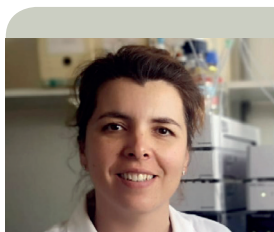


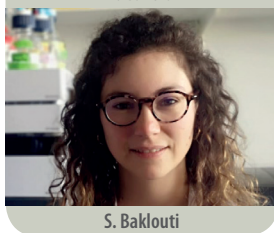
Suivi thérapeutique des antifongiques : intérêts et limites

*Antifungals therapeutic drug monitoring:
interests and limits*

P. Gandia*, S. Baklouti*



P. Gandia



S. Baklouti

Les patients atteints d'une infection fongique invasive (IFI) représentent une population dont le taux de mortalité (20-30 %) reste élevé malgré un arsenal thérapeutique diversifié (amphotéricine B, flucytosine, échinocandines, triazolés). Les IFI sont représentées par les candidémies (40 %), les aspergilloses invasives (25 %), les pneumocystoses (26 %), les cryptococcoses (5 %) et les mucormycoses (1,5 %), dont l'incidence ne cesse de croître [1]. Or, maximiser les chances de survie de ces patients requiert une prise en charge personnalisée impliquant une individualisation du schéma posologique. En effet, individualiser la dose et la fréquence d'administration de l'antifongique a pour objectif de garantir que l'exposition au niveau du site infectieux est suffisante pour éradiquer la souche fongique. Or, accéder directement à la matrice cible (comme, à titre d'exemple, le tissu bronchoalvéolaire) pour évaluer le profil des concentrations en fonction du temps est impossible dans la très grande majorité des cas, car le prélèvement associé est trop invasif. À l'inverse, accéder au compartiment sanguin, comme matrice de substitution, est une alternative pratiquée de façon courante, dans la mesure où le dosage de l'antifongique est désormais possible dans les laboratoires de pharmacologie. Mais savoir doser ne signifie pas savoir interpréter. En effet, l'interprétation de la valeur mesurée nécessite un critère de jugement. De façon empirique, il s'agit le plus souvent d'un critère hybride avec une composante pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD). Ainsi, si le patient présente une exposition qui permet d'atteindre, voire de dépasser la valeur critique (valeur seuil) du critère PK/PD, la probabilité de guérison microbiologique ou clinique est alors optimale. Toutefois, une exposition jugée efficace

peut être également trop importante et conduire à une majoration des effets indésirables. Ainsi, si l'exposition à l'antifongique s'avère inadaptée aux objectifs thérapeutiques, il est alors nécessaire de revoir le schéma posologique. À ce jour, il existe différentes approches (suivi thérapeutique standard; approche de pharmacocinétique de population (PK POP)), qui seront abordées dans cet article. Enfin, bien qu'un dosage plasmatique ou sérique soit devenu possible pour la très grande majorité des centres hospitaliers, celui-ci doit être réservé aux médicaments à marge thérapeutique étroite ou à forte variabilité interindividuelle.

Ainsi, connaître la relation exposition-effet (pharmacologique aussi bien que toxique) et la variabilité interindividuelle des paramètres PK en fonction du contexte physiopathologique est un prérequis pour un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) personnalisé.

Relation exposition-réponse

Mécanisme d'action

Les antifongiques utilisés pour traiter les IFI ont des mécanismes d'action différents sur la souche fongique (figure 1) :

- les échinocandines agissent sur la synthèse de la paroi en bloquant la β (1,3)-D-glucane synthase;
- l'amphotéricine B induit la formation de pores au niveau de la membrane, associée à une fuite du contenu cellulaire;
- les azolés inhibent le cytochrome P51, impliqué dans la synthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane);

© La Lettre du Pharmacologue 2020;XXXIV(1-2):6-11.

* INTHERES, université de Toulouse, INRA, ENVT, Toulouse; CHU de Toulouse, laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie clinique, Institut fédératif de biologie, Toulouse.

Points forts

- » Le suivi thérapeutique de la flucytosine et des triazolés est un moyen d'optimiser la réponse au traitement tout en limitant sa toxicité.
- » Chez les populations connues pour présenter une forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, le suivi thérapeutique pharmacologique peut être indiqué pour l'amphotéricine B et la caspofungine.
- » Bien que peu utilisée en pratique hospitalière, l'approche de pharmacocinétique de population répond aux exigences d'une médecine personnalisée.

