échelle régionale en 2013 [11]. Concernant les services de réanimation, le Cancidas® était le principal antifongique onéreux prescrit.

Au total, 32% (n=193) des traitements antifongiques prescrits étaient non conformes aux référentiels de bon usage des antifongiques onéreux. Parmi ces prescriptions, 60% ont été argumentées dans le dossier du patient. Cependant, dans 14% des cas, l'argumentaire ne faisait référence à aucun travaux de sociétés savantes ni à des publications : seule une description de la situation clinique était renseignée.

Ainsi, parmi ces 193 prescriptions hors référentiel d'antifongiques onéreux, nous avons pu noter que (cf. annexe 15) :

- 6% (n=12) concernaient le traitement curatif d'une IF prouvée, dont 75% étaient des aspergilloses invasives,
- 34% (n=65) concernaient le traitement prophylactique des IFI,
- 49% (n=95) le traitement empirique d'une IF présumée,
- 7% (n=14) le traitement préemptif d'une IF possible ou « inclassable »,
- et 7 cas (4%) intéressaient des traitements de candidurie asymptomatique ou de leishmanioses cutanées.

Par ailleurs, à partir de l'analyse détaillée de ces prescriptions, nous avons mis en évidence que, malgré une non conformité aux référentiels de bon usage, 46% (n=88) des traitements étaient cependant conformes aux recommandations de premier et second rangs (grades A et B, c'est-à-dire de niveaux de preuve bons ou modérés) proposées par les sociétés savantes :

Tableau 23 – Prescriptions d’antifongiques hors référentiel conformes aux recommandations des sociétés savantes

	Indication	Antifongique prescrit	Nombre de prescriptions
Prophylaxie	Neutropénie chimio-induite – filaments aspergillaires dans les selles	Vfend® injectable	1
Traitement empirique	Neutropénie fébrile	Mycamine®	1
	Patient de réanimation sévère non neutropénique présentant une fièvre persistante ou une péritonite	Cancidas®	56
		Mycamine®	16
		Ambisome®	1
Traitement préemptif	Aspergillose invasive "inclassable" - patient neutropénique	Vfend® injectable	1
Autre	Leishmanioses cutanées	Ambisome®	6
	Endophtalmie fongique filamenteuse grave	Vfend® injectable en intra-vitréen	1
Association d'antifongiques	Aspergillose probable ou prouvée non en première intention	Ambisome® + Cancidas®	1
		Cancidas® + Vfend® injectable	1
	Méningite à levures – patient non insuffisant rénal	Ambisome® + Ancotil®	1

Dans les autres cas (n=105 ; 54%) les traitements initiés étaient donc discutables au regard des recommandations des sociétés savantes :

Tableau 24 – Prescriptions d’antifongiques hors référentiel discutables

	Indication	Antifongique prescrit	Nombre de prescriptions
Prophylaxie	Neutropénie chimio-induite	Ambisome®	26
	GVH sévère post-allogreffe	Ambisome®	4
	Neutropénie chimio-induite (prophylaxie secondaire des aspergilloses invasives)	Mycamine®	1
	Patient transplanté d'organe solide autre que pulmonaire	Mycamine®	28
	Patient transplanté pulmonaire	Vfend® injectable	1
	Patient de réanimation non neutropénique	Cancidas®	4
Traitement empirique	Patient de réanimation non sévère et non neutropénique présentant une fièvre persistante ou une péritonite	Cancidas®	14
		Mycamine®	2
	Endocardite infectieuse	Cancidas®	2
Traitement préemptif	Aspergillose invasive possible - patient de réanimation	Vfend® injectable	2
	Aspergillose invasive possible - patient transplanté d'organe solide autre que pulmonaire	Vfend® injectable	1
	Candidose invasive "inclassable" - patient transplanté d'organe solide autre que pulmonaire	Mycamine®	2
	Candidose invasive "inclassable" - patient transplanté pulmonaire	Cancidas®	5
	Aspergillose invasive "inclassable" - patient transplanté pulmonaire	Ambisome®	3
Autre	Candidurie asymptomatique	Cancidas®	1
Association d'antifongiques	Aspergillose invasive probable ou prouvée en première intention	Ambisome® + Cancidas®	1
		Cancidas® + Vfend® injectable	1
	Suspicion d'endocardite chez un patient avec candidémie documentée	Ambisome® + Ancotil®	1
	Cas particulier : saccharomyces cerevisiae et Candida dans une lymphocèle péri-rénale surinfectée	Mycamine® + Ancotil®	1
Réévaluation du traitement initial	Absence de désescalade d'un traitement empirique initial par une échinocandine vers du fluconazole chez un patient sévère de réanimation malgré l'isolement d'une espèce de candida sensible au fluconazole à l'hémoculture	Mycamine®	1
		Cancidas®	2

Parmi ces traitements discutables, 50% (n=53) se rapportaient à un protocole interne validé au CHU. De plus, 38 (36%) étaient argumentés dans le dossier du patient, dont 89% (n=34) avec une référence à des données récentes de la littérature scientifique.

