

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 34

Audit clinique des prescriptions d'antifongiques
systemiques à l'hopital militaire mED v

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Nabil AIT HAMOU

Né le 19 Novembre 1984 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Audit– Pertinence – Prescription – Antifongique Systémique- Voriconazole –
Comité d'antibiogramme.

JURY

Mme. W. EL MELLOUKI

Professeur de Parasitologie

Mr. B. LMIMOUNI

Professeur Agrégé de Parasitologie

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

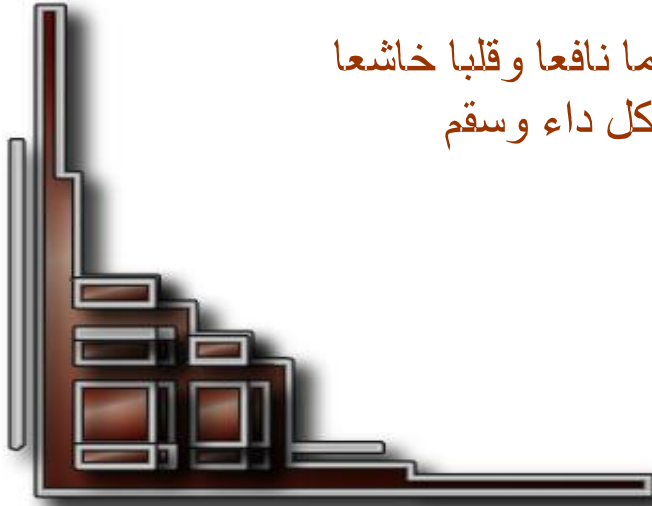
RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا
وشفاء من كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHY Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim
148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibteissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES





Tous les mots ne sauraient exprimer

*La gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que ...



Je dédie cette thèse




A MES CHERS PARENTS

**A ma très chère mère*

Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices auxquels tu as consentis.

Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.


Qu'Allah t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais pour nous.





**A mon très cher père*

*Tu as rempli ton devoir envers tes enfants,
tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as
appris la simplicité, la politesse, le respect des
autres et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi.
Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et
de notre reconnaissance infinis. Que Dieu te
garde longtemps parmi nous.*





À mes très chères sœurs SARA et HIND :

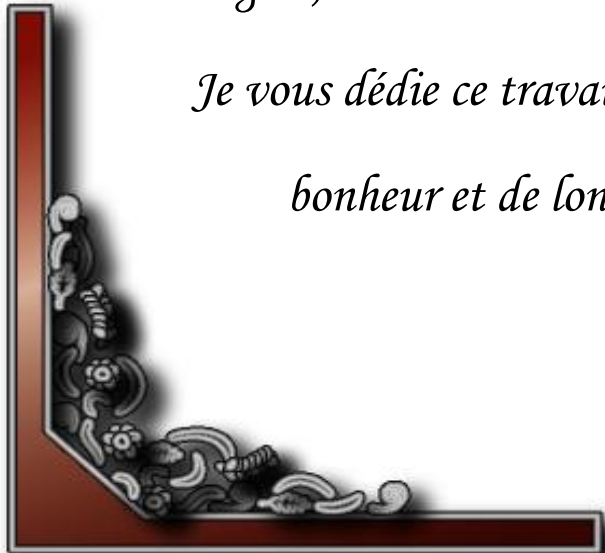
*En témoignage de mon affection fraternelle et
ma profonde estime.*

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Restons unis et solidaires.

À mes grands parents

*En témoignage de mon attachement profond, sincère
et sans égale, mon amour et ma gratitude pour votre soutien.*



*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de
bonheur et de longue vie.*

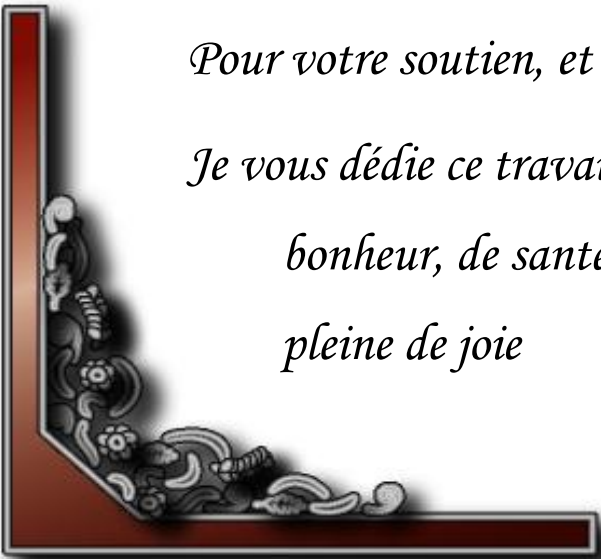


A mon oncle Moustapha

*En témoignage de ma gratitude et l'expression
de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.*

*Que Dieu vous protège et vous procure bonheur,
santé et prospérité.*

A Mon Maître de stage d'officine Dr.Sofia Idoudre



Pour votre soutien, et vos encouragements.

*Je vous dédie ce travail, avec tous mes vœux de
bonheur, de santé, de réussite et de longue vie
pleine de joie*



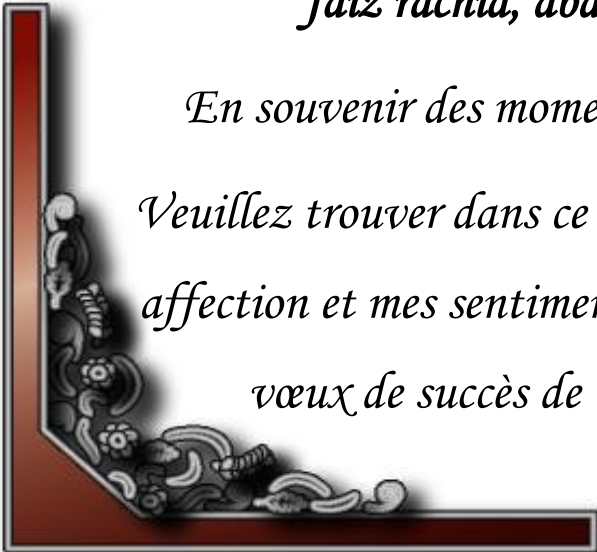
A mon très cher ami Fauzi younesse

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations,
les jours et les nuits, nos larmes et nos fous rires,
nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments
qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.*

*A tous les amis (es) : Benaissa, El kadiri, Mohamed, Talibi
younesse,*

*Najem basmail, mouna, noura, Khoubaid, nourredine,
faiz rachid, abdelilalhe, khouloud.*

En souvenir des moments agréables passés ensemble.



*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes
vœux de succès de bonheur et de bonne santé.*

REMERCIEMENTS





A NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

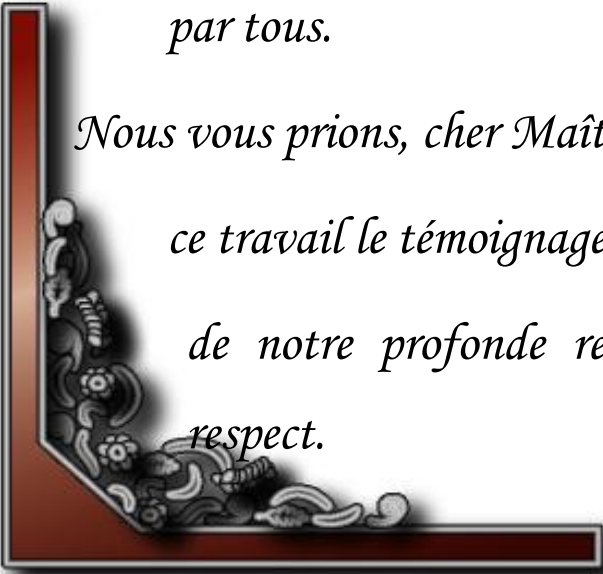
Madame le professeur Wafa EL Mellouki

Professeur de Parasitologie

C'est un grand honneur de vous trouver parmi nos juges.

*Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous
avez accepté de siéger à la présidence de notre jury.*

*Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines
et professionnelles, la richesse et la clarté de
vos connaissances qui font de vous un maître estimé
par tous.*



*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans
ce travail le témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre sincère
respect.*



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Badre Eddine Lmimouni

Professeur Agrégé de parasitologie

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait

l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner

aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de

la recherche.

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*



Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité

*dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes
circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail
l'expression de notre grande estime et nos
sentiments les plus sincères.*



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Charki Haimeur

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous exprimer notre
reconnaissance, notre respect et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect
et notre grande reconnaissance.*





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Kamal Doghmi

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

*Nous sommes particulièrement reconnaissants
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous
avez montré à l'encontre de notre travail.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage
de notre profonde reconnaissance et respect.*






A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Jamal Lamsaouri

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi le jury
de notre thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à
vous exprimer nos sincères remerciements et notre respect.*



*Puisse ce travail vous témoigner de nos
sincères remerciements et notre profonde gratitude.*



Au Docteur Karim SBAI IDRISSE

Laboratoire de Médecine sociale

et santé publique,

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Nous sommes très reconnaissants de l'aide que vous nous avez
apporté en réalisant l'analyse statistique des résultats
de notre travail.*

*Qu'il soit permis ici de vous exprimer notre vif et sincère
remerciement.*





*A tout le personnel du service de Parasitologie
et Mycologie Médicale de l'hôpital militaire
D'instruction Mohammed V*

*Je vous remercie infiniment pour votre
Collaboration dans la réalisation de ce travail.
Je tiens à remercier particulièrement les Drs. H.NAOUI
et M. BOUCHRIK,*

*Je vous exprime ici tout mon respect et
toute ma reconnaissance.*



*LISTES DES
ABREVIATIONS*



LISTE DES ABREVIATIONS

AmB : Amphotéricine B.

IV : Intraveineuse.

5-FC : 5- flucytosine.

GHS : Groupes homogènes de séjours.

ASC ou AUC : Aire sous la courbe.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

NO : Nitric oxyde

LCR : Liquide céphalorachidien.

IDSA: Infectious Diseases Society America.

CI : contre-indication absolue .

AD : association déconseillée .

PE : précautions d'emploi .

PenC : prendre en compte.

Cmax : Concentration maximale.

INR : International Normalised Ratio .

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
--------------------------	----------

1^{ère} Partie : Les antifongiques systémiques

I. Moyens thérapeutiques disponibles pour les infections fongiques invasives.....	4
I.1 Classification des antifongiques systémiques.....	4
I.2 Mécanismes d'action et résistances aux antifongiques.....	6
II. Stratégies thérapeutiques dans les services à risque.....	9
III. Quelle chimioprophylaxie dans les services à risque ?.....	17
IV. Critères de choix thérapeutiques.....	19
IV.1 Indications.....	19
IV.2 Vocabulaire dans la littérature.....	20
IV.3 Optimisation thérapeutique.....	22
IV.3.1 Posologie et plan de prise.....	22
IV.3.2 Optimisation posologique.....	24
IV.3.3 Modalités d'administration.....	27
IV.3.4 Modalités d'arrêt.....	29
IV.3.5 Relais entre la voie Intraveineuse et la voie orale.....	29
V. Prévention des risques majeurs de l'iatrogenèse.....	29
V.1 Contre-indications.....	29
V.2 Associations médicamenteuses à proscrire.....	32
V.3 Surveillance des patients et prévention des effets indésirables.....	34

2^{ème} Partie :

Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques

I. Introduction.....	38
II. Objectif de l'étude	39
III. Patients et Méthodes.....	39
IV. Résultats.....	44

IV.1 Caractéristiques des patients.....	44
IV.2 Caractéristiques des prescriptions.....	46
IV.3 Analyse globale des prescriptions.....	52
V. Discussion.....	54
VI. Conclusion.....	60

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Les infections fongiques invasives restent des affections graves dont l'incidence est en constante progression depuis ces dix dernières années ^[1, 2]. Elles sont associées à une élévation significative de la morbidité et de la mortalité des patients immunodéprimés. La principale cause de cette progression réside dans l'augmentation considérable des facteurs de risques comme l'immunosuppression (VIH, transplantation et greffe, pathologies cancéreuses et hématologiques), l'utilisation de cathéters vasculaires et l'administration d'antibiothérapie à large spectre ^[3, 4].

Jusqu'en 1978, les options thérapeutiques pour traiter ces infections se limitaient à l'amphotéricine B (Am B) et à la flucytosine. La tolérance médiocre, notamment rénale, de l'Am B est souvent source d'échec thérapeutique par arrêt prématuré du traitement ou non atteinte des posologies cibles. Les antifongiques représentent actuellement une classe thérapeutique en pleine expansion, malgré un surcoût économique important. Les formulations lipidiques et liposomales de l'Am B, mieux tolérées, permettent une meilleure prise en charge thérapeutique des patients. L'apparition des antifongiques azolés, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole et depuis peu, de la classe des échinocandines dont la caspofungine est le premier représentant a enrichi l'arsenal thérapeutique. Les azolés représentent à ce jour la classe la plus utilisée dans le traitement des infections fongiques systémiques ^[5, 6, 7, 8, 9].

Dans ce travail, après une revue des différentes stratégies thérapeutiques et des recommandations internationales concernant ces infections, nous allons présenter les résultats préliminaires d'une étude sur la pertinence des prescriptions de ces antifongiques à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIM V).

1^{ère} Partie :
Les antifongiques systémiques

I. Moyens thérapeutiques disponibles pour les infections fongiques invasives

I.1 Classification des antifongiques systémiques

Il existe actuellement quatre classes d'antifongiques administrables par voie générale : les antifongiques polyéniques, nucléosidiques, azolés et les échinocandines. Les différents médicaments existant pour chacune de ces classes sont présentes dans le **tableau 1**^[10,11].

DCI	Nom commercial	présentations	Dosages	Voie d'administration
Antifongiques polyéniques				
Amphotéricine B désoxycholate	Fungizone®	Poudre pour solution injectable	50 mg	Perfusion IV
Amphotéricine lipidique	B Abelcet®	Solution à diluer	100 mg	Perfusion IV
Amphotéricine B liposomale	Ambisome®	Poudre pour solution injectable	50 mg	Perfusion IV
Antifongiques nucléosidiques				
Flucytosine	Ancotil®	Comprimés sécables-solution	500 mg 1%(flacon 250ml)	Voie orale Perfusion IV
Antifongiques azolés				
Itraconazole	Sporanox®	Gélules Solution buvable	100 mg 10 mg /ml	Voie orale
Kétoconazole	Nizoral®	Comprimés	200mg	Voie orale
Fluconazole	Triflucan®	Gélules Suspensions Solution buvable	50,100 ,200 mg 50 mg /5ml 200mg/5ml (flacon 35 ml) 2mg /ml (flacons 50,100 ,200 ml)	Voie orale Voie orale Perfusion IV
Voriconazole	Vfend®	Comprimés Poudre pour suspension buvable Poudre pour solution injectable	50,200 mg 40 mg/ml 200 mg	Voie orale Voie orale Perfusion IV
Echinocandines				
Caspofungine	Cancidas®	Poudre pour solution injectable	50, 70 mg	Perfusion IV

Tableau 1 : Antifongiques utilisés dans les infections fongiques Invasives.

I.2 Mécanismes d'action et résistances aux antifongiques:

La figure 1 présente la structure des champignons et indique les sites d'action des principaux antifongiques.

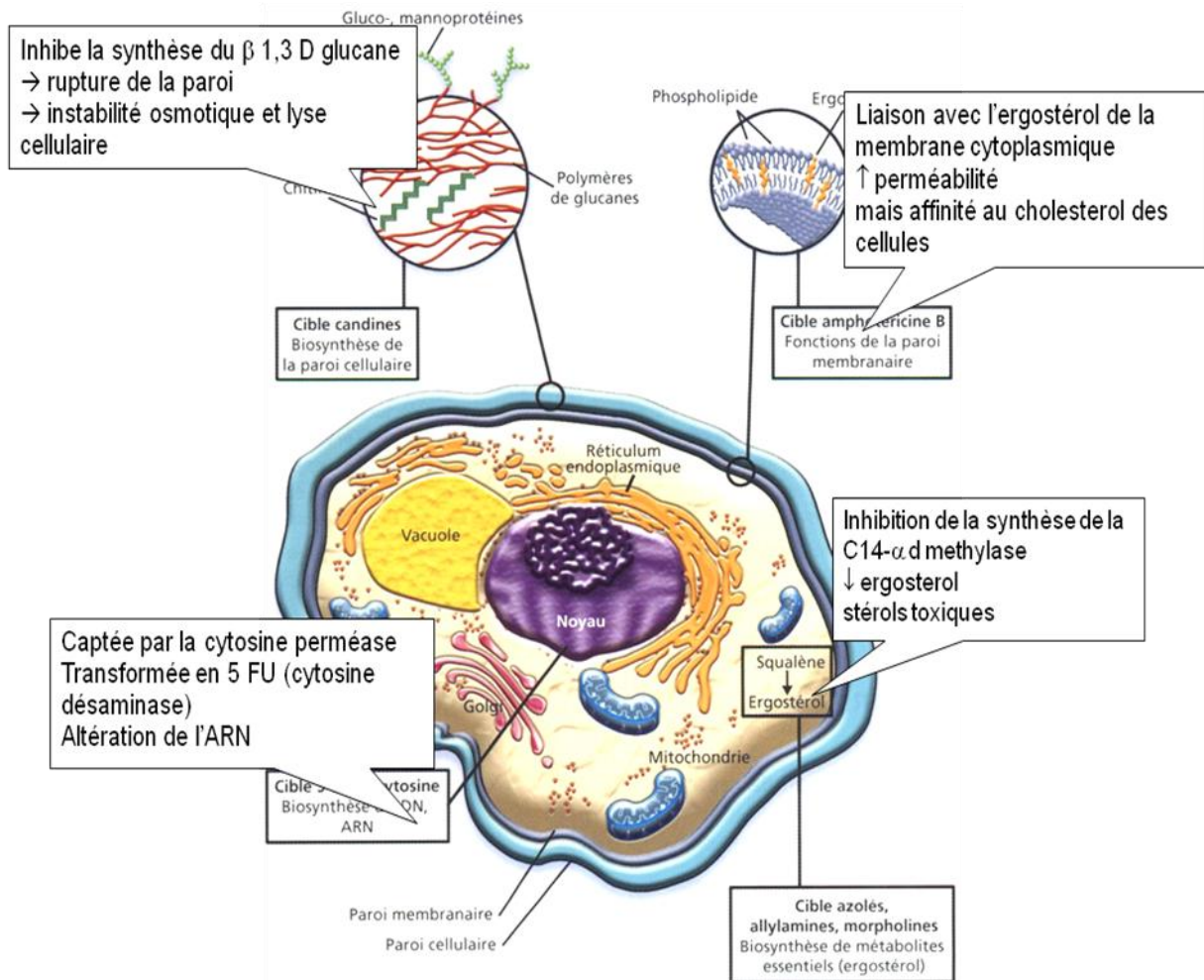


Figure 1 : Mécanismes d'action des nouveaux antifongiques [12].

