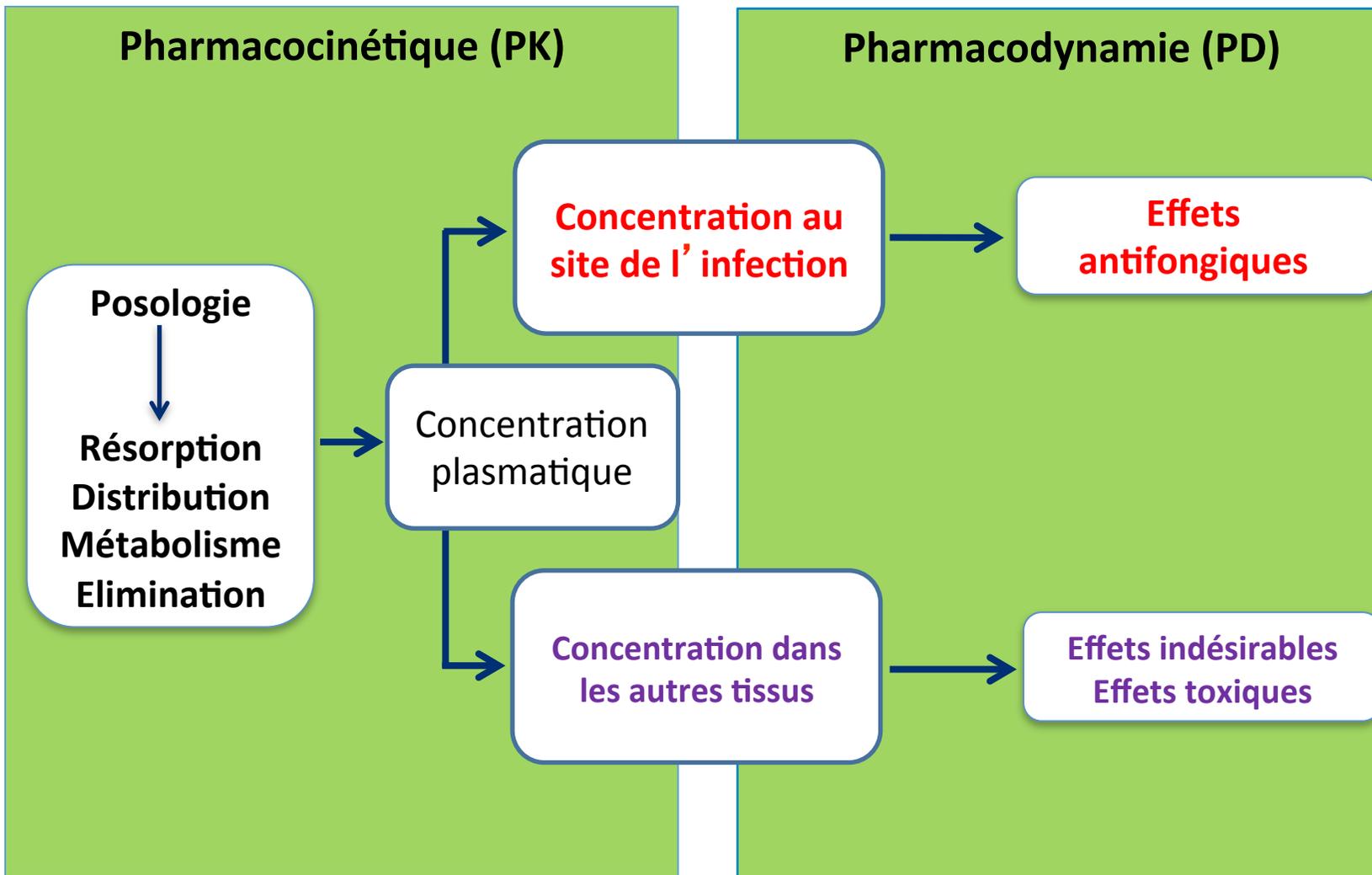




Pharmacocinétique des antifongiques azolés utilisés en pneumologie

De la théorie à la clinique

Patricia Compagnon – Laboratoire de Pharmacologie
Stéphanie Pramil – Clinique Pneumologique
CHU de Rouen

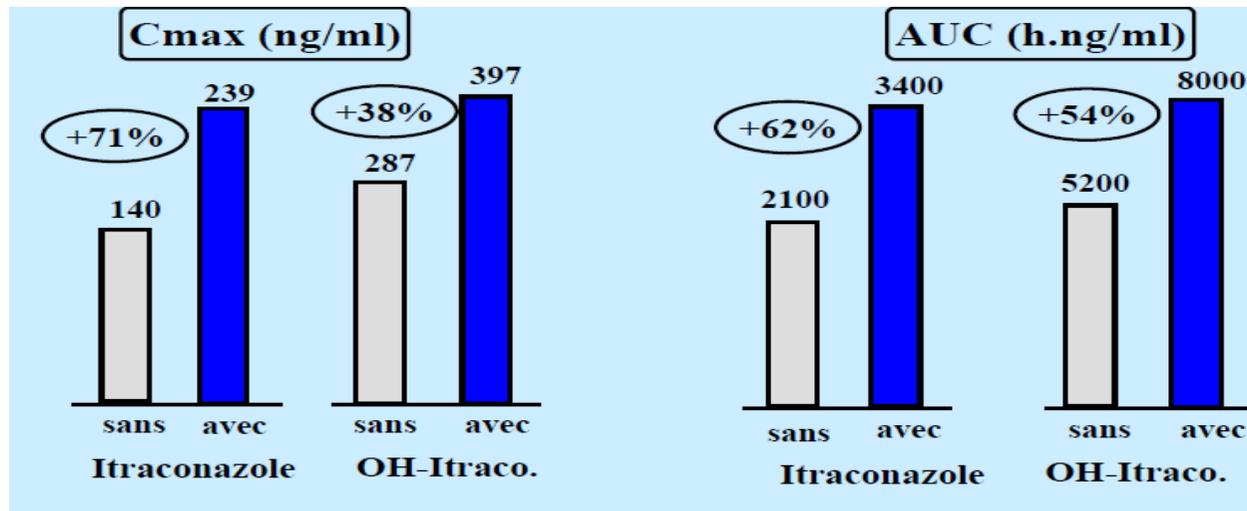


Biodisponibilité - Itraconazole

↳ gélule

55% - variable +++

- ↗ avec repas, graisse, pH acide (coca-cola)
- ↘ avec antiacides



200 mg ± aliments
n=27 volontaires

Barone JA, AAC, 1993

↳ suspension buvable

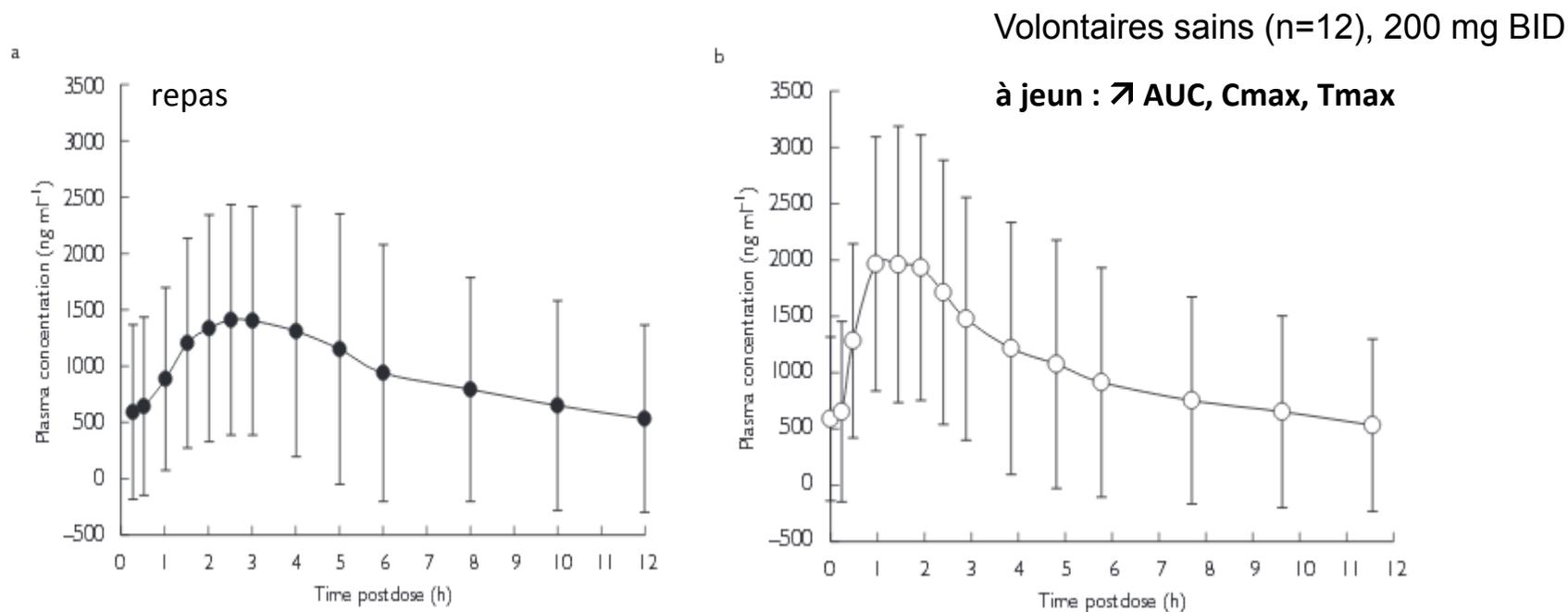
+30% vs gélule

- ↘ avec repas
- indépendante du pH

Diminution de l'absorption : mucites, diarrhée, neutropénie, mucoviscidose

Biodisponibilité - Voriconazole

- 90-96% à jeun
- \searrow avec repas (AUC \searrow 35%) \Rightarrow administrer 1h avant ou après