En outre, l'impact économique des prescriptions d'antifongiques hors GHS hors référentiel est non négligeable. Ainsi, les traitements conformes aux recommandations des sociétés savantes ont représenté un coût total de 238 490 € ; les prescriptions discutables un coût de 337 845 €. Il est également important de noter le surcoût produit par la prescription d'un antifongique hors GHS lorsqu'une alternative moins onéreuse est recommandée. Par exemple, l'utilisation d'une échinocandine, et non du fluconazole, en empirique chez des patients non sévères de réanimation présentant une fièvre ou une péritonite a engendré un surcoût de 50 638 € (respectivement 26 980 € avec une échinocandine *versus* 74 € si traitement par fluconazole, et 23 797 € *versus* 65 €, calculé sur la base du CTJ du fluconazole injectable). De même, l'absence de désescalade de traitements initiaux par une échinocandine vers du fluconazole selon l'antifongigramme a engendré un surcoût de 15 168 € (15 207 € de traitement curatif par une échinocandine *versus* 39 € si fluconazole).

Avant tout, le risque des prescriptions d'antifongiques non recommandées ou pour lesquelles un autre traitement est préférentiellement préconisé, est notamment de contribuer à la pression de sélection antifongique.

2. Limites de l'analyse

La base de données à partir de laquelle nous avons travaillé nous a permis de récupérer l'ensemble des prescriptions d'antifongiques onéreux sur l'année 2014 : nous pouvions ainsi réaliser une analyse détaillée de ces traitements. En revanche, cela n'était pas possible avec les prescriptions d'antifongiques intra GHS qui n'étaient pas disponibles à partir de nos extractions.

Par ailleurs, nous avons analysé uniquement les prescriptions cotées hors référentiel par le prescripteur ou le pharmacien dans les logiciels ; une analyse de la totalité des prescriptions d'antifongiques onéreux aurait pu être intéressante.

En effet, il existe une réelle difficulté de cotation des indications du fait notamment de l'évolution rapide des données cliniques et microbiologiques, pouvant faire basculer une prescription initialement hors référentiel en référentiel. Ainsi, parmi les patients traités de manière prophylactique, empirique ou préemptive, 13% ont finalement développé une IFI documentée. Dans 6 cas, la cotation hors référentiel du traitement n'a pas été modifiée malgré l'évolution vers une IFI : au total, 35 jours cumulés de traitement par une échinocandine auraient dû être basculés en « référentiel ».

De plus, initialement, 203 prescriptions avaient été cotées hors référentiel, or 5% d'entre-elles étaient en fait conformes au référentiel. Il est donc possible de penser que, à l'inverse, certaines prescriptions cotées AMM ou PTT sont en réalité hors référentiel. Ceci pourrait être le cas notamment d'associations d'antifongiques onéreux pour lesquelles chacun des deux médicaments aurait été codé conforme au référentiel ; cependant, les stratégies thérapeutiques concernant les associations médicamenteuses dans une indication reconnue par l'AMM ne sont pas elles-mêmes conformes à l'AMM.

Enfin, il est possible de penser que certaines prescriptions d'antifongiques onéreux conformes au référentiel auraient pu être jugées discutables, comme par exemple du Cancidas® prescrit dans le traitement d'une candidose invasive prouvée (indication en AMM) en première intention chez un patient non sévère et n'ayant pas été récemment exposé aux azolés (situation pour laquelle l'IDSA recommande préférentiellement le fluconazole).

En outre, la conformité des posologies des antifongiques prescrits n'a pas été évaluée : cette donnée n'était pas disponible à partir des extractions et non systématiquement précisée dans le dossier du patient.

Enfin, une autre limite de cette analyse réside également dans le recueil rétrospectif des différentes données, entraînant un possible biais d'informations notamment sur l'état clinique précis du patient à l'initiation de la prescription.

