

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 70

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par **Mathilde FONTAINE**

Née à Paris XIVème le 02/09/1997

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 octobre 2024

**Pharmacocinétique du posaconazole en hématologie : déterminants
cliniques des sous-dosages aux posologies recommandées**

JURY

Président : Professeur Hassan ALLOUCHI, PU-attaché, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Docteur Vianney TULOUP, directeur de thèse, AHU, Faculté de Pharmacie de Tours

Docteur Pierre BREDELOUX, MCU, Faculté de Pharmacie de Tours

Docteur Virginie ANDRE, Pharmacien PH, CHU de Tours

Docteur Olivier LE TILLY, AHU, Faculté de Médecine de Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

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

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 14/10/2024

L'étudiant
Mathilde FONTAINE

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Au Professeur Hassan Allouchi, merci de me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Au Docteur Vianney Tuloup, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour ta grande disponibilité et pour tes précieux conseils. Non seulement pour cette thèse, mais tout au long de mon internat.

Au Docteur Virginie André, merci d'avoir accepté de juger ce travail, de m'avoir accompagnée et d'avoir accepté de m'encadrer pour ma dernière année d'internat, dans un domaine qui me passionne et dans lequel je m'épanouis pleinement.

Au Docteur Olivier Le Tilly, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Au Docteur Pierre Bredeloux, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À mes **Parents**, merci pour votre soutien indéfectible pendant ces longues années d'études. Merci d'avoir fait en sorte que je puisse exercer un métier qui me passionne, je vous en suis extrêmement reconnaissante. Merci de me prouver chaque jour que rien n'est insurmontable.

À mes frères **Pierre** et **Enguerrand**, merci d'être toujours présents pour moi, pour les rires partagés et la complicité qui nous unit, en duo comme en trio.

À **Grand-Papa**, merci pour les valeurs que tu m'as transmises et pour tous les beaux moments passés à La Baule et ailleurs.

À **Marie**, mon binôme depuis notre deuxième année à Châtenay-City. Merci pour les fous rires, les week-ends, les road-trips, les soirées, les karaokés en voiture... et pour tous les beaux moments à venir !

À **Roxane**, merci d'être toujours là pour moi après toutes ces années. Ton amitié est inestimable.

À **Thomas, Juliette, Élise, Isatis**, sans qui mes années de fac n'auraient pas eu la même saveur. Merci pour votre amitié, nos sessions de révision pour le concours, les soirées pharma, et tous les week-ends aux quatre coins de la France.

À **Pauline "des antibiotiques"**, merci de m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne à Versailles. Merci pour ta générosité et ton rire communicatif.

Au **BIT** : Bananas, Laet, Lélé, Mathieu, merci pour les potins, les memes, les pauses café, les karaokés au feeling, ... et pour les moments plus sérieux dont les nombreuses réunions de bureau BIBIPHT. Merci au reste de la triloc, **Élise, Pops et Lili**, pour votre bonne humeur contagieuse et votre écoute bienveillante. Et à tous les co-internes devenus des amis !

À toute l'équipe de la pharmacie du **CHRU de Tours**, merci de m'avoir accueillie et accompagnée tout au long de mon internat.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	7
Table des tableaux et figures.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	10
I. Généralités sur le posaconazole et bibliographie	11
I.1 Mécanisme d'action	11
I.2 Indications et posologies.....	11
I.3 Pharmacocinétique.....	12
I.4 Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)	13
I.5 Place du posaconazole dans l'arsenal thérapeutique	15
II. Travaux personnels	18
II.1 Contexte	18
II.2 Matériels et méthodes	18
II.2.1 Patients.....	18
II.2.2 Design et recueil des données.....	19
II.2.3 Détermination des concentrations résiduelles.....	20
II.2.4 Analyse statistique	20
II.3 Résultats.....	21
II.3.1 Patients.....	21
II.3.2 Impact des paramètres cliniques.....	25
II.3.3 Analyse en composante principale	26
II.4 Discussion	33
Conclusion	36
Bibliographie	38

Table des tableaux et figures

Tableau 1 Caractéristiques démographiques et biologiques de la population.....	21
Tableau 3 Caractéristiques démographiques et biologiques de la population sous-dosée	23
Tableau 4 Caractéristiques des administrations de posaconazole	23
Tableau 5 Incidence des comorbidités	24
Tableau 6 Comparaison des caractéristiques démographiques et biologiques dans la population sous-dosée et normo-dosée au risque 5%	25
Tableau 7 Caractéristiques des administrations de posaconazole dans les 2 populations.....	26
Tableau 8 Comparaison des caractéristiques liées à l'administration du posaconazole dans la population sous-dosée et normo-dosée au risque 5%.....	26
Figure 1 Graphique des variables clinico-biologiques	28
Figure 2 Graphique des variables médicamenteuses.....	29
Figure 3 Graphique des individus	29
Figure 4 Graphique des 33 variables principales	30
Figure 5 Décomposition de l'inertie totale	31
Figure 6 Graphique des individus marquants	32

Liste des abréviations

ACP : Analyse en Composantes Principales

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CESREES : Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations en Santé

CRP : Protéine C Réactive

CYP : Cytochrome P450

DPI : Dossier Patient Informatisé

EUCAST : Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

γGT : Gamma-glutamyltransférase

GVHD : Graft Versus Host Disease

IMC : Indice de Masse Corporelle

IFI : Infection Fongique Invasive

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IV : Intraveineux

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

PO : *per os*, voie orale

RGO : Reflux Gastro-Oesophagiens

SMD : Syndrome myélodisplasique

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

TP : Taux de Prothrombine

UGT : Glucuronyl-Transférase

Introduction

Le posaconazole est un antifongique de la famille des azolés, dérivé de l'itraconazole et est couramment utilisé en prévention des infections fongiques invasives (IFI), notamment chez les patients en hématologie en post-greffe de cellules souches. D'abord présenté sous une forme buvable, sur le marché à partir de 2006, une forme comprimé gastro-résistant (2015) et une forme injectable (2017) firent leur apparition. Ces nouvelles formes permettaient de diversifier les modes d'administration et pallier les problèmes de concentrations fluctuantes de la forme buvable, dont l'absorption est fortement influencée par la prise de nourriture et de nombreux paramètres gastro-intestinaux. Le posaconazole est un médicament à marge thérapeutique étroite éligible au suivi thérapeutique pharmacologique avec des dosages réguliers pour éviter une toxicité tant qu'une inefficacité. Aux posologies habituelles de l'autorisation de mise sur le marché, plusieurs cas de sous-dosage ont été rapportés sans corrélation clinique évidente, nécessitant toutefois une adaptation des posologies pour éviter une infection chez des patients à très haut risque de complication. L'objectif de ce travail est d'évaluer les déterminants cliniques possiblement prédictifs d'un sous-dosage en posaconazole chez les patients en hématologie, qui devraient alerter le pharmacien clinicien et faire proposer un dosage des concentrations sanguines.

I. Généralités sur le posaconazole et bibliographie

I.1 Mécanisme d'action

Le posaconazole est un anti infectieux antifongique de la famille des triazolés, à laquelle appartiennent également le fluconazole, le voriconazole et l'itraconazole. Son action antifongique réside dans l'inhibition de la 14 α -deméthylase, enzyme clé de la synthèse de l'ergosterol. Etant le composant principal de la membrane cellulaire fongique, son inhibition entraine une altération de la croissance et de la réplication fongique.

Son spectre recouvre notamment les *Aspergillus spp* et *Fusarium spp*, en rattrapant les résistances à l'amphotéricine B, mais aussi les *Candida spp* (1,2).

I.2 Indications et posologies

Le posaconazole est principalement utilisé en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aigue (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des IFI.
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) sous traitement immunosuppresseurs à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des IFI.

