
Traitement des infections fongiques en hématologie

Arnaud PIGNEUX
CHU-Bordeaux

AIH
22 septembre 2012

Des « candidats modèles » aux infections fongiques invasives

▶ **Facteurs favorisants**

- *Neutropénie profonde et prolongée*
- *Chimiothérapie*
- *Présence d'un cathéter central*
- *Antibiotiques*
- *Corticothérapie*
- *Colonisation d'un site par candida sp.*
- *Les lésions muqueuses*

▶ **Une fréquence importante**

▶ **Une mortalité toujours lourde : 30 à 80 %**

On distingue

CHAMPIGNONS LEVURIFORMES

Genres : Candida

Cryptococcus

Malassezia

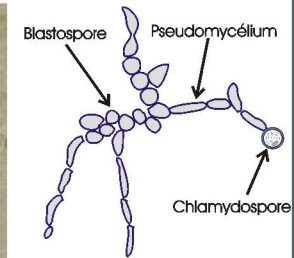
Trichosporon

Rhodotorula

Saccharomyces



R. Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne



Candida albicans x400
Observation milieu RAT.

CHAMPIGNONS FILAMENTEUX

Dermatophytes

Moisissures : aspergillus,

fusarium, *penicillium*, *mucorales*



CHAMPIGNONS DIMORPHIQUES

Histoplasma

Coccidioidomyces

Blastomyces



Epidemiologie l'Aspergillose Invasive

Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey

A. Cornillet,¹ C. Camus,² S. Nimubona,³ V. Gandemer,⁴ P. Tattevin,² C. Belleguic,⁵ S. Chevrier,¹ C. Meunier,⁶ C. Lebert,⁷ M. Aupée,⁸ S. Cautlet-Maugendre,⁹ M. Faucheux,¹⁰ B. Lelong,¹¹ E. Leray,¹² C. Guiguen,¹ and J.-P. Gangneux¹

¹Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, ²Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses, ³Hématologie Adulte, ⁴Hématologie Pédiatrique, ⁵Pneumologie, ⁶Radiologie, ⁷Pharmacie, ⁸Hygiène Hospitalière, ⁹Anatomie Pathologie, ¹⁰Anesthésie-Réanimation, ¹¹Cardiologie, and ¹²Epidémiologie et Santé Publique, Hôpital Pontchaillou, and Aspergillosis Study Group of Rennes Teaching Hospital, Rennes, France

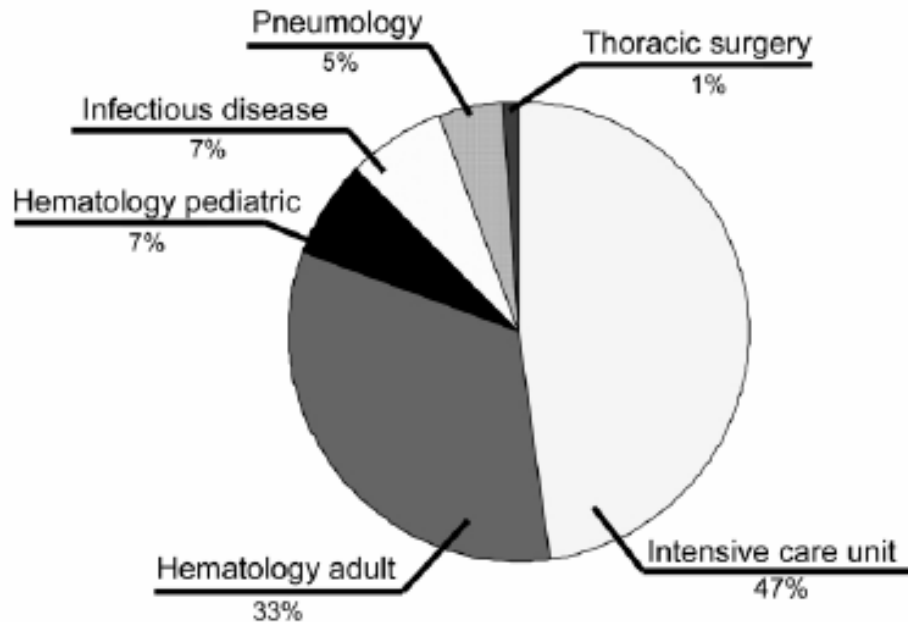


Figure 1. Distribution of invasive aspergillosis cases, by hospital ward.

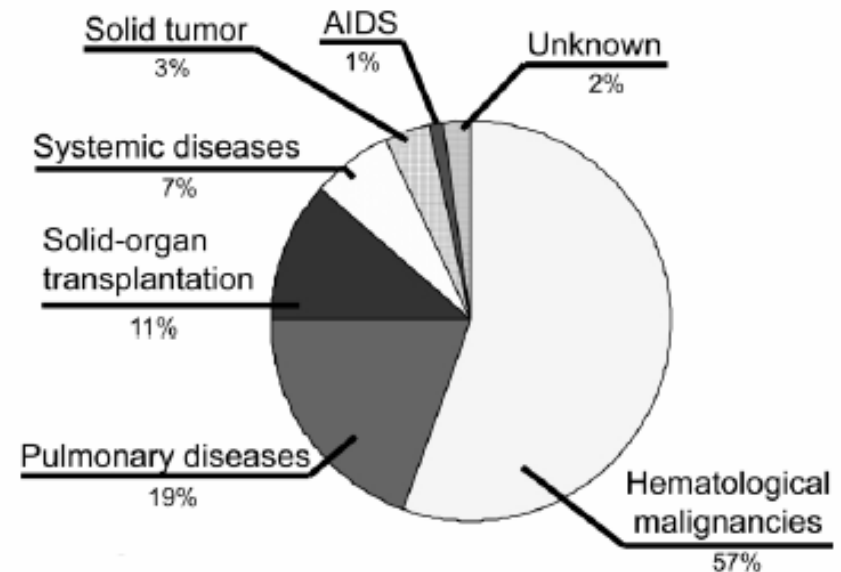


Figure 2. Underlying diseases and risk factors present in patients with invasive aspergillosis.

Incidence des IFIs à *Aspergillus*

– En Europe, l'incidence des AI varie en fonction du pays :

- De 0,8% en Finlande (*auto-greffe de CS*) ⁽¹⁾
- À 23% en Autriche (*allo-greffe de CS*) ⁽²⁾
- **Chiffres France : incidence / 10 000 patients jours variant de 0,44 à 5,8 (*hématologie*)** ⁽³⁾

(1) Jantunen. *Eur J Haematol.* 2004;73:174-178

(2) *Post. Transplant Infect Dis.* 2007;9:189-195

(3) Fournier-Vivier. *J Hosp Infect.* 2006;62:22-28

Mortalité de l'Aspergillose Invasive

- IFIs à *Aspergillus* : un taux de mortalité élevé
 - Variant de ~35% à 80% ⁽¹⁾
 - Dépendant du type de population (*LAM*, patients non neutropéniques, *BPCO*) ⁽¹⁾
 - Allo-HSCT
 - 35.5 % in the US ⁽⁴⁾
 - 63 % in France ⁽⁵⁾
 - Etudes monocentriques
 - 52.3% ⁽²⁾
 - 71.5% ⁽³⁾
 - En diminution,
 - Comme le montre l'étude Nivoix (*mortalité à 3 mois*) : **52,5%** avant 2002 *versus* **39,6%** après 2002 ⁽²⁾