3. Les données de la littérature

Différents travaux ayant pour objectif d'évaluer la conformité des prescriptions d'antifongiques systémiques sont rapportés dans la littérature.

Ainsi, un audit prospectif sur 12 semaines, portant sur les prescriptions d'antifongiques onéreux, avait mis en évidence un taux de conformité au référentiel de 94%. Au CHU, en 2014, ce taux était inférieur : seulement 68% des traitements par antifongiques hors GHS étaient cotés conformes au référentiel. Cependant, dans l'étude décrite, l'échantillon était de taille inférieure à celui de notre analyse (n = 99 prescriptions) et les services d'hématologie et de réanimation n'avaient pas été inclus [40].

Par ailleurs, d'après notre analyse détaillée, et en tenant compte à la fois des référentiels de bon usage et des recommandations des sociétés savantes, le taux de conformité des prescriptions d'antifongiques onéreux s'élevait finalement à 83% (n=494 prescriptions).

Ce taux peut ainsi être comparé à d'autres résultats rapportés par diverses équipes ayant également évalué la conformité des prescriptions d'antifongiques aux référentiels de bon usage et aux recommandations des sociétés savantes.

Ainsi, dans une étude de 2007 analysant 118 prescriptions d'antifongiques onéreux, le taux de conformité des traitements, évalué selon la pertinence de l'indication d'un traitement antifongique et l'absence d'alternative thérapeutique meilleure, était de 70% [41].

Un audit clinique prospectif plus récent datant de 2010 a évalué la conformité de 295 traitements antifongiques systémiques, dont 21% concernaient un médicament intra-GHS (42 prescriptions de fluconazole, 19 de posaconazole et une d'itraconazole) : selon les mêmes critères que l'étude précédente (pertinence de l'initiation d'un traitement antifongique et du choix de la molécule), un taux de conformité de 73% avait été retrouvé. Par ailleurs, comme nous l'avons retrouvé au cours de notre analyse, cette étude montrait que la micafungine était plus souvent prescrite de manière non conforme [42].

Enfin, Nivoix et al. avaient observé une conformité des prescriptions d'antifongiques systémiques de 65% en prenant en compte les mêmes critères que les études précédentes. Cette analyse rétrospective ne concernait que les services d'onco-hématologie et de réanimation médicale et chirurgicale, et incluait les prescriptions d'antifongiques intra GHS (fluconazole : 67% des prescriptions évaluées) [43]. La majorité des prescriptions inappropriées concernait le caspofungine et le fluconazole.

En outre, au cours de la plupart de ces études, les taux de conformité globaux des prescriptions, combinant à la fois la pertinence de l'initiation d'un traitement antifongique, le choix de la molécule et la conformité des modalités d'administration (posologie, respect des interactions médicamenteuses et des contre-indications) étaient, dans l'ensemble, inférieurs à ceux précédemment cités. En effet, par exemple, le taux de conformité globale rapporté par Nivoix et al. était de 34%. Il aurait donc été pertinent d'inclure également ces critères de conformité relatifs aux modalités d'administration au cours de notre analyse.

Finalement, l'analyse des prescriptions hors référentiel des antifongiques onéreux permet de mettre en évidence l'écart qui existe entre la conformité au référentiel et l'adéquation avec les différentes données de la littérature scientifique.

En effet, le périmètre du référentiel des prescriptions s'étend avant tout sur les indications de l'AMM. La définition de ces indications est complexe lorsqu'il s'agit de traitements antifongiques : différentes stratégies thérapeutiques sont différenciées et leurs frontières sont souvent mal définies. De plus, ce sont avant tout les laboratoires qui choisissent les indications qui constitueront le référentiel, au moment de la constitution du dossier de demande d'AMM ou, après commercialisation du médicament, lors d'une demande

d'extension d'indication. Le périmètre de l'AMM est alors parfois restreint par comparaison avec les preuves cliniques démontrées dans la littérature scientifique.

Pour tenter de palier à cet écart, l'ANSM, l'HAS et l'INCa (dans le cas des traitements anticancéreux) ont élaboré les PTT, qui permettent une prescription temporairement conforme au référentiel. En effet, la durée maximale de ces PTT est de 4 ans et leur réévaluation est possible selon les nouvelles données provenant de l'AMM, des travaux scientifiques... Par exemple, en août 2014, suite à une extension d'indication pour le Vfend® injectable, le PTT en prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d'hématologie lourde avait été supprimé [11]. A l'exception de cette récente mise à jour, l'ensemble des autres PTT des antifongiques onéreux datent de 2008, or de nombreux travaux ont été publiés depuis cette date. Ce dispositif dérogatoire de prescription hors AMM doit en revanche prochainement disparaître : d'ici à décembre 2015, les différents PTT seront soit supprimés, soit transformés en RTU.

