

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le voriconazole (Vfend®)

G.E. PIÉRARD (1), J.E. ARRESE (2), P. QUATRESOOZ (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4)

RÉSUMÉ : Les infections fongiques invasives sont une cause rare mais importante de morbidité et de mortalité chez des patients sévèrement immunodéprimés. Malgré des progrès considérables dans les traitements antifongiques ces dernières années, les mycoses invasives restent un problème lancinant et grave. Le voriconazole est un nouvel antifongique triazolé qui apporte un bénéfice relatif de survie dans les candidoses invasives résistantes au fluconazole, dans les aspergilloses et les fusarioSES invasives, ainsi que dans les infections par *Scedosporium*.

INTRODUCTION

La mycologie clinique est un domaine en pleine évolution car certaines maladies fongiques voient leur prévalence se modifier au cours du temps. Certains de ces changements sont dus à des voyageurs et à des flux migratoires d'individus, important une mycose particulière, habituellement confinée dans d'autres régions du monde (1, 2). Une autre cause est la rançon de progrès médicaux spectaculaires, particulièrement dans le domaine de la cancérologie et des transplantations d'organes (tableau I). Lorsque les traitements salvateurs pour la maladie primitive entraînent une immunodépression, un des revers potentiels de la médaille est le développement d'une mycose invasive (3-8). Une antibiothérapie prolongée et à large spectre est un autre facteur favorisant (9, 10), tout comme l'infection par le VIH (7, 11-13). Des héroïnomanes en sont aussi les victimes (14). L'origine de ces mycoses invasives peut être endogène et, dans ce cas, très souvent à partir des voies digestives. Elle peut être aéroportée avec une porte d'entrée pulmonaire. Une effraction de la barrière cutanée, par exemple par des cathéters intravasculaires, est une autre alternative. Compte tenu des facteurs favorisant les mycoses invasives, une origine nosocomiale est possible sans être exclusive.

Le diagnostic précoce d'une infection fongique invasive ou systémique peut s'avérer difficile à

TABLEAU I. PATIENTS À RISQUE MAJEUR DE DÉVELOPPER UNE MYCOSE SYSTÉMIQUE.

- Leucémies et lymphomes
- Neutropénie
- Transplantation d'organe
- Receveurs de cellules souches hématopoïétiques
- Infections nosocomiales
- SIDA

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Chef de Laboratoire, (3) Résident spécialiste, (4) Chargé de Cours associé, Chef de Laboratoire, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

THE DRUG OF THE MONTH – VORICONAZOLE (VFEND®)

SUMMARY : Invasive fungal infections are a rare but important cause of morbidity and mortality among patients with severely compromised host defenses. Despite considerable advances in antifungal therapies over the past years, invasive mycoses remain a stubborn and dramatic problem. Voriconazole is a new triazole antifungal agent which confers a relative survival benefit in fluconazole-resistant invasive candidiasis, and in invasive aspergillosis, fusariosis and *Scedosporium* infections as well.

KEYWORDS : *Antifungal - Aspergillus - Candida - Fusarium - Immunodepression - Invasive mycosis - Scedosporium - Voriconazole*

établir (11, 12, 14). Il peut bénéficier selon les cas d'une culture, de l'histologie, de l'immunohistochimie (15-17), d'un examen par CT-scan, d'un dépistage sérologique (galactomannane en cas d'aspergillose, mannane en cas de candidose) et de la détection de l'ADN fongique. Un traitement antifongique empirique peut être administré, particulièrement chez le patient neutropénique qui reste fébrile malgré une couverture antibiotique à large spectre. Dans les cas dramatiques, ce n'est parfois qu'à l'examen microscopique de prélèvements autopsiques que le champignon est découvert ou certifié. Dès lors, l'incidence réelle de ces infections est souvent sous-estimée (2).

La plupart des fungémies sont dues à une levure du genre *Candida*. *C. albicans* domine le tableau, mais d'autres espèces peuvent aussi être impliquées, telles que *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. guillermondii* (9, 18). *Trichosporon beigelii*, *Cryptococcus neoformans*, et diverses espèces de *Malassezia* sont d'autres levures responsables de ce type de pathologie (3). Les champignons dimorphiques, *Aspergillus spp* et *Fusarium spp*, ainsi que des *Scedosporium spp* sont les autres champignons pathogènes majeurs des mycoses invasives (4, 6, 15, 19-21). La morbidité et la mortalité associées à ces mycoses invasives sont importantes (tableau II).