Mots-clés

Suivi thérapeutique pharmacologique
Antifongiques

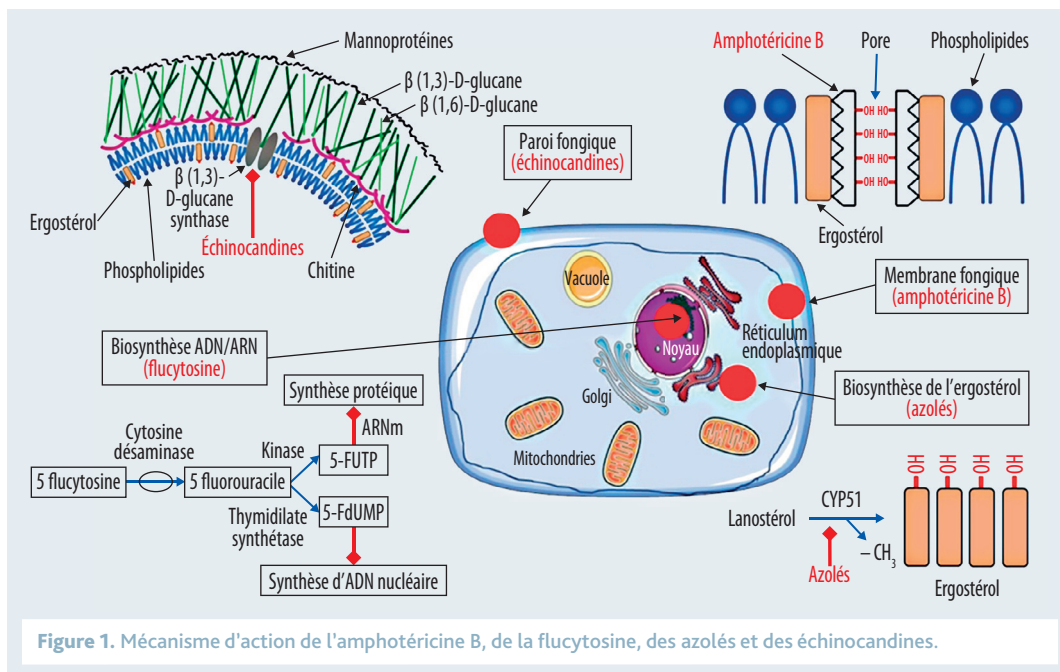


Figure 1. Mécanisme d'action de l'amphotéricine B, de la flucytosine, des azolés et des échinocandines.

Highlights

- » Therapeutic monitoring of flucytosine and triazoles is a way to optimize the response to treatment while limiting toxicity.
- » In populations known to exhibit high interindividual variability in pharmacokinetic parameters, therapeutic drug monitoring may be indicated for amphotericin B and caspofungin.
- » Although little used in hospital practice, the population pharmacokinetic approach meets the requirements of personalized medicine.

Keywords

Therapeutic drug monitoring
Antifungals

► la flucytosine est un analogue de nucléotide interférant avec la réplication de l'ADN et de l'ARN. Tous ces mécanismes concourent à l'effet fongistatique ou fongicide.

Efficacité

De façon empirique, l'évaluation de l'efficacité d'un antifongique repose sur l'utilisation de critères PK/PD établis in vitro, in vivo sur des modèles animaux comme le modèle murin et, parfois, validés en clinique humaine. Ces critères comportent une valence PK, la concentration maximale plasmatique ou sérique (C_{max}) ou l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ou sériques en fonction du temps (ASC), et une valence PD (concentration minimale inhibitrice, CMI). Excepté pour l'amphotéricine B et la flucytosine, pour lesquelles le critère PK/PD est le rapport C_{max}/CMI , le critère de choix est le rapport ASC/CMI (tableau I, p. 90).