En parallèle, les sociétés savantes synthétisent et définissent le niveau de preuve des différents travaux et publications scientifiques afin de proposer des recommandations régulièrement actualisées, qui dans certains cas, conduiront à initier un traitement non conforme au référentiel.

De manière plus globale, les établissements de santé sont actuellement fortement incités par les ARS à argumenter les prescriptions d'antifongiques hors GHS non conformes au référentiel, favorisant ainsi la réflexion autour de la pertinence de ce hors référentiel. Cependant, cette exigence concerne uniquement les médicaments hors GHS et est avant tout utilisée afin de définir le taux de remboursement de ces médicaments prescrits. Ainsi, si les antifongiques hors GHS étaient basculés dans le GHS, ce qui est susceptible de se produire notamment avec l'arrivée des génériques du Cancidas®, les ARS n'imposeraient plus ces mêmes contraintes. En dehors de cette exigence, la politique de bon usage des antifongiques est peu développée, à l'inverse de celle des antibiotiques (« Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », coordonné par la Direction Générale de la Santé et faisant suite à deux plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005 et 2007-2010), indicateur composite de bon usage des antibiotiques ICATB.2 du tableau de bord des infections nosocomiales, accord-cadre national concernant le bon usage des antibiotiques,...). Seul un volet optionnel concernant la consommation des antifongiques est actuellement proposé par le réseau national de surveillance des antibiotiques ATB-RAISIN et décliné au niveau régional par les CClin.

Ainsi, il est important que chaque établissement de santé se contraigne à mettre en place des actions en matière de bon usage des antifongiques, avec entre autres l'analyse systématique du bien fondé de leurs prescriptions hors référentiel.

Il est également nécessaire de confronter cette analyse de pratiques entre établissements. Les OMEDITS ont ainsi pour rôle de faire remonter au niveau national l'ensemble de ces données pour expertise, pouvant conduire dans certains cas à l'élaboration de RTU.

CONCLUSION

Notre analyse avait pour objectif d'évaluer les pratiques de prescription des antifongiques onéreux au CHU de Toulouse : en 2014, malgré une non-conformité au référentiel dans 32% des cas, la majorité des prescriptions était en adéquation avec les recommandations de sociétés savantes ou avec des recommandations locales. Les prescripteurs sont donc, dans l'ensemble, sensibilisés au bon usage des antifongiques onéreux. Cependant, un écart important existe entre le périmètre du référentiel et celui des preuves cliniques.

Les patients de réanimation et ceux d'onco-hématologie étaient principalement concernés par ces prescriptions hors référentiel ; ils représentent en effet des populations à risque d'infection fongique invasive. Dans ces services, des actions ciblées de bon usage ont été développées avec notamment l'élaboration de protocoles cliniques, dont la mise à jour régulière est indispensable.

En effet, le domaine de la prise en charge des infections fongiques invasives est en constante évolution : de nouvelles études cliniques sont fréquemment publiées et les recommandations des sociétés savantes de ce fait révisées. Le périmètre du référentiel est également en évolution, avec notamment la disparition des PTT en décembre 2015.

En outre, les exigences réglementaires relatives aux prescriptions de médicaments onéreux favorisent les réflexions autour du hors référentiel, notamment avec leur argumentation dans le dossier du patient imposée par le CBU.

