

Voriconazole (Vfend®) : une nouvelle arme contre les mycoses invasives

Voriconazole : a new weapon against invasive fungal infections

M. Aoun

Laboratoire de Microbiologie et Département des Maladies Infectieuses,
Institut Jules Bordet, U.L.B.

RESUME

Le voriconazole est un dérivé fluoropyrimidine du fluconazole avec un large spectre d'activité antimycotique ayant des caractéristiques pharmacocinétiques non linéaires, disponible par voie intraveineuse et orale, avec une excellente biodisponibilité et une bonne pénétration tissulaire, y compris le parenchyme cérébral. Il est métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450 et l'élimination urinaire représente moins de 1 % de la dose donnée. Le voriconazole a été étudié de manière extensive, dans de nombreux essais cliniques randomisés d'infections fongiques invasives. Ceci a permis au voriconazole d'avoir un rôle de premier choix dans le traitement de l'aspergillose invasive, la fusariose et la scédosporiose et de constituer une alternative dans le traitement des candidoses invasives réfractaires ou résistantes au fluconazole. Le voriconazole a une tolérabilité et un profil de toxicité acceptables et constitue une nouvelle arme dans notre arsenal thérapeutique contre les champignons.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 166-71

ABSTRACT

Voriconazole is a fluoropyrimidine derivative of fluconazole with an extended spectrum of activity, non-linear pharmacokinetic characteristics, available intravenously and orally with an excellent bioavailability, and a good penetration into tissues including the brain. It is metabolized in the liver by the cytochrome P450 and less than 1 % is eliminated in the urine. Voriconazole has been studied extensively in numerous randomized clinical trials of invasive fungal infections and became the therapy of choice of invasive aspergillosis, fusariosis and scedosporiosis. Voriconazole is an alternative for invasive candidiasis refractory or resistant to fluconazole. Voriconazole has a good tolerability and acceptable safety profile and has added a new weapon to our therapeutic armamentarium against fungi.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 166-71