Mean plasma concentration–time profiles of voriconazole \pm s.d. at day 7 (multiple dose); (a) fed, (b) fasted.

Purkins, Br J Clin Pharmacol, 2003

Biodisponibilité - Posaconazole

↳ Suspension buvable

- 40% - variable +++ chez les patients (68% greffe de cellules souches)
- absorption saturable

pH gastrique	400 mg/J à jeun	400 mg/J + boisson acide	400 mg/J + IPP	400 mg/J + boisson acide + IPP
↗ pH acide, ↘ antiacides	AUC réf	+70%	-32%	-21%
repas	400 mg/J à jeun	400 mg/J avant repas gras	400 mg/J pendant repas gras	400 mg/J après repas gras
↗ repas, gras	AUC réf	+111%	+382%	+387%
dose / fréquence	400 mg*2/J à jeun	400 mg*2/J + repas	200 mg*4/j à jeun	200 mg*4/j + repas
↗ fractionnement	AUC réf	+66%	+160%	+157%
motilité gastrique	400 mg/J + repas	400 mg/J + repas + métoclopramide		400 mg/J + repas + lopéramide
	AUC réf	-19%		+11%

Purkins, Br J Clin Pharmacol, 2003

- ↘ mucites, diarrhée, GVHD
- ↘ patients neutropéniques (-55%) vs volontaires sains
- ↘ sonde nasogastrique

Biodisponibilité - Posaconazole

↳ comprimés gastro-résistant

- augmentation des concentrations plasmatiques chez le volontaire sain
- augmentation des concentrations plasmatiques chez les patients

Retrospective Comparison of Posaconazole Levels in Patients Taking the Delayed-Release Tablet versus the Oral Suspension

Urshila Durani,^a Pritish K. Tosh,^b Jason N. Barreto,^c Lynn L. Estes,^c Paul J. Jannetto,^d Aaron J. Tande^b AAC, aout 2015

TABLE 2 Initial posaconazole levels among patients with levels measured between 5 and 14 days and any time after posaconazole initiation^a

Group and parameter	DR tablet	Suspension	<i>p</i> ^b
Patients with initial levels determined 5 to 14 days after posaconazole administration	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 43	
Days from initiation to first level (IQR)	10 (6–13)	8 (6–12)	0.424
Median level (IQR)	1,655 (1,080–2,250)	798 (572–1,500)	0.004
No. (%) >700 ng/ml	18 (90)	25 (58)	0.011
No. (%) >1,250 ng/ml	15 (75)	14 (32.6)	0.002
Entire cohort regardless of when initial posaconazole levels were drawn	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 61	
Days from initiation to first level (IQR)	11.5 (7–19)	8 (7–15)	0.303
Median level (IQR)	1,620 (957–2,258)	967 (590–1,420)	<0.001
No. (%) >700 ng/ml	29 (90.6)	37 (60.7)	0.003
No. (%) >1,250 ng/ml	20 (62.5)	19 (31.1)	0.004

^a IQR, interquartile range; DR, delayed release.

^b *P* values derived using Pearson's chi-squared test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables.

concentrations plasmatiques - relation PK/PD

Itraconazole

- prophylaxie : $[ITZ]_{res} > 0,5 \mu\text{g/mL}$ (Glasmacher A, *Mycoses*, 1999)
- curatif : $[ITZ]_{res} > 1 \mu\text{g/mL}$ (Cartledge JD, *J Clin Pathol*, 1997)
coexistence $[OH-ITZ]_{res} * 2$: facteur favorable d'activité antifongique *in vivo*
 $[ITZ]_{res} < 5 \mu\text{g/mL}$

Voriconazole

- $[VCZ]_{res} \geq 1,5 \mu\text{g/mL}$ → meilleures réponses cliniques dans les IFI (Pascual A, *CID*, 2008 et 2012)
- $[VCZ]_{res} \geq 2 \mu\text{g/mL}$ si pronostic vital engagé ou CMI $> 0,25 \mu\text{g/mL}$ (Siopi, *AAC*, 2014)
 $[VCZ]_{res} < 5 \mu\text{g/mL}$ (troubles neurologiques, encéphalites)

Posaconazole

- prophylaxie : $[PCZ]_{res} > 0,7 \mu\text{g/mL}$ (Walsh T, *CID*, 2007)
- curatif : $[PCZ]_{res} > 1,25 \mu\text{g/mL}$ (Walsh T, *CID*, 2007)
75% de réponse dans le traitement *des aspergilloses pulmonaires après échec du voriconazole*
- toxicité ? : ↗ enzymes hépatiques, ↗ QT avec forme GR et ↗ $[PCZ]$ (Pettit NN, *ICAAC*, 2014)

Distribution concentrations pulmonaires

↳ Paramètres impliqués dans la distribution tissulaire

- propriétés physicochimiques de l'antifongique
 - liposolubilité : ITZ > PCZ > VCZ
 - liaison aux protéines plasmatiques : ITZ > PCZ > VCZ
 - Vd : ITZ > PCZ > VCZ

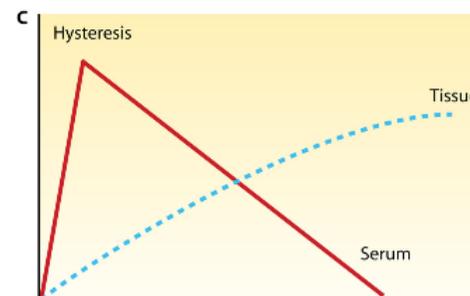
⇒ VCZ → sites aqueux

⇒ ITZ, PCZ → lipides tissulaires et [tissu/plasma] > 1

- voie d'administration (aérosol)
- facteurs physiologiques : inflammation, hypoalbuminémie
- rôle des cellulaires phagocytaires
- export de médicament (P-glycoProtéine)

↳ Mesures des concentrations pulmonaires

- homogénat tissulaire → informations non pertinentes
 - [extra] / [intra] cellulaires non mesurables
 - atteintes diffuses ou multifocales
 - un seul temps → hysteresis ⇒ AUC préférable
- fluide alvéolaire (ELF) – cellules alvéolaires (AC) – macrophages alvéolaires (AM)
 - volontaires sains >>> patients
- role relatif de [ELF] et [AC] ?



Distribution concentrations pulmonaires

Itraconazole

① Coronel B, Mycoses, 2000

- n= 4 biopsies pulmonaires post-mortem; 200 mg*2/j suspension buvable 8 à 40 j
- [ITZ] poumon / plasma = 3,7-12,2
- [OH-ITZ] poumon / plasma = 2,3-6,2

② Conte JE, AAC, 2004

- n= 26 V.S.; 200 mg*2/j gélules; 10 doses
- lavage bronchoalvéolaire
- [OH-ITZ]>[ITZ] plasma, ELF, AC ($p < 0,05$)
- [AC] > [plasma] > [ELF] pour ITZ et OH-ITZ ($p < 0,05$)
- [pulmonaires] = [plasma] *3

Table 1. Itraconazole and hydroxy-itraconazole lung concentrations

Patient no.	Delay (hours)	Itraconazole			Hydroxy-itraconazole		
		Plasma ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	Lung ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Lung:plasma ratio	Plasma ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	Lung ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Lung:plasma ratio
1	5	1.02	3.74	3.7	0.85	1.98	2.34
2	13	1.29	5.84	4.5	1.84	5.93	3.22
3	61	0.11	1.3	12.2	0.26	1.6	6.15
4	8	0.76	5.62	7.4	1.35	4.84	3.59

Delay, time between last intake of itraconazole and sampling of probes.