Au-delà de la réglementation, l'analyse et la réflexion autour du hors référentiel permet d'améliorer et de faire évoluer les pratiques au sein d'un établissement de santé. Les échanges sur ces pratiques de prescription entre établissements sont également essentiels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Grenouillet, et al. « Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France ». *Bull. Épidémiologique Hebd.*, n°12-13, p. 117-120, 2013.
- [2] P. Beaulieu et C. Lambert. *Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique*. Canada : Les Presses de l'Université de Montréal, 2010.
- [3] Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Antifongiques. In : *E. PILLY*. Paris : Editions ALINEA Plus, 2014, p. 103-106.
- [4] B. De Pauw, 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.*, vol. 46, n° 12, p. 1813-1821, juin 2008.
- [5] N. Lerolle, et al. Infections fongiques sévères en réanimation. In : *Infectiologie en réanimation*. Paris: Springer-Verlag France, 2013, p. 273-304.
- [6] T. J. Walsh, et al. « Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, n° 3, p. 327-360, janv. 2008.
- [7] R. Herbrecht et al. « β -d-Glucan Detection Test: A Step Toward Preemptive Therapy for Fungal Infections in Leukemic Patients? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, n° 6, p. 886-889, mars 2008.
- [8] J. Maertens, et al. « European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 46, n° 5, p. 709-718, mai 2011.
- [9] Article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale.
- [10] Référentiels de bon usage des médicaments. In : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM [En ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0#med) [Consulté le: 01-sept-2015].
- [11] RBU nationaux. In : OMEDIT Midi Pyrénées. [En lignes]. Disponible sur : <http://omedit-mip.jimdo.com/bon-usage/hors-ghs/rbu-nationaux/> [Consulté le: 01-sept-2015].
- [12] Base de données publique des médicaments. In : Ministère des Affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> [Consulté le: 01-sept-2015].
- [13] P. Montravers, et al. « Prise en charge des infections intra-abdominales », *Anesth Reanim.*, n°1, p. 75-99, 2015.
- [14] Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de réanimation de langue française. « Conférence de Consensus commune. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. » *Ann Fr Anesth Reanim*, n° spécial, p. 1-118, 2004.
- [15] P. Montravers, et al. Candidémies en réanimation. In : *52° congrès national d'anesthésie et de réanimation*. Conférences d'Essentiel, 2010. [En ligne]. Disponible sur : http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/candidemies_en_reanimation.pdf [Consulté le: 01-sept-2015].

- [16] O. A. Cornely, et al. « ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, p. 19-37, déc. 2012.
- [17] W. W. Hope, et al. « ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, p. 38-52, déc. 2012.
- [18] A. J. Ullmann, et al. « ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, p. 53-67, déc. 2012.
- [19] O. Lortholary, et al. « ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, p. 68-77, déc. 2012.
- [20] J. Maertens et J. P. Donnelly. ECIL-5 : Primary antifungal prophylaxis . In: *ECIL-5 : European Conference of Infectious in Leukaemia*, 19-sept-2013.
- [21] R. Herbrecht. 2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). In: *ECIL-5 : European Conference of Infectious in Leukaemia*, 19-sept-2013.
- [22] A. H. Groll, et al. « Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 8, p. 327-340, juill. 2014.
- [23] P. G. Pappas, et al. « Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, n° 5, p. 503-535, mars 2009.
- [24] C. Andréoletti, La tarification à l'activité (réforme de l'allocation de ressources des établissements de santé). In : Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. *Sante.gouv.fr.*, 2008 [En ligne]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_des_grands_lignes_de_la_reforme.pdf [Consulté le: 01-sept-2015]
- [25] Foire aux questions T2A. In : Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. *www.sante.gouv.fr.* [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/foire-aux-questions.6652.html> [Consulté le: 01-sept-2015].
- [26] ATIH, « Fiche technique : FICHCOMP MED et DMIP. » 27-nov-2013. [En ligne]. Disponible sur : www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/216/fichcomp.docx [Consulté le: 01-sept-2015].
- [27] Article L162-16-6 du Code de la sécurité sociale.
- [28] Article D162-10-1 du Code de la sécurité sociale.
- [29] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2015*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Consulté le: 01-sept-2015]
- [30] CClin Sud ouest. Politique de bon usage et consommation des antibiotiques résistance bactérienne - données 2013. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.CClin-sudouest.com/surveillances-audits/atb/> [Consulté le:01-sept-2015]
- [31] O. Penack, et al. « Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO*, vol. 17, n° 8, p. 1306-1312, août 2006.
- [32] L. Senn, et al. « Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients », *Intensive Care Med.*, vol. 35, n° 5, p. 903-908, mai 2009.