La première difficulté rencontrée avec ces critères PK/PD est qu'ils sont difficilement exploitables en pratique hospitalière, et ceci pour 2 raisons. Pour déterminer l'ASC, en l'absence de tout

outil de modélisation, il est nécessaire de disposer de plusieurs prélèvements sanguins, ce qui est inenvisageable chez des patients pour lesquels le principe d'épargne sanguine est systématiquement appliqué. La seconde raison est que les CMI ne sont pas toujours déterminées, d'une part parce que l'identification de l'espèce suffit à prédire la sensibilité aux divers antifongiques (chez un patient non exposé antérieurement), d'autre part parce que la technique permettant la détermination des CMI est longue. La seconde difficulté est que ces critères PK/PD sont déterminés à partir des concentrations libres dans le plasma ou le sérum. La forme libre représente la forme non liée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, l'orosomucoïde, etc. La particularité de la forme libre est qu'elle est capable de franchir (par diffusion passive ou par le biais d'un transporteur) les membranes pour atteindre la ou les cibles pharmacologiques. Il s'établit alors un équilibre entre la forme libre extra- et intracellulaire. Étant donné que la majorité des germes pathogènes sont retrouvés dans le compartiment extracellulaire [7], la concentration plasmatique ou sérique libre reflète précisément la concentration au contact du germe incriminé. Pour les antifongiques peu

Tableau I. Critère PK/PD validé in vitro ou in vivo, indication et moment de réalisation du premier dosage, valeur seuil permettant de garantir une efficacité et valeur seuil permettant de limiter la toxicité [2-6].

Antifongique	Critère PK-PD (type d'infection)	Indication	Premier dosage	Efficacité (mg/L)	Toxicité (mg/L)
Amphotéricine B	$fC_{max}/CMI > 2$ (AI) $fC_{max}/CMI > 2$ (CI)	NON			
Échinocandines	$fASC_{0-24}/CMI > 26$ (± 55) (CI)	NON		C_{res} : 1-2 (alb. = 44 g/L) C_{res} : 0,48-0,96 mg/L (alb. = 20 g/L)	
Flucytosine	45 % T > CMI (CI)	Toxicité hématologique	J1	C_{res} : 20-40	$C_{max} < 100$
Fluconazole	$fASC_{0-24}/CMI > 25$ (CO)	NON		ASC/CMI > 50-100	
Itraconazole		Routine	J7-J15	Prophylaxie $C_{res} > 0,5$ Curatif $C_{res} > 0,5-2,0$	Non défini en méthode chromatographique
Voriconazole	$fASC_{0-24}/CMI > 32$ (AI) $fASC_{0-24}/CMI > 32$ (CI)	Routine	J2-J7	Prophylaxie $C_{res} > 0,5-1,0$ Curatif $C_{res} > 1,0-1,5$	$C_{res} < 5,5-6,0$
Posaconazole	$fASC_{0-24}/CMI > 10-20$ (AI) $fASC_{0-24}/CMI > 20$ (CI)	Routine	J5-J7	Prophylaxie $C_{res} > 0,7$ Curatif $C_{res} > 1,0-1,5$	$C_{moy} < 3,75$
Isavuconazole	$fASC_{0-24}/CMI > 14$ (AI) $fASC_{0-24}/CMI > 68$ (CI)	NON		$C_{res} > 2$	

AI : aspergillose invasive; CI : candidose invasive; CO : candidose oropharyngée.

ou moyennement liés aux protéines plasmatiques (c'est-à-dire qui ont une fraction libre > 10 % ; flucytosine, fluconazole ou voriconazole), les modifications de la liaison du principe actif aux protéines plasmatiques sont sans effet sur les concentrations libre et totale [8]. Par conséquent, la concentration totale reste un bon marqueur des variations de la concentration libre. À l'inverse, pour les antifongiques très fortement liés aux protéines plasmatiques (itraconazole, posaconazole, isavuconazole, amphotéricine B ou caspofungine), une modification de la liaison (exemple : hypoalbuminémie sévère) a un impact sur la forme liée, et donc sur la forme totale, sans variation de la forme libre [8]. Ainsi, la "désynchronisation" entre formes libre et totale "contre-indique" l'utilisation de la concentration totale. La seule solution pour pouvoir correctement interpréter la valeur mesurée consiste à déterminer la concentration libre. Malheureusement, la sensibilité analytique nécessaire pour quantifier des concentrations libres reste un frein en pratique hospitalière. Pour pallier la première difficulté, il est devenu usuel de mesurer la concentration du principe actif à un instant défini du profil cinétique, le plus souvent à partir d'un prélèvement effectué juste avant la réadministration de l'antifongique pour des raisons pragmatiques. On parle alors de concentration résiduelle (C_{res}). La valeur seuil à atteindre est fréquemment déterminée au cours d'études cliniques réalisées en phase IV. Ce seuil a pour objectif de garantir que la grande majorité des

patients traités selon un schéma d'administration donné est suffisamment exposée pour atteindre la guérison microbiologique ou clinique (tableau I).