TABLE 2. ITRA and OH-IT concentrations in plasma, ELF, and AC^a

BAL group (h)	Plasma concn 12 h after the ninth dose ($\mu\text{g/ml}$) ^b		Plasma concn at the indicated BAL time ($\mu\text{g/ml}$) ^f		AC concn at the indicated BAL time ($\mu\text{g/ml}$) ^e		ELF concn at the indicated BAL time ($\mu\text{g/ml}$) ^e	
	ITRA	OH-IT	ITRA	OH-IT	ITRA	OH-IT	ITRA	OH-IT
4	1.1 ± 0.4	2.7 ± 1.0	2.1 ± 0.8	3.3 ± 1.0	5.5 ± 2.9	6.3 ± 2.8	0.3 ± 0.3	0.8 ± 0.5
8	1.1 ± 0.5	2.0 ± 0.6	1.2 ± 0.3	2.5 ± 0.5	4.0 ± 1.4	4.9 ± 1.7	0.3 ± 0.3	0.8 ± 0.3
12	0.8 ± 0.1	1.7 ± 0.4	0.9 ± 0.3	2.0 ± 0.7	4.9 ± 2.0	6.6 ± 3.1	0.5 ± 0.7	1.0 ± 0.9
16	1.1 ± 0.4	1.9 ± 0.6	1.2 ± 0.4	2.0 ± 0.5	3.7 ± 2.7	5.4 ± 2.1	0.3 ± 0.3	0.8 ± 0.4
24	1.0 ± 0.5	2.2 ± 1.0	0.9 ± 0.4	2.2 ± 0.9	2.1 ± 1.0	4.3 ± 0.9	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.2

Distribution concentrations pulmonaires

↳ Posaconazole

① Conte JE, AAC, 2009

- *n=25 V.S., 400 mg*2/j avec repas gras, 14 doses - 8 jours*
- *lavage bronchoalvéolaire, ELF - AC - plasma*
- *3, 5, 8, 24 heures après dernière dose*
- **[ELF] (0,6-1,1 µg/mL) ≈ [plasma] (1,3-1,9 µg/mL)**
- **[AC] (46 – 88 µg/mL) ≥ 30* [plasma]**

② Conte JE, AAC, 2010

- *n=20 tranplanstation pulmonaire, 400 mg*2/j avec repas gras, 14 doses*
- *lavage bronchoalvéolaire, ELF - AC - plasma*
- *24 heures après dernière dose.*
- **[ELF] (0,5-1,3 µg/mL) ≈ [plasma] (0,7-1,3 µg/mL)**
- **[AC] (31-55 µg/mL) ≥ 30* [plasma]**

Distribution concentrations pulmonaires

↳ Voriconazole

① *Capitano B, AAC, 2006*

- n=12 transplantation pulmonaire; 200 mg*2/j; 27 – 164 doses
- **[ELF] > [plasma]**
- forte corrélation plasma et [ELF] ($r^2 = 0,95$)
- $[ELF] / [plasma] = 11 \pm 8$

② *Crandon JL, AAC, 2009*

- n=20 V.S.; dose de charge IV, puis 4 mg/kg IV / 12h pendant 3 j
- $[ELF] / [plasma] = 6-9$
- *macrophages alvéolaires (MA)/plasma = 3,8-6,5*
- *VCZ pénètre dans le compartiment extracellulaire (ELF) et intracellulaire(MA)*
- **[ELF] et [MA] > [plasma] à 4, 8, 12 et 24 h après l'administration.**
- $[ELF] \text{ et } [MA] > CMI_{90} (2 \mu\text{g/mL})$

③ *Stern JB, AAC, 2004*

- patient de 82 ans, infection chronique aspergillaire avec atteinte pleurale
- VCZ 200 mg*2/j pdt 14 j puis 300 mg*2/j
- liquide pleural et plasma 12 j et 20 j
- **[plasma] = [liquide pleural]**

Métabolisme

Itraconazole

- CYP3A4 → OH-ITZ actif et $[OH-ITZ] > 1,5-2 * [ITZ]$
- cinétique saturable, élimination non linéaire
- élimination hépatique

Voriconazole

- CYP2C19 > 2C9 > 3A4
 - polymorphisme génétique du 2C19 (> 5% de la population caucasienne) → variations d' exposition interindividuelle
 - CYP2C19*17 → métaboliseur ultra-rapide (\searrow d' exposition /2) : risque d' échec
 - CYP2C19*2 → métaboliseur lent (\nearrow d' exposition /2) : risque de toxicité
- ⇒ **STP systématique et rapide**
- élimination hépatique

Métabolisme

Service	Traitement	Contexte		Génotypage CYP2C19	Attitude thérapeutique
Pneumo	VCZ 250mgx2/J	Echec / sous exposition	<0,5µg/ml	+ Hétérozygote CYP2C19*1/*17	Switch Posaco 400mgx2/J
Pneumo	VCZ 250mgx2/J	Echec / sous exposition	<0,5µg/ml	Génotype sauvage	Switch Posaco 400mgx2/J
Pneumo	VCZ 200mgx2/J	Toxicité / sur exposition	9,4µg/ml	Génotype sauvage	Réduction posologie 50% 100mgx2/J

Posaconazole

- glucuroconjugaison / UGT (17% de la dose)
- peu d'interactions avec CYP3A4
- éliminé dans les selles (> 66%)
- substrat et inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp)

Métabolisme : interactions médicamenteuses

Substrats P450 (\pm P-gP)		Inhibiteurs P450 (\pm P-gP) ↗ [médicaments associés]
↘ [azolés] par induction	↗ [azolés] par inhibition	
antirétroviraux -non nucléosidiques et ritonavir haute dose	antirétroviraux -anti-protéases (VCZ, ITZ)	antirétroviraux-anti-protéases
antituberculeux (rifampicine, rifabutine)	IPP (VCZ)	rifampicine, rifabutine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
phénytoïne, carbamazépine (ITZ, VCZ), phénobarbital	antibiotiques (macrolides)	immunosuppresseurs
		statines
		anticoagulants oraux (VCZ, ITZ)
		Inhibiteurs calciques (↗QT)
		midazolam et autres benzo
		hypoglycémiant oraux (VCZ)
		alcaloïdes de la pervenche
		AINS (VCZ)
		IPP (VCZ)

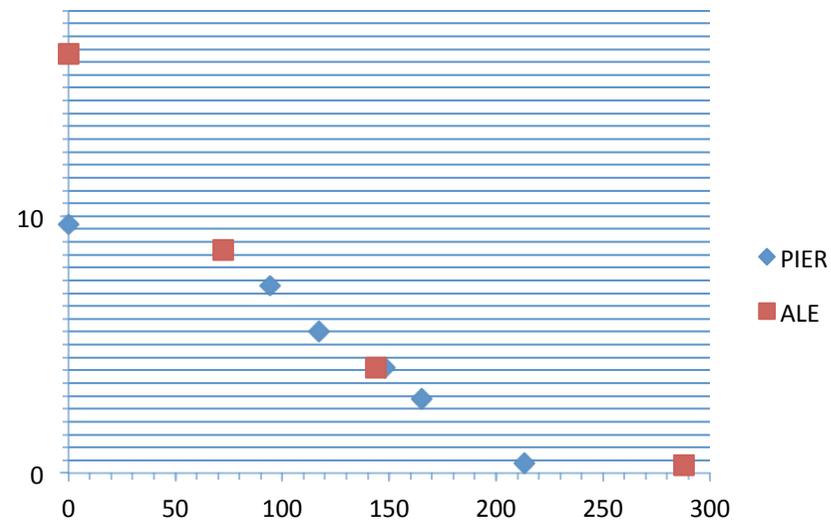
SUIVI THERAPEUTIQUE : conditions de réalisation

	$T_{1/2}$ heures	État d'équilibre plasma	Analyse	T_{max}
Itraconazole	35 h (20-64)	7 jours	Cmin Cmax (absorption)	4 h (gélules) 2 h (sol. buv.)
Posaconazole	sol buv : 35 h (20-66) cp : 29 h (26-31)	7 jours (sol buv) 2 ^{ème} jour (cp, si dose de charge)	Cmin Cmax (absorption)	3 h (sol. buv.) 4 h (cp)
Voriconazole	6 h (cinétique non linéaire)	3 ^{ème} jour si dose de charge (4 à 7 jours sinon)	Cmin Cmax (absorption)	1-2 h (voie orale)

SUIVI THERAPEUTIQUE : surdosage et élimination

PIE-G Date	Heures	[plasma] µg/mL
13/09/13	0	9,7
17/09/13	94	7,3
18/09/13	117	5,5
19/09/13	148	4,1
20/09/13	165	2,9
22/09/13	213	0,4