- [33] F. Saliba, et al. « Randomized Trial of Micafungin for the Prevention of Invasive Fungal Infection in High-Risk Liver Transplant Recipients », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, n° 7, p. 997-1006, avr. 2015.
- [34] N. M. Singh, S. Husain, et the AST Infectious Diseases Community of Practice, « Aspergillosis in Solid Organ Transplantation », *Am. J. Transplant.*, vol. 13, n° s4, p. 228-241, mars 2013.
- [35] O. Leroy, et al. « Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 5, p. 1612-1618, mai 2009.
- [36] Agence de la biomédecine. « Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes : texte des recommandations », 16 Septembre 2008.
- [37] H. Mal et al. « Prise en charge de la transplantation pulmonaire en réanimation », *Réanimation*, vol. 17, n° 1, p. 50-56, févr. 2008.
- [38] K. A. Marr, et al. « Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 162, n° 2, p. 81-89, janv. 2015.
- [39] M. Solomon, et al. « Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 25, n° 8, p. 973-977, août 2011.
- [40] A. Baudouin, et al. « G. M-27: Médicaments antifongiques hors GHS (T2A) : audit prospectif sur 12 semaines. », *Médecine Mal Infect*, vol. 44, n° 6 (Supplement), p. 72-3, juin 2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X14702641> [consulté le 9 sept 2015].
- [41] S. Raymond, et al. « Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques coûteux au centre hospitalier universitaire de Besançon ». *Médecine Mal Infect*, vol. 39, n° 2, p. 125-32, févr 2009. [En ligne]. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X08003181> [consulté le 9 sept 2015].
- [42] L. Fabien, et al. *Evaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble*. Pharmaceutical sciences. 2011. <dumas-00614968>
- [43] Y. Nivoix, et al. « Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital », *J Antimicrob Chemother*, vol. 67, n° 10, p. 2506-13, oct 2012.

Annexes

Annexe 1 – RBU de l'Abelcet®

Spécialité pharmaceutique	ABELCET 5 mg/ml
AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques: <ul style="list-style-type: none"> ◦ chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par : <ul style="list-style-type: none"> - l'élévation de la créatininémie > 220 micromol/l ou - l'abaissement de la clairance de la créatinine < 25 ml/min. ◦ en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par: <ul style="list-style-type: none"> - la créatininémie > 220 micromol/l ou - la clairance de la créatinine < 25 ml/min. • A noter qu'en cas de candidose à localisation oculaire, méningée ou endocardique associée à une insuffisance rénale, la bithérapie (ABELCET + 5 fluorocytosine) est une situation considérée comme faisant partie des indications de l'AMM.
RTU	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida sp.</i> résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive. • Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure). • Zygomycose - Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B.
INSUFFISANCE DE DONNEES	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale. • Prophylaxie des infections fongiques en réanimation. • Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité. • Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie. • Patients de pédiatrie. • Cryptococcoses chez le patient immunodéprimé.
SITUATION NON ACCEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles.

Spécialité pharmaceutique	AMBISOME 50 mg
AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> chez l'adulte et l'enfant en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole. • Traitement des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par: <ul style="list-style-type: none"> - l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou - l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min. ◦ en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par: <ul style="list-style-type: none"> - la créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou - la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min. • Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques. • Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée/probable aux antimonies. • A noter qu'en cas de candidoses à localisation oculaire, méningée ou endocardique associée à une insuffisance rénale, la bithérapie (Amphotéricine B liposomale + 5 fluorocytosine) est une situation considérée comme faisant partie des indications de l'AMM.
RTU	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida sp.</i> résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive. • Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure). • Infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables. • Zygomycose - Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B. • Histoplasmoses chez le sujet infecté par le VIH, en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale. • Leishmaniose viscérale.
INSUFFISANCE DE DONNEES	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou le voriconazole • Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale • Prophylaxie des infections fongiques en réanimation • Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie • Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité • Leishmaniose cutanée à localisations multiples • Chimio-prophylaxie primaire après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque documentée pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'amphotéricine B en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) • Doses supérieures à celles de l'AMM
SITUATION NON ACCEPTABLE	-

Annexe 3 – RBU du Cancidas®

Spécialité pharmaceutiques	CANCIDAS 50 mg, 70 mg
AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques. • Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques • Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à <i>Candida</i> ou <i>Aspergillus</i>) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles
RTU	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida sp.</i> résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive. • Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole) • Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole. • Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure).
INSUFFISANCE DE DONNEES	<ul style="list-style-type: none"> • Endophtalmie à <i>Candida</i> supposé résistant au fluconazole. • Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie. • Prophylaxie des infections fongiques en réanimation. • Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité. • Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B.
SITUATION NON ACCEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillose invasive en 1ère intention