Le posaconazole est également indiqué en traitement curatif dans la prise en charge des aspergilloses et des fusarioses chez les patients résistants ou intolérants aux premières lignes de traitement, l'amphotéricine B et l'itraconazole. Il est indiqué dans une moindre mesure dans le traitement des candidoses oropharyngées en cas d'atteinte sévère ou chez des patients immunodéprimés, lorsqu'un traitement local comporte un trop grand risque d'échec. Une utilisation hors de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est également possible dans le traitement des mucormycoses en relais d'un traitement intraveineux par l'amphotéricine B.

Le posaconazole existe aujourd'hui sous trois formulations : une forme injectable (18 mg/mL), une forme buvable (40 mg/mL) et une forme comprimé retard (100 mg).

La première formulation disponible était la solution buvable qui a l'inconvénient d'être très sensible au pH. En effet l'acidité gastrique ne permet pas une absorption linéaire du médicament et conduit à des concentrations interindividuelles très variables (3–7). Par ailleurs, alors que sa pharmacocinétique est linéaire à faible posologie, son absorption est saturable à partir de 800 mg (8). Ceci nécessite de fractionner les doses menant aux posologies recommandées de 200 mg trois fois par jour en prophylaxie, 400 mg deux fois par jour voire 200 mg cinq fois par jour en traitement curatif des IFI résistantes.

La solution proposée à cet inconvénient est une formulation en comprimés retards dont la posologie recommandée est une dose de charge de 300 mg deux fois par jour le premier jour puis 300 mg une fois par jour les jours suivants en curatif comme en prophylaxie. Cette formulation gastro-résistante permet une meilleure absorption du posaconazole au pH intestinal plus basique.

Enfin, une formulation injectable est disponible pour les patients pour lesquels la voie orale est impossible et pour laquelle une linéarité a été démontrée entre 200 mg et 300 mg (8). La dose recommandée par voie intraveineuse est en curatif comme en prophylaxie, une dose de charge de 300 mg, puis 300 mg toutes les 24 heures (5).

I.3 Pharmacocinétique

L'absorption du posaconazole est saturable autour de 800 mg (8) et est influencée par le pH. Ainsi, la prise concomitante d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) diminue l'absorption du posaconazole. Un pH acide aura l'effet inverse (9).

La forme buvable est particulièrement sujette aux variations d'absorption. La présence d'un bol alimentaire, le pH comme évoqué précédemment, mais également la motilité gastrique sont des facteurs pouvant faire significativement varier les concentrations sanguines. C'est pour limiter ces variations que la forme en comprimés gastro-résistants a été commercialisée. L'absorption se fait lors du délitement du comprimé au niveau de l'intestin grêle, et non plus dans l'estomac comme pour la forme buvable, s'affranchissant alors des contraintes d'acidité. La relation dose-concentration est linéaire pour de faibles posologies, sans données pour extrapoler aux posologies supérieures.

Le posaconazole est fortement lié aux protéines (98 %) et son volume de distribution est situé entre 61 et 181 L (5,10) pour des patients volontaires sains, mais peut augmenter drastiquement. En effet, le volume de distribution du posaconazole en unité de soins intensifs chirurgicaux est estimé à 5280 L et entre 1100 et 2700 L chez des patients d'onco-hématologie. Ces volumes de distributions extrêmement élevés proviennent surtout d'une absorption limitée, du fait de l'utilisation fréquente de dispositifs médicaux comme les sondes naso-gastriques et de la grande prévalence des œdèmes et fuites capillaires du compartiment vasculaire vers les tissus périphériques.

Il est éliminé principalement sous forme inchangée dans les fèces avec une demie vie moyenne ($t_{1/2}$) de 35 heures (5). La molécule mère est métabolisée de manière anecdotique par les CYP450, mais subit une glucuronoconjugaison via les enzymes de phase II, notamment les UGT. Les métabolites comptent pour 17 % de l'élimination rénale et fécale.

Comme les autres antifongiques triazolés, le posaconazole est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (5). Il inhibe en effet 75 % de l'activité du CYP3A4 aux posologies moyennes de 300 mg/j et environ 86 % de l'activité aux posologies de 800 mg/j (11). De par son métabolisme, il peut subir des interactions avec les molécules interagissant avec les UGT. Sont concernés : la rifampicine, le fosamprénavir, et la phénytoïne majoritairement. Il est important de noter que le posaconazole est également substrat de la glycoprotéine P, et est donc sensible aux interacteurs de ce transporteur, comme la rifampicine, le verapamil, la ciclosporine et les macrolides.

I.4 Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

La demande d'un dosage sanguin de médicaments s'inscrit dans la notion de « suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ». Il s'agit non seulement de mesurer les concentrations des médicaments, mais aussi de les interpréter dans le but d'individualiser la posologie. C'est une technique clé pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, une variabilité pharmacocinétique marquée, ou des concentrations cibles difficiles à atteindre et à surveiller.

Cette méthode repose sur la mesure précise de la concentration d'un médicament dans une matrice biologique, généralement le sang, et l'utilisation de modèles pharmacocinétiques pour établir les relations entre la dose administrée, la concentration obtenue, et les effets cliniques observés.

Il est ainsi nécessaire de confirmer une corrélation claire entre les doses administrées et les concentrations mesurées dans une matrice biologique spécifique. Tous les médicaments ne sont donc pas éligibles au STP, et il est crucial de choisir la matrice adéquate pour effectuer les prélèvements.

De plus, l'interprétation des résultats nécessite de prendre en compte de nombreux paramètres, tels que :

- la date et l'heure du prélèvement par rapport à la dernière prise de traitement
- les conditions de transport de l'échantillon
- le type de prélèvement sanguin (plasma ou sang total)
- la méthode de dosage utilisée : dosages immunométriques, méthodes chromatographiques +/- détection par spectrométrie de masse
- la cible attendue en fonction de l'historique de dosage ou des recommandations

Le STP est couramment appliqué à des médicaments tels que le lithium, les aminosides, les antiépileptiques et les immunosuppresseurs comme la ciclosporine, où une personnalisation du traitement est essentielle pour éviter une inefficacité ou une toxicité du traitement.

Le posaconazole est un excellent candidat pour le STP en raison de sa variabilité d'absorption et de la variabilité interindividuelle souvent observée. Les paramètres suivants ont également démontrés leur impact sur les variations de concentrations de posaconazole (7,9,12–14) :

- Modifications pharmacocinétiques :
 - Pathologie intercurrente
 - Diarrhées
 - Paramètres clinico-biologiques : albuminémie, poids
 - Administration pendant un repas +/- supplémentation nutritionnelle
- Interactions médicamenteuses : IPP, antihistaminiques (anti-H1), anti-acides (anti-H2), pansements gastriques, benzodiazépines
- Observance

Les travaux menés par Andes et al. en 2004 et Mavridou et al. en 2010 démontrent une corrélation in vitro entre les doses administrées de posaconazole et les concentrations obtenues ou relation dose-effet (15,16). Bryant et al. en 2011 puis Dolton et al. en 2012 démontrent cette corrélation in vivo (3,17). D'autres études in vivo comme celles de Jang et al. (18) et Tonini et al. (19) vont dans le même sens et fixent à 0,7 mg/L la concentration résiduelle minimale de posaconazole pour une visée prophylactique. Walsh et al. et l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) s'accordent à fixer une concentration résiduelle minimale de 1 mg/L en traitement curatif des IFI en raison du risque de résistance (20,21).

Ces seuils seront dans les recommandations de 2014 sur le STP des antifongiques de la British Society for Medical Mycology (22) puis les recommandations Européennes de 2018 concernant la prophylaxie antifongique chez les patients d'hématologie (23).

Concernant le choix du prélèvement, Jang et al. et Howard et al. démontrent que les concentrations de posaconazole augmentent la première semaine, atteignant un plateau stable par la suite. Ainsi, une concentration résiduelle n'apparaît qu'à la fin de la première semaine, et il faudra attendre 7 jours supplémentaires en cas de modification de posologie, pour pouvoir évaluer son impact par un dosage des concentrations résiduelles. Des échantillons de sérum peuvent être prélevés avant 7 jours, mais l'utilisation d'un seuil de concentration de 0,35 mg/L est plus appropriée (18,24).