ALE-R Date	Heures	[Plasma] µg/mL
07/04/15	0	16,3
10/04/15	72	8,7
13/04/15	144	4,1
16/04/15	288	0,3



Mr A.A. né le 28/07/1944

ATCD

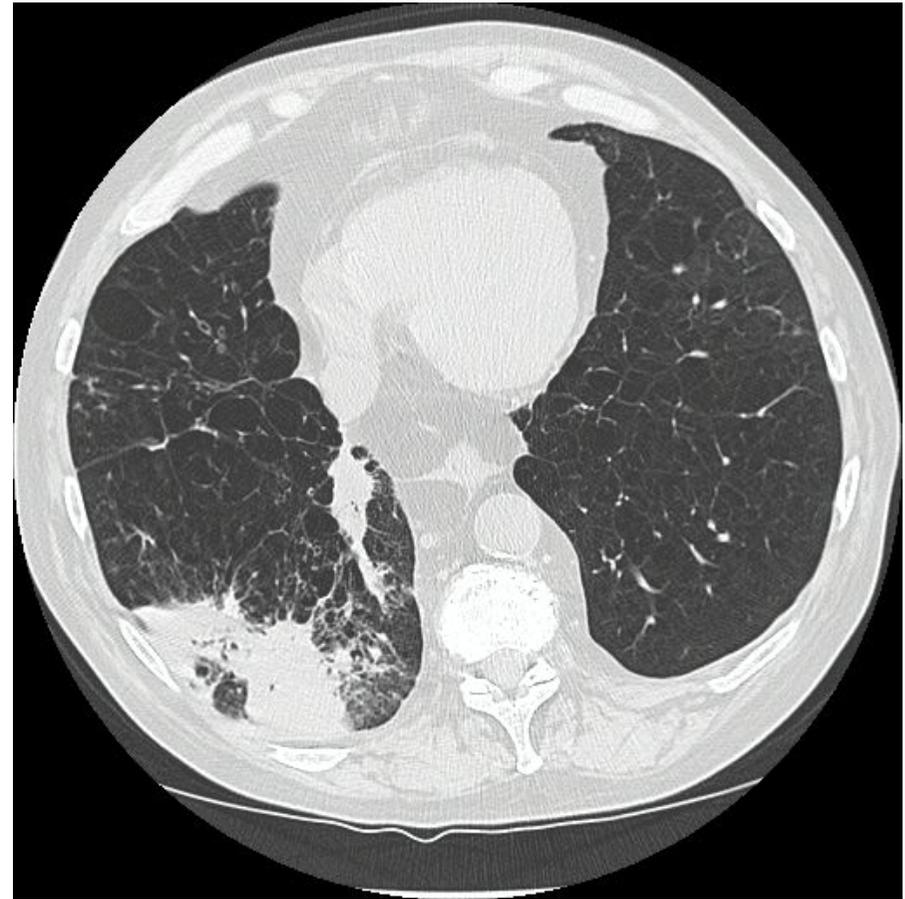
- **Broncho-emphysème** : sous OLD (1,5l/min au repos, 3.5 l à l' effort (EFR 09/2013: VEMS :0.68 soit 26%th, CPT:111%, VEMS/CV : 44%)
- **LLC de phénotype B de stade A de binet** (05/2013) : surveillance simple
- **Tabagisme** : 40 PA, sevré en 2000

Exacerbation de BPCO en 09/2013 :

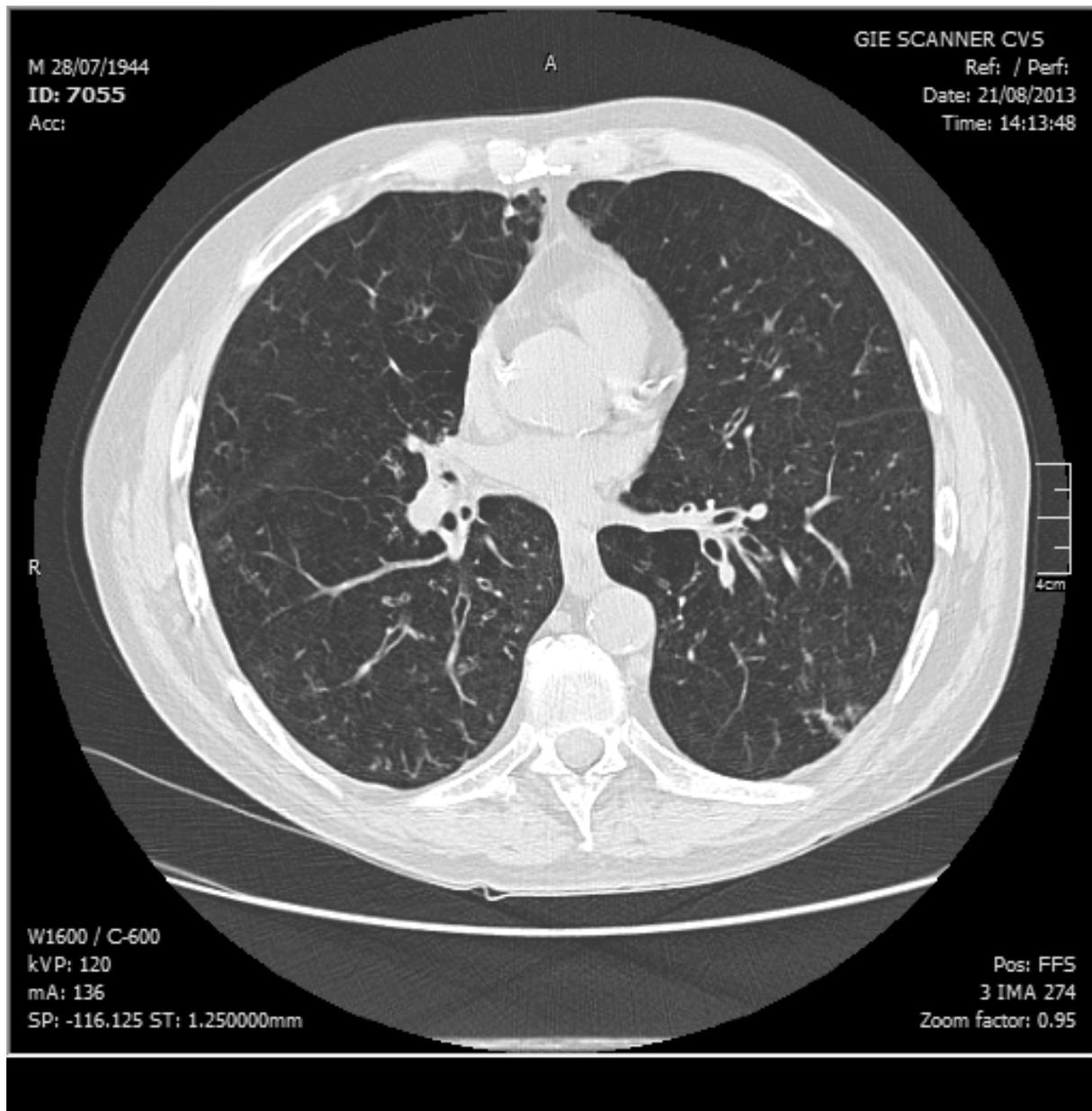
- Pneumopathie à HI (ECBC : HI R à l' Augmentin)
- **Probable aspergillose broncho-pulmonaire allergique**
sérologie aspergillaire (09/2013) : 35 UA/ml
0 arc en Ag somatique et 1 arc en Ag métabolique
IgE spécifiques : 0,27 (02/09/2013) (sous CORTANCYL)

Evolution initialement favorable sous IZILOX, aérosolthérapie, corticothérapie, **SPORANOX 300 mg /jour** et oxygénothérapie.

Mr A.A. né le 28/07/1944



Mr A.A. né le 28/07/1944



Mr A.A. né le 28/07/1944

Hospitalisation pour bilan et prise en charge : 05/2014

Exacerbation de BPCO :

foyer persistant sous IZILOX et infection aspergillaire non contrôlée
sérologie asp (07/2014) : 66 UA, 3 arcs Ag somatiques et Ag métaboliques

Réalisation d' une bronchoscopie (histologie, biologie, bactériologie)

Traitement par **VFEND : 200 mg X 2 par jour per os** (à jeun)

Consultation à 1 mois de traitement (06/14): VFEND 200 mg X 2 /j

- amélioration clinique (moins de dyspnée).
- perturbation du BH (Bili:5, PA:**114**, GGT:**664**, TGO:**126**, TGP:**113**)
- troubles visuels
- **Dosage du Voriconazole : T0 = 4,1 µg/ml T2 = 5,7 µg/ml**
- Étude génotypique du CYP2C19 : normale
- ⇒ **réduction du VFEND à 100 mg X 2 par jour**

Mr A.A. né le 28/07/1944

Consultation 07/2014 à 1 mois de traitement par VFEND 100 mgX2/j

Evolution clinique favorable

Evolution radiologique favorable : TDM thoracique (30/07/2014)

Disparition de la condensation lobaire inférieure droite.