(1) Lass-Flörl. *Mycoses*. 2009;52:197-205

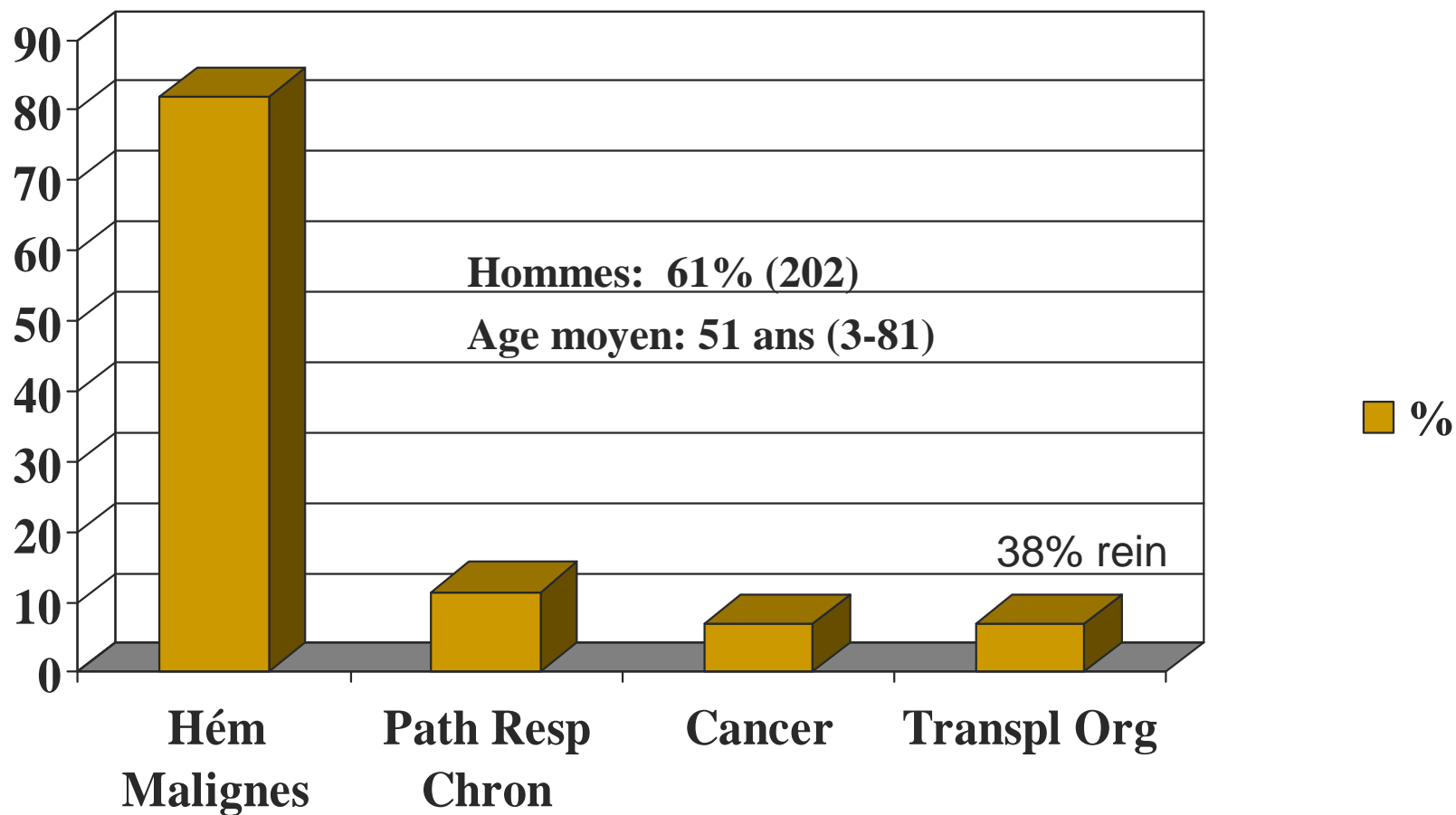
(2) Nivoix. *CID*. 2008;47:1176-1186

(3) Cornillet A et al *CID* 2006

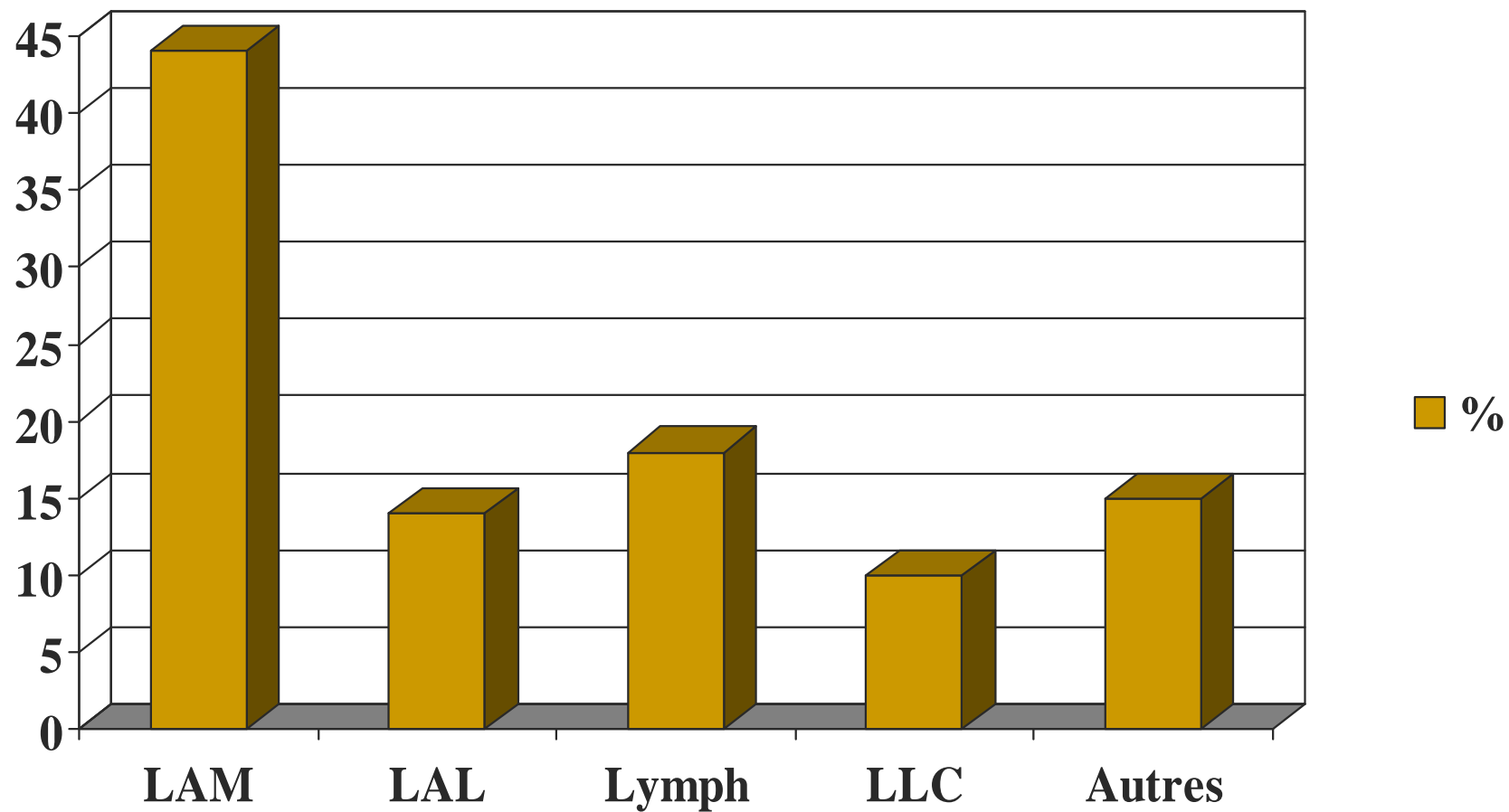
(4) Neofytos D et al, *CID* 2009

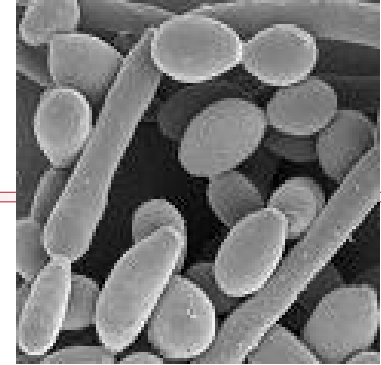
(5) Cordonnier C et al, *CID* 2006

Pathologies sous-jacentes

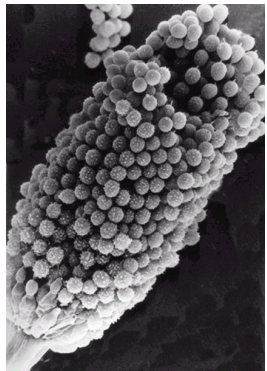


Hémopathies malignes

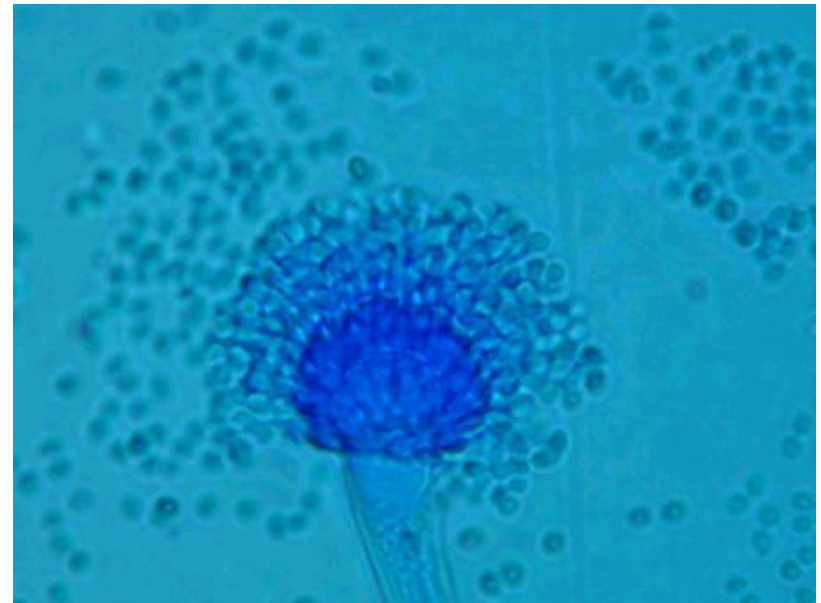




DIAGNOSTIC



*Difficile pour
l'aspergillose*



Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813-21

- ▶ Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

Diagnostic (1)