Annexe 4 – RBU de la Mycamine®

Spécialité pharmaceutiques	MYCAMINE 50 mg, 70 mg
AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte, adolescent ≥ 16 ans et personnes âgées : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Traitement de la candidose invasive. ◦ Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement IV est approprié. ◦ Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours. • Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Traitement de la candidose invasive. ◦ Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours. • La décision d'utiliser MYCAMINE doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. Ainsi, MYCAMINE ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.
RTU	-
INSUFFISANCE DE DONNEES	-
SITUATION NON ACCEPTABLE	-

Annexe 5 – RBU du Vfend®

Spécialité pharmaceutiques	VFEND 200 mg
AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes et enfants âgés de 2 ans et plus, atteints d'infections fongiques évolutives, pouvant menacer le pronostic vital : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Traitement des aspergilloses invasives. ◦ Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques. ◦ Traitement des infections invasives graves à Candida (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole. ◦ Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp. • Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe CSH à haut risque
RTU	• Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole
INSUFFISANCE DE DONNEES	<ul style="list-style-type: none"> • Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité. • Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B • Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie. • Prophylaxie des infections fongiques en réanimation.
SITUATION NON ACCEPTABLE	• Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

Annexe 6 – Formulation des recommandations selon la méthodologie GRADE

Recommandation	Description
Forte	Il faut faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-)
Faible	Il est possible de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-)

Annexe 7 – Définition des grades de recommandations selon l'ESCMID

Grade	ESCMID EFISG
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
D	Supports a recommendation against use

Annexe 8 – Définition des niveaux de preuve de recommandations selon l'ESCMID

Level
I Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial
II Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization, from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from >1 centre); from multiple time series or from dramatic results of uncontrolled experiments
III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees

Annexe 9 – Niveaux de preuve et force des recommandations selon le système IDSA appliqué aux recommandations de l'ECIL-3

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Annexe 10 – Niveaux de preuve et force des recommandations selon le système IDSA simplifié et appliqué aux recommandations de l'ECIL-4, l'ECIL-5 et l'IDSA

Strength of recommendation

- A Good evidence to support a recommendation for use
- B Moderate evidence to support a recommendation for use
- C Poor evidence to support a recommendation for use

Quality of evidence

- I Evidence from one or more properly randomised, controlled trial
- II Evidence from one or more well designed clinical trial, without randomisation; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one centre); from multiple time series; or from striking results from uncontrolled experiments
- III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Annexe 11 – Calculs des CTJ des antifongiques onéreux référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	DOSAGE	DDD (g)
Polyènes	Amphotéricine B liposomale	Ambisome injectable	50mg	0,035
Azols	Voriconazole	Vfend injectable	200mg	0,4
Echinocandines	Caspofungine	Cancidas injectable	50mg	0,05
			70mg	0,05
	Micafungine	Mycamine injectable	50mg	0,1
			100mg	0,1

Annexe 12 – Calculs des CTJ des antifongiques intra GHS référencés au CHU de Toulouse en 2014

FAMILLE	DCI	SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	DOSAGE	DDD (g)
Polyènes	Amphotéricine B	Fungizone 100mg/ml buvable	4000mg (100mg/ml, flacon : 40ml)	0,04
		Fungizone 50mg injectable	50mg	0,035
Azolés	Fluconazole	Fluconazole Kabi 200mg/100ml injectable	200mg	0,2
		Fluconazole Kabi 400mg/200ml injectable	400mg	0,2
		Fluconazole Arrow 50mg gélule	50mg	0,2
		Fluconazole Arrow 200mg gélule	200mg	0,2
		Triflucan 50mg/5ml buvable	350mg (50mg/5ml, flacon : 35ml)	0,2
		Triflucan 200mg/5ml buvable	1400mg (200mg/5ml, flacon : 35ml)	0,2
	Itraconazole	Itraconazole Sandoz 100mg gélule	100mg	0,2
		Sporanox 10mg/ml buvable	1500mg (10mg/ml, flacon : 150ml)	0,2
	Posaconazole	Noxafil 40mg/ml buvable	4200mg (40mg/ml, flacon : 105ml)	0,8
	Voriconazole	Vfend 50mg comprimé	50mg	0,4
		Vfend 200mg comprimé	200mg	0,4
Vfend 40mg/ml buvable		2800mg (40mg/ml, flacon : 70ml)	0,4	
Analogues pyrimidiques	Flucytosine	Ancotil 500mg comprimé	0,5g	10
		Ancotil 2,5g/250ml injectable	2,5g	10

Annexe 13 – Caractéristiques sociodémographiques et facteurs de risque d'IFI des patients à l'initiation du traitement antifongique