Correction du BH (Bili:5, PA:62, gGt:56, TGO:20, TGP:13)

Disparition des troubles visuels : examen ophtalmologique normal.

Dosage du Voriconazole (28/06/2014) : T0 = 1.1 µg/ml et T2 = 1.4 µg/ml

⇒ poursuite du traitement à 100 mgX2/j

Mr A.A. né le 28/07/1944

Consultation en 11/2014 et 03/2015 :

VFEND 100 mg X 2/j : évolution clinique et radiologique (TDM) favorable

Consultation en 06/2015 : à 14 mois de traitement

- troubles visuels

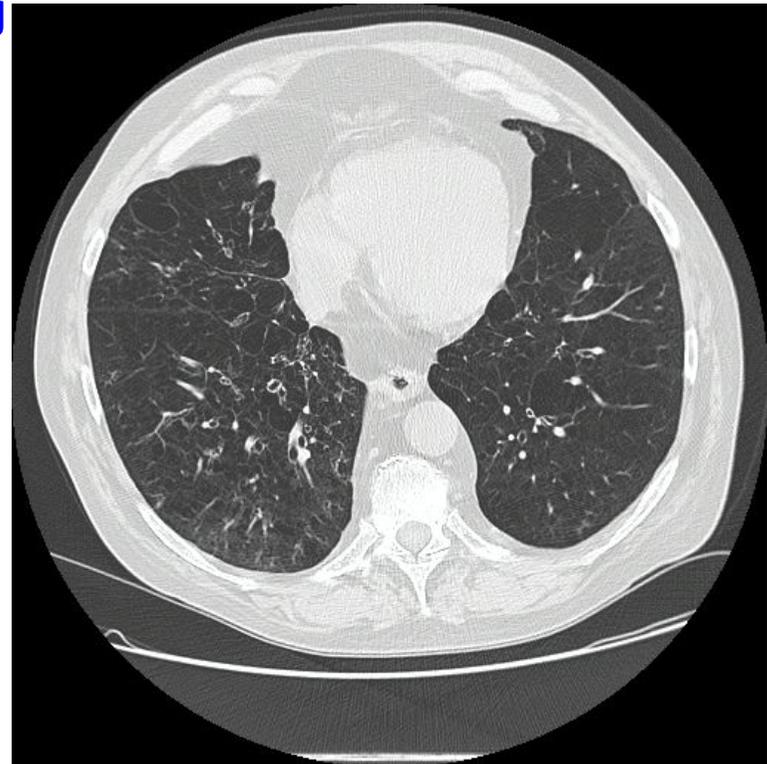
- perturbations du bilan hépatique

surdosage probable sous VFEND 100 mg X 2 /j

en lien avec prise IPP (interaction)

⇒ arrêt de l' Omeprazole et remplacement
par GAVISCON

⇒ disparition signe clinique de surdosage



MME J.J. née le 06/11/1934

ATCD :

- Cancer du sein G (86) : ttt par tumorectomie et radiothérapie puis mammectomie en 1990; pas de chimiothérapie adjuvante
- Hypercholestérolémie
- Hystérectomie pour fibrome
- Tabagisme : 0

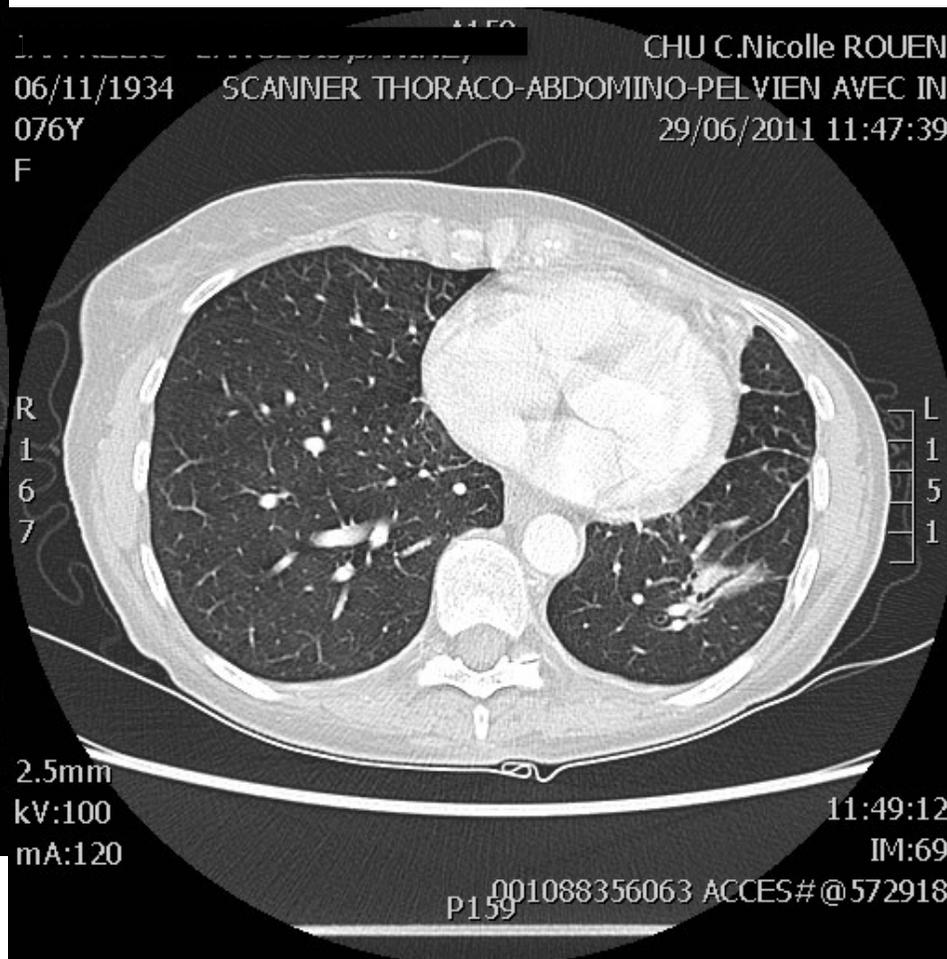
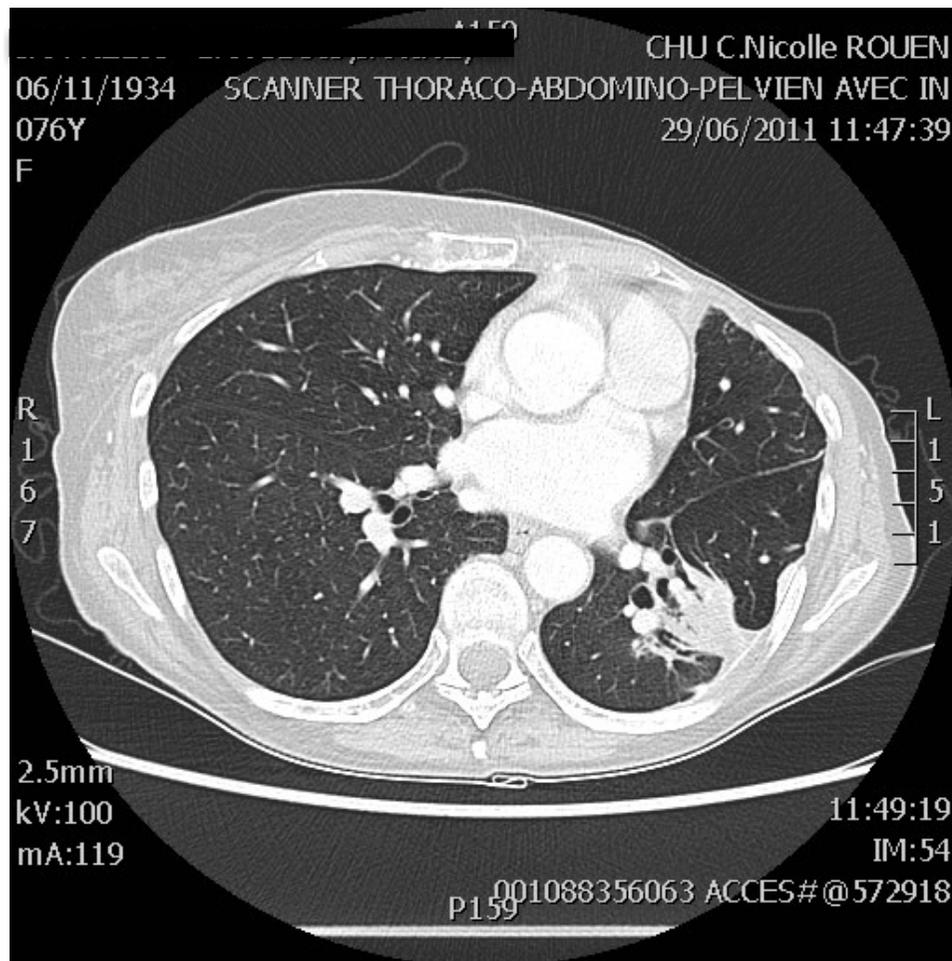
HDM :

- mai 2011, Mme J.J. adressée dans le service pour bilan d' épanchement pleural G.
- thoracoscopie
- talcage et biopsies : éosinophilie importante et hyperplasie mésothéliale



MME J.J. née le 06/11/1934

TDM 06/2011



MME J.J. née le 06/11/1934

Bilan d'extension par petscanner (07/2011) :

- Hypermétabolisme modéré de la masse LIG
- Nodule hypermétabolique de l'isthme thyroïdien suspect.