EORTC -IFICG /MSG/NIAID CRITERIA

- Hôte

- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3 > 10 \text{ j}$
- Fièvre réfractaire persistante $> 96\text{h}$
- Fièvre $> 38^\circ\text{C}$ ou $< 36^\circ\text{C}$ si:
 - » $> 10 \text{ j}$ neutropénie dans les 60 derniers jours
 - » IS dans les 60 derniers jours
 - » ATCD IFI prouvée ou probable
- GVHD ä ≥ 2 ou chronique extensive
- Corticothérapie $> 3 \text{ sem}$ dans les 2 derniers mois

Diagnostic (2)

EORTC -IFICG /MSG/NIAID CRITERIA

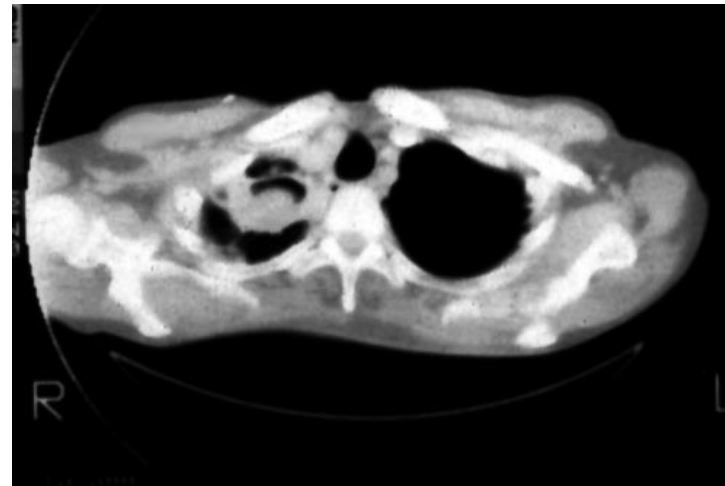
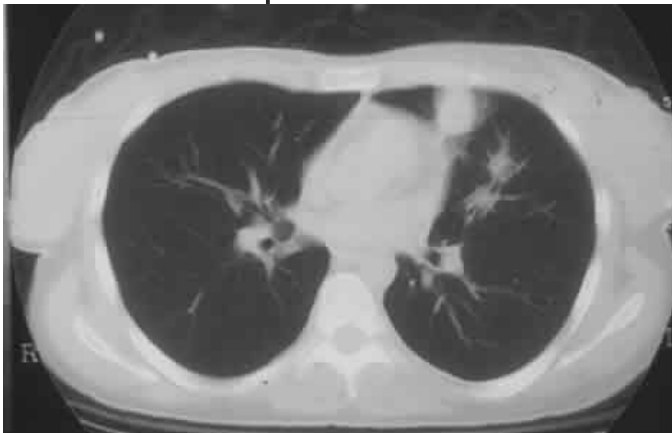
- Microbiologie

- Culture ou examen direct (LBA ou ECBC ou liquide de drainage sinus) positifs
- Antigénémie aspergillaire LBA ou Sg

Diagnostic (3)

EORTC -IFICG /MSG/NIAID CRITERIA

- **Clinique**
- Infection respiratoire basse
 - M : infiltrat TDM récent : halo ou croissant gazeux ou cavité au sein d'une condensation
 - m : symptômes respiratoires, frottement ou épanchement pleural, RX non « M ».
- Infection nasosinusienne
 - M : imagerie (lésions osseuses, extension)
 - m : symptômes, ulcérations nasales ou palatines, « swelling » péri orbitaire



Diagnostic (4)

EORTC -IFICG /MSG/NIAID CRITERIA)

Possible

1 Hôte +1 Clinique ou 1 Microbiologique

Probable

1 Hôte +1 Clinique +1 Microbiologique

Diagnostic (5)

EORTC -IFICG /MSG/NIAID CRITERIA

- **Prouvée**

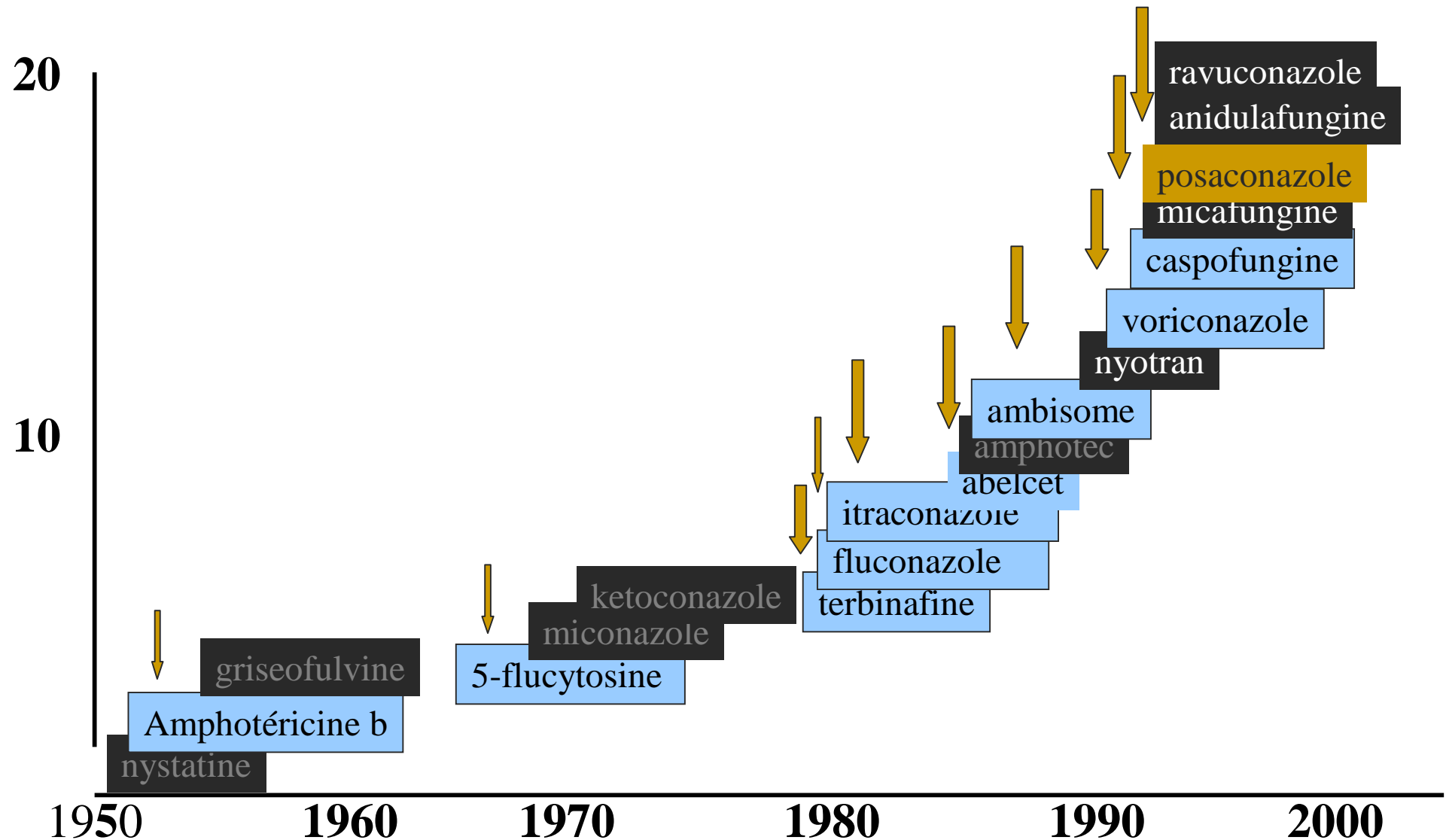
- Histologie-Cytologie d'une biopsie ou d'une aspiration montrant des filaments ou des sphérules mycéliens au sein d'un tissu lésé

» Ou

- Culture positive obtenue par prélèvements stérile sur un site normalement stérile mais anormal cliniquement ou radiologiquement, consistant avec l'infection.