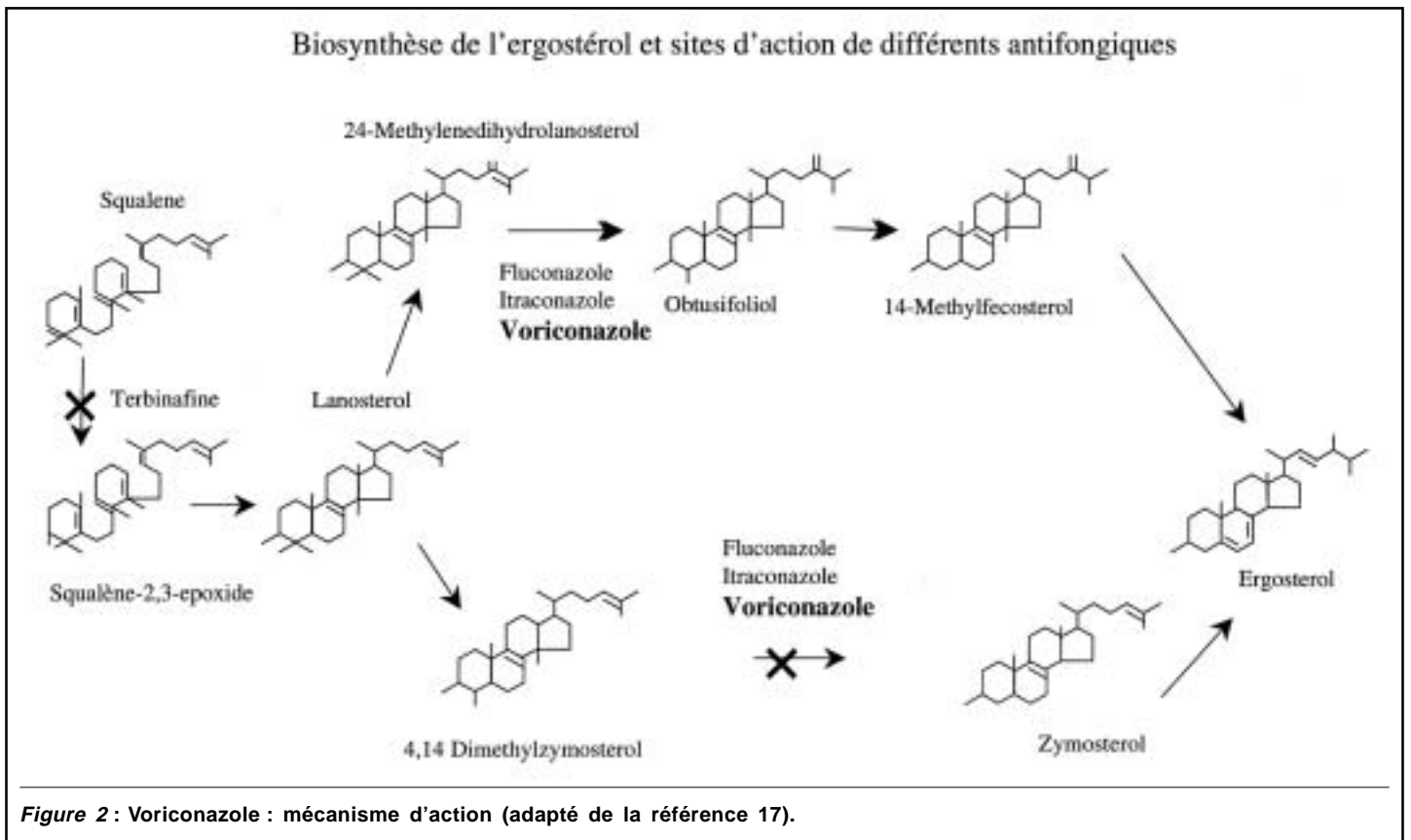
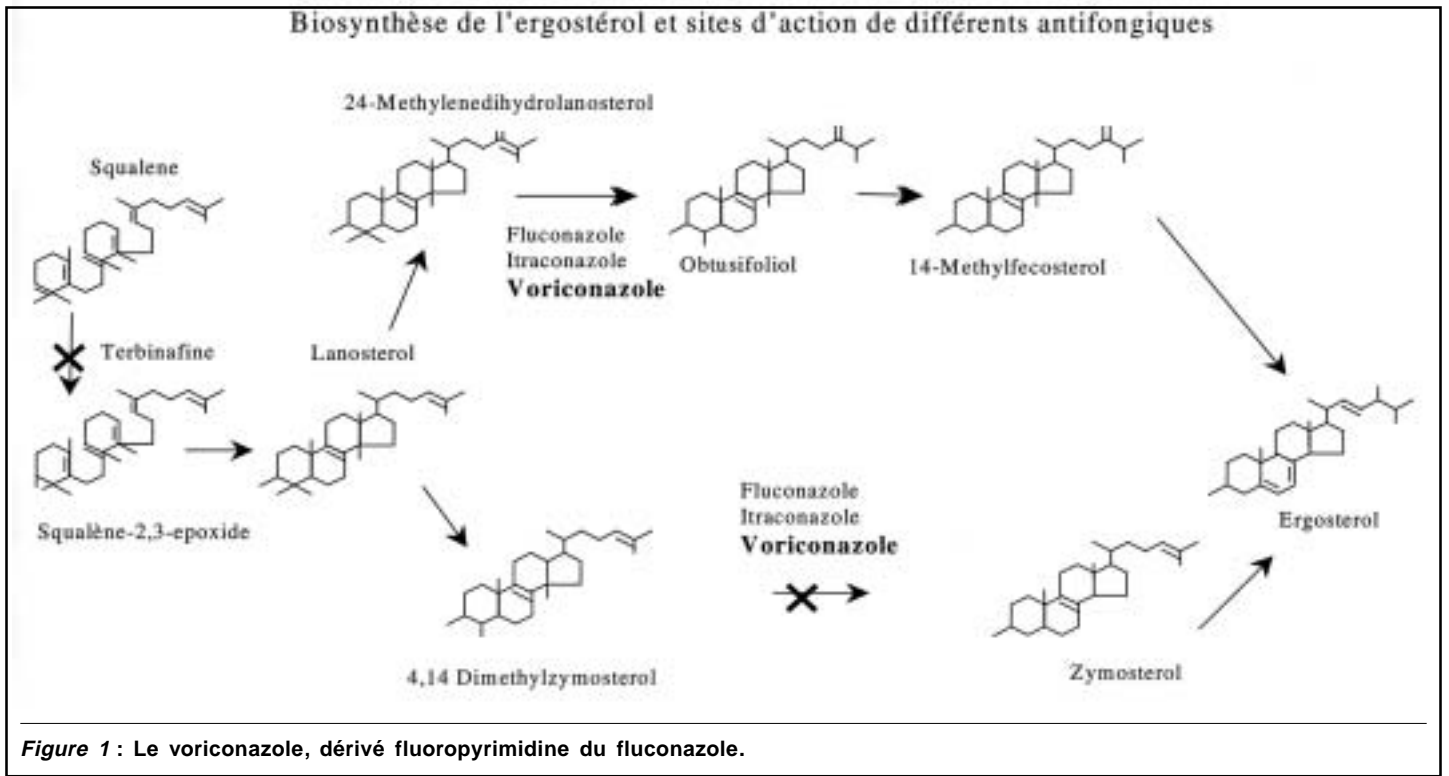
Key words : voriconazole, spectrum of activity, pharmacokinetics, clinical experience, adverse events, drug interaction