Thyroïdectomie totale (09/2011) : carcinome vésiculo- papillaire

Traitements: LEVOTHYROX et I131 de 19/11/2012 au 22/11/2012

Complications post-opératoire : parésie récurrentielle bilatérale en adduction

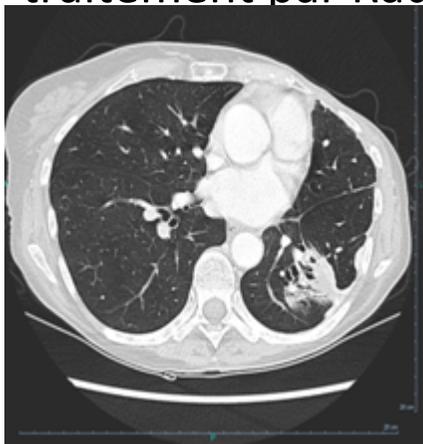
Cordotomie transverse postérieure G au laser (07/2012) puis droite en 2014

Sérologie aspergillaire (12/2011) : 11 UA/ml (douteux) CoES : 0 Arc

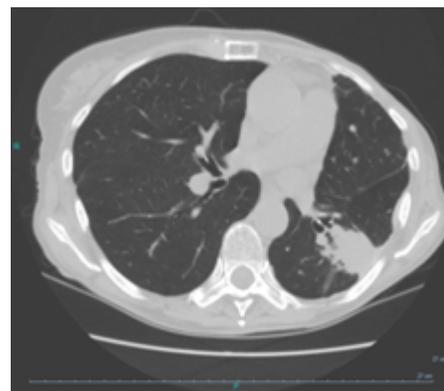
Sérologie aspergillaire (09/2012) : 9 UA/ml (douteux)

Fibroscopie avec mini sonde le 18/10/2012 :

- **adénocarcinome pulmonaire du lobe inférieur gauche** (histologie non en faveur d'une localisation secondaire thyroïdienne)
- traitement par Radiothérapie exclusive (70 Grays (du 04/02 au 20/03/2013)).



TDM 10/2011

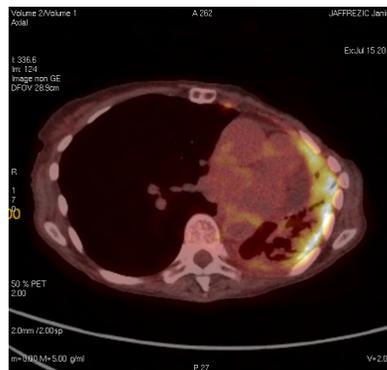


TDM 10/2012

MME J.J. née le 06/11/1934

Consultation en 12/2014 : arguments pour infection aspergillaire

- Clinique : OMS1. Dénutrition : poids = 39KG, IMC : 15.6
- **Sérologie aspergillaire** (11/2014) : 169 UA/mL, CoE : 0 arc
- Evolution radiologique



- 01/2015 : ttt par **SPORANOX 200 mg/j**
- **Dosage itraconazole à J 15 (02/2015) : Itraconazole : 0,5 µg/ml**
OH-itraconazole : 0,8 µg/ml

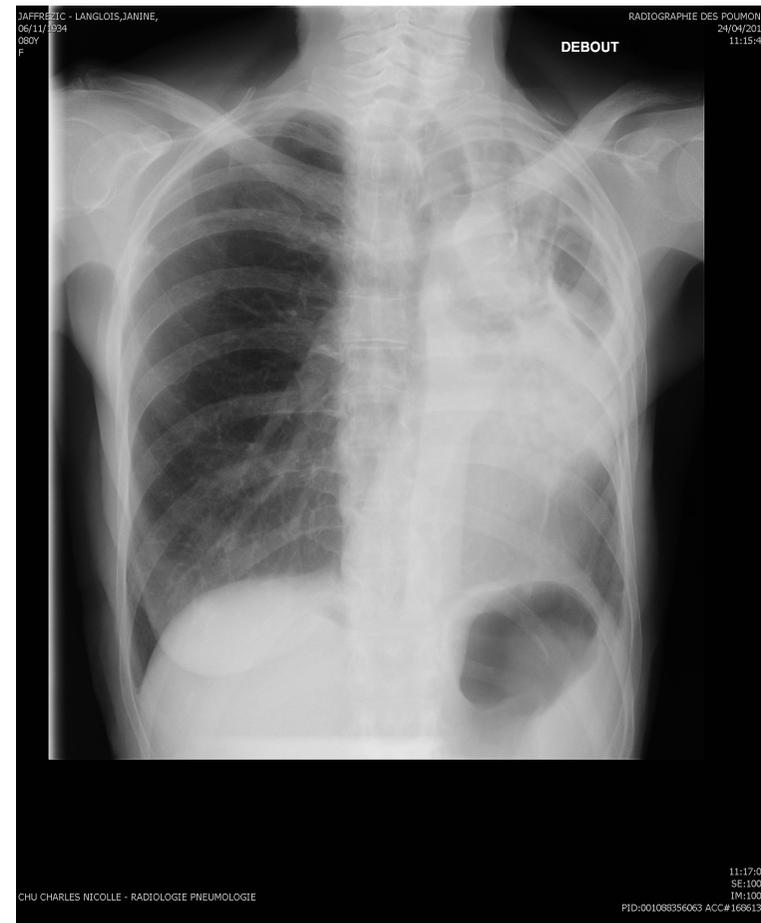
MME J.J. née le 06/11/1934

Evolution progressivement défavorable

T0 Itraconazole = 1,6 µg/ml et OH-Itraconazole = 2,8 µg/ml

A 2 mois de traitement : **hypokaliémie à 2,9** (ECG : NI)

Recharge potassique



MME J.J. née le 06/11/1934

Hospitalisation début juillet 2015 :

Dénutrition, dyspnée mixte et douleur thoracique.

- **Dyspnée inspiratoire** : // œdème des cordes vocales
→ aérosols de corticoïdes et d'adrénaline + corticoïdes systémiques. .
- **Troubles de rétro-pulsion** → SNG pour nutrition entérale
- **Traitement de l'aspergillose** : **remplacement du SPORANOX par le VFEND**
VFEND per os débuté le 07/07

Date	07/07	08/07	10/07	15/07	22/07	24/07	28/07
Dose VFend	400 mg X 2/ jour	200 mg 150 mg	150 mg X 2/j	150 mg X 2/j	150 mg X 2/j	150 mg X 2/j	150 mg X 2/j
[VCZ]			TO : 5 ??	TO : 0.9	TO : 1.1		
BH	PA:126 gGt : 21 TGO : 26 TGP : 16		PA :129 gGT :109 TGO :39 TGP :33	PA :131 gGT :221 TGO :51 TGP :55	PA :165 gGT :165 TGO :48 TGP :102	PA :143 gGT :366 TGO :44 TGP :80	PA :196 gGT :864 TGO :263 TGP :493

Apparition d' une cholestase hépatique puis d' une cytolysse initialement modérée qui s'aggrave progressivement → **ARRET VFEND à J 21 (le 28/07)**

MME J.J. née le 06/11/1934

Remplacement du VFEND par du NOXAFIL sol buvable (05/08) :

400 mg X 2 /j (SNG : troubles de la déglutition)

• Bonne tolérance hépatique : correction complète du BH le 17/08 (à J 20 de l'arrêt du VFEND) BH : Bili:4, PA : 103, gGT :113, TGO :26, TGP :33)