Caractéristiques des patients	n = 177	%
Age (années)	56	[2-90]
Sexe masculin	107	(60)
Clairance de la créatinine (ml/min)	79	[8-159]
Contextes pathologiques / facteurs de risque d'IFI		
Transplantation d'organe solide	42	(24)
Neutropénie dans un contexte d'hémopathie maligne	28	(16)
GVH sévère post allogreffe de CSH	4	(2)
Chirurgie digestive récente	50	(28)
Autre chirurgie lourde récente	13	(7)
Tumeur solide	31	(18)
Diabète	29	(16)
Pathologie respiratoire chronique	12	(7)
Voie veineuse centrale	112	(63)
Amines vasopressives	61	(34)
Nutrition parentérale totale	38	(21)
Antibiothérapie large spectre > 48 heures	59	(33)
Corticothérapie ou traitement immunosuppresseur prolongés	62	(35)
Dialyse	30	(17)
Ventilation mécanique	79	(45)
Antécédents d'IFI	3	(2)

Annexe 14 – Caractéristiques cliniques et microbiologiques des patients à l'initiation du traitement antifongique

Caractéristiques	n = 193	%
Signes cliniques		
Aucun	72	(37)
Fièvre isolée	29	(15)
Sepsis sévère / choc septique	78	(40)
Signes pulmonaires	16	(8)
Signes radiologiques (apparition d'une nouvelle image pulmonaire pathologique)		
	13	(7)
Examens mycologiques positifs		
Isolement dans un prélèvement pulmonaire**	17	(9)
Isolement dans les urines**	1	(1)
Isolement dans les selles**	3	(2)
Isolement en hémoculture**	1	(1)
Sérologie candida	2	(1)
Sérologie aspergillaire	2	(1)
Antigénémie aspergillaire	3	(2)
Autres	13	(7)

* période d'analyse : janvier à avril 2014

**examen direct et culture positifs

Annexe 15 – Stratégies thérapeutiques des traitements antifongiques hors référentiel

Stratégies thérapeutiques	n = 193	%
Traitement curatif d'une IF documentée	12	(6)
Aspergillose	9	(5)
Candidose	3	(2)
Traitement préemptif d'une IF possible ou "inclassable"	14	(7)
Aspergillose inclassable	4	(2)
Aspergillose possible	3	(2)
Candidose inclassable	7	(4)
Traitement empirique d'une IF présumée	95	(49)
Patient non neutropénique fébrile	42	(22)
Patient neutropénique fébrile	1	(1)
IF à localisation particulière (péritonite, endocardite)	52	(27)
Prophylaxie primaire des IFI	64	(33)
Prophylaxie secondaire	1	(1)
Autres	7	(4)

TITRE et RESUME : LES ANTIFONGIQUES ONEREUX : ANALYSE DES PRESCRIPTIONS HORS REFERENTIEL AU CHU DE TOULOUSE EN 2014

L'utilisation des antifongiques onéreux a un impact majeur sur la santé publique, d'un point de vue économique mais aussi écologique, avec le risque de modification des écosystèmes fongiques vers des espèces plus résistantes. Il est donc important, au sein de chaque établissement de santé, d'analyser les pratiques de prescription de ces médicaments.

Au CHU de Toulouse, en 2014, 32% des prescriptions étaient hors référentiel dont plus de la moitié était cependant conformes aux recommandations des sociétés savantes ou à des recommandations locales. Ainsi, notre analyse met en évidence l'écart qui existe entre le périmètre du référentiel et celui des preuves cliniques apportées par les données de la littérature scientifique.

TITLE and SUMMARY: EXPENSIVE ANTIFUNGALS : OFF-LABEL PRESCRIPTIONS ANALYSIS IN THE TOULOUSE UNIVERSITY HOSIPTAL IN 2014

The use of expensive antifungals has a major impact on public health, from an economic and ecological point of view, because of the risk of changes fungal ecosystems to more resistant species. So it is important to analyze the prescription of these drugs patterns in each health institutions.

In the Toulouse university hospital, in 2014, 32 % of these prescriptions were off repository which more than a half were conform to the learned societies guidelines or local guidelines. Thus, our analysis highlights the gap between the perimeter of the repository and the clinical evidence from the scientific literature.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Antifongiques onéreux, prescriptions hors référentiel, bon usage des produits de santé

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex

Directeur de thèse : JUILLARD-CONDAT Blandine