I.5 Place du posaconazole dans l'arsenal thérapeutique

Cornely et al. comparent en 2007 le posaconazole aux antifongiques de première intention en prophylaxie des IFI : le fluconazole et l'itraconazole. Utilisé chez 602 patients neutropéniques, le posaconazole réduisait significativement l'incidence des aspergilloses invasives : 1 % contre 7 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) et augmentaient la survie à 100 jours par rapport aux deux autres molécules, respectivement 16 % et 22 % de mortalité ($p = 0,04$) (25).

La même année, Ullmann et al. réalisent des travaux similaires chez 601 patients allogreffés présentant une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Le posaconazole

administré chez 301 patients réduisait significativement l'incidence des aspergilloses invasives : 2,3 % contre 7 % avec le fluconazole ($p=0,006$) (26).

Walsh et al. évaluent l'efficacité du posaconazole en traitement curatif des aspergilloses invasives chez 107 patients. Ils comparent ce traitement au traitement standard, l'amphotéricine B seule ou en association avec l'itraconazole, chez 86 patients. Le traitement était efficace chez 42 % des patients traités par posaconazole contre 26 % du groupe contrôle ($p=0,006$). La survie à 30 jours et en fin de traitement étaient respectivement de 74 % et 49 % pour le posaconazole et 38 % et 22 % pour le traitement standard ($p=0,0003$). Le posaconazole se place ainsi comme une alternative efficace chez les patients réfractaires ou intolérant au traitement de première intention des aspergilloses invasives (20).

En 2021 Maertens et al. démontrent la non infériorité du posaconazole versus voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive. La mortalité toute cause était la même (19%) chez les 288 patients traités par posaconazole et les 287 patients traités par voriconazole (27). En revanche, les patients traités par posaconazole présentaient moins d'effets secondaires, environ 30 % de la cohorte, contre 40 % sous voriconazole.

L'ensemble de ces travaux démontrent que le posaconazole est une molécule précieuse dans la prise en charge des aspergilloses invasives, particulièrement fréquentes et morbides chez les immunodéprimés (28–30). C'est pourquoi il semble nécessaire pour les cliniciens de pouvoir atteindre les concentrations thérapeutiques le plus rapidement possible, en identifiant a priori les situations à risque d'échec ou de sous-dosage, afin d'adapter d'emblée la prise en charge du patient.

Dans cette idée, des modèles pharmacocinétiques ont été réalisés pour cibler les caractéristiques prédictives de sous-dosage et prédire la cinétique des concentrations plasmatiques. En 2022, une revue des modèles pharmacocinétiques du posaconazole montrait que 13 modèles de pharmacocinétique ont été réalisées entre 2010 et 2022 dont un seul comprenait plusieurs formulations de posaconazole (31). Onze études dans le corpus étudiaient la forme orale, 6 s'intéressaient à la forme buvable, première forme commercialisée, 4 à la forme comprimé retard et une étude seulement sur la comparaison des deux formes orales. Deux

travaux s'intéressaient à la forme intraveineuse dans des populations particulières : obésité et patient réanimatoire sous oxygénation extracorporelle.

Les covariables retrouvées dans les différents modèles étaient la présence ou non de diarrhées, la co-administration médicamenteuse (IPP, inducteurs des UGT, chimiothérapies intraveineuses sans spécifications), mais aussi la prise avec ou sans repas/compléments alimentaires. Le poids du patient était retrouvé dans 1/3 des modèles, comme une covariable du volume de distribution ou de la clairance orale. L'ethnie et l'âge n'ont été retrouvés que dans un seul modèle pour chaque item. Sur 6 études concernant la forme orale, 4 ont choisi des modèles non linéaires à effets mixtes.

Le dernier modèle réalisé en 2024 par Sugimoto et al. sur 42 patients japonais prenant du posaconazole comprimé confirme le lien direct entre le risque de sous-dosage et la présence de diarrhées et/ou une allogreffe datant de moins d'un an tout en fixant à 0,5 mg/L la limite de sous-dosage (32).

Ainsi, malgré les modèles publiés, il existe peu de comparaison entre les formes orales et injectables. La majorité étant réalisée sur de petites cohortes et ne prenant compte que peu de variables. C'est dans ce contexte que nous réalisons notre étude.

II. Travaux personnels

II.1 Contexte

Le posaconazole est un antifongique à large spectre recommandé en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés (5,23).

Plusieurs études de relation dose-effet ont été réalisées (17,18,33) conduisant à la concentration minimale recommandée depuis 2018 en prophylaxie : 0,7 mg/L (23).

La première forme de posaconazole disponible était une solution buvable dont l'absorption était fortement compromise par le pH et nécessitait plusieurs administrations journalières pour atteindre une concentration résiduelle satisfaisante (7,10). Une formulation de comprimés gastro-résistants semblait être une solution pour faciliter l'obtention d'une telle concentration. Malgré cette modification, d'autres paramètres paraissent influencer les concentrations sériques de posaconazole en particulier la prise d'IPP, la présence de diarrhées et l'IMC (31). Ainsi, le suivi thérapeutique pharmacologique est largement recommandé et réalisé pour suivre les concentrations de posaconazole (3,12,17,22,23).

La revue de littérature de Ding and al. Réalisée en 2022 ne retrouve que 13 approches par modélisation de la pharmacocinétique du posaconazole dont une seule comprenait plusieurs formulations (suspension buvable et comprimés) (31).

Ainsi, notre étude a pour objectif d'évaluer les déterminants cliniques possiblement prédictifs d'un sous-dosage en posaconazole chez les patients en hématologie, qui devraient alerter le pharmacien clinicien et faire proposer un dosage des concentrations sanguines.

II.2 Matériels et méthodes

II.2.1 Patients

Cette étude rétrospective a été menée chez soixante-deux patients du CHRU de Tours et étudie cent-quatre-vingt-deux dosages. Ces patients recevaient un traitement prophylactique contre les IFI par posaconazole. Ils bénéficiaient d'un STP dont les dosages ont été réalisés par le service de pharmaco-toxicologie entre le 17 octobre 2022 et le 20 juillet 2023.

Cette étude a été réalisée avec l'accord du Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations en Santé (CESREES).

II.2.2 Design et recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé (DPI) : courriers, compte-rendu de consultation et d'hospitalisation, valeurs biologiques, prescriptions. Les données recueillies pour chaque prélèvement étaient les suivantes :

- Age
- Poids
- Taille
- Indice de masse corporelle (IMC)
- Sexe
- Tabagisme
- Alcoolisme
- Albuminémie
- Créatininémie
- Gamma-glutamyltransférase (γ GT)
- Protéine C réactive (CRP)
- Taux de prothrombine (TP)
- Comorbidités
- Traitements concomitants
- Posologie journalière du posaconazole
- Dose de charge du posaconazole
- Nombre de jour de traitement
- Voie d'administration du posaconazole
- Concentration résiduelle en posaconazole

II.2.3 Détermination des concentrations résiduelles

Les échantillons de sang veineux étaient prélevés au chevet des patients juste avant la prise quotidienne de posaconazole de manière à mesurer la concentration minimale plasmatique ou concentration résiduelle. Les dosages ont été réalisés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse (Waters Acquity QDa), en utilisant une colonne Acquity UPLC BEH C18 (150 mm), au laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHRU de Tours. La prise d'essai des échantillons était de 100µL de plasma avec un temps d'analyse de 14 minutes et un temps de rétention pour le posaconazole de 5,6 minutes. Les calibrants et contrôles de qualité étaient issus du kit « Antimycotic Drugs/EXTENDED-LC-MS/MS » de ChromSystem et l'étalon interne provenait du kit « Itraconazole, Posaconazole and Voriconazole in Serum/Plasma – HPLC » de ChromSystem. La méthode a été validée conformément aux recommandations pour le STP.