• **[Posaconazole] = 0,5 µg/mL**

Transférée en SSR

Hospitalisée en 10/2015 (sous NOXAFIL depuis 2 mois) : évolution clinique non favorable

• **Sérologie aspergillaire (10/2015): 181.5 , CoES : 0 arc**

• **[Posaconazole] = 0,3 µg/mL**

→ arrêt des IPP + NOXAFIL à la fin de l'alimentation entérale pour améliorer l'absorption

(Traitements : NUTRISON ENTERALE, ESOMEPRAZOLE 40, LEVOTHYROX, HYDROCORTISONE, ATHYMIL, ONBREZ, GAVISCON, ALVITYL, PRIMPERAN, XANAX, FORLAX, PARACETAMOL, aérosols de PULMICORT)

Mr L.F. né le 06/12/1955

ATCD :

Asthme atopique depuis l'âge de 30 ans (2013 : VEMS : 75 % th, DEMM :41%)
contrôlé sous FORADIL / FLIXOTIDE et SINGULAIR depuis 2013

- Tests cutanés positifs : graminées, acariens
- Sérologie aspergillaire (03/11) : 38.1 UA/mL, ES 1 arc
- Pneumopathie à Haemophilus et pneumocoque 04/2013 (Bronchoscopie normale)
- Bronchiolite infectieuse(2011) évoluant favorablement sous AB de type macrolide
- Polypose naso-sinusienne : traitée par RHINOCORT

Cardiovasculaire : BBG large connu depuis 25 ans

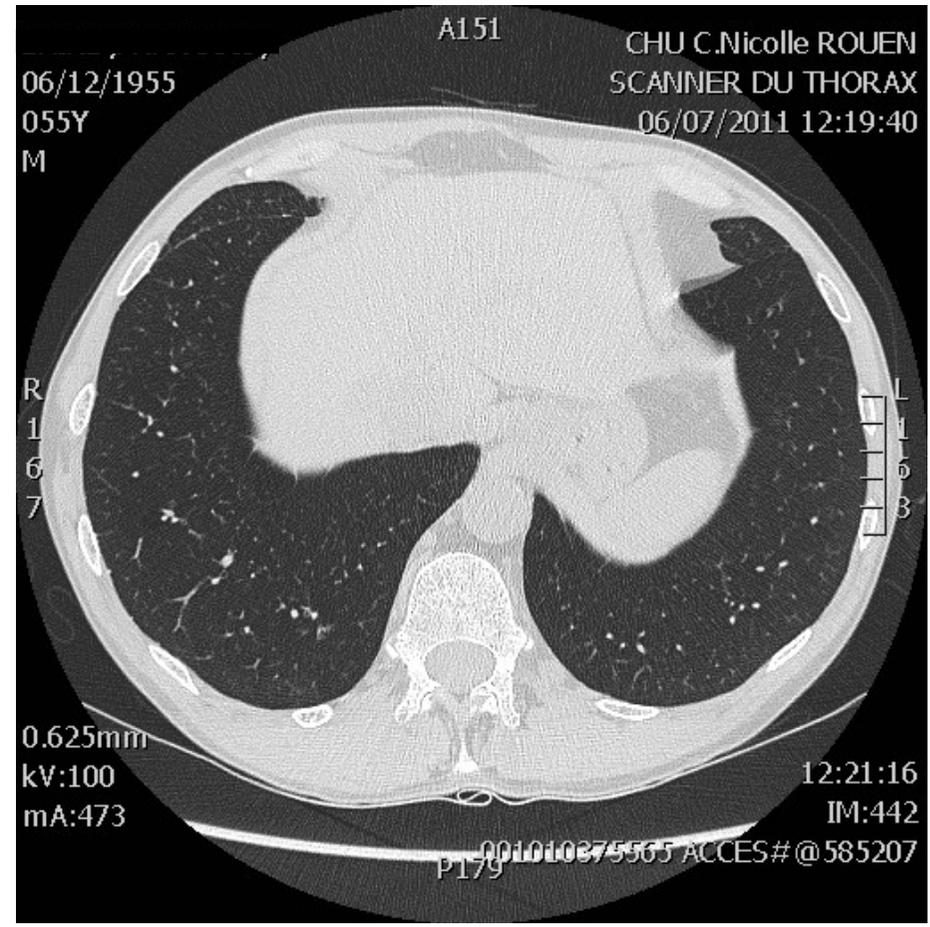
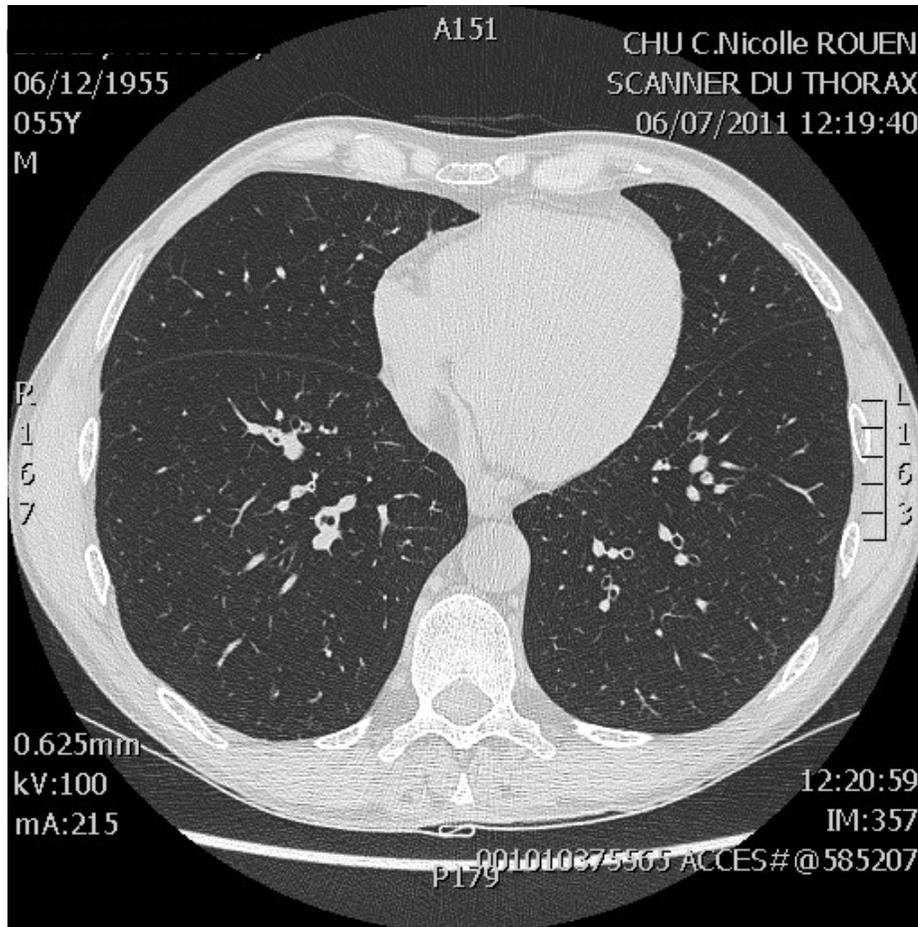
ETT (12/14) : Nle FEVG 60 %

Holter-ECG (12/14) : extrasystoles supra-ventriculaires

Traitement : FORADIL 2/j - FLIXOTIDE 500 2X2/j- RHINOCORT - **CRESTOR 5mg/j** -
KARDEGIC 160mg 1 le midi - VENTOLINE - IDEOS 2/j – SINGULAIR 10 mg

Mr L.F. né le 06/12/1955

TDM Juillet 2011 :



Mr L.F. né le 06/12/1955

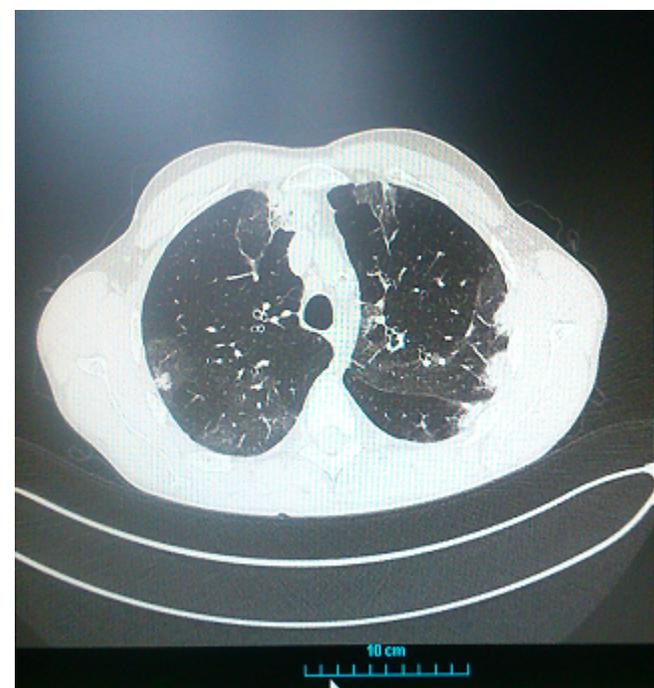
Hospitalisation pour bilan mise en place d' un traitement aspergillaire :