Au cours des 2 dernières décennies, les infections invasives par le *Candida* sont devenues un problème nosocomial important (9, 10, 22-27). Les espèces en cause ont varié dans le temps et selon les pays et les institutions hospitalières (26). En général, près de la moitié des cas sont dus à des espèces non-albicans (9, 23, 24). *C. krusei* et *C. glabrata* sont plus fréquents chez les patients atteints d'une affection hématologique grave que chez ceux atteints d'un cancer solide. *C. krusei* a une susceptibilité faible ou nulle à des imidazolés incluant le fluconazole (9, 25, 27).

TABLEAU II. MORTALITÉ ASSOCIÉE À DES MYCOSES INVASIVES CHEZ LE PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ

Candidose	25 à 70 %
Cryptococcose	0 à 60 %
Aspergillose	20 à 100 %
Fusariose	40 à 100 %

L'aspergillose invasive est devenue progressivement l'une des mycoses invasives les plus fréquentes (11, 13, 15, 28, 29). Les diverses espèces impliquées sont des moisissures habituellement saprophytes et ubiquitaires. *A. fumigatus* est celle qui manifeste le plus souvent un pouvoir pathogène (30). Les autres espèces importantes sont *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. ustus* et *A. nidulans*. Les patients atteints sont des immunodéprimés suite à une greffe de moelle ou d'un organe solide (11, 13, 28, 30). Il peut aussi s'agir de patients neutropéniques ou sidéens (11, 29). Les signes cliniques d'une aspergillose invasive peuvent rester peu spécifiques ou prédominer au niveau d'un ou de plusieurs organes (31). Parfois, c'est l'invasion vasculaire avec nécrose tissulaire secondaire qui prédomine (29, 32). Le décès est souvent inéluctable en cas d'atteinte cérébrale (13, 33).

L'infection disséminée par *Fusarium* ne survient que chez le sujet immunodéprimé, le plus souvent atteint d'une affection hématologique, en particulier une leucémie aiguë (20, 34). *F. solani* est plus souvent impliqué que *F. oxysporum* et *F. moniliforme*. L'inoculation survient par inhalation ou par effraction cutanée (20, 32, 35). Une fièvre apparaît, des nodules cutanés se développent et un dysfonctionnement multi-organiques s'installe avec dissémination par voie hématogène. Les traitements antifongiques classiques n'empêchent pas une issue fatale dans la plupart des cas (35, 36).

Scedosporium apiospermum (*Pseudallescheria boydii*) et *S. prolificans* peuvent provoquer des mycoses invasives chez le sujet immunodéprimé ou neutropénique (2, 8, 37). Le premier de ces champignons peut entraîner des lésions cutanées initiales après microtraumatisme, ou trouver une porte d'entrée pulmonaire après inhalation d'eau stagnante au cours d'une noyade (38, 39). Le second de ces champignons s'installe plus souvent au niveau d'une articulation après traumatisme ouvert. Ces infections sont souvent résistantes aux traitements antifongiques classiques.

La morbidité et la mortalité liées à une mycose invasive varient aussi selon la maladie primitive. A titre d'exemple, le risque augmente parmi les transplantés d'organes en allant du rein (20 %), au cœur-poumons (35 %), au pancréas (38 %) et au foie (42 %). Chez ces

patients, la vie post-transplant est divisée en 3 périodes. Au cours du premier mois, les risques majeurs sont ceux de la candidose et à un moindre degré de l'aspergillose. Entre le premier et le sixième mois, l'aspergillose domine le tableau. Après 6 mois, le risque de mycose est encore différent.

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la prise en charge préventive et thérapeutique des mycoses invasives (7, 15). Cependant, il reste des problèmes liés à la résistance de certains champignons pathogènes, aux qualités pharmacocinétiques suboptimales de certains antifongiques, aux interactions médicamenteuses, aux effets secondaires indésirables et au coût thérapeutique (12).

VORICONAZOLE : PROPRIÉTÉS ANTIFONGIQUES

Le voriconazole est un antifongique du groupe des triazolés (fig. 1) qui s'avère très actif *in vitro* contre des champignons pathogènes impliqués dans des mycoses invasives (tableau III) (40-47). Une activité clinique partielle ou complète a été montrée chez le cobaye immunodéprimé et infecté par certains de ces champignons. Il n'y a pas toujours une corrélation entre une susceptibilité démontrée *in vitro* et l'issue d'un traitement. Il faut néanmoins remarquer que ce médicament agit sur certaines espèces et souches de champignons réputés être résistants aux autres antifongiques (48).