II.2.4 Analyse statistique

Une analyse descriptive des caractéristiques de la population a été effectuée :

- Pour les variables qualitatives : pourcentage de classe
- Pour les variables quantitatives : médiane, minimum et maximum

Pour comparer les moyennes, deux tests paramétriques ont été utilisés :

- Le test t de Student
- Le test du χ^2 d'indépendance

Le seuil de significativité p a été fixé à 5 %.

Une analyse multivariée de l'impact des données clinico-biologiques sur le posaconazole a été réalisée.

En deuxième partie, une analyse en composante principale a été réalisée afin d'évaluer l'impact des principales variables. Deux analyses primaires ont été effectuées, l'une sur les variables clinico-biologiques, l'autre sur les variables médicamenteuses. Les variables d'intérêt ont été sélectionnées dans ces deux premières analyses avant d'être soumises à une nouvelle analyse en composante principale pour éviter la redondance de facteurs confondants.

II.3 Résultats

II.3.1 Patients

Au total, 182 dosages ont été réalisés chez 62 patients. Les concentrations relevées s'étendaient de 0,08 mg/L à 3,72 mg/L avec une médiane de 1,01 mg/L. Les patients avaient une médiane d'âge de 54 ans et un IMC médian de 24,4 kg/m². Le panel était composé de 55,9 % d'hommes ; 33,9 % des patients consommaient régulièrement du tabac et 8,6 % de l'alcool. Le taux médian d'albuminémie était de 35 g/L, de créatininémie 61 µmol/L, de GGT 58 UI/L, CRP 22,2 mg/L et de TP 85 %. Ces données sont répertoriées dans le tableau 1.

Caractéristiques	Médiane	Min-Max
Démographiques		
Age (année)	54	16-77
Poids (kg)	70,9	42,8-118,6
IMC (kg/m ²)	24,4	16,5-40,7
Sexe masculin (%)	55,9	NA
Tabac (%)	33,9	NA
Alcool (%)	8,6	NA
Biologiques		
Albuminémie (g/L)	35	20-57
Créatininémie (µmol/L)	61	31-152
GGT (UI/L)	58	16-601
CRP (mg/L)	22,2	0,7-619,4
TP (%)	85	45-100

Tableau 1 Caractéristiques démographiques et biologiques de la population

L'ensemble des dosages obtenus ont été répartis en 2 populations :

La population « normo-dosée », dont les concentrations retrouvées étaient supérieures à la dose recommandée en prophylaxie de 0,7 mg/L. Cette population comportait 130 prélèvements, soit 69,9 % de l'ensemble des prélèvements. Les patients représentés étaient majoritairement des femmes dont l'âge moyen était 54 ans. Le taux médian d'albuminémie était de 35 g/L, de créatininémie 61 µmol/L, de GGT 59 UI/L, CRP 14,6 mg/L et TP 86%. Les caractéristiques démographiques et biologiques de cette population sont répertoriées dans le tableau 2.

Caractéristiques	Médiane	Min-Max
Démographiques		
Age (année)	54	16-77
Poids (kg)	68,6	42,8-115,6
IMC (kg/m ²)	24	16,5-36,1
Sexe masculin (%)	45	NA
Tabac (%)	31	NA
Alcool (%)	7	NA
Biologiques		
Albuminémie (g/L)	35	20-57
Créatininémie (μmol/L)	61	31-152
GGT (UI/L)	59	17-601
CRP (mg/L)	14,6	0,7-619,4
TP (%)	90	45-100

Tableau 2 Caractéristiques démographiques et biologiques de la population normo-dosée

La population « sous-dosée », dont les concentrations retrouvées étaient inférieures à la dose recommandée en prophylaxie de 0,7 mg/L. Cette population comportait 56 prélèvements soit 30,1 % de l'ensemble des prélèvements. Les patients concernés étaient majoritairement des hommes dont l'âge médian était 55 ans. Le taux médian d'albuminémie était de 34 g/L, de créatininémie 61 μmol/L, de GGT 59 UI/L, CRP 14,6 mg/L et TP 86 %.

Les caractéristiques démographiques et biologiques de cette population sont répertoriées dans le tableau 3.

Caractéristiques	Médiane	Min-Max
Démographiques		
Age (année)	55	16-70
Poids (kg)	74,9	44,4-118,6
IMC (kg/m ²)	24,9	17,1-40,7
Sexe masculin (%)	57	NA
Tabac (%)	41	NA
Alcool (%)	13	NA
Biologiques		
Albuminémie (g/L)	34	21-41
Créatininémie (μmol/L)	58,5	33-103
GGT (UI/L)	51	16-464
CRP (mg/L)	27,8	0,6-333,9
TP (%)	86	45-100

Tableau 3 Caractéristiques démographiques et biologiques de la population sous-dosée

Le posaconazole était majoritairement administré par voie orale via la forme comprimés retardés (81 %) avec une moyenne de 13 jours de traitement jusqu'au dernier dosage enregistré (min = 4 j ; max = 250 j). Quatre-vingt-cinq pourcents des patients ont reçu une dose de charge (Tableau 4).

Caractéristiques	Médiane	Min-Max
Administration IV (%)	19	NA
Nombre de jour de traitement	13	0-250
Dose de charge (%)	85	NA

Tableau 4 Caractéristiques des administrations de posaconazole

Pour chaque concentration mesurée, l'ensemble des traitements concomitants a été répertorié. Les patients avaient en moyenne 12,5 traitements concomitants avec au minimum 1 et au maximum 21 traitements associés au posaconazole.

Le nombre de comorbidités retrouvées était au minimum 1 et au maximum 8 avec une médiane de 3,4. Tous les patients étaient atteints au minimum d'une hémopathie, le plus souvent une LAM (61,3 %), un lymphome (14,5 %) ou un SMD (11,3 %), nécessitant une allogreffe de CSH dans 37,1 % des cas. L'ensemble des comorbidités retrouvées et leur incidence se trouvent dans le tableau 5. Les comorbidités les plus retrouvées en dehors des hémopathies sont l'hypertension artérielle 22,6 %, le syndrome anxio-dépressif 19,4 %, la dyslipidémie 11,3 %.

Hémopathie - oncologie	Allogreffe CSH	23 (37,1 %)
	Aplasie médullaire idiopathique	3 (4,8 %)
	Leucémie aigue lymphoblastique	4 (6,5 %)
	Leucémie aigue myéloblastique	38 (61,3 %)
	Lymphome	9 (14,5 %)
	Syndrome myélodysplasique	7 (11,3 %)
	Leucémie myéloïde chronique	1 (1,6 %)
	Autre cancer	6 (9,7 %)
Métabolisme	Diabète de type 2	6 (9,7 %)
	Dyslipidémie	7 (11,3 %)
	Dysthyroïdie	4 (6,5 %)
	Reflux gastro-œsophagiens	3 (4,8 %)
	Cirrhose	1 (1,6 %)
Neurologie	Syndrome anxio-dépressif	12 (19,4 %)
	Trouble bipolaire	1 (1,6 %)
	Neuropathies	2 (3,2 %)
Cardiologie	Hypertension artérielle	14 (22,6 %)
	Fibrillation atriale	1 (1,6 %)
Infectiologie	Hépatite B	3 (4,8 %)
	Hépatite C	1 (1,6 %)
Pneumologie	Asthme	4 (6,5 %)
	Syndrome d'apnée du sommeil	7 (11,3 %)
	Bronchopneumopathie obstructive	1 (1,6 %)
Autres pathologies	Arthrose	3 (4,8 %)
	Hypertrophie bénigne de la prostate	1 (1,6 %)
	Thrombocytopénie essentielle	1 (1,6 %)
	Drépanocytose	1 (1,6 %)

Tableau 5 Incidence des comorbidités

II.3.2 Impact des paramètres cliniques

La comparaison des caractéristiques démographiques et biologiques des populations sous-dosées et normo-dosées a été réalisée au risque 5 % et présentée dans le tableau 4.