- **Bronchoscopie** : 0 lésion endobronchique. Sécrétions visqueuses mucopurulentes.
 - **Anapathologie** : aspect inflammatoire aigü, avec **polynucléaires éosinophiles**. Absence d'élément suspect.
 - **LBA** : *Streptococcus MétiS* – *Aspergillus fumigatus*
 - **Numération cellulaire** : 330, 72% viable : Lymphocytes 8% (67%CD4 -28 % CD8) - Macrophages 74 % - PNN : 8 % - PNE : 5 %
 - Corticothérapie 10 jours → **Amélioration Clinique et radiologique**
 - **ECG (12/02)** : **QT corrigé long** secondaire au BBG
- Avis cardiologique (CHU)** : pas de CI à un TTT par SPORANOX ou VFEND sous réserve d'une surveillance ECG régulière.



Mr L.F. né le 06/12/1955

TDM 02/2015



Mr L.F. né le 06/12/1955



Mr L.F. né le 06/12/1955



Consultation 03/2015

- Hyperéosinophilie sanguine (651)
- Multiples lésions alvéolaires sous pleurales avec nette sensibilité à la corticothérapie (automédication)
- AF dans les crachats et le LBA
- **Sérologie aspergillaire positive (02/2015) : 25,4 UA/mL**
IgE totales : 76 et IgE anti-aspergillaire < 0.1
- ANCA : négatifs

⇒ **pneumopathie éosinophilique primitive associée à une bronchite aspergillaire**

→ **CORTICOTHERAPIE** et traitement **ANTIFONGIQUE** en hospitalisation car

QT long : **SPORANOX 200 mg X 2/J** (09/03/15)

ECG : QT long non modifié

BH : NI

Mr L.F. né le 06/12/1955

Contrôle en HDJ à J 15 (24/03/2015) :

- Bonne tolérance du traitement, ECG : allongement QT stable 48 ms

- **Dosages Itraconazole (pic/vallée) :**

T0 : Itraconazole : 0,8 µg/ml OH-Itraconazole : 1,5 µg/ml

T4 : Itraconazole : 0,8 µg/ml OH-Itraconazole : 1,9 µg/ml

➤ Poursuite **SPORANOX 200 mg X 2 /j**

Consultation en 04/2015 puis 06 /2015 :

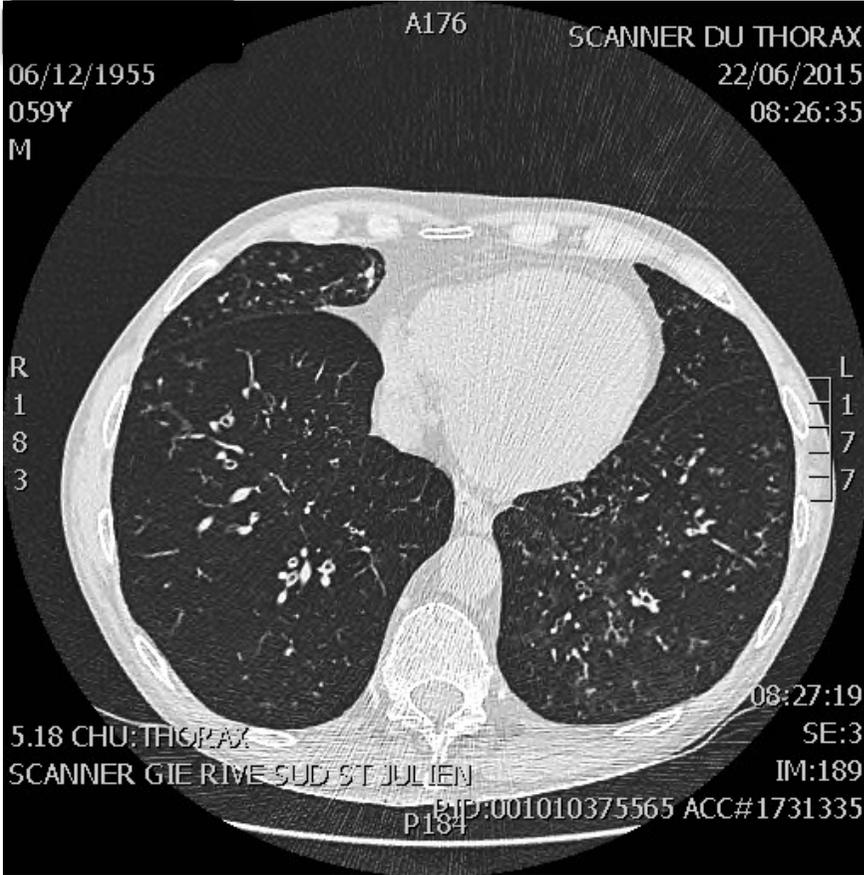
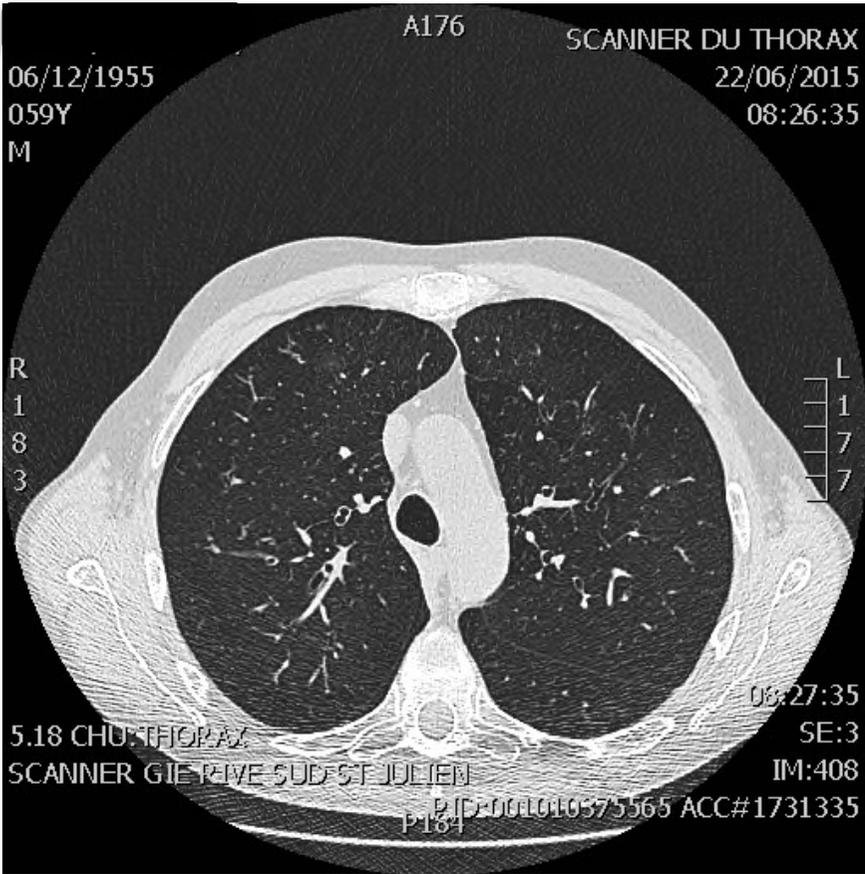
- Evolution clinique et radiologique favorable de la pneumopathie à éosinophile

- BH : discrète augmentation des enzymes hépatiques

- QT : stable

➤ Poursuite **SPORANOX 200mg X 2/j**, diminution de la corticothérapie à 15 mg/j

Mr L.F. né le 06/12/1955



Mr L.F. né le 06/12/1955

Consultation en 07/2015 (à 4 mois du début du traitement) :

Apparition d' une probable neuropathie avec paresthésies des membres inférieurs

→ **arrêt du SPORANOX**

→ poursuite de la décroissance des corticoïdes : 5 mg/jour

Consultation en 08/2015 :

- Cliniquement très bien, score ACT : 25/25 VEMS à 3.32 l soit 95%
- Diminution des paresthésies (EMG 06/11 : confirmation de la neuropathie)
- Sérologie aspergillaire (07/2015) : légèrement positive

(Arrêt des corticoïdes → HYDROCORTISONE car Insuffisance Surrénalienne)

Merci de votre attention