VORICONAZOLE : INDICATIONS CLINIQUES

La biodisponibilité du voriconazole (Vfend®, Pfizer) est optimale (49). Le médicament est disponible en milieu hospitalier pour des admi-

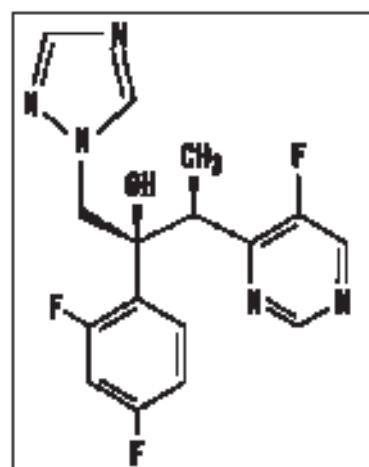


Fig. 1. Structure chimique du voriconazole.

TABLEAU III. CHAMPIGNONS PATHOGÈNES SENSIBLES *IN VITRO* AU VORICONAZOLE

Indications majeures	
<i>Aspergillus spp</i> , en particulier <i>A. flavus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. nidulans</i>	
<i>Candida spp</i> , en particulier <i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i>	
<i>Fusarium spp</i>	
<i>Scedosporium spp</i> , en particulier <i>S. apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>), <i>S. prolificans</i>	
Indications potentielles	
<i>Acremonium spp</i>	<i>Exophiala spinifera</i>
<i>Alternaria spp</i>	<i>Exserohilum rostratum</i>
<i>Bipolaris spp</i>	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	<i>Madurella mycetomatis</i>
<i>Cladosporium spp</i>	<i>Paecilomyces lilacinus</i>
<i>Cladophialophora spp</i>	<i>Penicillium spp</i> , including <i>P. marneffei</i>
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Phialophora richardsiae</i>
<i>Conidiobolus coronatus</i>	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Sporothrix spp</i>
<i>Curvularia spp</i>	<i>Trichosporon spp</i> , including <i>T. beigelii</i>

nistrations par voie orale ou par voie intraveineuse. Les indications reconnues sont le traitement d'infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole, le traitement de l'aspergillose invasive et celui d'autres infections fongiques graves à *Fusarium spp* et *Scedosporium spp*. La posologie doit être adaptée à l'âge, au poids et à une insuffisance hépatique éventuelle.

Une étude récente, randomisée et multicentrique, a démontré la supériorité du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B dans le traitement de première intention des aspergilloses invasives (50). Le bénéfice se marque en termes de succès global, de survie (fig. 2) et de sécurité d'emploi.

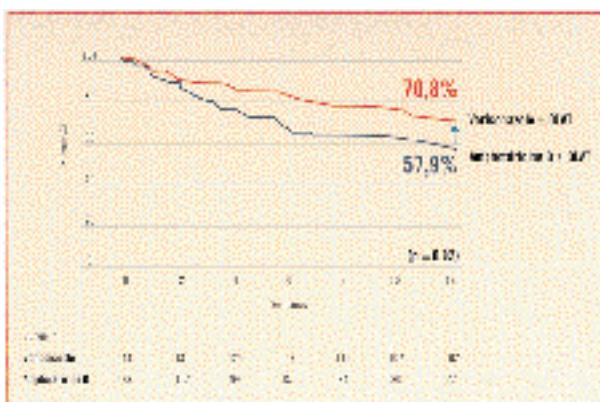


Fig. 2. Evolution de la survie selon l'analyse de Kaplan-Meier de patients atteints d'aspergillose invasive par voriconazole (n=144) ou par amphotéricine B (n=133). Le taux de survie à 12 semaines est significativement supérieur dans le groupe voriconazole (selon réf. 50).

VORICONAZOLE : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certaines interactions médicamenteuses peuvent survenir. Il existe ainsi des contre-indications à des associations précises (tableau IV). La prise de phénytoïne et de rifabutine doit être évitée si possible lors de l'administration de Vfend®. Si la suspension de ces médicaments n'est pas possible, la posologie du Vfend® doit être augmentée et des contrôles biologiques adéquats doivent être réalisés. Lors d'autres utilisations concomitantes avec certains médicaments bien particuliers, la posologie de ces derniers doit être adaptée (tableau V).