L'albuminémie était significativement liée à un sous-dosage ($p = 0,0104$). L'âge, le poids, l'IMC, le sexe et la consommation d'alcool et tabac, n'étaient pas significativement liés à un sous-dosage. La créatininémie, les GGT, la CRP et le TP n'étaient pas significativement liés à un sous-dosage dans notre cohorte.

Caractéristiques	P value
Démographiques	
Age (année)	0,1036
Poids (kg)	0,2102
IMC (kg/m ²)	0,1022
Sexe masculin (%)	0,8247
Tabac (%)	0,1732
Alcool (%)	0,2134
Biologiques	
Albuminémie (g/L)	0,0104
Créatininémie (μmol/L)	0,2203
GGT (UI/L)	0,1841
CRP (mg/L)	0,1841
TP (%)	0,9638

Tableau 6 Comparaison des caractéristiques démographiques et biologiques dans la population sous-dosée et normo-dosée au risque 5 %

Les caractéristiques liées à l'administration : voie d'administration, nombre de jours de traitement et réalisation de la dose de charge sont présentés dans le tableau 5. Dans la population sous-dosée, 6 prélèvements (11 %) correspondaient à des administrations intraveineuses. Ils étaient réalisés après une médiane de 9 jours. Quarante-deux prélèvements (75 %) avaient été précédés d'une dose de charge à l'initiation du traitement. Dans la population normo-dosée, 28 prélèvements (22 %) correspondaient à des administrations intraveineuses. Ils étaient réalisés après une médiane de 16 jours. Cent-six prélèvements (82 %) avaient été précédés d'une dose de charge à l'initiation du traitement.

Caractéristiques	Population sous-dosée	Population normo-dosée
Administration IV (%)	11	22
Nombre de jour de traitement	9 (0-77)	16 (1-250)
Dose de charge (%)	75	82

Tableau 7 Caractéristiques des administrations de posaconazole dans les 2 populations

La comparaison de ces caractéristiques dans la population normo-dosée et sous-dosée est présentée dans le tableau 6. Le nombre de jours de traitement était significativement lié au risque de sous-dosage ($p = 0,0047$). L'administration par voie IV ($p = 0,0798$) et l'administration d'une dose de charge ($p = 0,3103$) n'étaient pas significativement liées à un sous dosage.

Caractéristiques	P value
Administration IV	0,0798
Nombre de jour de traitement	0,0047
Dose de charge	0,3103

Tableau 8 Comparaison des caractéristiques liées à l'administration du posaconazole dans la population sous-dosée et normo-dosée au risque 5%

II.3.3 Analyse en composante principale

L'analyse en composante principale, abrégée ACP est une méthode factorielle de réduction de dimensions pour l'exploration statistique de données complexes, principalement quantitatives. Elle permet de représenter dans un graphique plat, en 2 dimensions, l'impact de plusieurs dimensions d'impact variable sur le critère étudié. L'ACP a pour but de transformer les variables initiales corrélées en un ensemble de nouvelles variables non corrélées appelées composantes principales. La première composante principale doit capturer, représenter, la plus grande partie de la variance totale des données à l'aide des variables incluses, la deuxième composante, la majeure partie de la variance restante et ainsi de suite.

Cette méthode statistique de réduction des dimensions est très utilisée en statistiques biomédicales, du fait d'un souvent grand nombre de données renseignées dans les essais

évalués. L'ACP aide à identifier des structures cachées ou des relations entre les variables. Par exemple, elle peut révéler des groupes de variables qui varient ensemble, suggérant des facteurs sous-jacents communs. En réduisant les données à deux ou trois dimensions, l'ACP facilite la visualisation des structures et des relations dans les données. Cela est particulièrement utile pour l'exploration des données et la communication des résultats.

Une analyse en composante principale a été réalisée afin d'évaluer l'impact des principales variables. Deux analyses primaires ont été effectuées, l'une sur les variables clinico-biologiques, l'autre sur les variables médicamenteuses.

La première ACP (figure 1) identifie les 18 variables clinico-biologique majeures suivantes :

- Albuminémie
- Allogreffe
- Hémopathie - oncologie
- Dyslipidémie
- Cardiopathie
- Infection chronique
- Pathologie auto-immune
- Cardiopathie
- Pathologie pulmonaire
- Diabète
- RGO
- Poids
- IMC
- CRP
- Administration IV
- Dose de charge
- Nombre de jour de traitement
- Infection chronique

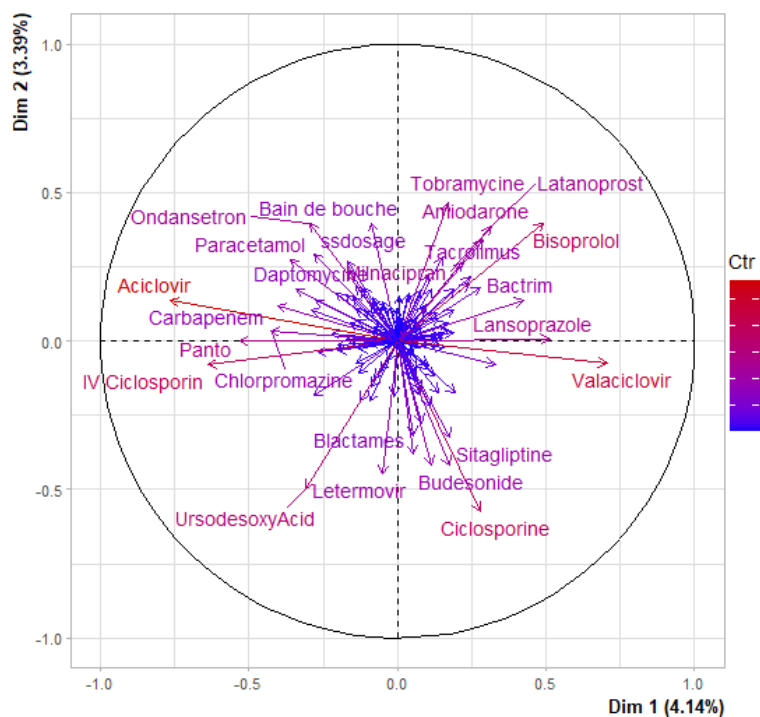


Figure 2 Graphique des variables médicamenteuses

Les 33 variables retenues ont été soumises à une nouvelle analyse en composante principale pour éviter la redondance de facteurs confondants (figure 3 et 4).