THERAPEUTIQUE

Molécules antifongiques disponibles ou en développement



Principaux antifongiques

Mécanismes d'action

Membrane

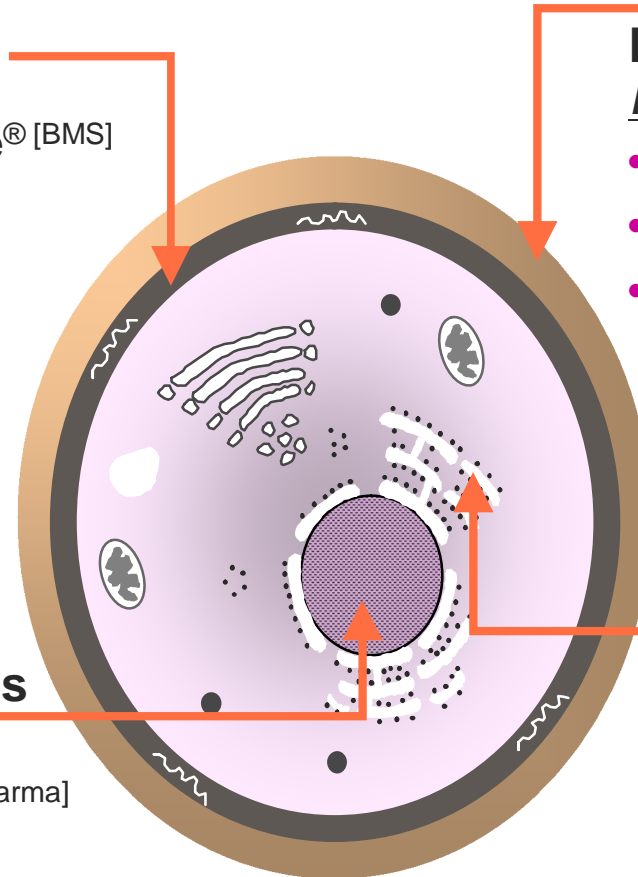
Polyènes

- **Amphotericine B** = Fungizone® [BMS]
- **AmphoB Liposomale**
= AmBisome® [Gilead Sc.]
- **AmphoB Lipidique**
= Abelcet® [Enzon/Cephalon]

Synthèse d'Ac. nucléiques

Analogues de pyrimidine

- **Flucytosine** = Ancotil® [Valeant Pharma]



Paroi

Echinocandines

- **Caspofungine** = Cancidas® [MSD]
- **Micafungine** = Mycamine® [Astellas]
- **Anidulafungine** = Ecalta® [Pfizer]

Synthèse des stérols

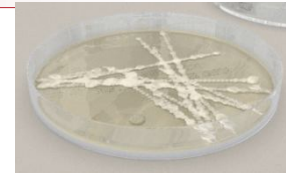
Azols

- **Fluconazole** = Triflucan® [Pfizer]
- **Itraconazole** = Sporanox® [Jansen Cilag]
- **Voriconazole** = Vfend® [Pfizer]
- **Posaconazole** = Noxafil® [Schering Plough/MSD]

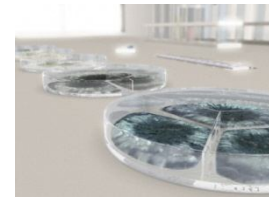
Stratégies thérapeutiques



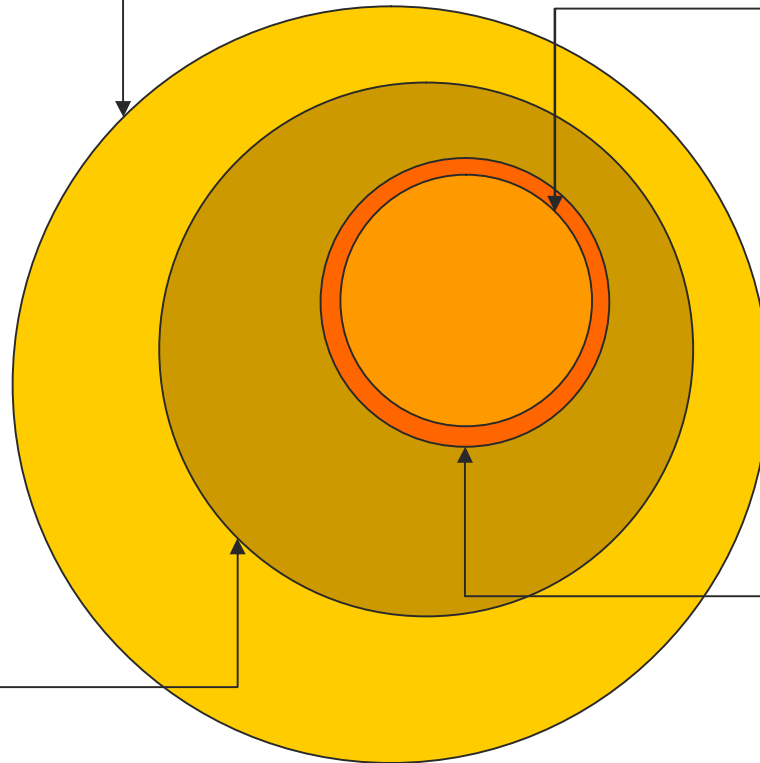
Prophylaxie



Curatif



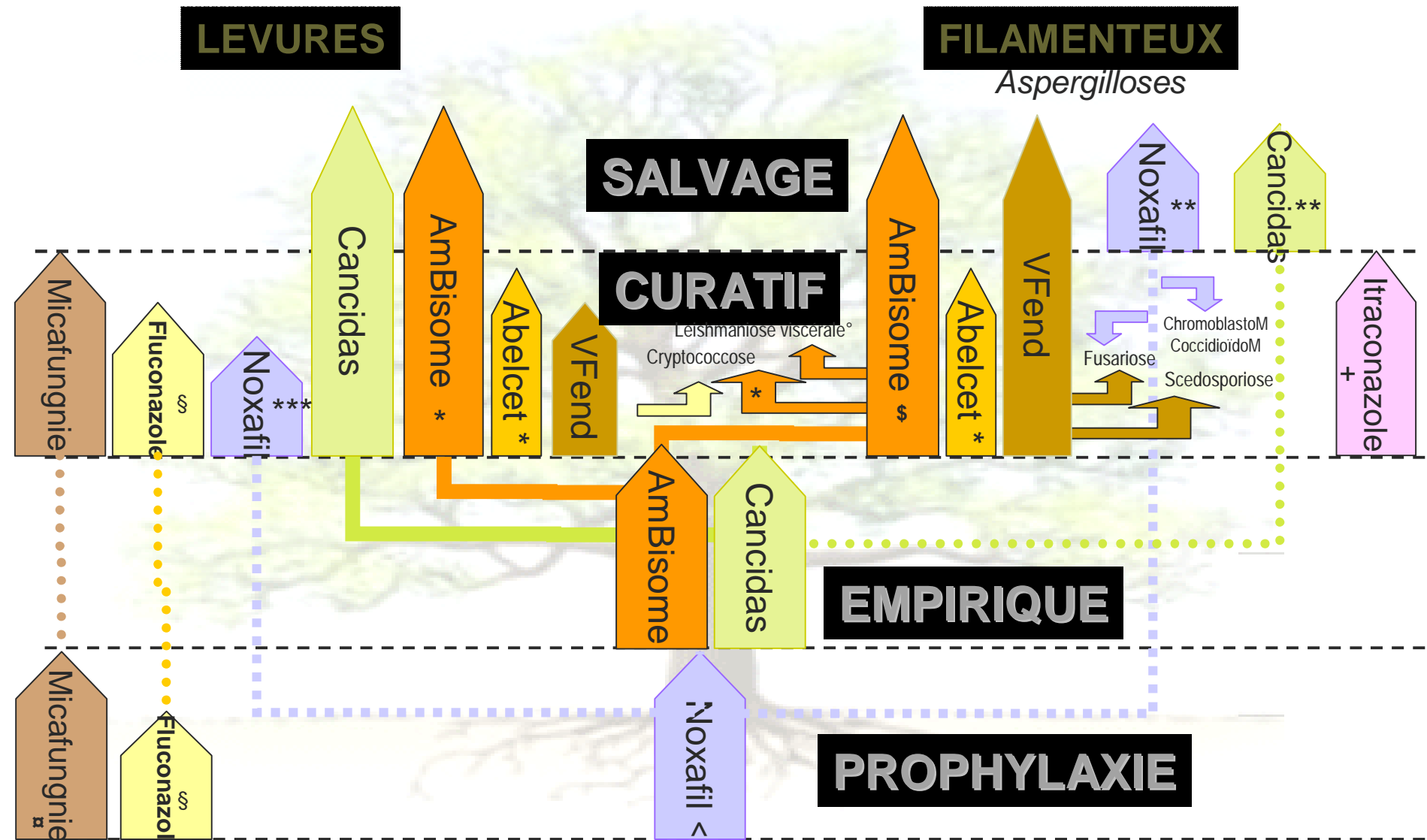
Empirique



(Préemptif)



INDICATIONS TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES FRANCE



* En cas d'IR ou IR sous amphotéricine B

^o En cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés

§ En alternative au voriconazole (échec ou intolérance)

** Après échec à l'amphoB, formulations lipidiques ou à l'itraconazole

*** Candidose oropharyngée de l'adulte immunodéprimé

^ Chez patients traités pour une leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) et chez patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur

§ Sur *Candida albicans* seulement

▣ IFI à *Candida* chez allogreffés et chez patients à risque de neutropénie prolongée

+ Aspergillome inopérable, aspergillose BP et pulmonaire nécrosante y compris chez l'immunodéprimé, aspergillose invasive de l'immunodéprimé, Chromomycoses, Histoplasmoses, Paracoccidiomycoses, sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles

PAYSAGE DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES

ESSAIS CLINIQUES

Europe

EORTC
2002

Définition des
populations

EORTC
de Pauw *et al.*
CID 2008

Définition des
critères
d'évaluation

EORTC
Segal *et al.*
CID 2008

RECOMMANDATIONS CLINIQUES PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

France

Conf. Consensus
SFAR, SPILF, SRLF
J Mycol Med 2004

Actualisation
2010?