Antimétabolites : Après pénétration dans les cellules fongiques, la 5-fluorocytosine (5-FC) est transformée en 5 fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase qui va s'incorporer à l'ARN fongique inhibant la synthèse protéique et après transformation en 5-fluorodeoxyuridine (5-FdU), inhibera la

thymidylate synthase, enzyme clé de la biosynthèse de l'ADN fongique. La flucytosine est fongistatique aux doses thérapeutiques ^[13].

Mécanismes de résistance : Les mécanismes de résistance acquise à la 5-FC impliquent soit des mutations au niveau des trois enzymes clés : réduction de l'entrée de la substance dans la cellule (**cytosine perméase**), ralentissement de la conversion de la 5-FC en 5-FU (**cytosine désaminase**) ou 5-FdU, soit sont liés à la perte de contrôle de la régulation de la biosynthèse des pyrimidines par effet feed-back, entraînant une augmentation de leur production. A part chez *Candida krusei*, la résistance primaire de la 5-FC chez les levures semble être considérablement moins fréquente (2-8 %). Chez la plupart des champignons filamenteux (dont *Aspergillus*) par contre, la 5-FC est inactive. Par ailleurs, la résistance acquise est nettement plus fréquente (> 30%), surtout en cas d'utilisation en monothérapie. Elle concerne essentiellement les espèces *C.albicans*, *C. glabatra*, *C. krusei* et *C. guilliermondii* ^[14, 15, 16].

Polyènes : Les polyènes, en se fixant sur l'ergostérol de la membrane fongique, forment des pores transmembranaires provoquant la fuite des cations intracellulaires (Na⁺, K⁺) et la mort des cellules fongiques. D'autres mécanismes complémentaires ont également été évoqués pour expliquer la lyse cellulaire comme la genèse d'un stress oxydant par auto-oxydation. Le spectre d'activité de l'Am B inclut les champignons levuriformes (*Candida* sp, *Cryptococcus neoformans*), les filamenteux (*Aspergillus* sp, mucorales) et les dimorphiques (*Histoplasma* sp).

Mécanismes de résistance : La résistance intrinsèque à l'Am B est rare, elle concerna principalement *Candida lusitaniae* et *Aspergillus terreus* ^[17]. Cette

résistance est due à des altérations au niveau de la biosynthèse de l'ergostérol empêchant la liaison ergostérol /Am B. Ces altérations touchent les enzymes delta-5,6-stérol désaturase ou delta-7,8-isomérase [14, 18, 19].

Azolés : Les azolés antifongiques sont des triazolés fongostatiques qui inhibent l'enzyme fongique C14 déméthylase, dépendante du cytochrome P450 nécessaire à la conversion du lanostérol en ergostérol, principal stérol de la membrane cellulaire du champignon. Le fluconazole présente un spectre d'activité préférentiel pour *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. En revanche, il est inactif sur *Candida krusei* (résistance primaire) et *Aspergillus* sp. L'itraconazole est actif sur les espèces d'*Aspergillus*. Le voriconazole présente un spectre d'action large vis-à-vis des espèces d'*Aspergillus* et de *Candida* ainsi que des pathogènes émergents tels que le *Fusarium* sp. Un problème récent avec cette molécule est l'émergence d'espèces non *aspergillus* telles que *mucor* [20, 21].

Mécanismes de résistance : La résistance acquise, documentée parmi les espèces de *Candida* les plus fréquentes (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.dublinsiensis*), a été le plus souvent observée chez des patients atteints de sida et traités pour des épisodes récidivants de candidose orale ou œsophagienne. Les mécanismes de résistance aux azolés sont multiples et parfois combinés dans un même isolat clinique : altération du transport de l'azolé à l'intérieur (influx) ou à l'extérieur de la cellule (efflux) ; changement d'affinité de la cible ou surexpression du gène de résistance; altération dans la composition des stérols [16, 22, 23, 24].

Echinocandines : La caspofungine est la première molécule de cette nouvelle classe d'antifongiques dont la cible pharmacologique est la paroi fongique. Les échinocandines inhibent spécifiquement les glucanes de la paroi fongique par

une inhibition non compétitive de l'enzyme β -(1,3)- glucane synthase. Le blocage de cet enzyme entraîne l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire (effet fongistatique) puis sa destruction (effet fongicide). Le β -(1,3)- glucane est le composant principal de la paroi des *Candida*, ce qui explique l'activité fongicide rapide de la caspofungine contre la plupart des souches de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole. L'activité de la caspofungine vis-à-vis de ces levures commence à évoluer et des résistances à *Candida glabrata* ont été récemment décrites. D'autres molécules de cette famille comme la micafungine et l'anidulafungine actuellement en développement, paraissent également prometteuses [17, 25].

Mécanismes de résistance : Aucun isolat clinique n'a démontré l'acquisition d'une résistance aux échinocandines jusqu'ici [26].

II. Stratégies thérapeutiques dans les services à risque

Trois stratégies existent classiquement dans la prise en charge des infections fongiques invasives : la prophylaxie, le traitement empirique, et le traitement de l'infection déclarée, auxquelles s'ajoutent une quatrième, avancée par toutes les équipes, mais jusqu'à présent non définie : la stratégie préemptive [27].

Candidoses invasives : Tout diagnostic de candidose systémique impose de débiter en urgence un traitement. En première intention, jusqu'à identification de l'espèce, les dernières recommandations favorisent l'utilisation de l'AmB désoxycholate en l'absence d'insuffisance rénale, ou le fluconazole injectable (12mg/kg/j), sauf chez le neutropénique ou le patient préalablement traité par fluconazole [28]. Le choix de ces deux molécules se justifie par leur faible coût et un large spectre d'activité sur les *Candida* pour l'AmB, et par une bonne tolérance associée à une grande facilité d'utilisation pour le fluconazole. La caspofungine, qui bénéficie d'un meilleur profil de tolérance que l'AmB, et

d'une efficacité équivalente tend à la remplacer. Les formes lipidiques d'AmB sont également moins toxiques et aussi efficaces que l'AmB lorsqu'elles sont utilisées à des posologies correctes.

Après identification de l'espèce de *Candida*, le fluconazole est actuellement le traitement de première intention si l'espèce y est sensible et si le patient n'est pas neutropénique. Pour les espèces résistantes ou de sensibilité intermédiaire au fluconazole, un autre antifongique doit être utilisé. Il peut s'agir de l'AmB, sauf si le patient est insuffisant rénal ou neutropénique et déjà traité par d'autres médicaments néphrotoxiques ^[29]. Dans ces cas, les formes lipidiques d'AmB ou la caspofungine sont préconisées ^[30].

Le voriconazole a l'AMM dans les candidoses réfractaires au fluconazole, et présente l'avantage d'être utilisable par voie orale. Il est efficace vis-à-vis de certains isolats résistants au fluconazole, notamment *C. krusei* ^[31]. Toutefois, l'extrapolation aux autres espèces de *Candida* résistantes ou de sensibilité intermédiaire au fluconazole reste controversée. Cela explique certaines réserves quant à son utilisation systématique pour les levures résistantes au fluconazole. Actuellement, dans ce contexte, le relais oral par voriconazole n'est proposé que lorsque l'infection est contrôlée ^[29].

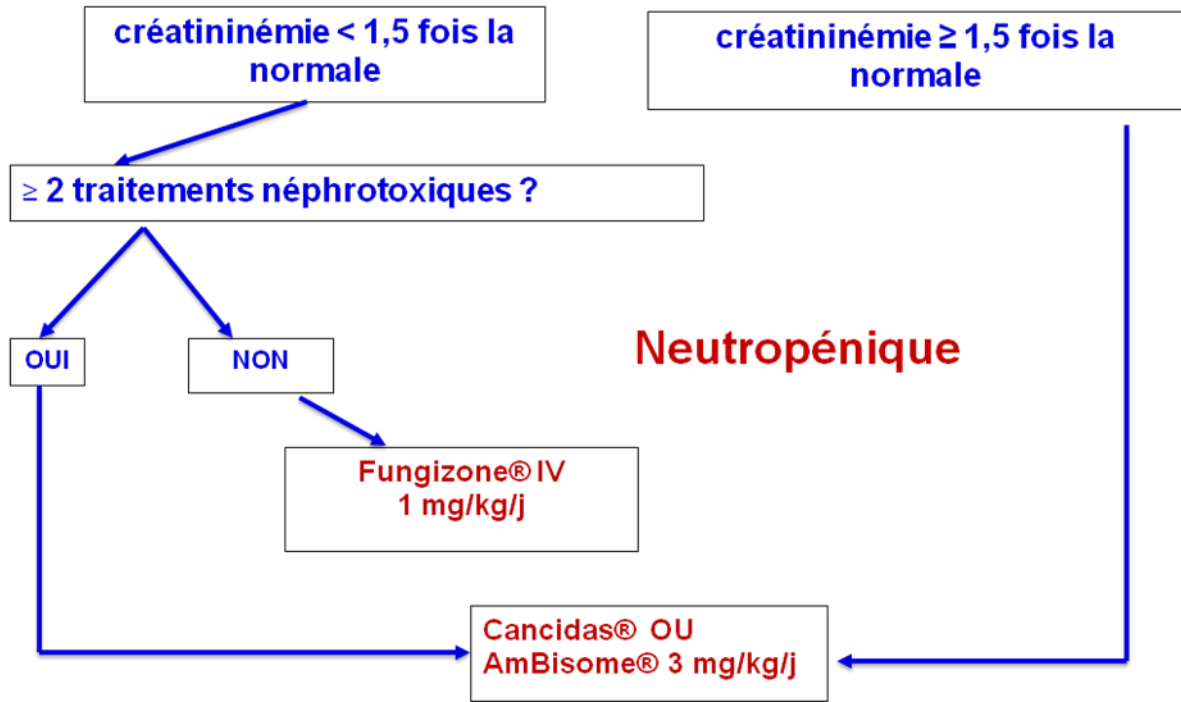


Figure 2 : Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce chez le patient neutropénique ^[29]

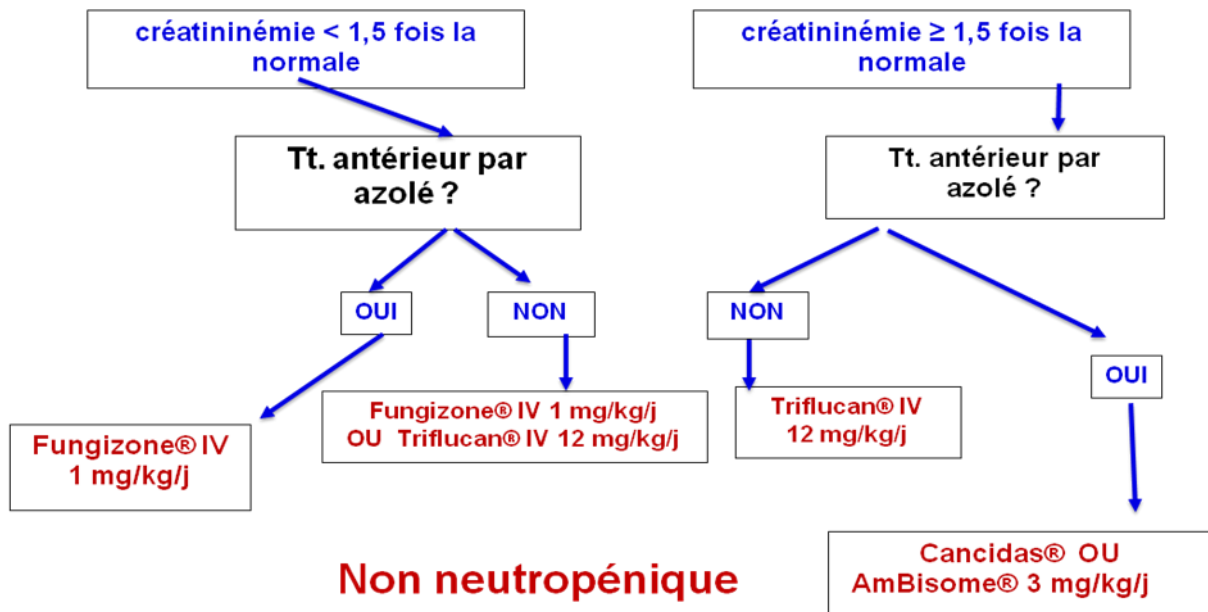


Figure 3 : Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce chez le patient non neutropénique ^[29]

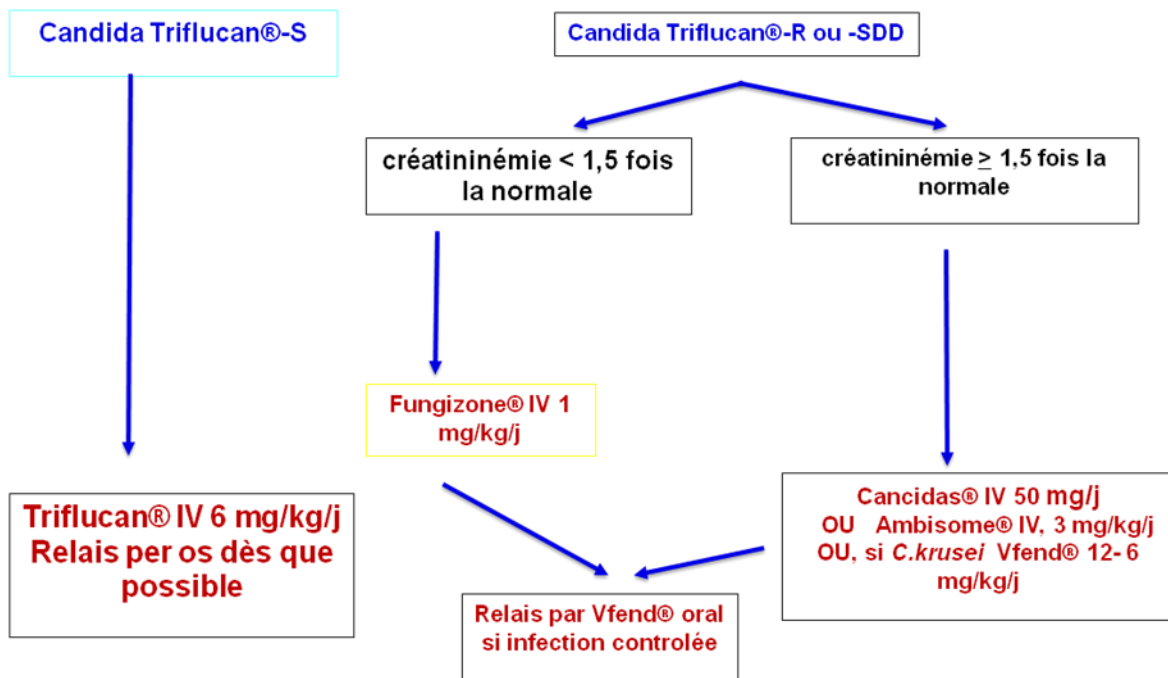


Figure 4 : Traitement des candidoses invasives: après identification de l'espèce de *Candida* sp chez le patient non neutropénique ^[29]

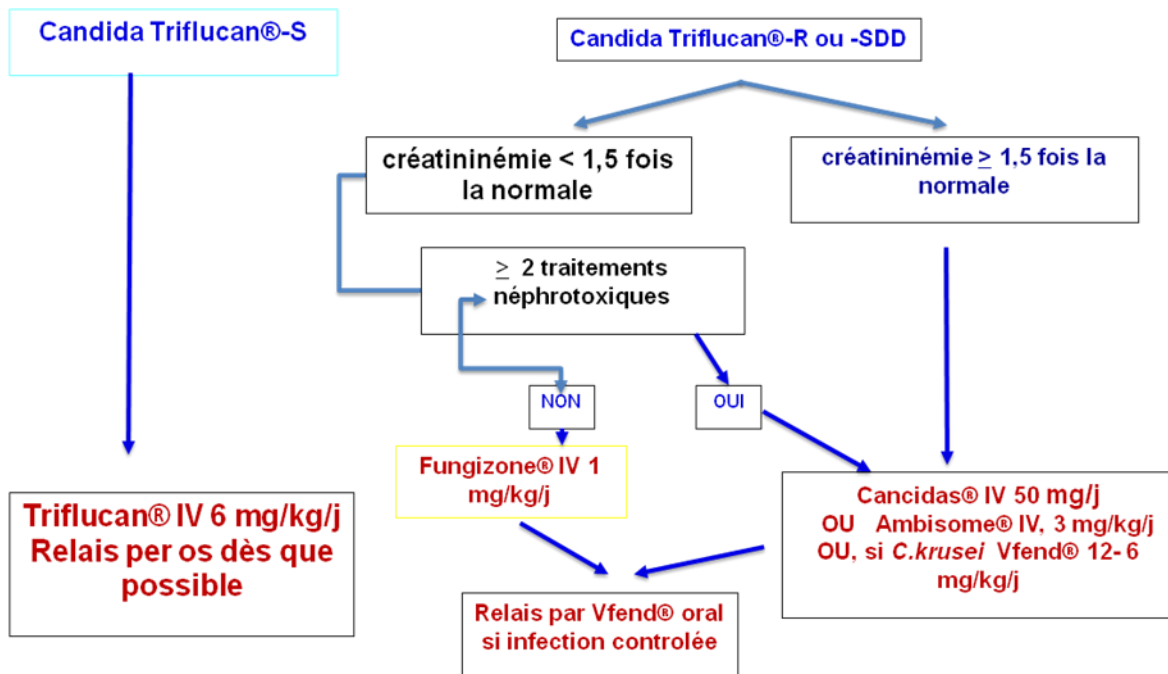


Figure 5 : Traitement des candidoses invasives: après identification de l'espèce de *Candida* sp chez le patient neutropénique ^[29]

Aspergilloses invasives : Dans le cas du traitement des aspergilloses invasives, la Société française d'hématologie clinique a proposé un arbre décisionnel. Il consiste en un traitement de première intention soit par voriconazole IV à raison de 6 mg/kg/12 h à J1 puis 4 mg/kg/12 h ou *per os* (si > 40 kg : 400 mg/12 h à J1 puis 200 mg/12 h et si < 40 kg : 200 mg/12 h à J1 puis 100 mg/12 h) soit par polyène IV sous formes lipidiques ou non. Après 7 à 14 jours de traitement, un bilan est effectué. En cas d'amélioration sous voriconazole, il convient de le poursuivre par voie orale. La durée du traitement est alors à discuter en fonction de la situation de sortie d'aplasie et des séquences thérapeutiques à venir. En cas d'amélioration sous polyènes, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 21 jours puis d'effectuer un relais *per os* par voriconazole en cas d'allogreffe ou de polymédication importante ou d'itraconazole dans les autres situations ^[31].