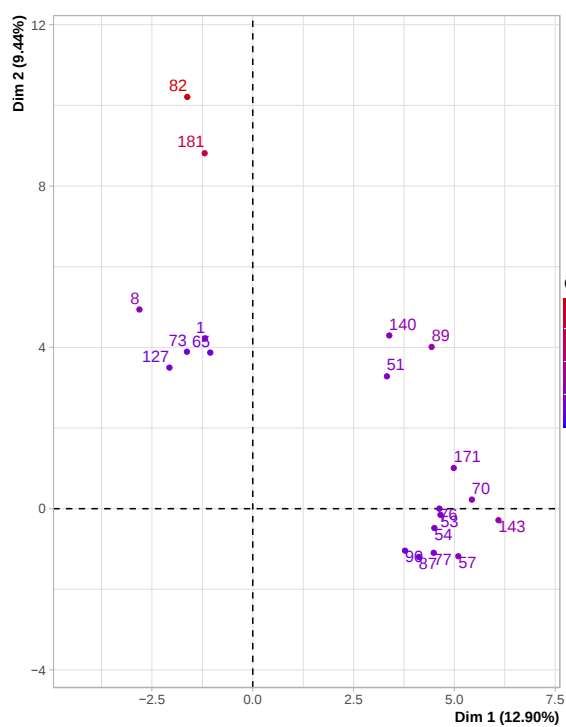


Figure 3 Graphique des individus

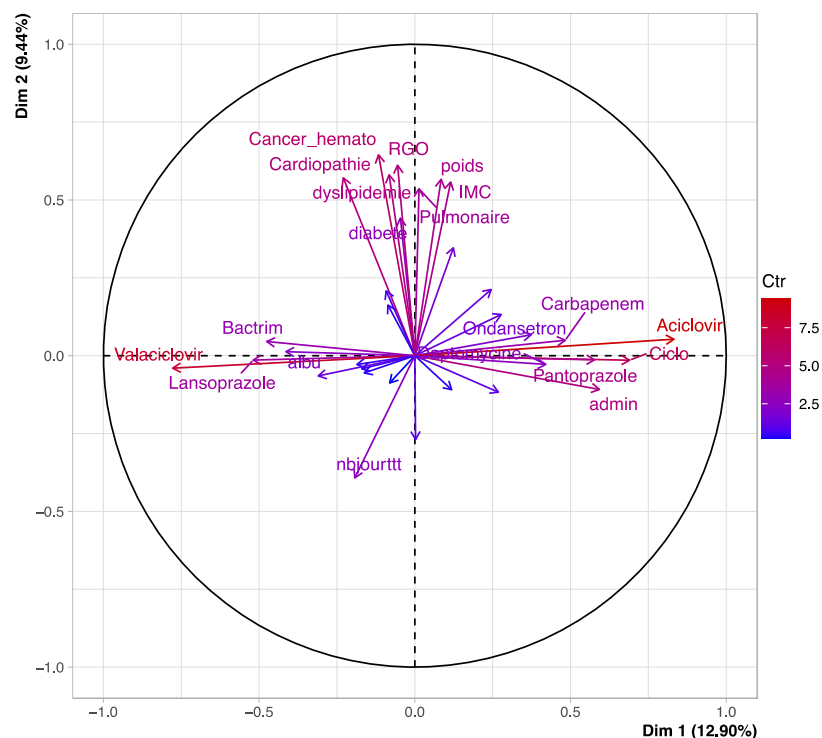


Figure 4 Graphique des 33 variables principales

L'inertie des axes factoriels présentés en figure 5 indique d'une part si les variables sont structurées, et suggère d'autre part le nombre judicieux de composantes principales à étudier.

Les 2 premiers axes de l'analyse expriment 22.34 % de l'inertie totale du jeu de données ; cela signifie que 22.34 % de la variabilité totale du nuage des individus (ou des variables) est représentée dans ce plan. C'est un pourcentage relativement faible, le premier plan ne représente donc seulement qu'une part de la variabilité contenue dans l'ensemble du jeu de données actif. Cette valeur est supérieure à la valeur référence de 11.62 %, la variabilité expliquée par ce plan est donc significative (cette inertie de référence est le quantile 0.95-quantile de la distribution des pourcentages d'inertie obtenue en simulant 3692 jeux de données aléatoires de dimensions comparables sur la base d'une distribution normale).

Du fait de ces observations, il serait alors très probablement nécessaire de considérer également les dimensions supérieures ou égales à la troisième dimension dans l'analyse.

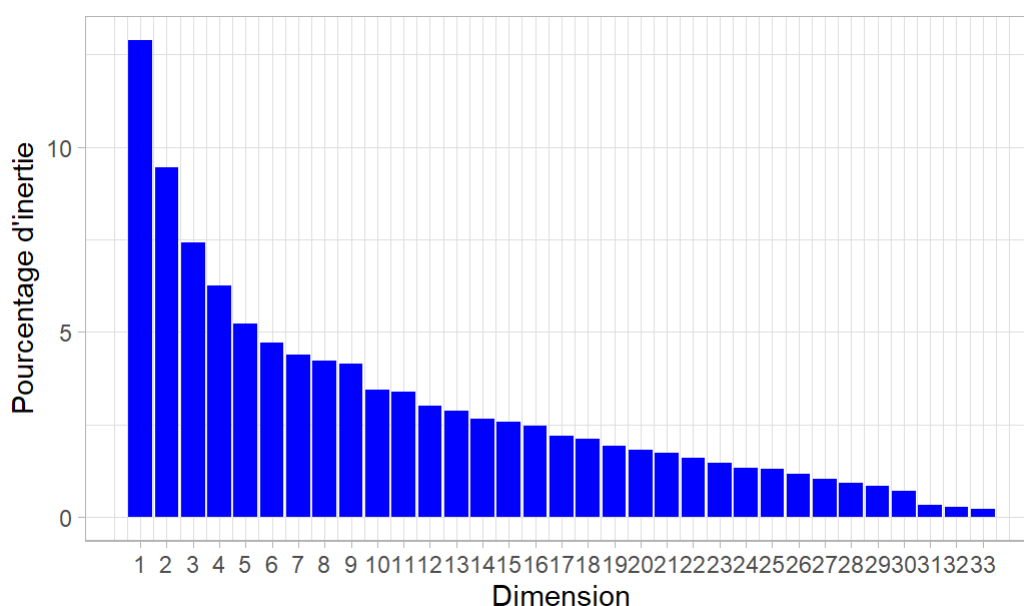


Figure 5 Décomposition de l'inertie totale

Les deux premières dimensions sont décrites de telle manière :

La dimension 1 oppose des individus tels que 143, 70 et 89 (à droite du graphique, caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe) à des individus comme 82, 181 et 8 (à gauche du graphique, caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe).

Le groupe auquel les individus 143, 70 et 89 appartiennent (caractérisés par une coordonnée positive sur l'axe) partage des variables positives telles que la présence d'aciclovir, de ciclosporine, de pantoprazole intraveineux, d'ondansetron PO, de carbapénème, un antécédent d'allogreffe, la présence de daptomycine et d'acide ursodésoxycholique (de la plus extrême à la moins extrême).

Ce groupe 1 présente en revanche de faibles valeurs pour les variables valaciclovir, lansoprazole, sulfamethoxazole-triméthoprim, albuminémie, bisoprolol, nombre de jours de traitement et cardiopathie (de la plus extrême à la moins extrême).

Le groupe 2 (individus caractérisés par une coordonnée négative sur l'axe), partage de fortes valeurs pour les variables valaciclovir, lansoprazole, sulfamethoxazole-triméthoprim, un plus grand nombre de jours de traitement, une albuminémie élevée, la présence d'une dose de charge et une prescription de bisoprolol (de la plus extrême à la moins extrême).

A l'inverse, ce groupe 2 partage de faibles valeurs pour des variables telles que l'aciclovir IV, la ciclosporine IV, l'ondansetron, le pantoprazole, l'usage de la voie IV, un poids

plus faible, un IMC faible, peu de carbapénèmes et de cancers hématologiques (de la plus extrême à la moins extrême).

Les patients les plus marquants de ces 2 groupes sont légendés sur le graphique de la figure 6.

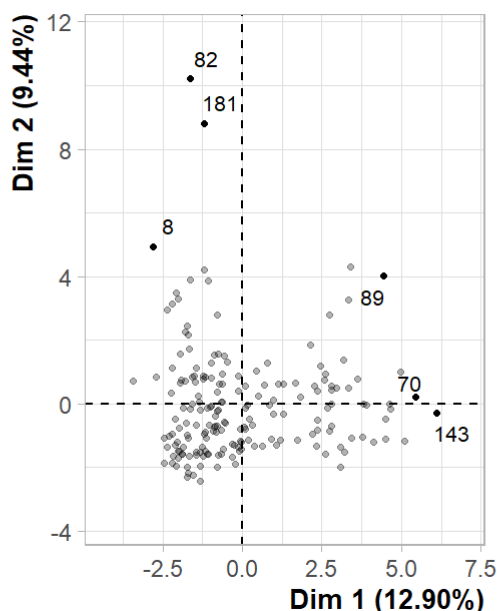


Figure 6 Graphique des individus marquants

La dimension 2 oppose des individus tels que 82, 181 et 8 (en haut du graphique, caractérisés par une coordonnée fortement positive sur l'axe) à des individus caractérisés par une coordonnée fortement négative sur l'axe (en bas du graphique).