AFSSAPS
AMMs

Protocoles
Thérapeutiques
Temporaires
2008

Europe

ECIL1
2005
EJC 2007

ECIL2
2007

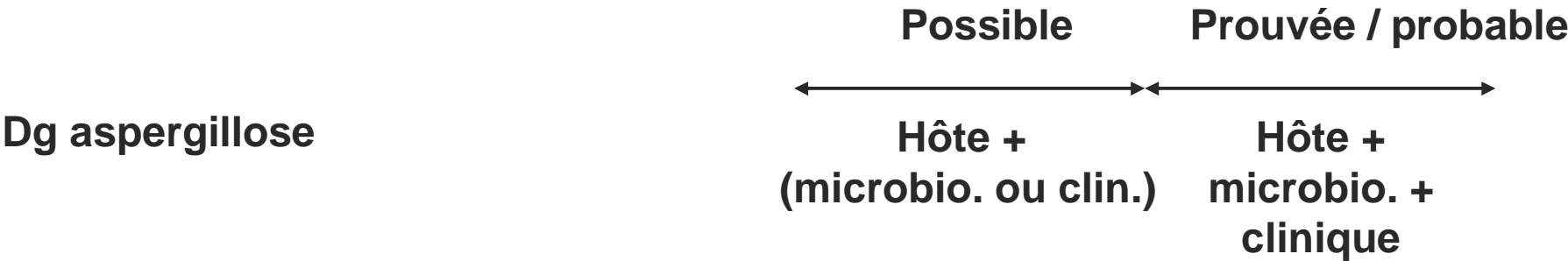
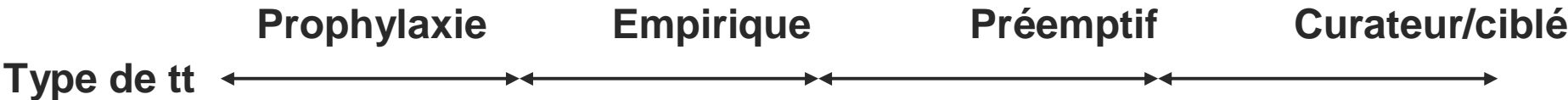
ECIL3
2009

ECIL4
2011

USA

IDSA
Asp. Inv.
CID 2008

IDSA
Cand. Inv.
CID 2009



PROPHYLAXIE

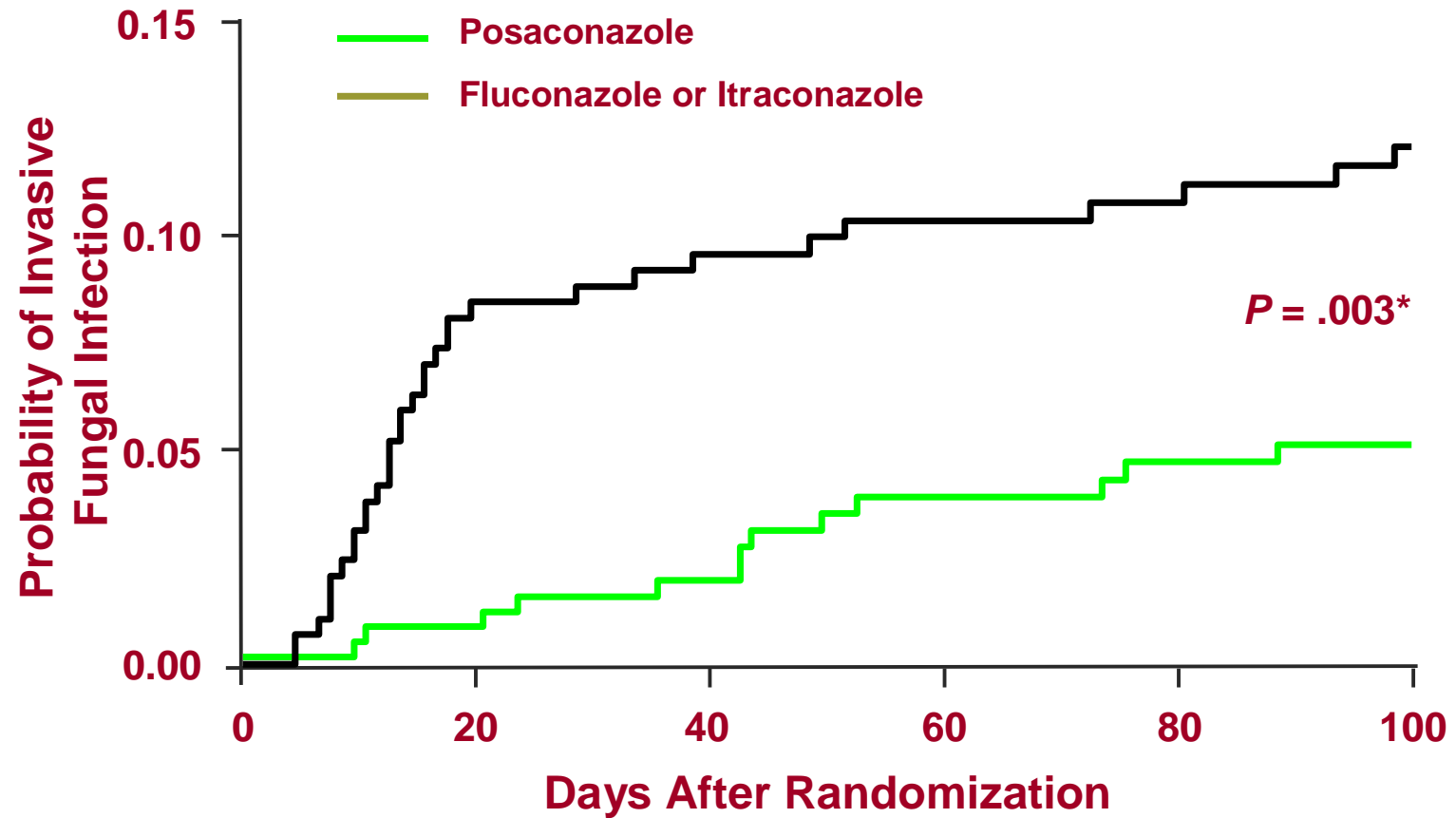
Induction LAM et MDS

Posaconazole Indication selon l'AMM Prophylaxie (1/2)

- ▶ Patients recevant une chimiothérapie d'induction-et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives

Posaconazole Prophylaxis in Neutropenic Patients

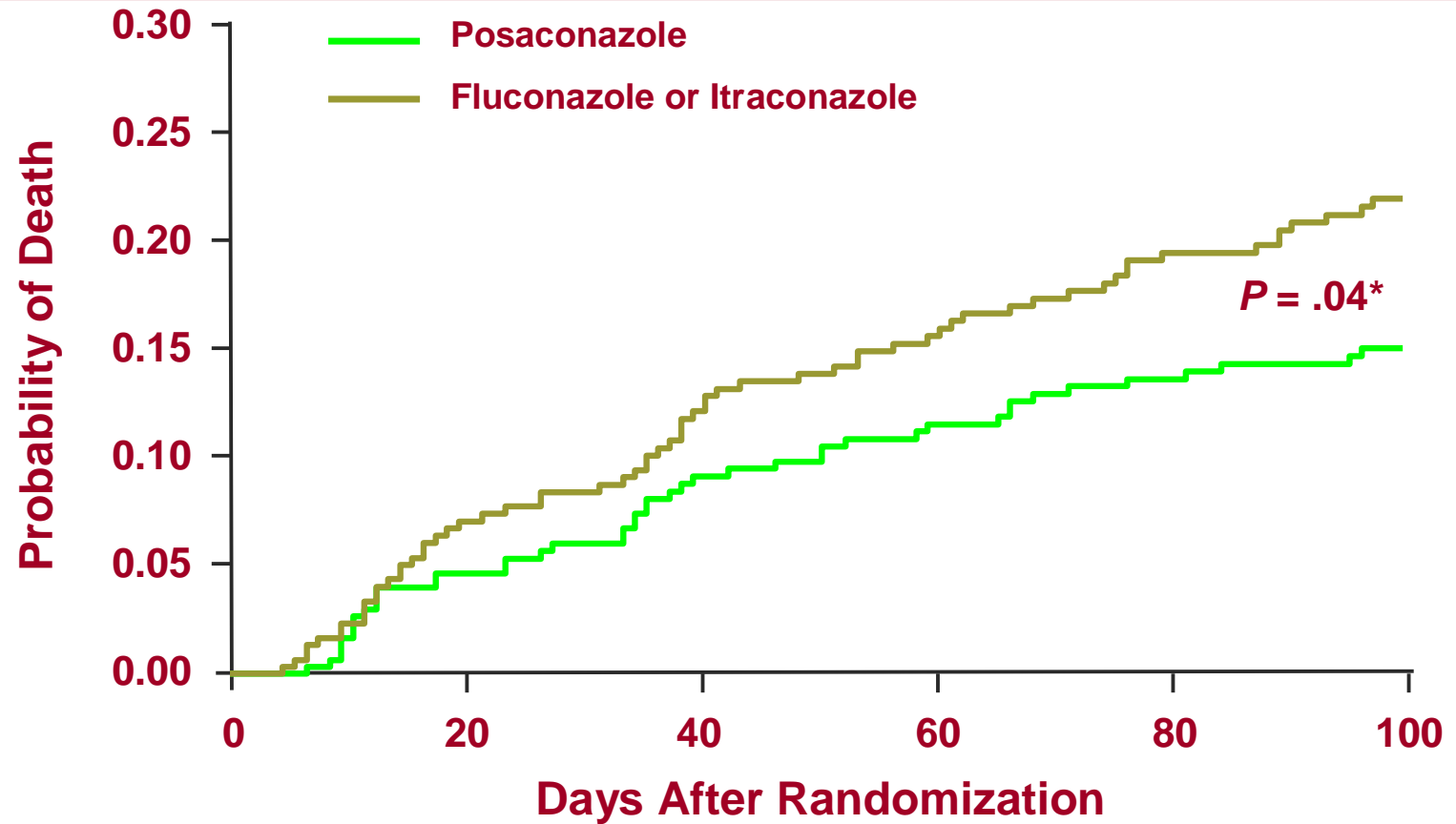
Results – Time to Invasive Fungal Infection