Toxicité

L'exposition peut également être un élément décisionnel dans l'ajustement de dose, lorsqu'elle est corrélée à la probabilité de survenue d'effets indésirables. Là encore, l'estimation de l'exposition repose le plus souvent sur la détermination d'une concentration à un instant donné (pic ou résiduelle) pour des raisons également pragmatiques. La valeur mesurée doit alors se situer en dessous d'un seuil établi le plus souvent après l'obtention de l'AMM (tableau I). À ce jour, la flucytosine, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole font l'objet d'un dosage plasmatique ou sérique en vue de maîtriser la toxicité :

- la flucytosine présente une myélotoxicité caractérisée par des cytopénies. Le risque de myélotoxicité augmente pour des C_{max} (2 h après la prise) supérieures à 100 mg/L [3] ;
- les principaux effets indésirables imputables à l'itraconazole sont une neurotoxicité, une hépatotoxicité ainsi que des troubles gastro-intestinaux. Historiquement, le dosage de l'itraconazole était réalisé selon une technique immunoenzymatique détectant aussi bien l'itraconazole que son métabolite actif (l'hydroxy-itraconazole). Le seuil établi

était de 17 mg/L [3]. Désormais, l'itraconazole est principalement dosé selon une technique chromatographique, sans qu'aucun seuil ne soit retenu à ce jour ;

► les différents effets indésirables attribuables au voriconazole sont l'hépatotoxicité, la neurotoxicité, les troubles visuels et la photosensibilité. Bien que plusieurs études aient démontré une relation entre C_{res} et neurotoxicité, cela n'a pas été le cas pour l'hépatotoxicité chez les patients caucasiens. Les seuils publiés s'étalent de 4 à 6 mg/L [3, 9] ;

► le posaconazole présente un profil de toxicité moins marqué que celui du voriconazole. Toutefois, une concentration moyenne de 3,75 mg/L a été proposée par l'EMA sur la base d'études précliniques [10]. Ce seuil va probablement être réévalué à la suite de la commercialisation récente des formes i.v. et p.o. (comprimés gastro-résistants) conduisant à des expositions supérieures à celles obtenues avec la suspension buvable.

Pour les autres antifongiques, tels que l'amphotéricine B, les échinocandines et le fluconazole, la relation entre exposition et effets indésirables n'a pas pu être établie. Une première raison est le profil de tolérance de l'antifongique permettant l'administration de doses élevées. Une seconde raison est l'impossibilité d'identifier, à travers les différentes études cliniques, un marqueur facile à mesurer et corrélé à la toxicité.

Enfin, le STP pourrait jouer un rôle dans la maîtrise de l'émergence de mutants résistants. Cet aspect, de plus en plus souvent évoqué, a pour exemple emblématique la flucytosine, pour laquelle les C_{res} doivent être supérieures à 20 à 40 mg/L sur la base d'études in vitro [3].

Population à risque d'être sous-exposée ou surexposée

L'un des critères fondamentaux justifiant la réalisation d'un STP est l'existence d'une forte variabilité interindividuelle des paramètres PK. En effet, si la différence d'exposition entre les patients est très importante, garantir une exposition efficace pour toute la population traitée avec une dose standard est impossible. Pour les antifongiques, leurs indications étant multiples, les populations concernées et, de fait, les profils cinétiques associés le sont tout autant. Dans le **tableau II** sont indiquées les valeurs des paramètres PK retrouvés en pratique clinique. Lors des études cliniques menées en vue de l'obtention de l'AMM pour tout nouveau médicament, certains

Tableau II. Valeurs des paramètres pharmacocinétiques [11].