Le groupe auquel les individus 82, 181 et 8 appartiennent (caractérisés par une coordonnée positive sur l'axe) partage de fortes valeurs pour les variables cardiopathie, RGO, dyslipidémie, cancers hématologiques, poids, IMC, pathologies pulmonaires, infections chroniques et valaciclovir (de la plus extrême à la moins extrême).

Au contraire, il présente de faibles valeurs pour les variables acide ursodésoxycholique, aciclovir, présence de dose de charge et ciclosporine IV (de la plus extrême à la moins extrême).

Le groupe 2 (individus caractérisés par une coordonnées négative sur l'axe) partage de fortes valeurs pour les variables valaciclovir, lansoprazole, sulfamethoxazole-trimethoprime, un grand nombre de jours de traitement, une forte albuminémie, la présence d'une dose de charge et de bisoprolol (de la plus extrême à la moins extrême).

En revanche, on y retrouve de faibles valeurs pour des variables telles que la présence d'aciclovir, de ciclosporine IV, d'ondansetron, de pantoprazole, le poids, l'IMC, la présence de carbapénèmes et cancers hématologiques (de la plus extrême à la moins extrême).

Ces deux dimensions se rejoignent dans un grand nombre de leurs variables d'intérêt et comptent pour 22.34 % de la variabilité. Les autres variables entrées dans le jeu de données de l'ACP n'apparaissant que dans les plans suivants, donnent peu d'informations.

II.4 Discussion

La présente étude a permis de comparer les concentrations sériques résiduelles de posaconazole chez deux populations de patients, réparties en fonction de leur concentration par rapport à la dose prophylactique recommandée de 0,7 mg/L.

Une majorité des patients (69,9 %) étaient dans la catégorie "normo-dosée", tandis que 30,1 % étaient sous-dosés. Les facteurs démographiques et biologiques entre ces deux groupes étaient globalement comparables, à l'exception de l'albuminémie ($p = 0,0104$), ce qui s'explique par le taux de liaison de 98 % du posaconazole aux protéines. D'autres facteurs tels que l'âge, le poids, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que des paramètres biologiques comme la créatininémie, les GGT, la CRP et le TP, ne montraient pas de lien significatif avec un sous-dosage lorsqu'ils étaient considérés individuellement. De plus, la voie d'administration IV, bien que plus fréquente dans le groupe sous-dosé, n'était pas significativement associée à un sous-dosage. En revanche, le nombre de jours de traitement influençait significativement le risque de sous-dosage ($p = 0,0047$).

Une approche plus complète, en utilisant l'analyse en composantes principales (ACP), a permis d'identifier plusieurs variables clinico-biologiques et liées aux médicaments, qui peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique du posaconazole. Notamment, la Figure 4 illustre une nette opposition entre les médicaments administrés par voie intraveineuse, tels que le pantoprazole et l'aciclovir, et leurs équivalents oraux, le lansoprazole et le valaciclovir. Le premier groupe inclut également des anti-infectieux comme les carbapénèmes, généralement associés à une neutropénie profonde ou au traitement d'infections concomitantes.

Ces analyses, sans atteindre un degré significatif, nous permettent de dresser un premier portrait des patients à risques de sous-dosage : un patient, sans distinction de sexe, dans les premiers jours de son traitement du fait d'une galénique majoritairement intraveineuse. Ce patient est dans les suites de son allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et présente une infection. Cette dernière peut être à bactéries Gram positives ou des Gram négatifs résistants à la Pipéracilline-Tazobactam (molécule de première intention chez le patient greffé de moëlle). Au bilan protidique, il présente une faible albuminémie, impliquant une possible diminution de la liaison aux protéines plasmatiques du posaconazole et donc une augmentation de sa clairance.

Des éléments ne sont pas inclus dans l'ACP mais peuvent cependant être extrapolés des situations cliniques. En post-greffe de moelle osseuse, une partie des patients seront nourris par nutrition parentérale pendant plusieurs jours et non pas voie orale. L'absence de bol alimentaire et d'apport en graisse va limiter l'absorption du posaconazole et pourrait donc conduire à un sous-dosage. Ce sous-dosage est d'autant plus retrouvé que la dose de charge n'était pas administrée. Il a été plusieurs fois retrouvé dans les dossiers médicaux que l'une des deux doses journalières de l'initiation de traitement n'a pas été administrée, mais annulée par les infirmier(e)s, notant un « doublon » de prescription par rapport à une utilisation classique d'une administration journalière. Du fait de la longue demi-vie du posaconazole, il est nécessaire d'administrer cette dose de charge afin d'obtenir le plus rapidement possible une concentration à l'état d'équilibre et non attendre plusieurs jours une efficacité chez un patient à risque d'infection aspergillaire.

Ici, c'est un problème de formation paramédical qui est exposé et doit faire engager un processus de formation continue au sein des unités de soins concernées.

Ces résultats, bien qu'encourageants, ne concernent que 22.5 % de la variabilité totale. Nous sommes loin d'avoir évalué toutes les sources de variabilité possibles, en particulier les prises alimentaires chez des patients venant en consultation depuis leur domicile. Un suivi régulier doit donc être de mise chez ces patients, de la part du clinicien, du pharmacien clinique et du pharmacologue. Ces analyses ne dispensent pas d'un suivi et d'une modélisation des posologies, par un modèle pharmacocinétique de population de la littérature ou « in-house ». Un prochain développement pourrait être la réalisation d'un modèle pharmacocinétique intégrant la durée depuis la première prise afin de faire varier avec plus de précision les covariables d'intérêt, et enfin diminuer cette variation inter et intra-individuelle de cette

molécule à marge thérapeutique étroite. Ces résultats offrent des précisions aux pharmaciens et médecins pour orienter les prescripteurs vers le STP et suggèrent que les patients en phase aiguë, nécessitant souvent de nombreux traitements par voie intraveineuse, notamment d'autres anti-infectieux, doivent faire l'objet d'une surveillance plus rigoureuse.

Conclusion

Les patients hospitalisés en hématologies pour le traitement d'une LAM ou d'un SMD présentent des facteurs de risque importants d'IFI notamment en raison d'une neutropénie sévère et prolongée. Ce risque est également élevé chez les patients allogreffés.

Le posaconazole est une molécule de référence pour la prévention et le traitement des IFIs. La formulation en comprimés gastro-résistant a permis de surmonter les limitations de biodisponibilité observées avec la forme buvable.

Cependant, malgré cette nouvelle formulation, des variabilités inter et intra-individuelles persistent, rendant le posaconazole particulièrement adapté au STP. D'après la littérature, de nombreux facteurs influencent les concentrations résiduelles de posaconazole, en particulier, l'IMC, la présence de diarrhées, la prise d'IPP ou de certaines benzodiazépines.

Aucune étude n'a toutefois pris en compte l'ensemble de ces variables clinico-biologiques, en association avec les traitements médicamenteux concomitants, ni sur une large cohorte de patients traités avec différentes formulations de posaconazole. Notre objectif était donc d'identifier les déterminants clinico-biologiques potentiellement prédictifs d'un sous-dosage, afin de permettre aux pharmaciens cliniciens d'optimiser les recommandations de STP auprès des équipes d'hématologie.

Dans notre étude portant sur 62 patients et totalisant 182 dosages plasmatiques, la comparaison de deux groupes définis par un sous-dosage ou une concentration efficace au seuil de 0,7 mg/L a révélé l'impact significatif de l'albuminémie et du faible nombre de jours de traitement sur l'incidence du sous-dosage. L'analyse en composantes principales (ACP) réalisée sur 33 variables clés a montré que la phase aiguë, durant laquelle le patient est traité par voie intraveineuse avec d'autres anti-infectieux, est la plus sujette au sous-dosage. Aucune typologie précise de patient sous-dosé n'a émergé, mais un ensemble de critères justifie clairement l'utilisation du STP du posaconazole en hématologie : des soins intensifs, l'administration d'autres anti-infectieux, l'hypoalbuminémie, en particulier à l'initiation du traitement par posaconazole.