Cornely OA et al. *N Engl J Med.* 2007;356:348-359.

Posaconazole Prophylaxis in Neutropenic Patients

Results – Death From Any Cause



Cornely OA et al. *N Engl J Med.* 2007;356:348-359.

Allogrefe : phase initiale

FLUCONAZOLE:

BENEFICE ALLOGREFFE DE MOELLE

400mg/j → J75

	Fluconazole	Placebo	P
Incidence candidose Systémique	3%	20%	< 0,001
Décès candidose précoce (< 110 j)	1%	9%	0,001
tardif (> 110 j)	1%	8%	0,0068
GVH sévère intestinale	6%	14%	0,02
Ampho B empirique	38%	55%	0,005
Survie à 8 ans	45%	28%	0,0001

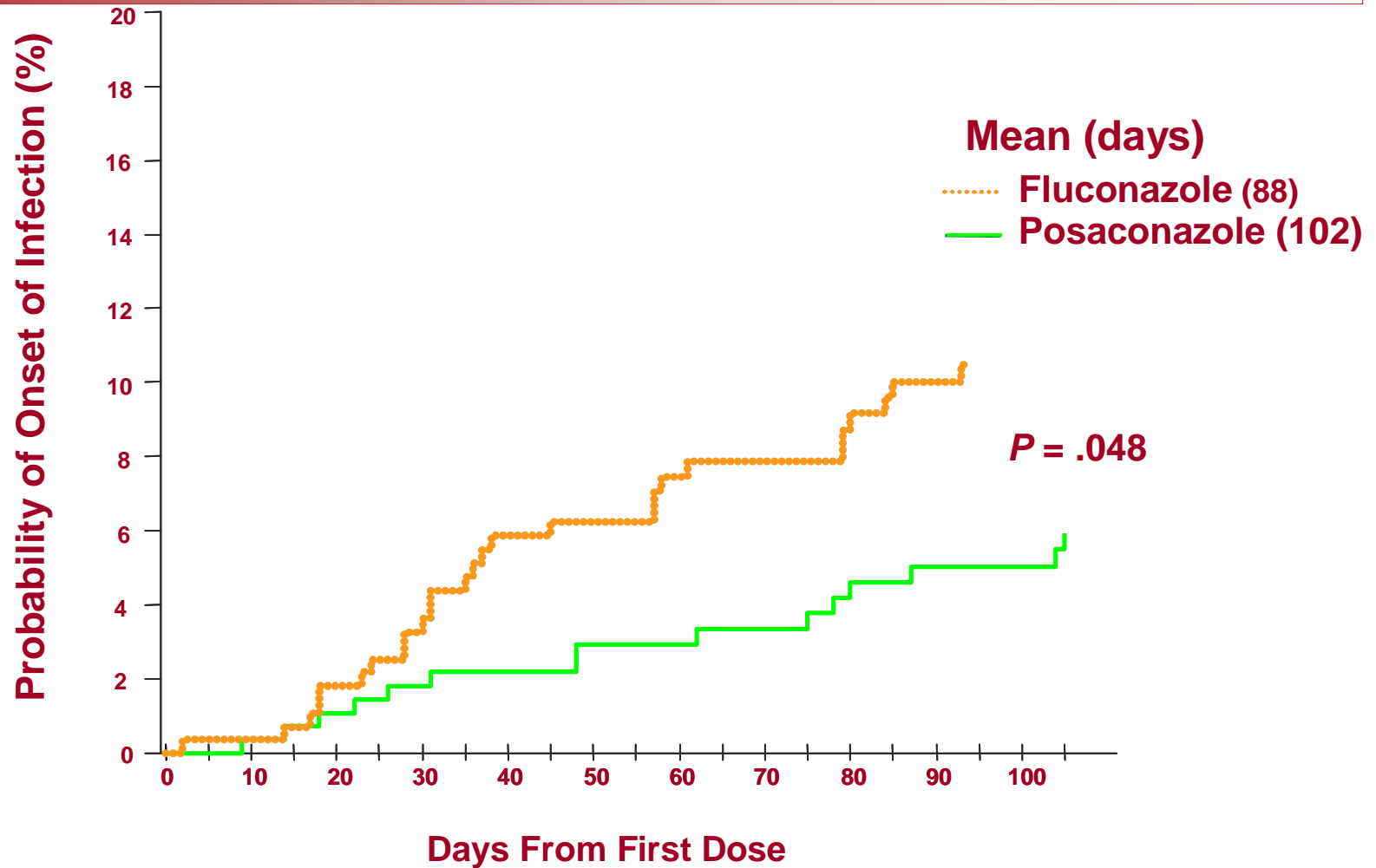
Slavin MA et al JID 1995. Marr KA et al Blood 2000

Allogreffe avec GVH sous immunosuppresseurs

Posaconazole Indication selon l'AMM
Prophylaxie (2/2)

- ▶ Receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

Posaconazole Prophylaxis in Allogeneic HSCT Recipients With GVHD



*

Ullmann AJ et al. *N Engl J Med.* 2007;356:335-347

Utilisation du Posaconazole

- ▶ Posologie 200 mg x 3 /j
- ▶ À débiter dès que possible (après les anthracyclines ou dès l'hospitalisation pour induction type LAM)
 - Car état d'équilibre à 7 jours
 - 60% des IA surviennent au décours du traitement d'induction des LAM (Pagano et al , 2010)
 - La majorité des IA surviennent dans les 30 jours du début de la chimiothérapie d'induction (Cornelly et al 2007, Vehreschild et al 2010)
- ▶ Adaptation recommandées aux dosages plasmatiques à effectuer à partir de J7, régulièrement pour une cible de 700ng/ml
- ▶ Absorption facilitée par
 - Pendant les Repas ou avec boisson acide (coca....)
 - Non prise concomitante d'antiacide
- ▶ Relais si mucite ??

MYCAMINE?

1. Prévention des infections à *Candida* chez les patients enfants et adultes bénéficiant d'une
 - allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou
 - chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (PNN<500/ μ l) pendant au moins 10 jours

Taux de succès thérapeutique	Micafungine	Fluconazole	Différence [IC95%] ou p
Ensemble			
Population ITT	340/425 (80,0%)	336/457 (73,5%)	6,5 [0,9 ; 12,0]
Population PP	322/397 (81,1%)	321/433 (74,1%)	7,0 [1,3 ; 12,6]
Type de greffe			
Allogreffe	157/220 (71,4%)	175/256 (68,4%)	3,0 [-5,3 ; 11,3]
Isogreffe ou greffe autologue	181/203 (89,2%)	161/201 (80,1%)	9,1 [2,1 ; 16,0]
IFI suspectée (basée sur l'initiation d'un traitement empirique)	64/425 (15,1%)	98/457 (21,4%)	p = 0,024
Infections émergentes	7 (1,6%)	11 (2,4%)	NS
Aspergillus sp	1 (0,2%)	7 (1,5%)	(p = 0,071)
Candida sp	4 (0,9%)	2 (0,4%)	
Fusarium	1 (0,2%)	2 (0,4%)	
Zygomycètes	1 (0,2%)	0	
Mortalité	18 (4,2%)	26 (5,7%)	NS

Van Burik et al., Clin Infect Dis 2004; 39: 1407-16

Prophylaxie antifongique secondaire

- ▶ Condition d'une mise en route:
 - Episode antérieur documenté d'IFI avec résolution complète

+

- Un nouvel épisode de:
 - neutropénie prolongée (le plus svt traitement induite)
 - immunosuppression sévère (le plus svt greffe induite)

- ▶ Une etude prospective



Première étude prospective sur l'efficacité de la prophylaxie secondaire par antifongique