En raison de la gravité extrême de l'aspergillose invasive et de la faible efficacité des traitements actuels, il est évident que le risque aspergillaire doit être évalué et géré en amont de cette complication. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et la Société française d'hygiène hospitalière ont organisé une conférence de consensus sur la prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés.

Le consensus a ainsi défini qu'en hématologie, tout type d'affection comportant une neutropénie sévère et/ou prolongée et exposant à un déficit immunitaire induit un risque potentiel mortel d'aspergillose invasive. Est qualifiée de situation à très haut risque tout type d'affection traitée par allogreffe de cellules souches. Les autres risques d'importance inégale sont les leucémies aiguës myéloblastiques en traitement de première ligne ou en rechute, les aplasies médullaires sévères, rechutes d'hémopathies et lymphomes traités par

chimiothérapie et corticothérapie à posologie forte, les déficits immunitaires combinés sévères.

Traitement documenté de l'aspergillose invasive de l'immunodéprimé

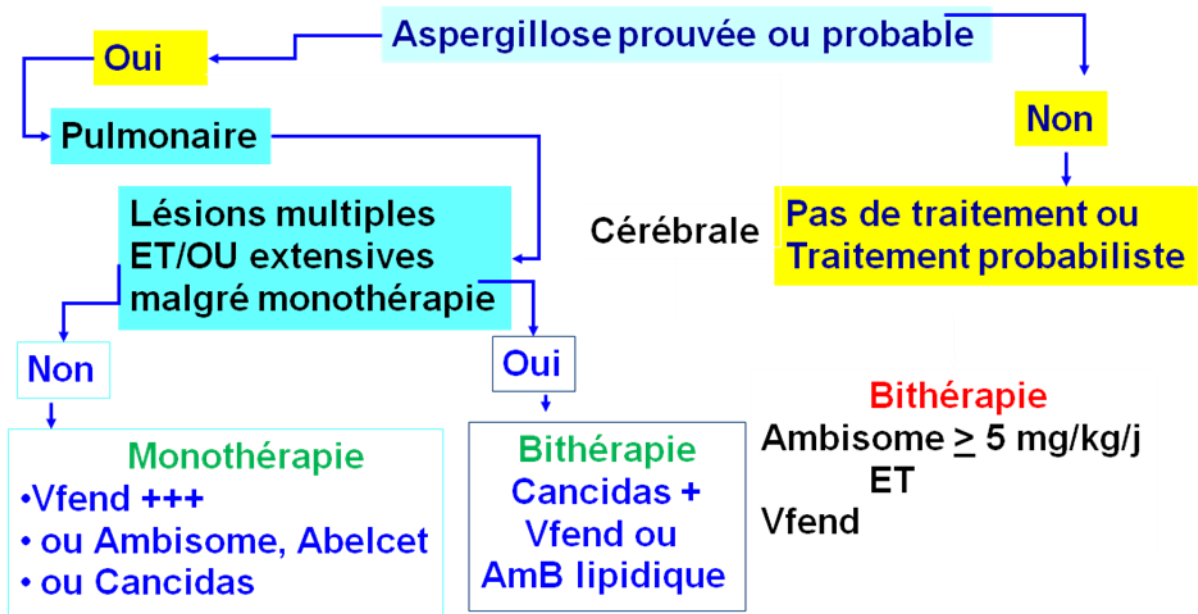


Figure 6 : Traitement des aspergilloses invasives^[29]

Stratégies thérapeutiques en fonction du type d'infection ^[6, 29]

1. Hémocultures positives : Le traitement curatif est impératif chez tous les patients avec au moins 1 Hémoculture positive. **Les modalités thérapeutiques sont celles exposées sur les arbres décisionnels. Retrait** de tous les KT vasculaires, si possible. **Durée de traitement** > 2 semaines après la dernière hémoculture positive et résolution des signes cliniques. **Si échec** après une semaine de traitement par AmB ou Fluconazole: Remplacement par des formulations lipidiques de l'AmB, la caspofungine ou le voriconazole. Il faut noter l'utilisation possible d'associations sur avis impératif d'experts. Par

ailleurs il faut absolument un **Examen ophtalmologique** (endophtalmie = traitement prolongé) avec une **surveillance** de tous les patients > 3 mois.

2. Candidurie : Les indications sont limitées aux situations suivantes:

- Candidémie associée

- **Pyélonéphrite** chez un sujet diabétique avec insuffisance rénale, nécrose papillaire, uropathie obstructive avec un bilan lésionnel radiologique confirmant la suppuration locale. Un drainage chirurgical impératif doit être associé

- Candidurie asymptomatique chez un patient à risque

Les Modalités thérapeutiques = celles exposées, mais pas de diminution des doses en cas d'insuffisance rénale et pas d'utilisation des formulations lipidiques. La **durée de traitement:** 2 à 6 semaines en cas de pyélonéphrite et avis d'experts pour les autres indications. **Drainage chirurgical des suppurations**

3. Isolement de *Candida* sp. au niveau de l'arbre respiratoire inférieur

- Seuls les patients avec des hémocultures positives seront donc traités =

- Patients avec Candidémie et localisation pulmonaire
- Modalités thérapeutiques = Candidémie

- **Dans les autres cas, l'isolement est le témoin d'une simple colonisation** donc l'abstention thérapeutique est de rigueur. Un éventuel traitement probabiliste peut être discuté.

4. Isolement de *Candida* sp. au niveau du LCR : C'est une indication thérapeutique impérative

- **Traitement de référence =**
 - AmB (1mg/kg/j) + flucytosine (Ancotil®) (25mg/kg/6h)
 - Sensibilité à la flucytosine à déterminer +++
 - Durée minimale de Traitement = 4 semaines
- **Place du fluconazole, des formulations lipidiques d'AmB, du voriconazole (+) et de la caspofungine (-): Avis d'experts +++**
- **Administration intra ventriculaire (Shunt, réservoir d'Omayya) non recommandée**

5. Arthrites, ostéites, médiastinites à *Candida* sp.

- **Prise en compte des isolats dans des prélèvements adéquats:**
Per-opératoire, ponction
- **Débridement et/ou drainage chirurgical +++**
- **Traitement = AmB (1mg/kg/j) pendant 2à 3 semaines puis fluconazole**
- **Durée totale de Traitement:**
 - 6 semaines en absence d'atteinte osseuse
 - 6 à 12 mois en cas de lésion osseuse
- **Avis d'experts si *Candida* sp. Résistant au fluconazole**

6. Endocardites à *Candida* sp.

- **Prise en charge médico-chirurgicale** : Remplacement valvulaire précoce
- **Traitement = AmB (1mg/kg/j)**
 - Intérêt potentiel des formulations lipidiques
- **Durée de traitement**
 - > 6 semaines post-opératoires
 - Prophylaxie de 2 ans pour certains (fluconazole, voriconazole):
Avis d'experts

III. Quelle chimioprophylaxie dans les services à risque ?

Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. En hématologie, l'incidence élevée et la mortalité importante (50 à 90 %) des infections fongiques justifient le développement de stratégies préventives complexes : isolement protégé, mesures environnementales, soins de bouches, alimentation contrôlée [32].

III.1 La chimioprophylaxie primaire

L'Am B par voie respiratoire ou par voie veineuse (quelle que soit la formulation) ne réduit pas l'incidence des infections invasives, le fluconazole est le seul médicament dont l'efficacité prophylactique est montrée sur la candidose à la dose de 400 mg/jour. Son utilisation n'est établie que dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cependant, en raison du risque de sélection de souches résistantes et de l'absence de couverture des *Aspergillus*, 50 % des équipes européennes lui préfèrent l'utilisation des

polyènes oraux. L'itraconazole peut aussi être prescrit dans l'allogreffe de CSH. Cependant, sa difficulté d'utilisation justifie la restriction de sa prescription à certaines situations à risque : corticothérapie prolongée post-allogreffe de CSH. Peu de données sont actuellement disponibles pour l'intérêt du voriconazole en prophylaxie primaire. La place du posaconazole dans les schémas prophylactiques est maintenant reconnue par une AMM pour la prophylaxie des infections fongiques invasives chez des patients à haut risque [33,34]. Cependant, l'impact de l'utilisation prolongée des triazolés à large spectre sur l'écologie fongique est peu évalué. Des cas graves de zygomycoses secondaires à un traitement empirique ou prophylactique par le voriconazole ont été récemment décrits [35,36], et doivent inciter à intensifier la recherche sur les bénéfices à long terme de la chimioprophylaxie primaire systématique.

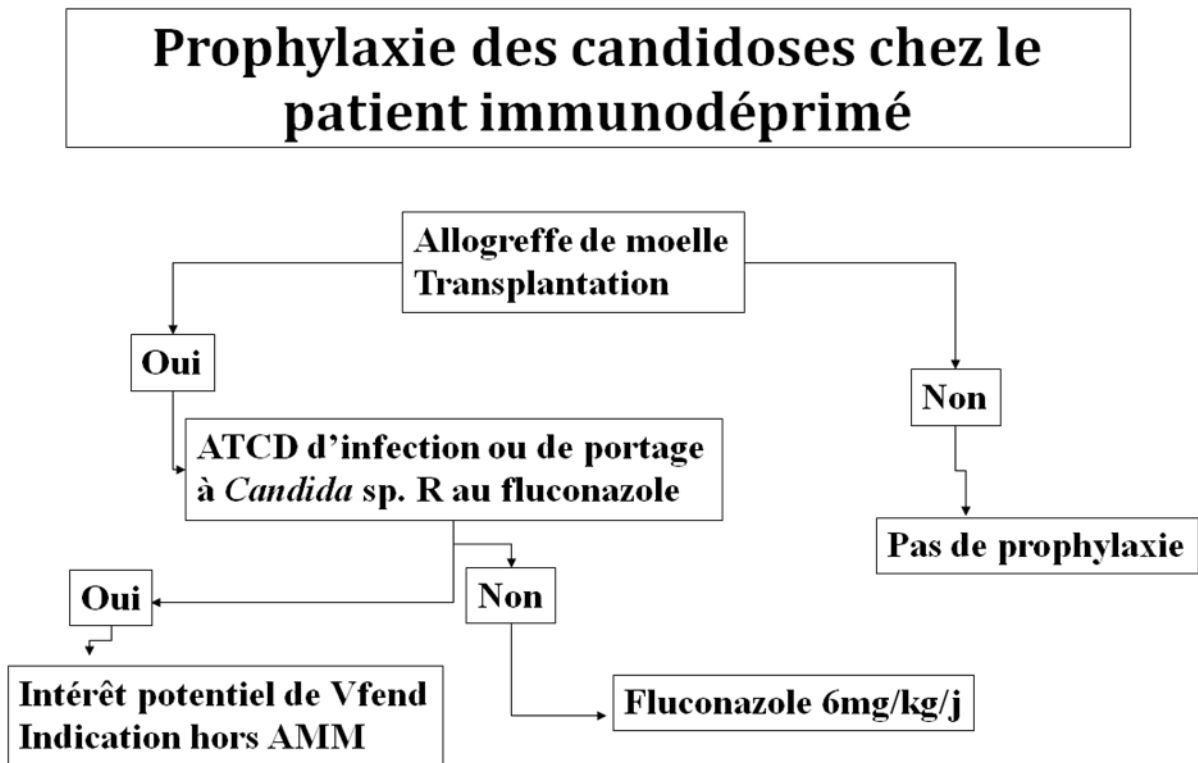


Figure 7 : Attitudes prophylactiques [29]

III.2 La chimioprophylaxie secondaire

Elle doit être systématique, utiliser une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté et couvrir la période d'immunodépression.

IV. Critères de choix thérapeutiques

IV.1 Indications

L'indication phare de la flucytosine est le traitement de la cryptococcose en association à l'AmB. La flucytosine n'a pas d'effet sur les filamenteux.

L'AmB injectable est utilisé pour traiter l'ensemble des infections fongiques systémiques (candidoses, aspergilloses). Elle est indiquée dans le traitement d'attaque des aspergilloses pulmonaires invasives ou disséminées, des candidoses systémiques, le traitement empirique de fièvre chez le granulopénique, et le traitement de la cryptococcose neuro-méningée. Les formulations lipidiques d'AmB sont généralement utilisées en cas d'insuffisance rénale, ou d'intolérance à l'AmB conventionnelle, surtout lors d'aspergillose ou de candidose disséminée.

Le fluconazole formes orale et injectable, représente une amélioration importante par rapport à la stratégie de prise en charge usuelle des candidoses systémiques.

L'itraconazole est indiqué dans le traitement des mycoses systémiques (aspergillose, chromomycose, histoplasmoses, sporotrichose et autres mycoses rares à germes sensibles).

Le voriconazole représente une avancée majeure en termes de survie dans les aspergilloses invasives et de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

La caspofungine est une autre alternative en termes de tolérance par rapport aux dérivés lipidiques de l'Am B dans le traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles à haut risque d'insuffisance rénale. La caspofungine est un apport important dans la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte non neutropénique, notamment chez les patients prétraités par un azolé ou colonisés par une espèce de moindre sensibilité au fluconazole [31].

IV.2 Vocabulaire dans la littérature

Définitions d'une candidose invasive :

- * **Fongémie:** ≥ 1 hémoculture positive
- * **Candidose invasive:** Culture et/ou histologie positive dans un site stérile (urine, LBA, expectoration exclus)
- * **Candidose disséminée:** présence d'un champignon dans au moins deux organes ou sites stériles non contigus.

Classification des infections fongiques invasives « IFI »

* **IFI «Prouvée» :** Présence de levures ou de filaments à l'examen histocytologique d'une biopsie ou aspiration à l'aiguille à l'exception des prélèvements muqueux **OU** culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile (Fongémie) et anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection

* **IFI «Probable» et IFI «Possible» fonction de 3 critères :**

- Facteurs liés au patient
- Arguments mycologiques directs ou indirects
- Signes cliniques «majeurs» (hautement évocateurs) ou «mineurs» (peu spécifiques)

Infection probable = Présence d'au moins 1 critère lié à l'hôte **ET** 1 critère microbiologique **ET** 1 critère clinique majeur (ou 2 mineurs)

Infection possible = Présence d'au moins 1 critère lié à l'hôte **ET** 1 critère microbiologique **OU** 1 critère clinique majeur (ou 2 mineurs)

*** Critères liés à l'hôte :**

* Neutropénie (< 500 PNN/mm³, > 10 j).

* Fièvre > 96h malgré une ATB à large spectre appropriée chez un patient à risque élevé.

* Température >38°C ET 1 élément suivant :

- Neutropénie > 10 j dans les 60 j précédents.

- Agents immunosuppresseurs dans les 30 j précédents.

- Mycose invasive prouvée ou probable lors d'une neutropénie antérieure.

- SIDA symptomatique.

- GVH (>= grade 2) ou GVH chronique extensive.

- Corticothérapie > 3 semaines dans les 60 j précédents.

*** Critères microbiologiques :**

Examen direct et Cultures positives.

Antigène mannane (candidose) ou galactomannane (Aspergillose) positif dans le sérum > 2 prélèvements.

*** Critères cliniques**

Doivent être en rapport avec le site du prélèvement positif et l'épisode en cours

* Lésions nodulaires sans autre explication

* Chorioretinite ou endophtalmie

* Candidose hépatosplénique

Types de traitements : Traitement selon le niveau de documentation

* **Traitement curatif**: des IFI «prouvées»

* **Traitement préemptif**: des IFI «probables» ou «possibles»

* **Traitement empirique**: en l'absence de documentation mycologique

* **Traitement prophylactique**: en l'absence d'infection chez des patients à haut risque d'IFI ^[37].

IV.3 Optimisation thérapeutique

IV.3.1 Posologies et plan de prise

Les posologies et plans de prise sont décrits dans le **tableau 4**.

Amphotéricine B : L'AmB n'étant pratiquement pas absorbé par voie orale, seules les formes injectables ont une action systémique ^[69]. Les posologies classiquement utilisées varient de 0,5 à 1 mg/kg/j à 2 mg/kg/2 j pour une dose maximale cumulable de 2 g/cure.

Les formulations lipidiques, mieux tolérées, sont d'utilisation plus facile. Elles ont une meilleure biodisponibilité que l'AmB désoxycholate, l'AmB lipidique (Am BL) reste en circulation plus longtemps que l'AmB, tandis que l'Am B liposomale (ABLC) a un captage tissulaire plus rapide ^[28]. Pour l'Am BL, la posologie usuelle est de 3 mg/kg/j perfusée par voie IV stricte de 30 à 60 minutes. Des posologies plus importantes (jusqu'à 10 mg/kg/j) ont parfois été utilisées avec succès ^[38], pour l'ABLC, les posologies recommandées sont de 5 mg/kg/j.

Fluconazole : L'absorption du fluconazole n'est pas modifiée par l'alimentation. La dose d'attaque de 400 à 800 mg par jour pendant 24 à 72 heures doit être relayée par une posologie d'entretien de 200 à 400 mg/j.

Itraconazole : Les posologies usuelles d'itraconazole varient de 200 à 800 mg/j. La prise concomitante de nourriture, de médicaments antiacides (hydroxyde

d'aluminium ou de magnésium) peut retarder son absorption, deux formulations d'itraconazole sont actuellement disponibles, une solution buvable titrée à 40 mg/ml utilisant l'hydroxy-propyl-bêta-cyclodextrine et des capsules. La galénique différente de ces deux formes induit une absorption différente, indépendante des repas pour la solution buvable contrairement aux capsules. Le schéma d'administration optimal des capsules est 200 mg deux fois par jour au moment des repas. L'absorption de l'itraconazole est complexe car elle est dépendante au niveau gastrique non seulement du pH mais aussi de la présence ou non d'un bol alimentaire. Ainsi, l'utilisation d'antiacides diminue significativement la biodisponibilité de l'itraconazole, alors que l'ingestion concomitante d'une boisson acide annule transitoirement cet effet. Ce type de boisson présente un réel intérêt chez des patients hypochlorhydriques (patients infectés par le VIH ou mucoviscidosiques) ou sous traitement antiacide. La forme injectable permet logiquement d'obtenir des concentrations efficaces plus rapidement ^[31].

Voriconazole : Il est conseillé d'éviter l'administration de voriconazole pendant le repas. Les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas. L'état d'équilibre étant obtenu en 6 à 7 jours de traitement, une dose d'attaque sur 24 heures est nécessaire quelle que soit la forme galénique utilisée afin d'obtenir rapidement des concentrations efficaces. Ainsi, chez des patients de poids supérieur à 40 kg, la dose de charge est de 400 mg × 2 puis 200 mg toutes les 12 heures, tandis que les doses sont moitié moindres chez des patients de poids inférieur à 40 kg.