Cette étude contribuera à sensibiliser tant les équipes soignantes que les équipes pharmaceutiques sur l'importance du bon usage du STP. Dans ce contexte particulier, pour atteindre les concentrations cibles en prophylaxie, il est essentiel d'administrer une dose de charge et de respecter un intervalle adéquat entre les dosages afin de mesurer correctement les concentrations résiduelles.

Bibliographie

1. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2006;50(6):2009-15.
2. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In Vitro Activities of Posaconazole, Itraconazole, Voriconazole, Amphotericin B, and Fluconazole against 37 Clinical Isolates of Zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2002;46(5):1581-2.
3. Bryant AM. A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2011;
4. Hens B, Brouwers J, Corsetti M, Augustijns P. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* sept 2016;105(9):2677-84.
5. noxafil-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_fr.pdf
6. Chen L, Krekels EHJ, Verweij Paule, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs.* 2020;80(7):671-95.
7. Kohl V, Müller C, Cornely OA, Abduljalil K, Fuhr U, Vehreschild JJ, et al. Factors Influencing Pharmacokinetics of Prophylactic Posaconazole in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2010;54(1):207-12.
8. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Posaconazole Administered in Single and Multiple Doses in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2003;47(9):2788-95.
9. Dolton MJ, Brüggemann RJM, Burger DM, McLachlan AJ. Understanding Variability in Posaconazole Exposure Using an Integrated Population Pharmacokinetic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2014;58(11):6879-85.
10. noxafil-h-c-610-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/noxafil-h-c-610-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>

12. Yamada T, Belabbas T, Suetsugu K, Hirota T, Mori Y, Kato K, et al. Factors Influencing Serum Posaconazole Concentrations in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Delayed-Release Tablets. *Therapeutic Drug Monitoring*. 4 avr 2022;10.1097/FTD.0000000000001196.
13. Heinz WJ, Grau A, Ulrich A, Helle-Beyersdorf A, Zirkel J, Schirmer D, et al. Impact of benzodiazepines on posaconazole serum concentrations. A population-based pharmacokinetic study on drug interaction. *Current Medical Research and Opinion*. 1 avr 2012;28(4):551-7.
14. Chen L, Krekels EHJ, Verweij PaulE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80(7):671-95.
15. Andes D, Marchillo K, Conklin R, Krishna G, Ezzet F, Cacciapuoti A, et al. Pharmacodynamics of a New Triazole, Posaconazole, in a Murine Model of Disseminated Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2004;48(1):137-42.
16. Mavridou E, Brüggemann RJM, Melchers WJG, Mouton JW, Verweij PE. Efficacy of Posaconazole against Three Clinical *Aspergillus fumigatus* Isolates with Mutations in the *cyp51A* Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2010;54(2):860-5.
17. Dolton MJ, Ray JE. Multicenter Study of Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring: Exposure-Response Relationship and Factors Affecting Concentration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(11).
18. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JVS. Exposure-Response of Posaconazole Used for Prophylaxis Against Invasive Fungal Infections: Evaluating the Need to Adjust Doses Based on Drug Concentrations in Plasma. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;88(1):115-9.
19. Tonini J, Thiébaud A, Jourdil JF, Berruyer AS, Bulabois CE, Cahn JY, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Who Develop Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2012;56(10):5247-52.
20. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *CLIN INFECT DIS*. janv 2007;44(1):2-12.
21. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. EUCAST Technical Note on *Aspergillus* and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. *Clinical Microbiology and Infection*. juill 2012;18(7):E248-50.
22. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. mai 2014;69(5):1162-76.

23. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 août 2018 [cité 19 août 2024]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky286/5063539>
24. Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, Hope WW. Posaconazole: The Case for Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. févr 2012;34(1):72.
25. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 25 janv 2007;356(4):348-59.
26. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 25 janv 2007;356(4):335-47.
27. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. févr 2021;397(10273):499-509.
28. Kimura SI. [Invasive Aspergillosis in Hematological Patients]. *Med Mycol J*. 2016;57(2):J77-88.
29. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review - PubMed [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1562695/>
30. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival* - PubMed [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10546484/>
31. Ding Q, Huang S, Sun Z, Chen K, Li X, Pei Q. A Review of Population Pharmacokinetic Models of Posaconazole. *Drug Des Devel Ther*. 20 oct 2022;16:3691-709.
32. Sugimoto M, Yonezawa A, Kanda J, Itohara K, Hira D, Yamagiwa T, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Posaconazole in Japanese Patients Receiving Fungal Prophylaxis. *Ther Drug Monit*. 4 avr 2024;
33. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole Exposure-Response Relationship: Evaluating the Utility of Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2012;56(6):2806-13.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mme Mathilde FONTAINE.

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Etudiant : 22114559

N° Thèse : 70

Nom et Prénom : Mathilde FONTAINE

Sujet : Pharmacocinétique du posaconazole en hématologie : déterminants cliniques des sous-dosages aux posologies recommandées.

Tours, le : 14 octobre 2024

Le Directeur de Thèse :
Nom et signature

Vianney TUCOOL

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

Mme Mathilde FONTAINE	N°70
TITRE DE LA THÈSE Pharmacocinétique du posaconazole en hématologie : déterminants cliniques des sous-dosages aux posologies recommandées.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Le posaconazole, un antifongique triazolé de deuxième génération, est couramment utilisé pour la prévention et le traitement des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés, notamment en hématologie. Bien qu'il soit disponible sous différentes formes (solution buvable, comprimés gastro-résistants, injectable), sa pharmacocinétique complexe, influencée par des facteurs tels que le pH et l'absorption intestinale, entraîne des variations significatives de concentration. En raison de sa marge thérapeutique étroite et de la variabilité interindividuelle observée, un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est recommandé pour optimiser son efficacité et minimiser les risques de sous-dosage ou de toxicité. L'objectif de notre étude est d'évaluer les déterminants cliniques possiblement prédictifs d'un sous-dosage en posaconazole et permettant d'orienter le clinicien et le pharmacien vers la nécessité d'un dosage. Cette étude rétrospective a été réalisée auprès de 62 patients hospitalisés en hématologie pour un total de 182 dosages plasmatiques. Une analyse statistique multivariée a permis d'évaluer l'influence des paramètres clinico-biologiques (âge, sexe, IMC, albuminémie, comorbidités, traitements concomitants, etc.) sur les concentrations résiduelles avant de réaliser une analyse en composante principale pour déterminer les variables les plus influentes. Les résultats montrent que 81% (148) des administrations étaient effectuées par voie orale, 27% des patients (17) n'avaient pas reçu de dose de charge, et 30% (56) des dosages se situaient en dessous de la concentration recommandée de 0,7 mg/L pour la prophylaxie. Les principaux facteurs associés au sous-dosage incluent l'hypoalbuminémie ainsi qu'un faible nombre de jours de traitement. L'analyse en composante principale, n'a pas permis de dégager un profil clinique précis associé au sous-dosage. Ces résultats soulignent l'importance du STP pour ajuster les dosages de posaconazole et garantir une prophylaxie efficace contre les infections fongiques invasives. Enfin, il apparaît que certains patients ne reçoivent pas de dose de charge. Cet écart par rapport aux recommandations pourrait être corrigé par une sensibilisation, tant des équipes pharmaceutiques que des équipes soignantes.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Anti-infectieux – Pharmacie clinique - Pharmacocinétique	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Professeur Hassan ALLOUCHI, PU-attaché, Faculté de Pharmacie de Tours Docteur Vianney TULOUP, directeur de thèse, AHU, Faculté de Pharmacie de Tours Docteur Pierre BREDELOUX, MCU, Faculté de Pharmacie de Tours Docteur Virginie ANDRE, Pharmacien PH, CHU de Tours Docteur Olivier LE TILLY, AHU, Faculté de Médecine de Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Soutenue le 14 Octobre 2024 à la Faculté de Pharmacie de TOURS.	