Cette étude confirme l'efficacité du Voriconazole dans la prophylaxie secondaire d'IFI après allogreffe de CSH, avec une tolérance acceptable

Un taux observé de **6,7% d'IFI** prouvée ou probable pour un taux attendu de 30%

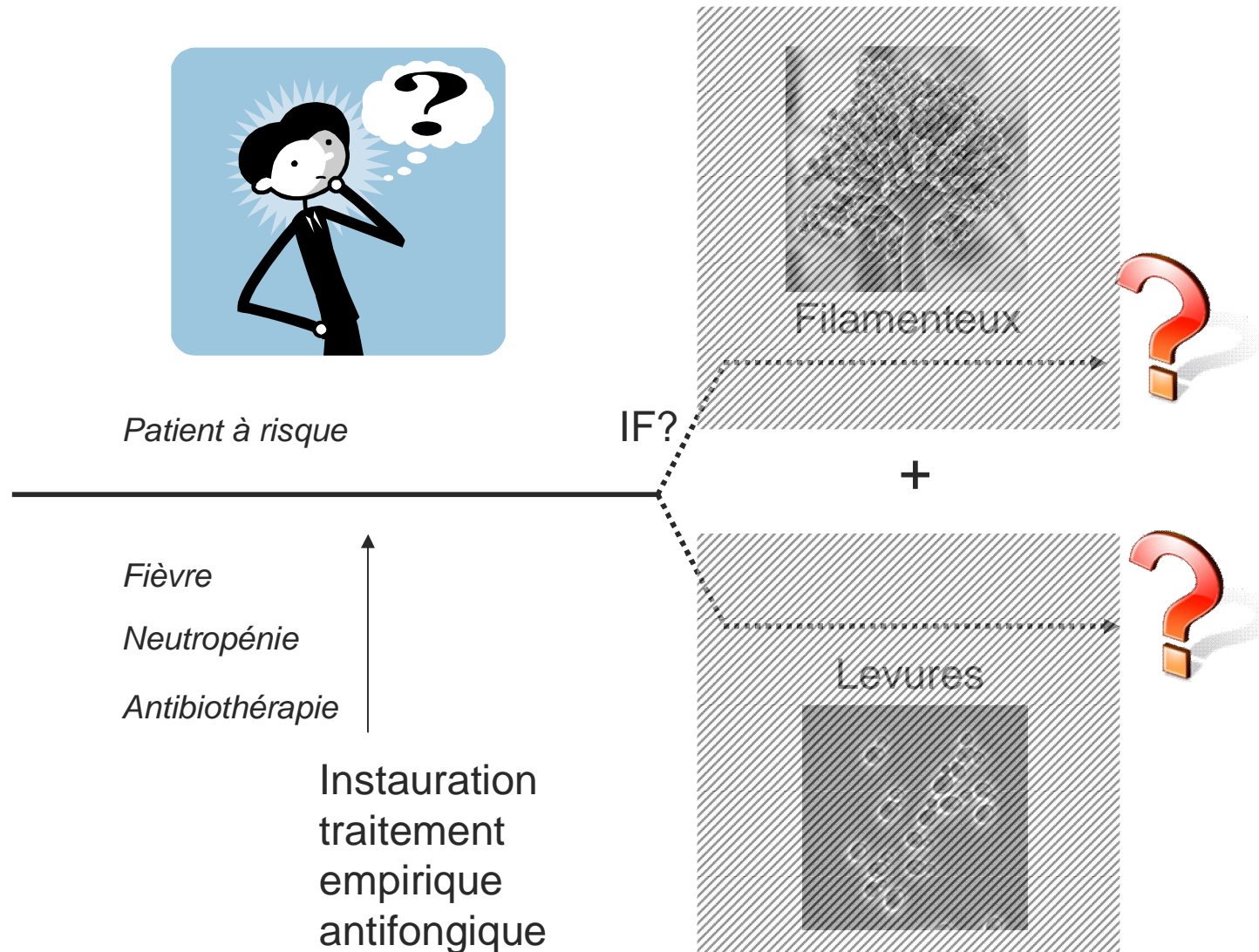
Aucune aspergillose sous traitement

1 seul décès par IFI survenu dans un contexte de rechute de leucémie

EMPIRIQUE

Si pas d'indication de prophylaxie ou si échec de prophylaxie

Le traitement empirique

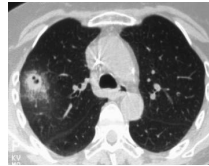
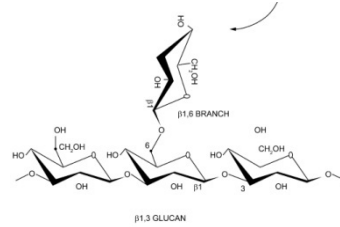


Molécules ayant l'AMM en empirique chez le patient neutropénique fébrile

- ▶ **Caspofungine** : CANCIDAS[®] 70 mg J1 puis 50 mg/jour IV (si poids <80kg)
- ▶ **Amphotéricine B liposomale** : AMBISOME[®]
3 mg/kg/jour IV

PREEMPTIF

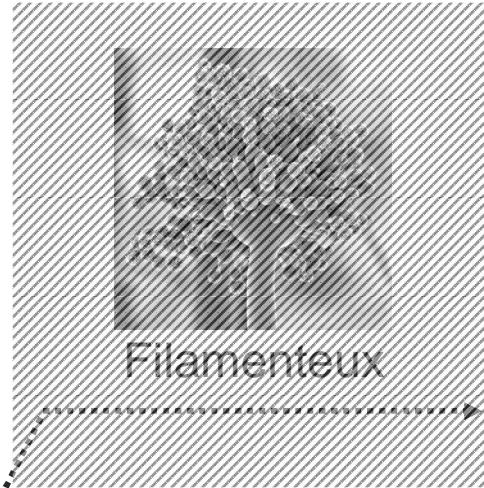
Du traitement empirique vers...?



Signes

++

IF?



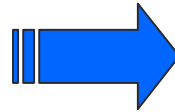
Filamenteux



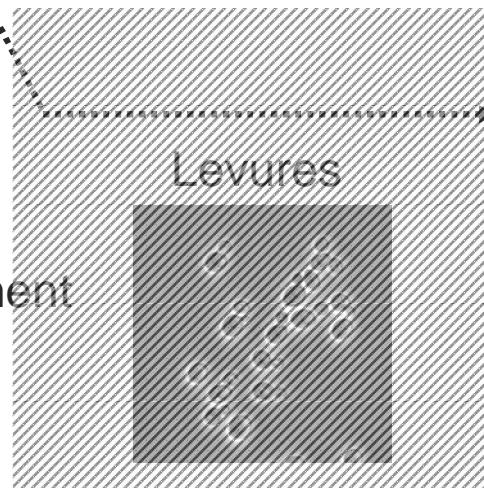
Fièvre (96h)

Neutropénie

Antibiothérapie



Instauration traitement
antifongique
préemptif



Levures



Traitement antifongique préemptif

La définition du traitement ‘préemptif’ n’est pas standardisée:

- ▶ Différente: patients réa. ≠ hématologie
- ▶ Confusion dans la littérature du timing du traitement préemptif vs. empirique : préemptif précoce (i.e. conditions à haut-risques en absence de fièvre et de symptômes/signes cliniques d’infection) ou tardif (i.e. conditions à haut-risques avec fièvre et autres symptômes/signes cliniques d’infection)

Objectifs

- ▶ ↓ Nombre de patients traités selon l’approche empirique (fièvre dépendante) : traiter seulement **les “vrais” cas**, mais AVANT l’apparition d’une infection fongique invasive (IFI)
- ▶ ↓ Coûts et toxicité

Risques de cette stratégie alternative comparée au traitement empirique?

- ▶ Plus de décès ?
- ▶ Plus d’IFIs ?

Quel critère pour une stratégie préemptive ?

- ▶ Clinique +/- radiologique +/- microbiologique ?