Caspofungine : L'administration quotidienne de 50 mg de caspofungine après une dose d'attaque initiale de 70 mg maintient les concentrations résiduelles

moyennes supérieures à 1,0 mg/ml, la concentration cible choisie sur la base des études précliniques [39].

Tableau 2 : Mode d'administration des antifongiques [39].

	Dose de charge	Dose d'entretien	Durée de perfusion	Relais per os
AmBD	Non	0,5 à 1 mg/kg/j	2 à 6 h	Non
ABL	Non	5 mg/kg/j	2 h	2 h
AmBL	Non	3-5 mg/kg/j	2 h	Non
Fluconazole	800 mg à j1	400-800 mg/j	1 h	Oui
Itraconazole	200 mg x2 /jour pendant 2 j	200 mg/j	1 h	Oui
Voriconazole	6 mg/j x 2 à j1	4mg/kg x2/ j	1-2 h	Oui
Flucytosine	Non	100-200mg/kg/j	45 min	Non
Caspofungine	70 mg à j1	50 mg/j	1h	Non

V.3.2 Optimisation posologique

Insuffisance hépatique : Quelle que soit sa forme galénique, l'AmB n'est pas métabolisée par le foie. Aucune précaution particulière n'est donc à prendre pour traiter les patients insuffisants hépatiques. Peu métabolisé, le fluconazole est éliminé sous forme active principalement dans les urines et sa posologie ne doit pas être modifiée chez les patients insuffisants hépatiques. En revanche, les autres antifongiques azolés sont fortement métabolisés au niveau hépatique. Le principal métabolite actif de l'itraconazole, l'hydroxyitraconazole, possède une

demi-vie apparente d'élimination plasmatique de l'ordre de 14 heures (versus 24 ± 9 heures pour sa substance mère). Cette demi-vie est allongée en cas de cirrhose. Un suivi thérapeutique est recommandé en cas d'insuffisance hépatique en considérant la somme de l'itraconazole et de son métabolite actif. Le voriconazole possède quant à lui un puissant métabolisme hépatique notamment par des réactions d'oxydation. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une lésion hépatique aiguë mais une surveillance continue des tests de la fonction hépatique est recommandée. Chez les patients atteints de cirrhose légère à modérée (Child- Pugh A et B) il est recommandé de diminuer de moitié les doses d'entretien. Enfin, par manque d'étude chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère, il convient de ne l'utiliser que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus.

Les voies cataboliques de la caspofungine sont encore mal connues. L'élimination biliaire et rénale de la caspofungine sous forme inchangée est négligeable. En cas d'insuffisance hépatique modérée, des ajustements posologiques sont proposés (dose d'attaque initiale de 70 mg, puis dose de 35 mg en entretien). On ne dispose d'aucune expérience clinique dans l'insuffisance hépatique grave ^[31].

Insuffisance rénale : La flucytosine est principalement éliminée par le rein. Sa demi-vie apparente d'élimination est de 3 à 4 heures chez des patients ayant une fonction rénale normale, mais peut être allongée jusqu'à 85 heures chez des patients insuffisants rénaux sévères. En cas d'insuffisance rénale, une augmentation de la C_{max} a été observée jusqu'à 120 mg/L en dépit d'une diminution de la posologie. La posologie de flucytosine doit être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine : dose de 25 à 50 mg/kg toutes les 6 heures pour une clairance supérieure ou égale à 40 ml/min, toutes les 12

heures pour une clairance comprise entre 20 et 40 ml/min, toutes les 24 heures pour une clairance comprise entre 10 et 20 ml/min. Dans le cas d'une clairance inférieure à 10 ml/min, la dose est ré administrée en fonction du dosage plasmatique. La flucytosine est dialysable, sa dose doit être renouvelée après chaque séance de dialyse.

La néphrotoxicité est le problème majeur de l'utilisation de l'AmB, l'insuffisance rénale est fréquente chez 30 à 40 % des patients, avec réduction précoce et constante de la filtration glomérulaire, réversible à l'arrêt du traitement. L'activité néphrotoxique est dose-dépendante et pourrait être due à une vasoconstriction rénale consécutive à une réduction de l'activité de la NO synthase endothéliale sous l'effet de l'accumulation rénale de l'AmB. Elle peut imposer une suspension temporaire de quelques jours pour obtenir une amélioration et une reprise du traitement aux doses antérieures. La prise de diurétiques ou une insuffisance rénale préexistante augmentent le risque de néphrotoxicité tandis que l'apport sodé le réduit.

Le fluconazole est éliminé principalement par voie urinaire sous forme inchangée et présente une pharmacocinétique linéaire. Chez l'insuffisant rénal, une dose initiale de 100 à 400 mg de fluconazole est instaurée puis la posologie est adaptée selon la clairance de la créatinine. Pour une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min, la dose administrée est la dose usuelle tandis que pour une clairance comprise entre 10 et 50 ml/min, la dose administrée sera de moitié ou l'intervalle de ré administration sera augmenté à 48 heures. En cas de patients dialysés, le fluconazole sera administré après chaque séance de dialyse.

L'itraconazole n'est pas extrait par hémodialyse mais des variations importantes de biodisponibilité ayant été observées chez de tels patients, un suivi thérapeutique est recommandé ^[31].

La pharmacocinétique du voriconazole n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, par conséquent aucune adaptation posologique n'est préconisée y compris pendant des séances de dialyse.

Aucune modification de dose de caspofungine n'est préconisée lors d'insuffisance rénale et ce, quel que soit son degré.

Enfant : Chez l'enfant de 2 à 12 ans, quelle que soit la voie d'administration, le voriconazole est administré à raison de 6 mg/kg toutes les 12 heures en dose de charge puis de 4 mg/kg toutes les 12 heures en dose d'entretien. Dès que l'enfant peut avaler les comprimés, il est préférable d'administrer des comprimés entiers.

Pour la caspofungine, une dose quotidienne de 50 mg/m² fournit une exposition comparable à celle de l'adulte traité à raison de 50 mg par jour. Les autres antifongiques n'ont pas fait l'objet de description précise de leur posologie chez l'enfant.

IV.3.3 Modalités d'administration :

Les apports sodés lors de l'administration de la flucytosine (2 g/flacon) devront être pris en compte chez les patients à risque, Les comprimés de flucytosine doivent être conservés à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité. Pour les solutions de perfusions, les conditions de conservation de la flucytosine sont comprises entre 18 et 25 °C. En dessous de 18 °C, une précipitation peut apparaître qui peut être dissoute en réchauffant à moins de 80°C pendant 30 minutes. Au-dessus de 25 °C, une Formation de 5-FU peut apparaître.

L'AmB désoxycholate est administrée en perfusion lente de 2 à 6 heures après reconstitution et dilution uniquement dans du glucosé, une fièvre et des frissons sont décrits pendant la perfusion dans plus de 50 % des cas, justifiant une

prémédication systématique. L'Am B est donc associée à l'aspirine ; l'hydrocortisone et la polaramine pour améliorer sa tolérance à l'injection [39]. Le méfopam serait également efficace pour contrôler les frissons. Il est généralement utilisé une dose test de 1 mg d'Am B administrée en 20 minutes sous surveillance avant de commencer la 1^{ère} perfusion pour diminuer le risque d'anaphylaxie. Les signes d'intolérance et la néphrotoxicité de l'AmB pourraient être réduits de manière significative en prolongeant la perfusion sur 24 heures sans compromettre l'efficacité. L'efficacité antifongique liée à ce mode d'administration n'apparaît pas modifiée chez le patient neutropénique en hématologie [40] ou le transplanté pulmonaire [41].

Concernant le fluconazole, il peut être administré en perfusion intraveineuse à la vitesse maximale de 10 ml/min avec du glucosé à 20 %, une solution de Ringer, de Hartmann, du chlorure de potassium ou encore du bicarbonate de sodium. Les apports en sodium de l'itraconazole devront être pris en compte chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique. La suspension buvable doit être utilisée dans les 14 jours qui suivent sa reconstitution et présente un goût peu agréable. Les différentes formes doivent être conservées à une température qui n'excède pas 30 °C.

La forme IV de voriconazole ne doit pas être injectée en bolus mais reconstituée et diluée avant perfusion. La vitesse maximale d'injection est de 3 mg/kg/h pendant 1 à 2 heures. Il ne faut pas mélanger la solution de voriconazole avec tout autre médicament ou nutrition parentérale. La solution reconstituée doit être conservée entre 2 et 8 °C pendant 24 heures au maximum. La reconstitution se fait à l'aide de 19 ml d'eau pour préparations injectables fournissant une solution de voriconazole à 10 mg/ml. La solution concentrée reconstituée doit être diluée par du NaCl 0,9 ou 0,45 %, une solution mixte de sodium et de

lactate, du glucosé 5 % additionné ou non de chlorure de sodium 0,45 %, de chlorure de potassium 20 mEq ou de sérum physiologique.

Pour la caspofungine, la solution concentrée doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et être utilisée immédiatement. Le concentré pour perfusion peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsque le flacon est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C. La solution pour perfusion doit être diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de Ringer lactate. Le voriconazole peut être utilisé dans les 24 heures lorsqu'il est conservé à une température inférieure à 25 °C ou dans les 48 heures entre 2 et 8 °C [31].

IV.3.4 Modalités d'arrêt

Au vu des durées longues de traitement et de la pharmacocinétique des médicaments, les traitements peuvent être arrêtés immédiatement.

IV.3.5 Relais entre la voie Intraveineuse et la voie orale

Les traitements des infections fongiques invasives étant longs, il est recommandé de privilégier les formes orales dès que le traitement est débuté, quand des signes d'amélioration clinique objectifs sont observés. Les formes orales et intraveineuses de fluconazole et de voriconazole étant bioéquivalentes (respectivement 98 et 96 %), le passage de la voie IV à la voie orale se fait sans chevauchement au cours de la prise suivante.

V. Prévention des risques majeurs d'iatrogénèse

V.1 Contre-indications

Tous les antifongiques systémiques sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, pour éviter toute hypersensibilité croisée, l'utilisation d'un azolé est contre indiquée en cas d'hypersensibilité préalable à un autre. La grossesse et l'allaitement sont des

contre-indications relatives pour tous les antifongiques systémiques. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué.

L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication absolue pour l'AmB. La présence de lactose dans les gélules de fluconazole et de voriconazole contre-indique leur utilisation en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose, du galactose ou de déficit en lactases. Parallèlement, la présence de saccharose dans la suspension buvable de fluconazole et les gélules d'itraconazole contre-indique leur utilisation en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. L'association au pimozide du fait d'un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire est une contre-indication absolue au fluconazole ^[31] (**tableau 3**).

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses des antifongiques [66].

	Médicaments	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
Amphotéricine B (voie IV)	Sultopride	AD	Torsades de pointe du fait de l'hypokaliémie
	Autres hypokaliémiants, digitaliques, médicaments entraînant des torsades de pointes	PE	Bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, vincamine, amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol, diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide, (prévention de l'hypokaliémie, surveillance de l'espace QT). Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant)
	Zidovudine Aminositides, ciclosporine, tacrolimus	PE PenC	Risque majoré de toxicité hématologique Risque majoré de néphrotoxicité
Flucytosine	Zidovudine	PE	Risque majoré de toxicité hématologique
Antifongiques azolés	Cisapride, pimozide	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Fluconazole	Alfentanil, anticoagulants oraux, immunosuppresseurs, névirapine, phénytoïne, rifabutine, sulfamides hypoglycémiants, théophylline, triazolam	PE	Interaction au niveau des cytochromes P450 : augmentation des concentrations par diminution du métabolisme hépatique
	Rifampicine	PE	Induction enzymatique par la rifampicine. Diminution des concentrations des deux anti-infectieux
	Losartan	PenC	Diminution de son métabolisme et de son métabolite actif
Itraconazole	Bépridil, mizolastine, vardenafil	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointes
	Atorvastatine, simvastatine	CI	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendant) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme de l'hypercholestérolémiant
	Buspirone, lercanidipine, midazolam, tacrolimus, toltérodine, vinca-alcaloïdes cytotoxiques	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anxiolytique par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation, diminution du métabolisme de la dihydropyridine (oedèmes), du sédatif, du tacrolimus avec majoration de sa toxicité, risque de surdosage de la toltérodine, majoration de la neurotoxicité des antimitotiques.
Voriconazole	Ebastine, luméfántrine, quinidine	AD	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
	Rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, primidone,	CI	Diminution de concentrations plasmatiques de voriconazole
	Anticoagulants oraux, immunosuppresseurs, Rifabutine	PE PE	Interaction au niveau des cytochromes P450 : augmentation des concentrations par diminution du métabolisme hépatique Diminution de concentrations plasmatiques de voriconazole

V.2 Associations médicamenteuses à proscrire

L'association de médicaments diminuant la filtration glomérulaire, comme l'AmB, accroît la demi-vie d'élimination de la flucytosine, d'autre part, la toxicité hématologique de la flucytosine peut être augmentée avec les médicaments ayant une toxicité médullaire tels que la zidovudine.

Dans les cas d'associations nécessaires, la surveillance de l'hémogramme sera plus fréquente pendant toute la durée du traitement. Enfin, la flucytosine peut interférer dans le dosage enzymatique de la créatinine provoquant une élévation artificielle de ce paramètre. De nombreux médicaments sont déconseillés ou utilisés avec précaution avec l'Am B, compte tenu de ses effets indésirables et des risques d'interactions médicamenteuses. Le risque de troubles du rythme conduit à déconseiller l'association aux médicaments occasionnant des torsades de pointes comme la vincamine, le bépridil, l'érythromycine IV, la pentamidine, et le sultopride. Il est également nécessaire d'utiliser avec prudence les anti-arythmiques.

L'association de l'AmB aux digitaliques et médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, gluco- et minéralocorticoïdes) nécessite une surveillance de la kaliémie. La prescription de zidovudine majore le risque de toxicité médullaire. Les aminosides sont contre-indiqués suite à la majoration des risques de néphrotoxicité. Enfin un accroissement de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus est également rapporté ^[75].

L'AmB présente une forte fixation à la sérumalbumine (95 %) qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec tout médicament fortement lié à la sérumalbumine. L'administration concomitante d'antiacide ou de cimétidine n'influe pas sur la biodisponibilité du fluconazole,

il est également à l'origine de l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine, potentialisant ainsi sa néphro- et sa neurotoxicité. Le fluconazole inhibe également le métabolisme du midazolam et peut donc induire une durée et une profondeur accrue de la sédation. Le métabolisme d'autres médicaments tels que la phénytoïne, les AVK coumariniques, les sulfonurées hypoglycémiantes est également inhibé ^[43]. Enfin, la prise concomitante de rifampicine (inducteur enzymatique), diminue les concentrations plasmatiques de fluconazole ^[44].

Diverses interactions médicamenteuses peuvent être observées entre le voriconazole et des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes. C'est notamment le cas avec la warfarine, métabolisée par le cytochrome 2C9 dont la co-administration avec le voriconazole potentialise l'élévation de l'INR qui doit être régulièrement suivi afin d'adapter les posologies de l'anticoagulant ^[45]. Aucun effet cinétique n'a été rapporté lors de l'association du voriconazole à l'érythromycine ou à l'azithromycine ^[46], avec les antiH2 ni avec l'indinavir chez des volontaires sains ^[47].

Dans le cas de l'association avec la phénytoïne, il a été montré une diminution des C_{max} et des aires sous la courbe (ASC) du voriconazole de 50 et 70 % respectivement. Il convient d'augmenter les doses de voriconazole de 200 à 400 mg deux fois par jour. Parallèlement, cette dose induit une élévation des paramètres cinétiques de la phénytoïne nécessitant le suivi thérapeutique individuel pour pallier cet effet ^[48]. Associé au tacrolimus ou à la ciclosporine, le voriconazole inhibe leur métabolisme et impose un renforcement de leur suivi thérapeutique ^[49]. Enfin, il a été montré que le voriconazole n'affectait pas la pharmacocinétique de la digoxine contrairement à l'itraconazole ^[50].

Des études précliniques ont indiqué que la caspofungine n'est ni substrat, ni inhibiteur de la P-glycoprotéine ou des cytochromes P450 hépatiques, la

probabilité d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques est donc faible, des interactions ont toutefois été décrites : baisses d'ASC de l'ordre de 20 % lors de la prise simultanée de névirapine, dexaméthasone, diphénylhydantoïne, ou de carbamazépine. Il pourrait s'agir d'induction enzymatique, de compétition lors de mécanismes de transport, ou de voies mineures oxydatives. Aussi, lors de co-prescription avec l'un de ces médicaments, les posologies de caspofungine doivent être maintenues à 70 mg durant tout le traitement. Pour la rifampicine, après 24 heures de co-administration, une augmentation de 60 % de l'ASC de la caspofungine est observée. En revanche, les concentrations minimales de caspofungine diminuent lors de co-administrations répétées. Bien que les concentrations sanguines de ciclosporine ne soient pas modifiées par la prise simultanée de caspofungine, les concentrations plasmatiques de caspofungine sont accrues (augmentation de l'ASC d'environ 30 %) [51].

V.3 Surveillance des patients et prévention des effets indésirables

Outre les effets indésirables mineurs (nausées, vomissements et diarrhées), la 5-FC présente des toxicités hépatique et médullaire, le mécanisme de l'hépatotoxicité dose dépendante du 5-FC reste mal connu, la toxicité médullaire de la 5-FC est la plus sévère. Ont été rapportées des leucopénies mettant en jeu le pronostic vital, des thrombocytopénies et/ou des pancytopenies, les facteurs de risque pour le développement d'une toxicité médullaire sont l'existence d'une pathologie hématologique, des antécédents de radiothérapie ou la prise concomitante d'un traitement à toxicité médullaire, patients infectés par le VIH [52].

L'hémogramme doit être régulièrement surveillé (au moins une fois par mois) afin de déceler rapidement une toxicité hématologique, sous traitement intraveineux de flucytosine, les volumes liquidiens et les apports électrolytiques

doivent être pris en compte, il convient de prévoir des apports journaliers en sodium plus faibles et un suivi de la natrémie régulier.

Des irritations veineuses pouvant conduire à des thrombophlébites ont été décrites après administration d'amphotéricine B ^[53]. Au plan neurologique, des céphalées, nausées, convulsions, vertiges sont fréquents. Des effets indésirables hématologiques (anémie, agranulocytose, thrombopénie, troubles de coagulation...), cardiaques (troubles du rythme, hypo- ou hypertension...) ou respiratoires (dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire) sont régulièrement rapportés ^[31].