VORICONAZOLE : EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du Vfend® sont diversifiés. Certains sont très fréquents. Ils consistent en hyperthermie, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, œdème périphérique, rash cutané et troubles oculaires. Ces derniers sont transitoires et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Il s'agit principalement de photophobie, de diminution de l'acuité visuelle et de troubles de la perception des couleurs.

TABLEAU IV. CONTRE-INDICATIONS D'UNE ASSOCIATION AVEC LE VFEND®

- alcaloïdes à base d'ergotamine
- astémizole
- carbamazépine
- cisapride
- kinidine
- phénobarbital
- pimozide
- rifampicine
- sirolimus
- terfénadine

TABLEAU V. ADAPTATION POSOLOGIQUE ET/OU CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS PRIS EN ASSOCIATION AVEC LE VFEND®

Agent	Adaptation posologique	Contrôle
anticoagulants oraux	aucune	temps de prothrombine
antiprotéases du VIH	aucune	toxicité médicamenteuse et/ou perte d'efficacité
benzodiazépines	envisager réduction posologique	aucun
ciclosporine	réduire de moitié	taux de cyclosporine
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	aucune	toxicité médicamenteuse et/ou perte d'efficacité
oméprazole	réduire de moitié	aucun
statines	envisager réduction posologique	toxicité médicamenteuse
sulfonylurées	aucune	glycémie
tacrolimus	réduire jusqu'à 1/3 de la dose	taux de tacrolimus
vinca-alcaloïdes	aucune	toxicité médicamenteuse

D'autres effets secondaires sont relativement communs. Les principaux sont des frissons, asthénie, diverses douleurs, œdème facial, divers troubles du rythme cardiaque, troubles hépatiques plus au moins sévères, lymphadénopathies, anomalies hématologiques, hypokaliémie, hypoglycémie, hallucinations, anxiété, dépression, agitation, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire, prurit, photosensibilité cutanée, alopécie, toxidermie, hématurie et insuffisance rénale aiguë.

D'autres effets secondaires ont été également rapportés, mais ils sont plus rares.

Pour chaque patient présentant l'un ou l'autre effet secondaire indésirable, le bénéfice du traitement, le risque vital de la mycose invasive et celui de la réaction iatrogène devront être confrontés.

CONCLUSION

Le voriconazole est un nouveau venu parmi les antifongiques puissants. Ses qualités lui réservent une place de choix dans les mycoses invasives menaçant la vie des malades. Le Vfend® a déjà sauvé beaucoup de vies et il le fera encore chez des patients dont les défenses immunitaires ont été fragilisées.

RÉFÉRENCES

1. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Ghazi A, Piérard GE.— Mycoses cutanées tropicales. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 586-590.
2. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard GE.— Synopsis des dermatomycoses invasives chez l'immunodéprimé. *Rev Med Liège*, sous presse.
3. Piérard GE, Read D, Piérard-Franchimont C, et al.— Cutaneous manifestations in systemic trichosporonosis. *Clin Exp Dermatol*, 1992, **17**, 79-82.
4. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Fatal halohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 1296-1298.
5. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Onychomycosis and keratomycosis caused by *Alternaria* sp. A bipolar opportunistic infection in a wood-pulp worker on chronic steroid therapy. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 611-613.
6. Quatresooz P, Meiers I, Arrese JE, et al.— Fusariose disséminée chez un patient immunodéprimé. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 974-976.
7. Sobel JD, for the Mycoses Study Group.— Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis*, 2000, **30**, 652.
8. Quatresooz P, Dethier F, Piérard GE.— Chromomycose autochtone chez une patiente immunodéprimée. *Dermatol Actual*, sous presse.
9. Wingard JR.— Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*, 1995, **20**, 115-125.
10. Rex JH, Walsh TJ, Anaissie EJ.— Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. *Adv Intern Med*, 1998, **43**, 321-371.
11. Denning DW.— Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 1998, **26**, 781-803.
12. De Pauw BE, Meis JGFM.— Progress in fighting systemic fungal infections in haematological neoplasia. *Support Care Cancer*, 1998, **6**, 31-38.
13. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM.— Aspergillosis case-fatality rate : systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2001, **32**, 358-366.
14. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al., on behalf of the Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.— Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants : an international consensus. *Clin Infect Dis*, 2002, **34**, 7-14.
15. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical expression of galactomannan in the cytoplasm of phagocytic cells during invasive aspergillosis. *Am J Clin Pathol*, 1991, **96**, 373-376.
16. Arrese JE, Stynen D, Van Cutsem J, et al.— Immunohistochemical identification of *Penicillium marneffei* by monoclonal antibody. *Int J Dermatol*, 1992, **31**, 410-412.
17. Fukuzawa M, Inaba H, Hayama M, et al.— Improved detection of medically important fungi by immunoperoxidase staining with polyclonal antibodies. *Virchows Arch*, 1995, **427**, 407-414.
18. Darcis JM, Etienne M, Demonty J, et al.— *Candida albicans* septicemia with folliculitis in heroin addicts. *Am J Dermatopathol*, 1986, **8**, 401-504.
19. Warnock DW.— Fungal infections in neutropenia : current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother*, 1998, **41**, suppl D, 95-105.
20. Ponton J, Rüchel R, Clemons KV, et al.— Emerging pathogens. *Med Mycol*, 2000, **38** suppl 1, 225-236.
21. Carrillo AJ, Guarro J.— In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, **45**, 2151-2153.
22. Banerjee SN, Emori G, Culver DH, et al. and the National Nosocomial Infections Surveillance System.— Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med*, 1999, **91** suppl 3B, 86S-89S.
23. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al.— Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals : a three-year analysis. *Clin Infect Dis*, 1999, **29**, 239-244.
24. Viscoli C, Giménez C, Marinus A, et al. and the Invasive Fungal Infection Group of the EORTC.— Candidemia in cancer patients : a prospective, multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*, 1999, **28**, 1071-1079.

25. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al.— Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2000, **30**, 662-678.
26. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. and the SENTRY Participant Group.— International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species : frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol*, 2001, **39**, 3254-3259.
27. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al.— Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, **45**, 2129-2133.
28. Manuel RJ, Kibbler CC.— The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect*, 1998, **39**, 95-109.
29. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al.— The efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 2002, **34**, 563-571.
30. Patterson DL, Singh N.— Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*, 1999, **78**, 123-138.
31. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. for the I3 Aspergillus Study Group.— Invasive aspergillosis : disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine*, 2000, **79**, 250-260.
32. Arrese Estrada J, Piérard-Franchimont C, Soyeur-Broux M, Piérard GE.— L'aspergillose cutanée. *Rev Med Liège*, 1991, **46**, 92-97.
33. Denning DW.— Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 1996, **23**, 608-615.
34. Sampathkumar P, Paya CV.— Fusarium infection after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis*, 2001, **32**, 1237-1240.
35. Boutati EL, Anaissie EJ.— Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy : ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood*, 1997, **90**, 999-1008.
36. Martino P, Gastaldi R, Raccah R, Girmenia C.— Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients. *J Infect*, 1994, **28** suppl 1, 7-15.
37. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Pineiro L, et al.— Disseminated infections and colonization by *Scedosporium prolificans* : a review of 18 cases, 1990-1999. *Clin Infect Dis*, 2001, **32**, 2158-2165.
38. Ender PT, Dolan MJ.— Pneumonia associated with near-drowning. *Clin Infect Dis*, 1997, **25**, 896-907.
39. Nesky MA, McDougal EC, Peacock JE.— Pseudallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage : case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. *Clin Infect Dis*, 2000, **31**, 673-677.
40. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M.— A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, **41**, 2492-2496.
41. Espinel-Ingroff A.— In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 198-202.
42. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW.— In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother*, 1998, **42**, 741-745.
43. Cuenca-Estrella M, Diaz-Guerra TM, Mellado E, et al.— Comparative in vitro activity of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* species from Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999, **18**, 432-435.
44. Kappe R.— Antifungal activity of the new azole UK-109,496 (voriconazole). *Mycosis*, 1999, **42** suppl 2, 83-86.
45. Koul A, Vitullo J, Reyes G, Ghannoum M.— Effects of voriconazole on *Candida glabrata* in vitro. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **44**, 109-112.
46. Sabo JA, Abdel-Rahman SM.— Voriconazole : a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother*, 2000, **34**, 1032-1043.
47. Chandrasekar PH, Manavathu E.— Voriconazole : a second-generation triazole. *Drugs Today*, 2001, **37**, 135-148.
48. Groll AH, Walsh TJ.— Uncommon opportunistic fungi : new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect*, 2001, **7**, suppl 2, 8-24.
49. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ.— Clinical pharmacology of systemic antifungal agents : a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol*, 1998, **44**, 343-500.
50. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al.— Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 408-415.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.