	Vd (L/kg)	Cl (mL/h/kg)	T _{1/2} (h)	LPP (%)
Amphotéricine B	0,5-2	10-30	15-27	95-99
Amphotéricine B liposomale	0,05-2,2	1-23	13-24	95-99
Caspofungine	0,3-2	PK non linéaire	PK non linéaire	92,4-96,5
Flucytosine	0,4-0,8	NR	3-6	3-4
Fluconazole	~0,7	15-24	30-35	~12
Itraconazole	~11	PK non linéaire	PK non linéaire	~99,8
Voriconazole	~4,5	PK non linéaire	PK non linéaire	~58
Posaconazole	~3,7	~100	25-30	98-99
Isavuconazole	~6,5	30-70	80-120	98-99

LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; NR : non renseigné ; PK : pharmacocinétique.

Tableau III. Facteurs de variabilité de l'exposition (ASC). Leur influence est représentée par une flèche (augmentation ou diminution) ou un signe égal (pas d'influence) [11].

ATF	IH	IR	RRT	Nouveau-né	Enfant	Sujet âgé	Obèse
Flucytosine	NU	↗	↘	↗	=	ND	ND
Amphotéricine B	=	NU	=	ND	=	=	ND
Fluconazole	NU	↗	↘	↗	↘	=	↘
Itraconazole	↗	↘	↘	ND	ND	ND	ND
Voriconazole	↗	=	=	ND	↘	=	ND
Posaconazole	↗	=	=	ND	↘	ND	=
Isavuconazole	↗	=	=	ND	ND	=	ND
Caspofungine	↗	↗	↗	ND	=	↗	↘

IH : insuffisance hépatique ; IR : insuffisance rénale ; ND : données non disponibles ; NU : non utilisé ; RRT : thérapie de remplacement rénal.

facteurs de variabilité sont examinés, et des informations sont alors mises à la disposition des cliniciens une fois le médicament commercialisé, pour leur permettre d'individualiser le schéma posologique. Ainsi, l'influence de l'insuffisance hépatique ou rénale, de la prise alimentaire et des interactions médicamenteuses sont habituellement renseignées de façon plus ou moins exhaustive. Toutefois, ce ne sont pas les seuls facteurs de variabilité, et leur influence peut se révéler négligeable au regard d'autres facteurs tels qu'un poids ou un âge extrême, les états physiopathologiques graves, les systèmes d'épuration extrarénale ou d'oxygénation ainsi que les polymorphismes génétiques. Ces facteurs sont habituellement documentés après l'obtention de l'AMM et à travers des études pouvant manquer de puissance statistique pour révéler leur importance réelle. Une synthèse des variations de l'exposition (ASC) par rapport au sujet sain est présentée dans le **tableau III**.

Ajustement de la dose

Le STP des antifongiques, tel qu'il est réalisé en pratique hospitalière, repose sur la détermination de la C_{max} pour la flucytosine, et de la C_{res} pour les antifongiques triazolés. Lorsque la concentration se situe en dehors des bornes établies, la dose doit être adaptée de manière à atteindre une concentration jugée efficace et non toxique. Cette démarche ne doit être appliquée que lorsque l'état d'équilibre du profil cinétique est atteint, étant donné que les valeurs de référence ont été déterminées dans ces mêmes conditions. En effet, un prélèvement réalisé trop tôt peut conduire à une concentration jugée

insuffisante, auquel cas une augmentation de la dose sera réalisée à tort. Pour des antifongiques ayant des demi-vies d'élimination ($T_{1/2}$) longues (fluconazole, itraconazole, posaconazole, isavuconazole), une dose de charge est administrée avant les doses d'entretien, de manière à obtenir plus rapidement le profil attendu à l'état d'équilibre. Ainsi, un premier dosage peut être proposé rapidement (*tableau I, p. 90*). Lorsqu'un prélèvement est réalisé une fois l'état d'équilibre atteint, l'instant de ce prélèvement a toute son importance. À titre d'exemple, si le prélèvement est effectué plusieurs heures avant la réadministration de l'antifongique, la concentration mesurée est de fait supérieure à la C_{res} . Si la valeur mesurée est située au-dessus de la zone thérapeutique, une diminution de la dose sera réalisée à tort. C'est la raison pour laquelle il est impératif de disposer de la date et de l'heure de la dernière prise et du prélèvement sanguin pour interpréter un résultat. Toutefois, un prélèvement réalisé à un instant précis est parfois impossible au vu des contraintes organisationnelles du service clinique. Même s'il est possible de contourner cette difficulté en prédisant la C_{res} à partir de la concentration mesurée et de la $T_{1/2}$ moyenne issue de la littérature, cette approche présente une limite évidente : si la $T_{1/2}$ mesurée chez le patient est très différente de la valeur moyenne de la population (information au moment de l'analyse de l'échantillon), la prédiction ne présente aucun intérêt. Pour certains antifongiques, tels que les triazolés, la variabilité interindividuelle est suffisamment importante pour considérer que la $T_{1/2}$ mesurée chez le patient est probablement différente de la valeur moyenne.