Les effets indésirables les plus fréquents sous fluconazole sont gastro-intestinaux à type de nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées et cutanés à type de rashes, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses, réactions anaphylactiques ; une surveillance clinique sera envisagée chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou d'un autre azolé, le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le traitement devra être arrêté et un médecin consulté le plus rapidement possible. Les effets hépatiques sont à type d'élévation des enzymes hépatiques. Les patients traités par fluconazole qui présentent des atteintes connues hépatiques et/ou rénales feront l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique et rénale au moins une fois par mois.

L'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas d'aggravation des tests hépatiques. Enfin, quelques cas de leucopénies et de thrombopénies ont été rapportés.

Le voriconazole est bien toléré et ne présente que des effets indésirables modérés et transitoires à type de troubles de la vision, maux de tête ou encore vertiges. Ont été rapportés des troubles hépatiques, généralement réversibles à

l'arrêt du traitement, principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves ^[31].

Le suivi de la fonction hépatique doit être effectué régulièrement et l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de symptômes et de signes d'hépatopathie. Des troubles d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients sévères. La fonction rénale doit donc être surveillée. De rares cas de réactions cutanées exfoliatives ont été décrits nécessitant un arrêt du traitement, des cas de photosensibilité ayant été observés, les patients doivent être informés d'éviter toute exposition au soleil. Enfin des troubles ophtalmologiques sont fréquemment rapportés à type de troubles de la vision, plus rarement blépharite, névrite optique, œdèmes papillaires, sclérite et de rares cas d'hémorragies rétiniennes, opacité cornéenne ou atrophie optique, ces troubles visuels sont transitoires et réversibles et semblent s'atténuer en cas d'administrations répétées.

A ce jour, aucun cas de néphrotoxicité ou d'hépatotoxicité n'a été imputé à la caspofungine ^[54], les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés sont fièvre (5 à 40 % des cas), céphalées (10 % des cas), nausée, vomissement. Une augmentation des transaminases (> 5 N) a été observée dans environ 15 % des cas sans traduction clinique ^[55].

Des réactions locales au point d'injection ont été régulièrement rapportées (phlébite, érythème, démangeaisons, suppuration, et sensation de brûlure ^[55]. Ces effets indésirables conduisent à l'arrêt du traitement dans un nombre limité de cas, comme tout polypeptide utilisé par voie intraveineuse, les échinocandines peuvent être histamino-libératrices. Des cas isolés de rash, œdème du visage, prurit, sensation de chaleur ou bronchospasme, voire même d'anaphylaxie ont été signalés lors de l'administration de caspofungine ^[56].

2^{ème} Partie :
Audit clinique des
prescriptions
d'antifongiques systémiques

I. INTRODUCTION

Depuis la mise en place d'une politique d'amélioration continue de la qualité des soins, l'évaluation des pratiques professionnelles est devenue indispensable dans les établissements de santé. L'audit clinique est une méthode dynamique permettant une évaluation objective des pratiques. Son principe est de comparer les pratiques à des recommandations élaborées par un groupe d'experts, basées sur les données de la littérature, l'objectif d'une telle démarche est l'amélioration de la pratique sur la base d'un référentiel [7]. Par ailleurs, la tendance actuelle est à la protocolisation des soins. Les antifongiques sont concernés par cette démarche, d'autant plus que certains d'entre eux sont onéreux, leur remboursement est donc conditionné au respect du bon usage de ces molécules. L'intérêt de cet audit est d'évaluer la pertinence de prescription des antifongiques par rapport aux recommandations internationales.

Au cours de cette étude beaucoup de problème on été posé :

- Le coût des antifongiques élevé qui augmente les dépenses pharmaceutiques.
- L'absence de recommandations claires dans notre structure.
- Nombre élevé de prescripteurs avec une grande diversité des formations.
- La notion « intuitive » d'indications abusives:
 - Traitement curatif probabiliste basé sur peu d'arguments...
 - Traitement préventif basé sur des facteurs de risque mal individualisés...

II. Objectif de l'étude :

1. Evaluer et chiffrer la consommation des antifongiques à l'HMIM V.
2. Evaluer la pertinence de la prescription des antifongiques par rapport aux recommandations internationales.
3. Etablir un guide référentiel du traitement antifongique dans notre hôpital et évaluer son impact économique.

III. Matériel et méthodes :

Notre établissement est un hôpital universitaire de 800 lits (court, moyen et long séjours) avec 400000 journées d'hospitalisation annuelles. La période d'évaluation retenue s'étend du 1^{er} Janvier 2010 au 30 Mars 2010, ce qui permet d'obtenir un nombre suffisamment important et représentatif.

Type d'étude : Notre travail prospectif de type revue de pertinence de soins, il concerne l'ensemble des prescriptions intra hospitalières d'antifongiques systémiques durant cette période. Un même patient pouvant potentiellement recevoir plusieurs lignes de traitements antifongiques au cours d'un ou plusieurs séjours hospitaliers, le nombre de prescriptions peut différer du nombre de patients.

Recueil des données : Cette étude analytique est réalisée à l'aide d'une fiche de renseignement qui contient des informations sur le patient et sur l'ordonnance, cela est fait en consultant le dossier de chaque patient : dossier médicale, dossier de soins et feuille de température.

Critères d'évaluation : Les éléments que nous avons évalué sont : l'indication d'un traitement antifongique ; la possibilité d'une alternative thérapeutique meilleure ; la posologie de l'antifongique choisi ; le respect de l'éventuelle dose

de charge ; le respect des interactions médicamenteuses. Ces critères sont ceux développés par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), qui a permis d'établir un algorithme d'évaluation des résultats pour attribuer une classe (I à VI) à chaque prescription, dont le but est de déterminer le taux de conformité cumulé.

L'algorithme d'évaluation des résultats présente schématiquement la démarche suivie pour attribuer une classe à chaque prescription. Chaque critère correspond à une classe : lorsqu'un critère n'est pas conforme pour la prescription d'un antifongique donné, celle-ci est rattachée à la classe de non-conformité correspondante. Par exemple, en cas de traitement antifongique non indiqué, le dossier est entré en catégorie V. Lorsqu'une alternative meilleure est possible, le classement passe en catégorie IV. La classe III regroupe des traitements conformes pour les critères précédents mais pour lesquels la posologie n'est pas correcte. Pour la classe II, la dose de charge ne respecte pas les recommandations. Enfin, les prescriptions avec timing non conforme entrent en classe I. La prise en charge thérapeutique est ainsi d'autant plus correcte que le niveau de classe attribué est faible. Enfin, la prescription d'antifongique est jugée parfaitement conforme lorsqu'elle n'entre dans aucune des classe I à VI.

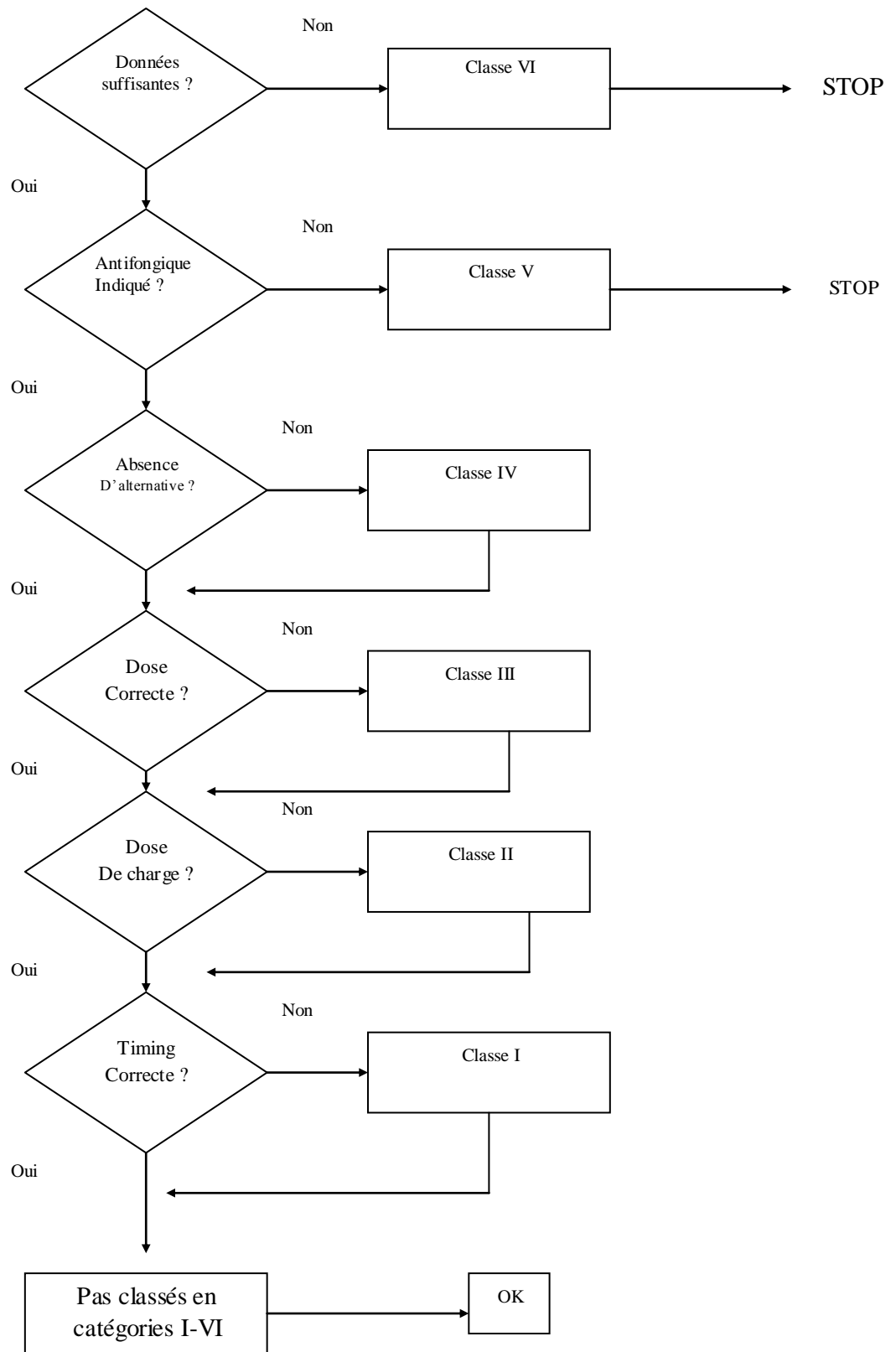


Figure 8 : Algorithme d'évaluation

FICHE DE RENSEIGNEMENT

Données démographiques :

- | | | | |
|-----------------------|------------------------|------|--------------|
| • Numéro d'ordonnance | Age | Sexe | Poids |
| • Service | Date d'hospitalisation | | Score APACHE |

Facteurs de risques :

Chirurgicaux :

- Chirurgie abdominale.....date .././.....
- Chirurgie thoracique.....date .././.....
- Polytraumatisme.....date .././.....
- Transplantation d'organe.....date .././.....
- Autre chirurgie.....date .././.....

Médicaux :

- Diabète : Type 1 Type 2↑
- Pancréatite ↑
- HIV ↑
- Hémopathie malignedate de diagnostic.././.....
- Tumeur solide.....date de diagnostic.././.....
- Atteinte rhumatologique.....date de diagnostic.././.....
- Autres.....date de diagnostic.././.....

Autres :

- Antibiothérapie
- Corticothérapie :..... dosage durée.....
- Nutrition parentérale(durée).....
- Dialyse..... Hémodialyse Hémofiltration.....
- Ventilation mécanique (durée).....
- Voie veineuse : CVC PAC Autres.....

Evaluation de l'ordonnance :

- | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| • Données suffisantes du patient | Oui ↑ <input type="checkbox"/> | Non ↑ <input type="checkbox"/> |
| • Antifongique prescrit..... | | |
| • Voie d'administration..... | | |
| • Posologie..... | | |
| • Interaction médicamenteuse | Oui ↑ <input type="checkbox"/> | Non ↑ <input type="checkbox"/> |
| • Traitement alternatif existant | Oui ↑ <input type="checkbox"/> | Non ↑ <input type="checkbox"/> |
| • Diagnostic mycologique demandé | Oui ↑ <input type="checkbox"/> | Non ↑ <input type="checkbox"/> |
| • Antifongigramme | Oui ↑ <input type="checkbox"/> | Non ↑ <input type="checkbox"/> |
| • Autres traitements non antifongiques prescrit..... | | |
| • Coût total du traitement..... | Coût journalier..... | |

Données biologiques :

- | | |
|----------------------|-----------------------------------|
| • Urée..... | Créatinine..... |
| • Transaminases..... | GGT..... Bilirubine..... PAL..... |

Devenir à J30 :

- | | |
|------------------|--------------------------|
| • Vivant ↑ | <input type="checkbox"/> |
| • Décédé ↑ | <input type="checkbox"/> |
| • Perdu de vue ↑ | <input type="checkbox"/> |

le :

Infection :

- | | |
|--------------|--------------------------|
| • Prouvée ↑ | <input type="checkbox"/> |
| • Probable ↑ | <input type="checkbox"/> |
| • Possible ↑ | <input type="checkbox"/> |

IV. Résultats :

Au cours de la période d'étude retenue, 117 prescriptions d'antifongiques chez 76 patients sont identifiées et analysées.

IV.1 Caractéristiques des patients

Au cours de notre étude, les patients sont majoritairement de sexe masculin (56,6%) avec un sexe ratio H/F = 43H /33 F = 1,3. L'âge moyen est de 48,5 ans [1à 85 ans]. La durée moyenne de séjour est de 16,4 jours. Ils sont hospitalisés dans différentes service (**Figure 9**).

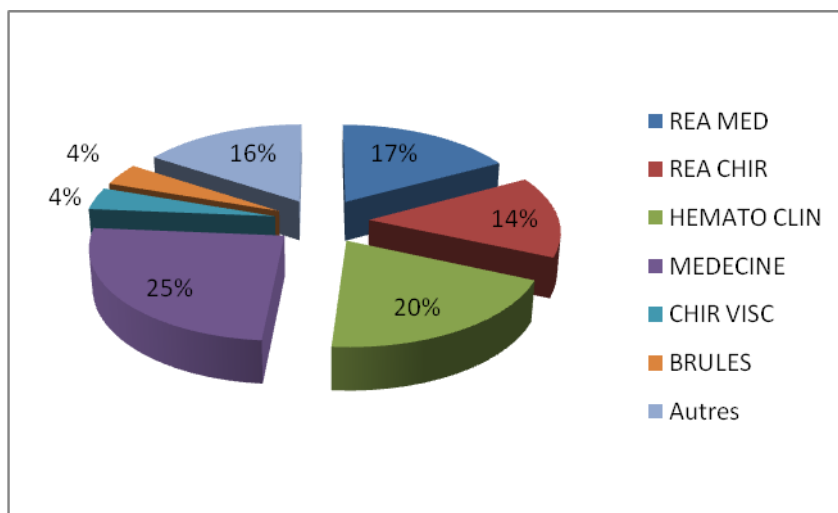


Figure 9 : Nombre de patients par services

La majorité des patients (n= 59 – 77,6%) présentent au moins un facteur de risque d'infection fongique invasive et 70 % des patients sont fébriles (**Figure 10, 11, 12**).

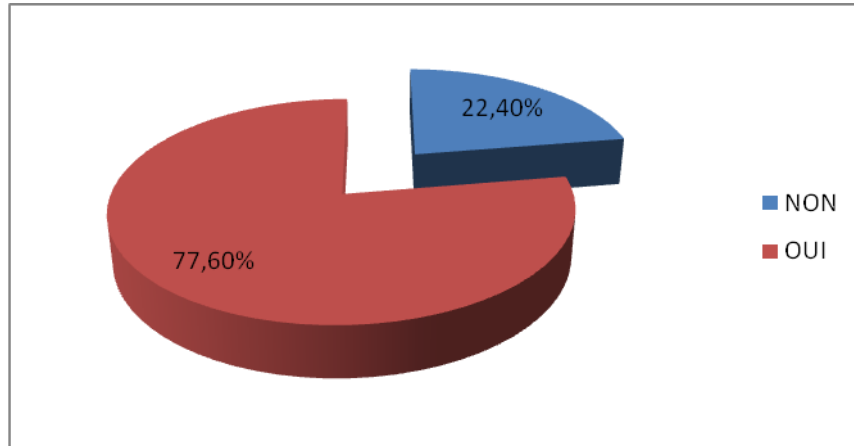


Figure 10 : Pourcentage de facteurs de risques.

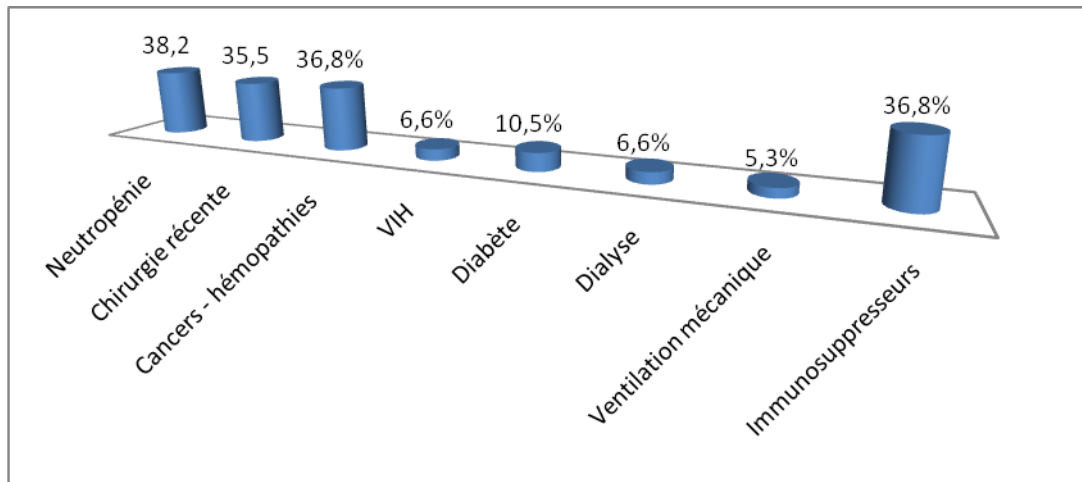


Figure 11: Les facteurs de risques lors d'infection fongique invasive.