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵ Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁸ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹ Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwaringer^{9,10}

Etude réalisée entre 2003 et 2006 chez des patients adultes d'hématologie traités par chimiothérapie ou autogreffe de cellules souches avec une neutropénie attendue d'au moins 10j et présentant un premier épisode fébrile

Critère Principal d'évaluation:

Survie à 14j après disparition de la neutropénie ou pour les patients toujours neutropéniques, à 60j après l'inclusion ou pour les patients présentant un SAE, le jour de la survenue de l'évènement

Critère Secondaire d'évaluation:

Durée de l'état fébrile, proportion de patients avec une IFI « prouvée » ou « probable » (critères EORTC/MSG 2002), évaluation de la tolérance, évaluation économique

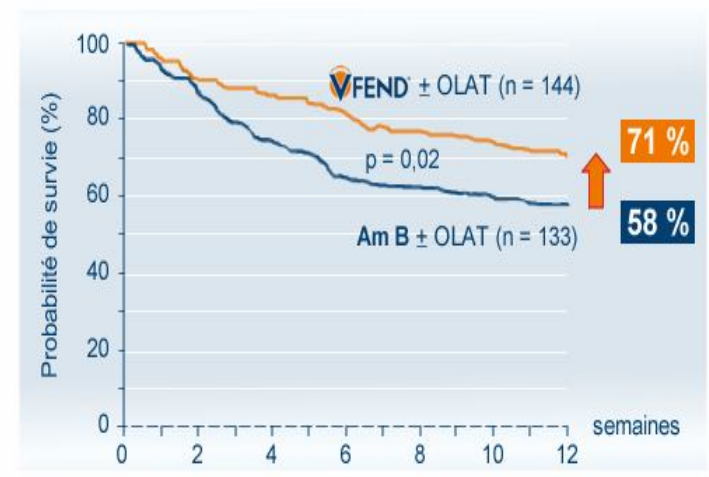
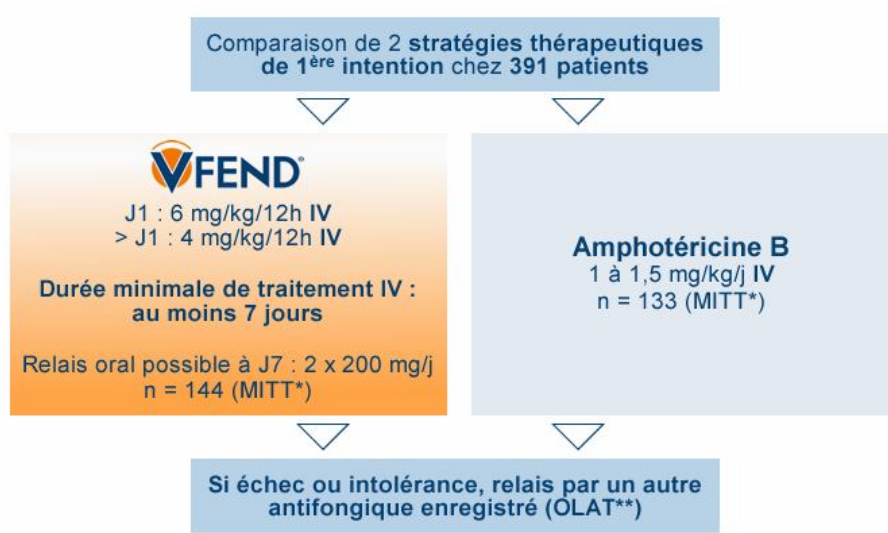
Résultats – Etude Empirique vs Préemptif



- ▶ Survie à 14j après disparition de la neutropénie :
97.3% pour stratégie empirique vs 95.1% (**Non-infériorité des 2 stratégies**)
- ▶ **Significativement moins d'IFI (prob. ou prouv.) dans le bras empirique vs préemptif (pop° ITT)**
IFI: 2.7% (4/150) vs 9.1% (13/143), $p < 0.02$
- ▶ Dans la **sous-population en induction de chimiothérapie**, l'infériorité de la stratégie préemptive / empirique ne peut être exclue.
Survie : 94.9% (74/78) vs 93.2% (68/73); $\Delta = -1.7\%$ (-8.0%; 4.6%).
- ▶ **Réduction des couts = 35%**
- ▶ **NB: essai Prevert à refaire à l'aire de la prophylaxie.....**

CURATIF

Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis



No. AT RISK	144	131	125	117	111	107	102
Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotéricine	133	117	99	87	84	80	77

Herbrecht, R. et al. N Engl J Med 2002;347:408-415

EBMT 2009

Présentation Pr R. Herbrecht 29-03-09

Effectifs et résultats après 'recatégorisation' selon les critères EORTC/MSG 2008 de la population de l'étude HERBRECHT [NEJM 02]

Infection	Voriconazole (n)	AmB-D (n)	Résultats [Réponses complètes+partielles]
Prouvée/Probable	124	115	50.0% vs 25.2% Diff.= 24.8% (12.5, 37.1) [p=.0001]
Possible	54	54	64.8% vs 38.9% Diff.= 25.9% (7.1, 44.8) [p=.012]

Mise en perspective – Comparaison des études dans le traitement curatif des AI

Résumé

	HERBRECHT STDY	Voriconazole	AmB-D	Résultats [Réponses complètes+partielles]	Survie
1)	Infections Possibles (EORTC/MSG 2008)	N=54	N=54	64.8% vs 38.9% Diff.= 25.9% (7.1, 44.8) [p=.012]	80.0% vs 68.6%
	AMBILOAD STDY	L-AmB 3mg/kg	L-AmB 10mg/kg	Réponses favorables	Survie
2)	Infections Possibles (EORTC/MSG 2008)	N=62	N=56	56% vs 48% Non comparé statistiquement	82% vs 65%

1) R. Herbrecht - EBMT 2009 - Présentation du 29/03/2009

2) O. Cornely – M-1051 – ICAAC 2009

RATTRAPAGE

Aspergillosis

UPDATE ECIL 4, 2011

- Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Hiemenz et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010*
 - Comparison of the 83 pts of the Caspofungin Salvage Invasive Aspergillosis Study (Maertens et al., Clin Infect Dis 2004) to a historical control group of 214 pts with documented IA refractory or intolerant to standard therapy (AmB, lipid-AmB, itra)
 - Favorable response rates: 45% with caspo and 16% in control group
- Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *Maertens et al. BMC Infect Dis, 2010*
 - Prospective observational registry in 11 countries
 - 101 proven or probable invasive aspergillosis; caspo salvage therapy
 - Favorable response: 56%

No change in recommendation for caspofungin for salvage therapy: B II



Aspergillosis

UPDATE ECIL 4, 2011

- Caspofungin plus posaconazole as salvage therapy of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *Lellek et al. Mycosis, 2011, 54 Suppl 1*
 - Retrospective, monocentric
 - 31 HSCT patients with refractory IA
 - Combination of caspofungin 50 mg/d and posaconazole 800 mg/d
 - Favorable response rate: 77%
- Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in HSCT recipients with invasive aspergillosis *Kontoyiannis et al., Transpl Infect Dis. 2009*
 - 87 HSCT recipients with IA refractory (prior therapy mostly lipid AmB)
 - Micafungin 75 mg/d, mostly in combination with lipid-AmB
 - Successful response: 24%

No change in recommendation for combination therapy in second line: C II



Invasive pulmonary aspergillosis : 1st line

UPDATE ECIL 3, 2009

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 – 5 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	start with iv
ABCD	D I	
Amphotericin B deoxycholate	D I	
Combination	D III	

In the absence of data in 1st line, posaconazole has not been graded



Les associations ?

- ▶ **A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis.** Kieren A. Marr, (ECCMID), London, UK, 31 March – 3 April 2012
- ▶ **Mortalité à 6 semaines: 27.5 vs 19.3 (p 0.008) et si GM + 15.7 vs 27.3 (p < 0.05)**
- ▶ **N =277**

Our study is the **first prospective, randomised, double-blind** clinical trial of combination therapy for IA.

– The addition of anidulafungin to voriconazole results in **a trend towards improved overall survival** in patients with proven or probable IA diagnosed after allo-HSCT or treatment of haematological malignancies.

– Results of subgroup analyses demonstrated that the combination **increased the rate of overall 6-week survival in the subset of patients with antigen-diagnosed disease.** This survival difference was statistically significant.

Candidemia in hematologic patients before species identification

	Overall population	Hematological pts
Micafungin	A I	B II
Anidulafungin	A I	B II
Caspofungin	A I	B II
Ambisome	A I	B II
Other lipid-AmB	A II	B II
AmB deoxycholate		A I * C III *
Fluconazole	A I **	C III
Voriconazole	A I ***	B II

* DIII if concomitant nephrotoxic drug and EIII if renal impairment

** Not in severely ill patients or in patients with previous azole prophylaxis

*** Not in patients with previous azole prophylaxis

Le Coût journaliers des anti-fongiques à Bordeaux

Anti-fongique	Posologie journalière	Dose journalière utilisée (mg)	Coût journalier HT
FUNGI ZONE® Amphotéricine B (IV)	1 mg/kg	70 mg	11.46
MYCAMINE	50 mg (prophylaxie) 100-150 mg (curatif)	50 150	266 696
AMBI SOME® LAMB (liposome) (IV)	3 mg/kg	200 mg	608
ABELCET® AmphoB (ruban) (IV)	5 mg/kg	350 mg	455
VFEND® voriconazole IV Per os	300mg x2 puis relais 200 mg x 2 200 mg x 2	600 mg relais 400 mg 400 mg	400 76
CANCIDAS® caspofungine (IV)	70 mg le premier jour relais 50 mg/j	70 mg relais 50 mg	560 (J1), 440 (J2 et sq)
NOXAFIL® posaconazole Per os suspension buvable (1 flacon/7j)	200 mg x 3 (prophylaxie)	600 mg	91 (flacon 635)

CONCLUSIONS

- ▶ *Le secteur stérile*
- ▶ *La chirurgie++*
- ▶ *S'adapter+++*
 - *Écologie du service et du patient*
 - *Nouvelles molécules*
- ▶ *Les couts*