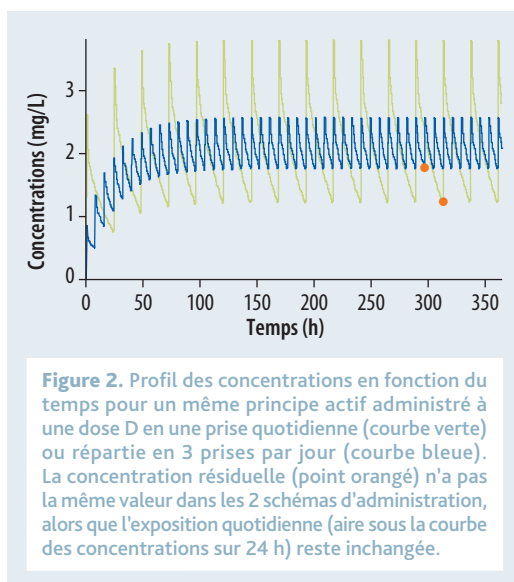


Figure 2. Profil des concentrations en fonction du temps pour un même principe actif administré à une dose D en une prise quotidienne (courbe verte) ou répartie en 3 prises par jour (courbe bleue). La concentration résiduelle (point orangé) n'a pas la même valeur dans les 2 schémas d'administration, alors que l'exposition quotidienne (aire sous la courbe des concentrations sur 24 h) reste inchangée.

Ainsi, en cas de concentrations mesurées à l'instant recommandé et situées en dehors de la zone thérapeutique, l'ajustement de dose consiste à déterminer selon une simple règle de 3 la dose à donner au patient pour atteindre une concentration donnée. Ce STP standard ne devrait s'appliquer qu'en cas de cinétique linéaire (c'est-à-dire relation proportionnelle entre exposition ou concentration, d'une part, et dose, d'autre part). Or, pour un certain nombre d'antifongiques (itraconazole, voriconazole, posaconazole sous forme de suspension buvable), cette condition n'est pas respectée, ce qui rend beaucoup plus approximatifs les ajustements de dose.

Enfin, l'interprétation d'une concentration par rapport à une zone de référence n'a de sens que si le schéma d'administration est le même. En effet, si la dose quotidienne est fractionnée de façon différente chez le patient et dans la population ayant servi à établir la zone thérapeutique, les profils cinétiques ne sont plus comparables (*figure 2*).