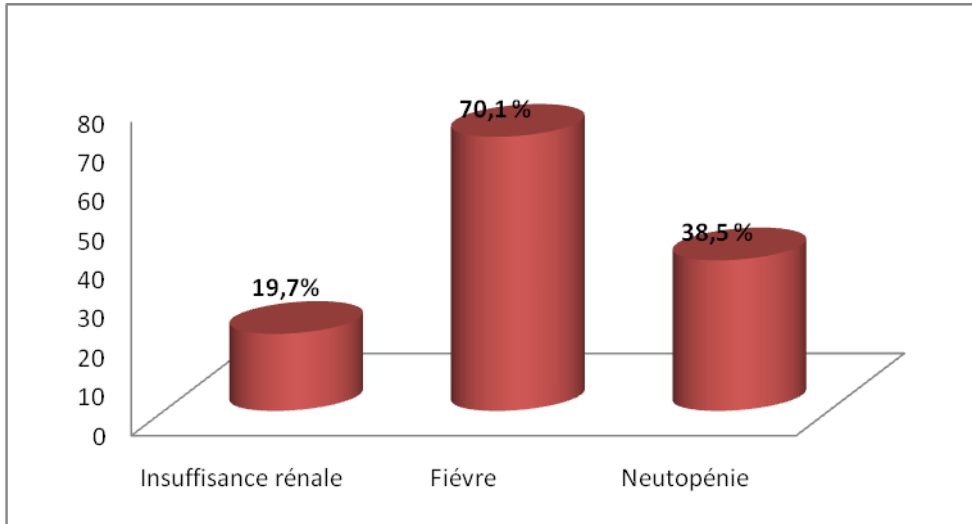


Figure 12: Les principaux facteurs de risques

IV.2 Caractéristiques des prescriptions

Les services prescripteurs les plus importants sont les services de Médecine (26%), l'hématologie clinique (24%) et les services de réanimation médicale et chirurgicale (15%) (**Figure 13**).

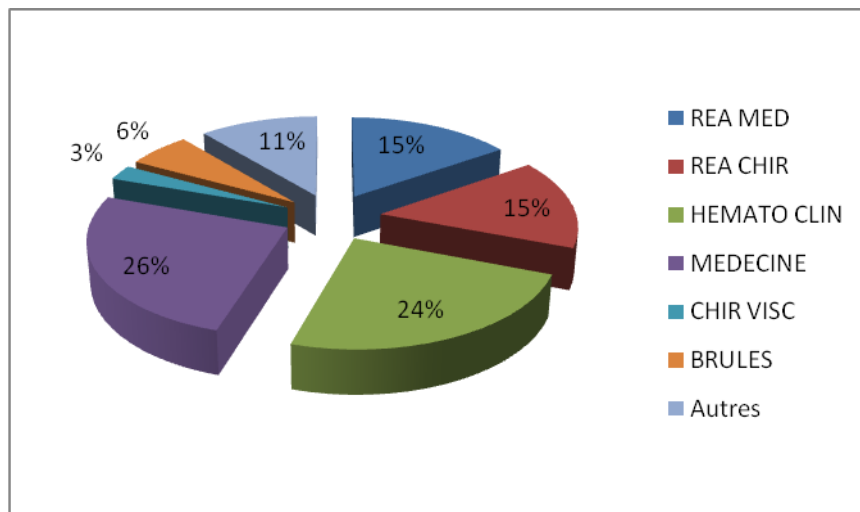


Figure 13: Nombre d'ordonnance par services

La molécule la plus prescrite est le fluconazole (72%) puis l'amphotéricine B (21%) suivie par l'association Amphotéricine - Fluconazole (4%) et enfin le voriconazole (3%) (**Figure 14**).

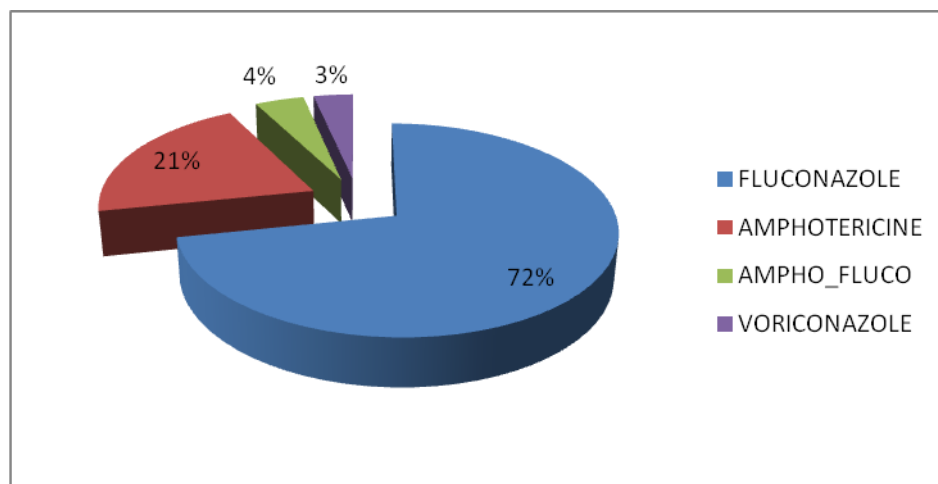


Figure 14: Type d'antifongiques prescrits

Concernant le type d'antifongique prescrit par chaque service, il ressort que les services de réanimation n'ont prescrit que le fluconazole. En hématologie clinique c'est l'Am B qui est la plus prescrite. Pour les services de Médecine c'est le fluconazole qui est prescrit en 1^{ère} intention (**Figure 15**). Il faut noter que pour l'Am B, seule la suspension buvable était disponible dans notre structure au moment de l'étude et que cette molécule est utilisée en empirique ou pour décontamination digestive uniquement.

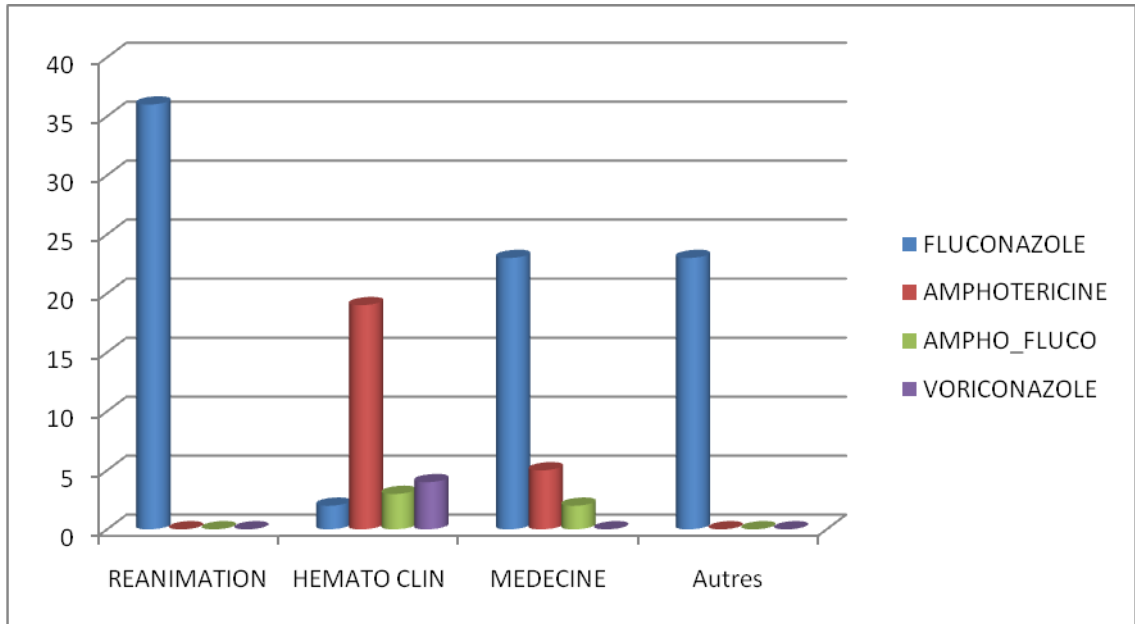


Figure 15: Les antifongiques prescrits dans différentes services

Concernant les types de traitements (**Figure 16**) :

- ✚ Traitement Empirique avec 55 cas (47%).
- ✚ Traitement en Prophylaxie avec 31 cas (27%).
- ✚ Traitement Curatif avec 31 cas (26%).

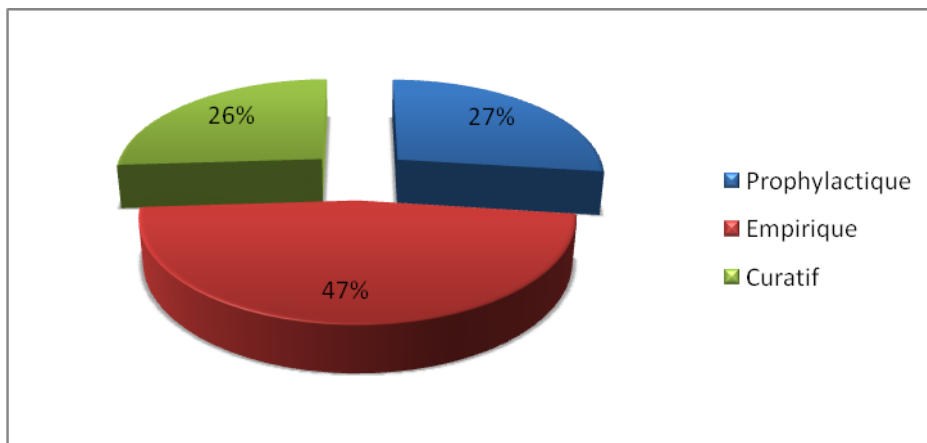


Figure 16: Le pourcentage des types de traitements

Concernant le type de traitement versus le service prescripteur versus la molécule, les résultats sont indiqués dans les **Figures 17 et 18**.

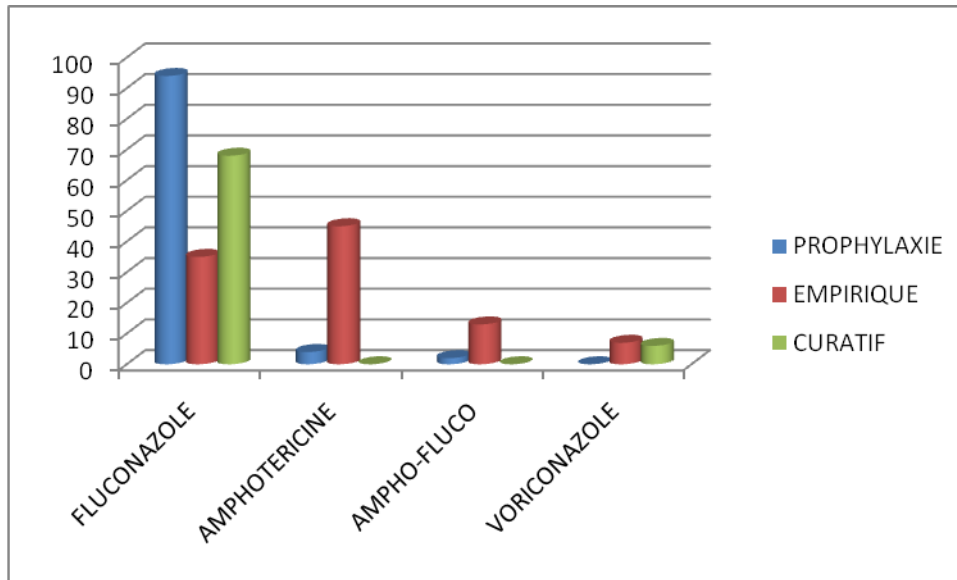


Figure 17 : Type de traitement versus antifongique prescrit.

On constate également que le fluconazole est prescrit aussi bien en prophylaxie que dans le traitement curatif dans les services de réanimation, l'Amphotéricine est prescrit surtout en empirique en hématologie clinique. Enfin, le Voriconazole est prescrit dans le traitement empirique et curatif là aussi uniquement en hématologie clinique.

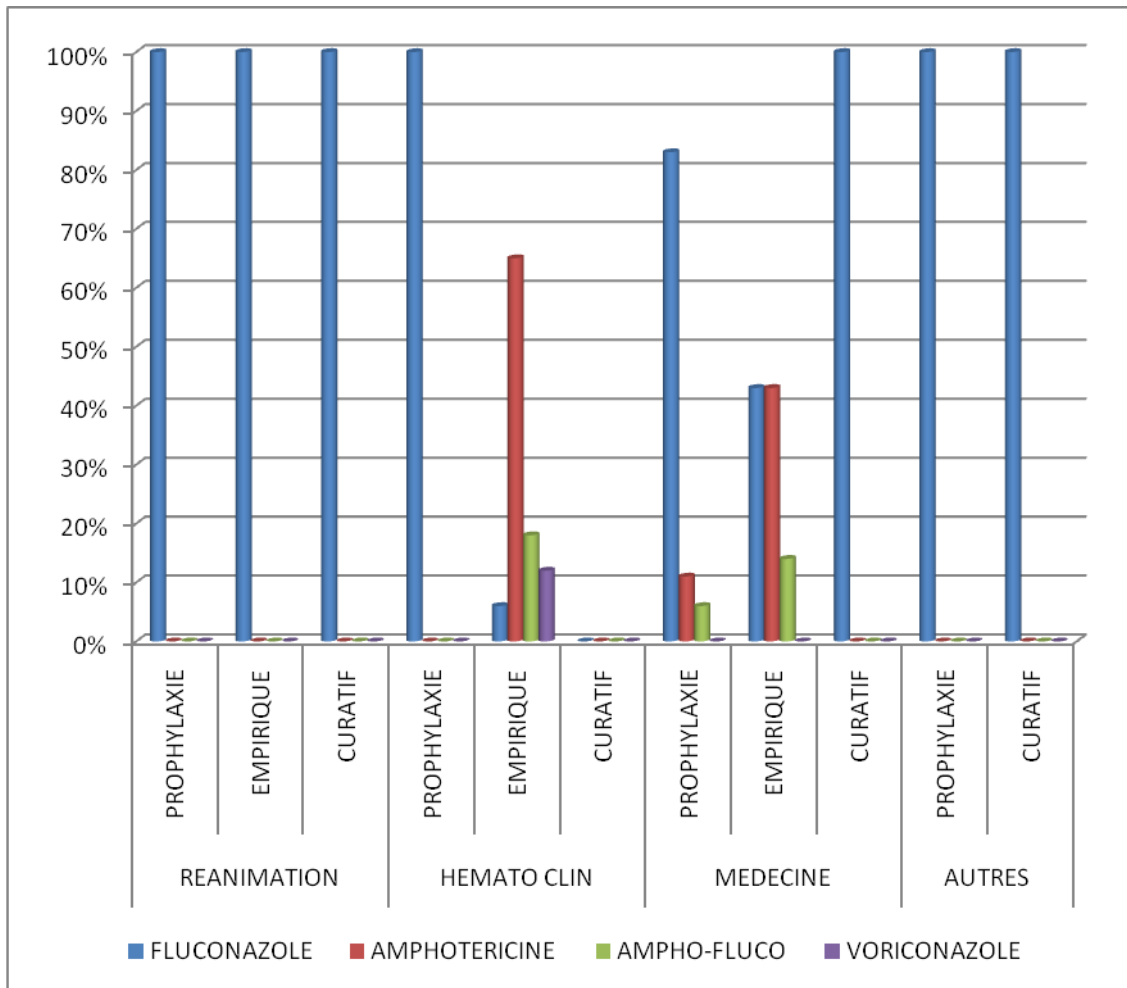


Figure 18 : Services prescripteurs versus types de traitement.

En ce qui concerne la posologie des antifongiques, elle est adéquate pour 34 ordonnances (29,1%) et non adéquate dans 70,9% des cas (**Figure 19**).

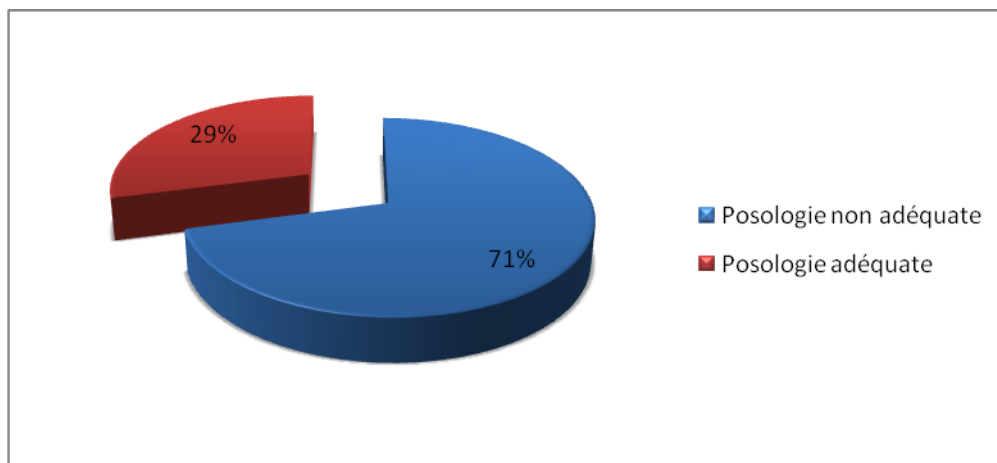


Figure 19: L'adéquation posologique

La majorité des ordonnances ne contenaient pas d'interactions médicamenteuses (92%) (**Figure 20**)

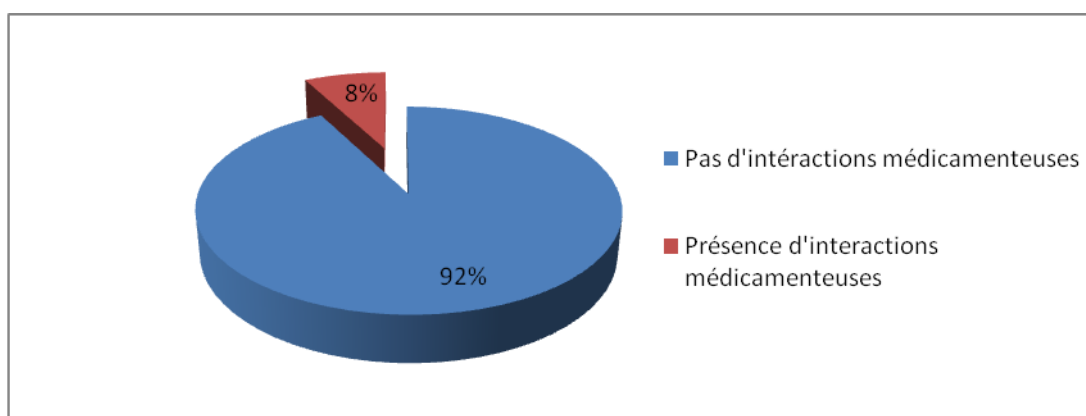


Figure 20 : Les interactions médicamenteuses.

IV.3 Analyse globale des prescriptions

L'analyse des 117 prescriptions a montré que 75% des traitements étaient pertinents tandis que 25% des ordonnances étaient inutiles (**Figure 21**).

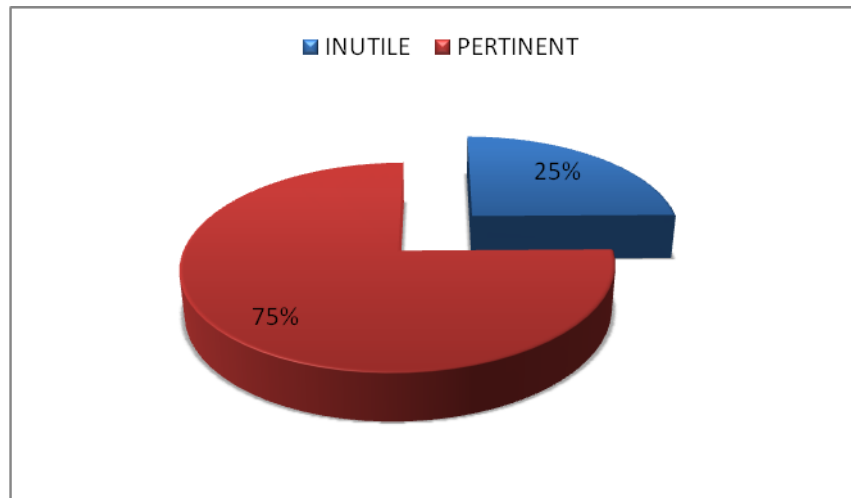


Figure 21: La pertinence des traitements.

L'ensemble des prescriptions ont par la suite été analysés à l'aide de l'Algorithme d'évaluation, qui contient des classes de I à VI, chaque classe correspond à un critère de prescription. L'analyse de la conformité des prescriptions d'antifongiques dans notre travail, nous donne un taux de conformité de 71,5% (N= 63) pour la classe III. Vingt-Neuf ordonnances soit 25% des prescriptions sont jugées non justifiées et sont classées en classe V. Au Totale, seulement 25% des prescriptions sont jugées parfaitement conformes (prescriptions non classées de I à VI).

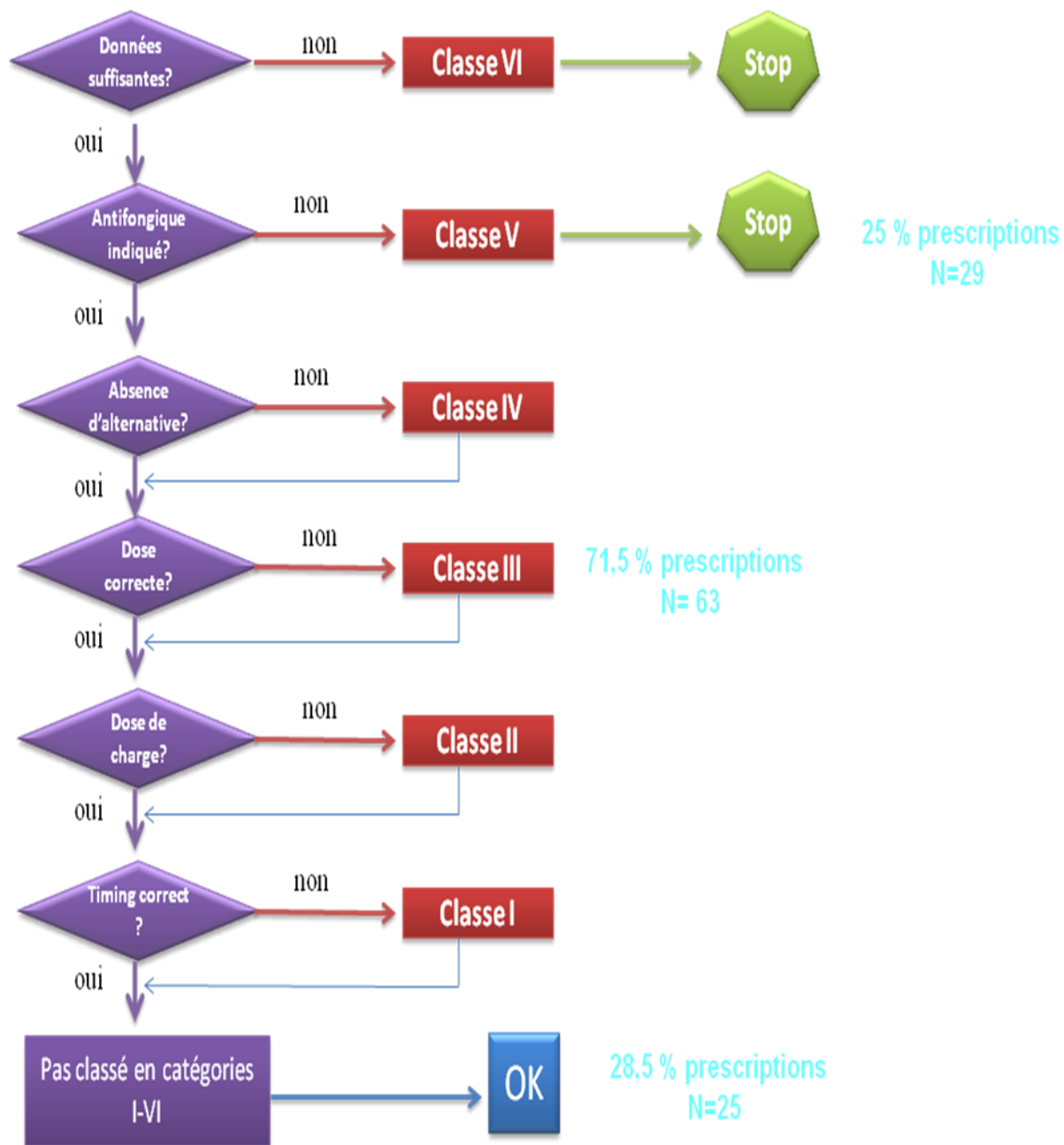


Figure 22: Pertinence des traitements selon l’algorithme de l’IDSA.

V. Discussion :

Les antifongiques systémiques représentent une grande part des dépenses pharmaceutiques dans notre établissement, le respect du bon usage de ces molécules coûteuses est ainsi essentiel pour l'hôpital. Il est important pour l'établissement de santé de mettre en place des moyens de vérifier ce bon usage, comme notamment l'évaluation des pratiques professionnelles.

Pour réaliser cette étude, nous avons employé la méthodologie mise au point par Gyssens pour l'évaluation des pratiques de l'antibiothérapie ^[57]. L'analyse du critère « indication d'un traitement antifongique » tend à orienter notre étude vers une revue de pertinence, qui est également une approche par comparaison à un référentiel. Toutefois, la prise en compte des autres critères étudiés justifie le terme d'audit. Notre évaluation a nécessité l'adaptation de l'algorithme de Gyssens au domaine des antifongiques. Le critère d'évaluation « durée de traitement » est fonction de la réponse au traitement mais aussi de la localisation de l'infection et de l'état immunitaire du patient. La durée de traitement n'a donc pas été retenue dans la mesure où il n'existe pas de réel consensus sur ce point dans un certain nombre d'indications de traitement par antifongiques ^[57].

Peu d'études comparables sont disponibles dans la littérature, notamment au niveau méthodologique. L'utilisation du fluconazole a été évaluée en 2001 par Natsch et al, selon la méthode de Gyssens, avec pour objectif de comparer deux établissements : l'un universitaire et l'autre non ^[57]. Les taux de conformité du critère indication variaient de 42 à 100% selon le type d'infection et l'établissement. Un autre audit, réalisé en 1992, avait étudié l'ensemble des critères préalablement définis par l'IDSA ^[31], à savoir l'indication, la posologie, la durée et le *timing*. Les taux de conformité atteignent 73%. D'autres

auteurs ^[57, 58] ont évalué les pratiques d'utilisation des antifongiques, sous forme de revue de pertinence des prescriptions.

Notre étude met en évidence un taux de non-conformité globale de 25 %, faisant la preuve d'un écart entre les pratiques et les recommandations internationales. Une étude employant une méthodologie similaire en France a trouvé un taux de non-conformité globale de 46% ^[57]. Ces résultats sont à nuancer, car notre arsenal thérapeutique est très limité par rapport aux différentes molécules utilisées en Europe, et donc le risque d'une mauvaise utilisation des antifongiques est réduit.

Dans notre étude le fluconazole est la molécule la plus prescrite. Elle apparaît mieux maîtrisée par les cliniciens, d'autant plus qu'elle est la plus tolérée. Le voriconazole quant à lui, étant onéreux, il est réservé à certains cas où l'infection est généralement documentée.

Quant à la posologie des traitements étudiés, le taux de conformité est de seulement 29,1 %. La seule non-conformité concerne le schéma posologique des antifongiques notamment, le fluconazole qui est fréquemment prescrit à une dose inférieure à celle recommandée (800 mg/j à J1 puis 400 mg/j) ^[6]. Contrairement à l'étude du CHU de Besançon en France où le taux de conformité posologique était de 92% sur l'ensemble des prescriptions ^[57]. Il est donc important d'informer régulièrement les prescripteurs des modifications concernant les schémas posologiques des antifongiques systémiques.

En regard des données de l'AMM, le respect des interactions médicamenteuses est conforme à 92%, tandis que PAVESE.P et OUACHI.Z ont trouvé des taux de conformité de 78% ^[58]. Les interactions retrouvées concernaient essentiellement l'association de l'Am B avec d'autres molécules néphrotoxiques notamment les aminosides.

Enfin, concernant les types des traitements, le traitement empirique était le plus utilisé avec 47% des cas, il concerne les patients présentant des facteurs de risque associés à une fièvre d'étiologie inconnue, persistante sous antibiothérapie à large spectre. Le traitement prophylactique était utilisé à hauteur de 27% des prescriptions, cette indication concernait 3 situations différentes ^[6]:

Situation I: Prévention des infections à levures dans les situations à risque, sans colonisation fongique = décontamination digestive.

Situation II: Prévention des infections à levures dans les situations à risque, avec colonisation fongique.

Situation III: Prévention de l'aspergillose.

Il faut souligner que l'Am B suspension buvable est utilisée essentiellement en hématologie clinique en empirique et en prophylactique. Nous l'avons inclus dans l'étude même si cette formulation ne fait pas partie des antifongiques systémiques.

Enfin, la comparaison des prescriptions pertinentes avec celles non pertinentes a permis de dégager certains facteurs liés à cette mauvaise utilisation, notamment le service prescripteur ($p=0,00034$).

Caractéristiques		Prescriptions non pertinentes N= 29	Prescriptions pertinentes N= 88	p
Sexe ratio H/F		18/11	51/37	NS 0,696
Age (m) N = 76		N= 17 ET M= 43,529 – ET = 20,610	N= 59 ET M=50,034 – ET = 19,494	NS 0,235
Service				
	MEDICAUX	14	80	<0,001
	CHIRURGICAUX	15	8	
	SERVICES A RISQUE	10	64	0,00034
	SERVICES NON A RISQUE	19	24	
Molécules utilisées				
	Amp B	4	20	NS 0,2533
	FCZ	24	60	
Diagnostic biologique				
OUI		0	56	<0,0001
NON		29	32	
Posologie adéquate				
OUI		9	25	NS 0,787
NON		20	63	
Interaction				
OUI		2	7	NS 0,853
NON		27	81	
Fièvre				
OUI		7	75	<0,0001
NON		22	13	

Tableau 4 : Facteurs associés au mauvais usage des antifongiques

Le diagnostic biologique est également un facteur lié à une mauvaise utilisation des antifongiques.

Cette étude montre que l'utilisation des antifongiques systémique est loin d'être optimale, puisque seulement 25 % des prescriptions sont jugées parfaitement conforme, faisant la preuve d'un écart entre les pratiques et les recommandations ainsi qu'une méconnaissance des indications des antifongiques systémiques.

Les diagnostics par excès sont aussi largement responsables du mésusage des antifongiques systémiques. Il existe souvent pour le prescripteur un dilemme entre le risque de porter un diagnostic par excès entraînant un coût de traitement élevé, des risques de toxicité médicamenteuse et d'apparition de résistance et le risque d'un retard thérapeutique se traduisant par une surmorbidity et une surmortalité.

L'analyse économique confirme l'importance de l'évaluation, avant toute prescription, du rapport coût/efficacité de la nouvelle molécule prescrite. L'étude de Dening ^[58] montre que les médecins choisissent un médicament avant tout sur l'effet qu'ils en attendent, puis sur les effets indésirables et enfin sur le prix. La décision du prescripteur repose donc d'abord, et logiquement, sur le rapport efficacité/risque, mais doit tenir compte aussi des dépenses engendrées par le traitement.

Par ailleurs, l'avènement de nouveaux antifongiques systémiques ne devrait pas faire négliger le recours aux antifongiques plus anciens beaucoup moins chers et toujours efficaces.

L'audit clinique est un bon outil d'évaluation des pratiques dans les services de soins, il mérite d'exister au sein des hôpitaux nationaux, ce système s'intègre dans la politique de bon usage des médicaments et semble efficace pour contenir les consommations, il doit être mis à jour de façon régulière.

Devant ce constat d'un mésusage des antifongiques systémiques, il semble nécessaire d'agir auprès des prescripteurs afin que ces médicaments soient mieux prescrits. En effet, ces traitements doivent, pour des raisons de toxicité et de coût, faire l'objet d'indications raisonnées à mettre en balance avec la gravité majeure des infections fongiques invasives.

Des actions de formation continue des prescripteurs avec sensibilisation sur les coûts des antifongiques systémiques devront être entreprises et cela d'autant plus que, dans le cadre du nouveau code du médicament, les médicaments onéreux seront soumis à un remboursement a posteriori au vu d'évaluations vérifiant la validité des indications.

Limites de l'étude : La principale limite de cette étude réside dans le recueil rétrospectif des données soumis à un potentiel biais d'information, notamment pour les données précises concernant l'état clinique du patient au moment de la prescription. Par ailleurs, les dossiers n'ont été expertisés que par un seul médecin. Cette expertise était parfois difficile au vu de la complexité de certaines situations cliniques et des différentes adaptations du traitement antifongique au cours de l'hospitalisation. Le jugement porté sur les prescriptions a pu comporter une part de subjectivité.

L'étude a porté sur un seul établissement, ce qui limite la validité externe des résultats. Si ces résultats revêtent un indéniable intérêt pour la démarche qualité de notre établissement, leur extrapolation à l'ensemble des prescripteurs du CHU est plus délicate.

VI. CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mieux cerner les pratiques d'utilisation des antifongiques dans notre établissement. Les constatations ont permis de définir certains axes d'amélioration, comme la sensibilisation des cliniciens au respect des posologies actualisées.

Cet audit a également mis en lumière la nécessité d'actualiser régulièrement les recommandations locales. Un guide de prescription des antifongiques, actuellement absent dans notre établissement, va voir le jour, à partir de recommandations internationales récemment publiées. Enfin, cette étude devra être renouvelée à distance afin de valider l'évolution des pratiques, en particulier le meilleur suivi des recommandations locales.

Résumé

Thèse N : 34 Audit clinique des prescription d'antifongique systémique à l'HMIMV

Par : Nabil Ait hamou

MOTS CLE: Audit-Pertinence-Prescription-Antifongique-Systémique-Voriconazole-comité d'antibiogramme

Introduction : Les infections fongiques invasives sont responsables d'une importante morbimortalité d'autant plus qu'elles affectent des personnes immunodéprimées. Leur prise en charge reste complexe, en particulier du fait des difficultés diagnostiques. De plus, les nouveaux traitements développés ces dernières années offrent un choix plus large au prescripteur. La politique d'amélioration continue de la qualité des soins recommande l'évaluation des pratiques professionnelles. Ainsi, l'audit clinique des prescriptions permet une évaluation objective des pratiques d'utilisation des antifongiques. Par ailleurs, la tendance actuelle est à la protocolisation des soins. Les antifongiques sont concernés par cette démarche, d'autant plus que certains d'entre eux sont onéreux, leur remboursement est donc conditionné au respect du bon usage de ces molécules.

Objectifs de l'étude :

- Evaluer et chiffrer la consommation des antifongiques systémiques à l'HMIM V.
- Evaluer la pertinence de la prescription des antifongiques par rapport aux recommandations internationales.
- Etablir un guide référentiel du traitement antifongique dans notre hôpital et évaluer son impact économique.

Patients et méthodes :

Critères d'inclusion : Toute ordonnance comprenant un antifongique systémique, sans critère de sélection sur le service prescripteur.

Période de l'étude : 1^{er} Janvier 2010 au 30 Mars 2010. L'analyse concernera l'ensemble des prescriptions d'antifongiques systémiques réalisés pendant la période de l'étude. Un même patient pouvant potentiellement recevoir plusieurs lignes de traitements antifongiques au cours d'un ou plusieurs séjours hospitaliers, le nombre de prescriptions peut différer du nombre des patients.

Recueil des données : Cette étude analytique est réalisée à l'aide d'une fiche de renseignement qui contient des informations sur le patient et sur l'ordonnance.

Critères d'évaluation : L'indication d'un traitement antifongique ; la possibilité d'une alternative thérapeutique meilleure ; la posologie de l'antifongique choisi ; le respect de l'éventuelle dose de charge ; le *timing* qui désigne les modifications de traitement en fonction des données cliniques et biologiques. Ces critères sont ceux développés par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), qui a permis d'établir un algorithme d'évaluation des résultats pour attribuer une classe (I à VI) à chaque prescription, dont le but est de déterminer le taux de conformité cumulé.

Résultats :

Cent vingt trois prescriptions correspondant à 76 patients sont recensées et analysées. Les services prescripteurs les plus importants sont l'hématologie clinique (24%), réanimation médicale et réanimation chirurgicale (15%). L'âge moyen des patients est de 48,5 ans [1-85 ans]. La molécule la plus prescrite est le fluconazole (72%) puis l'amphotéricine B (21%) suivie du voriconazole (3%). Un traitement antifongique était conforme aux recommandations pour seulement 25 prescriptions (28,5 %).

Conclusion :

Cet audit a permis de mieux cerner les pratiques d'utilisation des antifongiques. On observait notamment une prescription hors recommandations de la caspofungine, ainsi que plusieurs posologies insuffisantes de voriconazole. Les constats de cet audit et l'arrivée de nouvelles recommandations internationales soulignent la nécessité de la mise en place d'un guide référentiel du traitement antifongique dans notre hôpital.

Abstract

Clinical audit for prescriptions antifungal systemic in HMIM V

Par: Mr. Nabil Ait Hamou

Key-Words: Audit–Pertinence–Prescription–Systemic antifungal–Voriconazole–antibiogramme comit

Introduction: Invasive fungal infections are responsible for significant morbidity and mortality especially as they affect immunocompromised individuals. Their management remains complex, particularly because of diagnostic difficulties. In addition, new treatments developed in recent years offer a wider choice to the prescriber. The policy of continuous improvement of quality of care recommends evaluation of professional practices. Thus, the clinical audit requirements allows an objective assessment of practical use of antifungal. Moreover, the trend is towards protocolisation care. Antifungal agents are involved in this process, especially since some of them are expensive; their repayment is conditional on compliance with the proper use of these molecules.