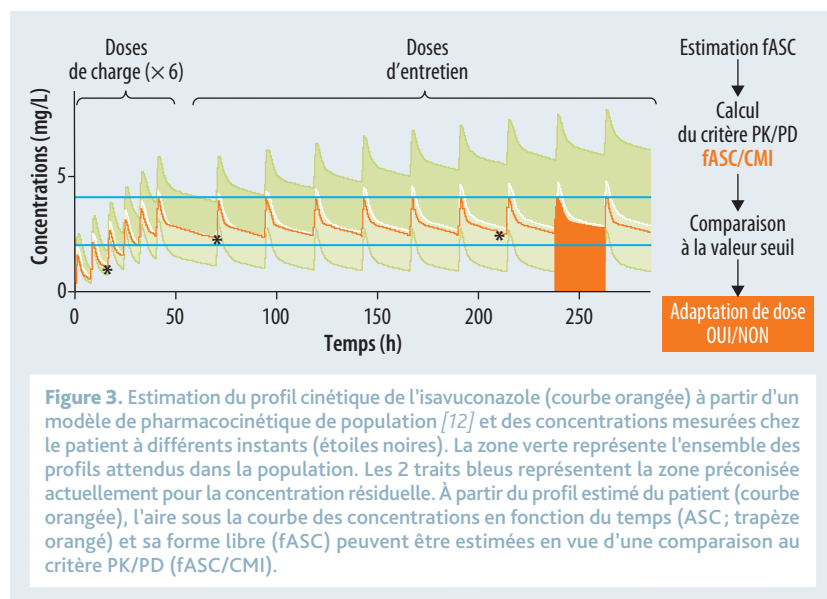


Figure 3. Estimation du profil cinétique de l'isavuconazole (courbe orangée) à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population [12] et des concentrations mesurées chez le patient à différents instants (étoiles noires). La zone verte représente l'ensemble des profils attendus dans la population. Les 2 traits bleus représentent la zone préconisée actuellement pour la concentration résiduelle. À partir du profil estimé du patient (courbe orangée), l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC; trapèze orangé) et sa forme libre (fASC) peuvent être estimées en vue d'une comparaison au critère PK/PD (fASC/CMI).

Ainsi, en l'absence d'une approche de PK POP, il est difficile d'exploiter des valeurs mesurées pour un schéma posologique ou des temps de prélèvement non conventionnels. Cette approche présente comme autre intérêt majeur de pouvoir estimer l'ASC. Cette information est particulièrement intéressante pour les antifongiques pour lesquels le critère PK/PD repose sur l'ASC. Ainsi, cette approche permet une interprétation fondée sur le critère originel (**figure 3**). Toutefois, le STP

des antifongiques par modélisation n'a pas encore intégré la pratique hospitalière.

Conclusion

Le suivi thérapeutique de la flucytosine et des triazolés est une étape clé pour un ajustement individualisé de la dose et une optimisation de la réponse au traitement. ■

P. Gandia et S. Baklouti déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.


Remerciements :

Nous remercions les Drs Sophie Cassaing et Lucie Lelièvre pour leur relecture avisée.

La figure 1 a été en partie réalisée grâce au Servier Medical Art (Servier), sous licence Creative Commons Attribution 3.0 non transposé (disponible sur smart.servier.com).

Références bibliographiques

1. Bitar D et al. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2013;(12-13):109-14.
2. Gagnieu MC, Conrad A. Optimisation des traitements antifongiques : dialogue clinico-pharmacologique. *Congrès SFPT*, juin 2019.
3. Ashbee HR et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1162-76.
4. Myers E, Dodds Ashley E. Antifungal drug therapeutic monitoring: what are the issues? *Curr Clin Microbiol Rep* 2015;2(2):55-66.
5. Ullmann AJ et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 1):1-38.
6. Padoin C. Suivi thérapeutique pharmacologique des antifongiques : utile ? *Journal des Anti-infectieux* 2016;18:1-5.
7. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):679-97.
8. Toutain PL, Bousquet-Melou A. Free drug fraction vs free drug concentration: a matter of frequent confusion. *J Vet Pharmacol Ther* 2002;25(6):460-3.
9. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl_1):12-8.
10. European Medicines Agency. Assessment report: Noxafil®. 20 février 2014.
11. Bellmann R, Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017;45(6):737-79.
12. Desai A et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase 1 and phase 3 (SECURE) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to Aspergillus and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(9):5483-91.



e.journal

Édition virtuelle de l'**AIDS 2020**
(23rd International AIDS Conference)
6-10 juillet 2020

Sous l'égide de



Avec le soutien institutionnel de



Retrouvez le e-journal sur

▶ edimark.fr/aids/2020/ej/

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

MERCREDI
8 JUILLET

JEUDI
9 JUILLET

VENDREDI
10 JUILLET

SAMEDI
11 JUILLET

Coordinateur
Pr Charles Cazanave (Bordeaux)

Rédacteurs
Dr Jean-Philippe Madiou (Paris)
Pr Laurence Morand-Joubert (Paris)
Dr Romain Palich (Paris)

Sous l'égide de *La Lettre de l'Infectiologue* - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef : Dr Jean-Luc Meynard (Paris)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10