Study Objectives:

- Assess and quantify the consumption of systemic antifungal in HMIMV.
- Evaluate the appropriateness of prescription antifungal compared with international recommendations.
- Establish a reference guide antifungal treatment in our hospital and assess its economic impact.

patients and methods:

Inclusion criteria: Any order that includes a systemic antifungal, without selection criteria on service prescriber. **Study period:** 1 January 2010 to 30 Mars 2010. The analysis will cover all the requirements of systemic antifungal made during the period of the study. A single patient could potentially receive several lines of antifungal treatments in one or more hospital stays, the number of prescriptions may differ from the number of patients. **Data Collection:** This analytical study is carried out using an information sheet containing information on the patient and the prescription. **Criteria:** The indication for antifungal treatment and the possibility of a better alternative therapy, the dosage of the antifungal agent selected the respect of the possible loading dose and the timing, which refers to the variation in treatment based on clinical and laboratory data. These criteria are those developed by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), which has established an algorithm evaluation results to assign a class (I-VI) for each prescription, which aims to determine the cumulative compliance rate.

Results: One hundred twenty three prescriptions of 76 patients were identified and analyzed. Prescribing services are the most important clinical hematology (24%), medical and surgical (15%). The average age of patients was 48.5 years [1-85 years]. The molecule is the most prescribed fluconazole (72%) and amphotericin B (21%) followed by voriconazole (3%). Antifungal treatment was justified for only 25 prescriptions (28.5%).

Conclusion: This audit has helped to clarify the practical use of antifungal agents. We observed such a prescription without recommendations of caspofungin and several doses of voriconazole insufficient. The findings of this audit and the arrival of new international recommendations emphasize the need for the establishment of a reference guide antifungal treatment in our hospital.

ملخص

أطروحة رقم 34: مراجعة الحسابات السريرية لوصفات مضادات الفطريات النظامية في المستشفى العسكري للتعليمات محمد الخامس
من طرف : نبيل ايت حمو
الكلمات الأساسية: مراجعة الحسابات - ملائمة - وصفة - مضادات الفطريات النظامية --
الفوغيكونازول

أهداف الدراسة :

- تقييم وتحديد كمية استهلاك مضادات الفطريات الجهازية إلى المستشفى العسكري محمد الخامس للتعليم

- تقييم مدى ملائمة مضادات الفطريات وصفة طبية مقارنة مع التوصيات الدولية.

- معالجة وضع دليل مرجعي مضاد في المستشفى وتقييم آثاره الاقتصادية

المواد والأساليب:

معايير الدمج : أي أمر يتضمن مضاد النظامية ، دون معايير الاختيار على الوصف الخدمة.
فترة الدراسة : 1 يناير 2010 إلى 30 مارس 2010. وسيتم هذا التحليل تغطية جميع متطلبات مضاد النظامية التي تمت خلال فترة الدراسة. ويمكن لمريض واحد يحتمل أن تلقى عدة أسطر من العلاجات المضادة للفطور في واحدة أو أكثر من الإقامة في المستشفى ، وعدد من الوصفات الطبية قد تختلف عن عدد من المرضى.

ويتم جمع البيانات : هذه الدراسة التحليلية إلى استخدام ورقة معلومات تتضمن معلومات عن المريض وصفة طبية .

المعايير : إشارة للعلاج مضاد وإمكانية علاج بديل أفضل ، وجرعة من عامل مضاد المحدد ، فيما يتعلق جرعة تحميل ممكن وتوقيت ، الذي يشير إلى الاختلاف في المعاملة استنادا إلى البيانات السريرية والمختبرية.

النتائج :

وقد تم تحديد مائة وثلاثة وعشرون من الوصفات 76 مريضا وتحليلها. وصف الأدوية الخدمات هي أهم أمراض الدم السريرية (24%) ، العناية المركزة الجراحية (15%). وكان متوسط عمر المرضى 48.5 سنة [1 85 سنة]. هذا الجزيء هو فلوكونازول معظم المقررة (72%) والامفوتريسين (21%) ، يليه الفوغيكونازول 3% . وكان تبريره لعلاج مضادات الفطور فقط 25 وصفات (28.5%).

استنتاج :

وقد ساعدت هذه المراجعة إلى تحديد الممارسات لاستخدام العوامل المضادة للفطور. لاحظنا مثل هذه وصفة طبية من دون توصيات الكاصبوفنجين وجرعات عدة من عدم كفاية الفوغيكونازول. نتائج هذه المراجعة وصول توصيات دولية جديدة التأكيد على ضرورة وضع دليل مرجعي

Références Bibliographiques



1. **KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L.** Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (7): 909-17.
2. **Wingard JR, Leather H.** A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10 (2): 73-90.
3. **Hochart Sébastien, Barrier Frédérique, Durand-joly Isabelle, Horrent Sandrine, Decaudin Bertrand, Odou Pascal.** Les antifongiques systémiques. Partie 1 : éléments pharmaceutiques. *Pharm Hosp* 2008; 43 (173) : 103-109.
4. **Alfandari S, Leroy O, de Botton S, Yakoub-Agha I, Durand-Joly I, Leroy-Cotteau A, et al.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus sp.* Chez le patient immunodéprimé ; Recommandations du CHRU de Lille – version 4 – novembre 2004. *Med Mal Infect* 2005; 35:121–34.
5. **Klastersky J.** Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia. More rational and less empirical. *N Engl J Med* 2004;35:1445–7.
6. **Régnier B.** Conférence de consensus commune organisée conjointement par la Sfar, la Spilf et la SRLF avec la participation de la Société française d’hématologie, de la Société française de mycologie médicale et de la Société française de greffe de moelle. 13 Mai 2004, Institut Pasteur Paris : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l’adulte. *J Mycol Med* 2004;14:142–146.
7. **Agence nationale d’accréditation et d’évaluation en santé.** L’audit clinique. Bases méthodologiques de l’évaluation des pratiques professionnelles. Paris;1999 (<http://www.has-sante.fr>).

8. Benoît Blanchet, Estelle Huet, Alain Astier, Anne Hulin. Suivi thérapeutique des médicaments antifongiques. Revue française des laboratoires ; Septembre 2004 : N°365.

9. Lortholary O, Tod M, Dupont B. Antifongiques. ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE Elsevier, Paris 8-004-M-1.

10. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. Pharmacotherapy 2001 ; 21 : 165S-174S.

11. Frank Girard, anne millet, françois carreau. Centre hospitalier d'Angouleme . Actualités pharmaceutiques hospitalières - Juillet-Septembre 2005 - N° 3.

12. Canuto MM, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. Lancet Infect Dis 2002 ; 2 : 550-63.

13. Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J Antimicrob Chemother 2000 ; 46 : 171-9.

14. Canuto M, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. Lancet Infect Dis 2002 ; 2: 550-63.

15. Larsen RA. Flucytosine. In: Dismukes WE(ed), Clinical Mycology. New York: Oxford University Press; 2003: p.59-63.

16. Perea S. Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. Infect Dis 2002; 35:1073-80.

17. Granier F. Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, Problèmes de résistance. Antibiotiques, 2003 ; 5 : 39-48.

18. bille-J. Structure, modes d'action et mécanismes de résistance des antifongiques systémiques ; Conférence de consensus commune SFAR ; SPILF ; SRLF(2004) : 32-38

- 19. Chapman SW, Cleary JD, Rogers PD.** Amphotericin B. In: Dismukes WE(ed), *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003: p.33-48.
- 20. Delaunaya P, Fissoreb C.** Interactions médicamenteuses des antifongiques Systémiques. *Journal de Mycologie Médicale* 16 ; (2006) : 152-158.
- 21. Gellen-Dautremer J, Lanternier F, Dannaoui E, Lortholary O.** Associations antifongiques dans les candidoses et aspergilloses invasives. *Réanimation* 17 ; (2008) : 259-266.
- 22. Como J .Dismukes WE .** Azole antifungal drugs. In: Dismukes WE(ed), *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003: p.64-87.
- 23. Sanglard D.Bille J.** Current understanding of the mode of action and of resistance mechanisms to conventional and emerging antifungal agents for treatment of candida infections. In: Calderone R. (ed), *Candida and Candidiasis*. Washington DC : ASM press; 2002: p.349-83.
- 24. Sanglard D.** Resistance to antifungal drugs. In: Dismukes WE(ed), *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003: p.111-24.
- 25. Datry A, Bart-Delabesse E.** La caspofungine : du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. *La revue de médecine interne* 27 ; (2006) : 32–39.
- 26. Denning D.** Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362 : 1141-51.
- 27. Botterel F.** Démarche diagnostique et prise en charge des infections fongiques chez les patients immunodéprimés. *Antibiotiques*, 2007 ; 9 : 34-43 .
- 28. Wingard J, White M, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al.** A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-63.

- 29. Attal M, Bézie Y, Blanc V, Buzyn A, Choutet P, Mimoz O, et al.** Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Conférence de Consensus commune de la SFAR, la SPILF et la SRLF 2004 :www.sfar.org.
- 30. Kartsonis N, DiNubile M, Bartizal K, Hicks P, Ryan D, Sable C.** Efficacy of caspofungine in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acq Immune Defic Syndrome Hum Retrovirol* 2002; 31: 183-7.
- 31. Hulin A, Deguillaume A.M, Bretagne S, Bézie Y.** Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives. *J Pharm Clin* 2005 ; 24 (3) : 125-38.
- 32. Hochart S, Barrier F, Durand-joly I, Horrent S, Decaudin B, Odou P.** Les antifongiques systémiques, Partie 2 : éléments thérapeutiques. *Pharm Hosp* 2008; 43 (174): 155-168
- 33. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al.** Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 335-47.
- 34. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al.** Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25; 356(4): 348-59.
- 35. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR.** Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950-2.
- 36. Ustun C, Farrow S, DeRemer D, Fain H, Jillella AP.** Early fatal *Rhizopus* infection on voriconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39(12) : 807-8.

- 37. Lortholary O.** Associations d'antifongiques. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; numéro spécial: 60-70.
- 38. Syriopoulou V, Daikos G, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki A, Sereti E, et al.** Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 560-6.
- 39. Arathoon E, Gotuzzo E, Noriega L, Berman R, DiNubile M, Sable C.** Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7.
- 40. Peleg A, Woods M.** Continuous and 4h infusion of amphotericin B : a comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 803-8.
- 41. Speich R, Dutly A, Naef R, Russi E, Weder W, Boehler A.** Tolerability, safety and efficacy of conventional amphotericin B administered by 24-hour infusion to lung transplant recipients. *Swiss MedWkly* 2002; 132: 455-8.
- 42. Bates D, Su L, Yu D, Chertow G, Seger D, Gomes D, et al.** Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1452-9.
- 43. Venkatakrisnan K, von Moltke L, Greenblatt D.** Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111-80.

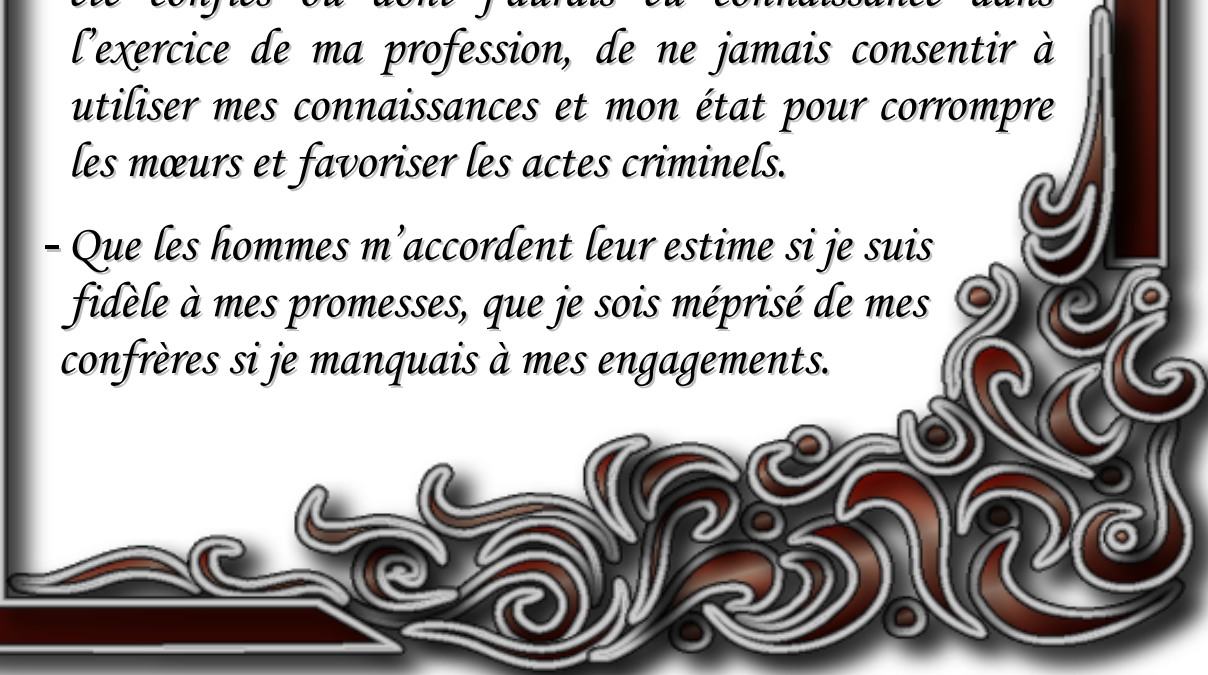
- 44. Koks C, Crommentuyn K, Hoetelmans R, Burger D, Koopmans P, Mathot R, et al.** The effect of fluconazole on ritonavir and saquinavir pharmacokinetics in HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51 : 631-5.
- 45. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.** Voriconazole potentiates warfarin-induced prothrombin time prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl. 1): 24-9.
- 46. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Kleinermans D, Layton G, Nichols D.** No clinically significant effect of erythromycin or azithromycin on the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl. 1): 30-6.
- 47. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.** Histamine H₂- receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl. 1): 51-5.
- 48. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love E, Eve M, Fielding A.** Coadministration of voriconazole and phenytoin : pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(Suppl. 1): 37-44.
- 49. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N.** Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091-3.
- 50. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.** Voriconazole does not affect the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl. 1): 45-50.

- 51. Denning D.** Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 889-991.
- 52. Patel R.** Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1205-25.
- 53. Deray G.** Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl. 1): 37-41.
- 54. Sable C, Nguyen B, Chodakewitz J, DiNubile M.** Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 25-30.
- 55. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, Berman R, DiNubile M.** randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-35.
- 56. Deresinski S, Stevens D.** Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1445-57.
- 57. Raymond. S, Henon.T, Grenouillet .F, Legrand. F, M.-C. Woronoff-Lemsi, B. Hoen, S. Limat, J. Leroy.** Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques couteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. *Médecine et maladies infectieuses* (2008).
- 58. P. Pavese, Z. Ouachi, J.-P. Vittoz, B. Lebeau, Foroni .L, Allenet. B, Stahl .J.-P, François. P.** Revue de pertinence des prescriptions des nouveaux antifongiques systémiques dans un hôpital universitaire. *Médecine et maladies infectieuses* 2007 ; 37 : S223–S228.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

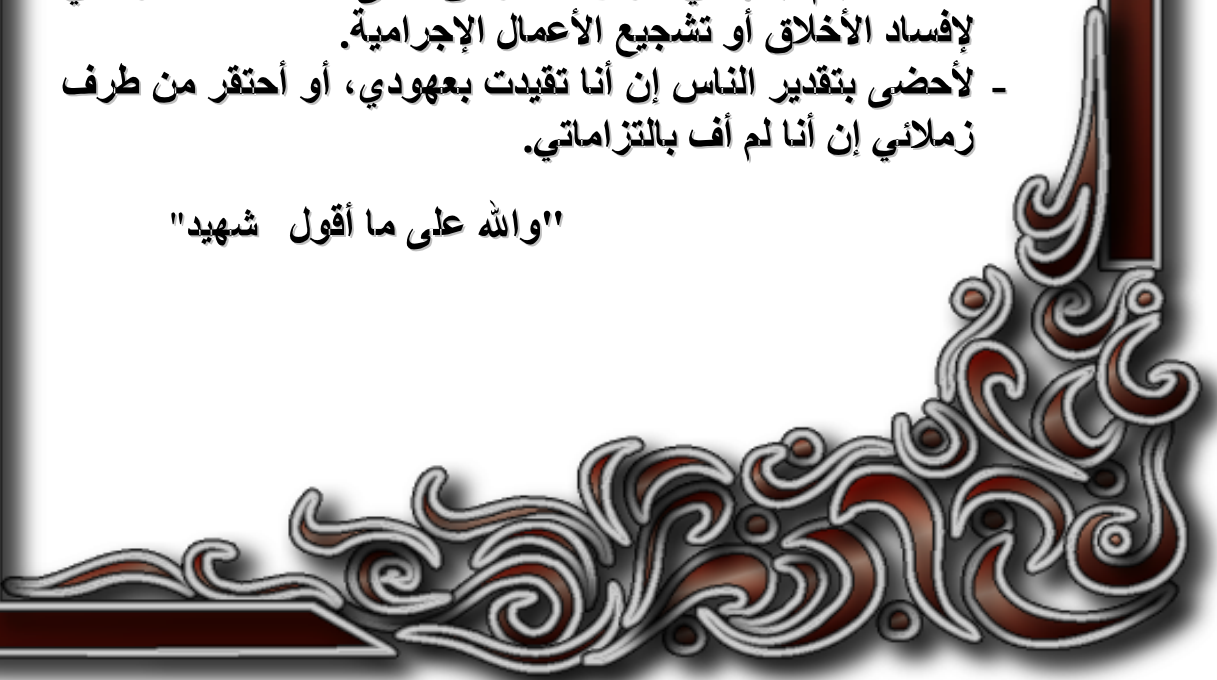
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 34

سنة : 2010

مراجعة الحسابات السريرية لوصفات مضادات
القطريات النظامية في المستشفى العسكري
للتعليمات محمد الخامس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

نبيل أيت حمو السيد:

نونبر 1984 بالدار البيضاء المزداد في: 19

لنبيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مراجعة الحسابات – ملاءمة – مضادات القطريات النظامية – الفوغيكونازول –

لجنة المضادات الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: وفاء الملوكي

أستاذة في علم الطفيليات

مشرف

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ مبرز في علم الطفيليات

السيد: الشرقى حيمر

أستاذ في الأنعاش والتخدير

السيد: كمال دغمي

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

السيد: جمال لمساوري

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية

أعضاء