INTRODUCTION

La nature eucaryotique des champignons a toujours constitué un obstacle majeur au développement d'agents antifongiques qui soient très actifs, tout en n'étant pas toxiques pour les cellules humaines. La solution à ce paradigme est née d'une meilleure connaissance des différents composants de la paroi des champignons. Il s'agit là d'une étape clé dans les progrès récents accomplis aussi bien dans la découverte de nouvelles cibles pour des antifongiques, que dans le développement de nouveaux tests pour le diagnostic précoce. Cette paroi est constituée d'une membrane

plasmidique recouverte de plusieurs couches fibrillaires composées de chitine, du 1,3 β -D et 1,6 β -D glucan et de mannoprotéines.

L'ergostérol est le composant lipidique majeur de la membrane plasmidique et constitue une cible pour deux classes d'antifongiques : les polyènes (amphotéricine B et nystatine) et les dérivés azolés. Ces derniers ont fourni plusieurs lignées de produits en progression continue en passant du miconazole (Daktarin®) au ketoconazole (Nizoral®), fluconazole (Diflucan®), itraconazole (Sporanox®) et tout récemment au voriconazole, un des premiers représentants



d'une nouvelle génération de triazolés.

Le **voriconazole** (Vfend®) est un dérivé du fluconazole obtenu par l'introduction d'un groupe α-méthyle sur la colonne de propanol et le remplacement d'un noyau triazolé par un biazolé avec une substitution du fluor (Figure 1). Ce dérivé fluoropyrimidine du fluconazole a été sélectionné parmi 2.000 autres déri-

vés, à cause de sa plus grande affinité enzymatique. En effet, le voriconazole, comme tous les dérivés azolés, agit par inhibition de la synthèse de l'ergostérol en bloquant l'activité enzymatique de la C14-α demethylase¹. Ceci aboutit à une déplétion en ergostérol et une accumulation de précurseurs de stérols 14-α méthylés provoquant une altération de la membrane plasmique dont la fonction est perturbée (Figure 2).

Tableau 1 : Activité *in vitro* du voriconazole. CMI(1) et CMF(2) (méthode NCCLS M38P) du voriconazole en comparaison avec d'autres antifongiques.

Organisme	Nbre d'isolats	Agent antifongique	CMI ₉₀ (µg/mL)*	CMF (µg/mL)
<i>Aspergillus spp.</i>	308	Voriconazole	0,25 - 8	0,5 - 32
		Amphotéricine B	0,5 - 4	0,12 - 16
		Itraconazole	0,25 - 2	0,12 - 32
<i>Fusarium spp.</i>	84	Voriconazole	2 (10,5)*	2 - 16
		Amphotéricine B	1,0 (7,13)*	0,15 - 8
		Itraconazole	0,5 - 16*	
		Flucytosine	> 80 ¹	NR
Champignons dimorphiques	521	Voriconazole	0,25 - > 16	< 0,03 - 32
		Amphotéricine B	0,5 - 4	< 0,03 - 4
		Itraconazole	0,06 - 4	< 0,03 - > 16
		Flucytosine		NR
Zygomycètes	33	Voriconazole	16	8 - 16
		Amphotéricine B	0,25	0,12 - 2
		Itraconazole	0,5 - 2	0,5 - > 16
Champignons pigmentés	483	Voriconazole	0,05 - 7,4*	< 0,03 - 16
		Amphotéricine B	0,01 - 8,6*	0,25 - > 16
		Itraconazole	0,03 - 14,87*	0,06 - > 16

* moyenne géométrique. (1) CMI : concentration minimale inhibitrice (µg/mL).
NR = non rapportée. (2) CMF : concentration minimale fongicide (µg/mL).
Espinel-Ingroff *et al*, Mycopathologica 2001 ; 150 : 101-15.

ACTIVITE *IN VITRO* DU VORICONAZOLE

La fluoropyrimidination du fluconazole, aboutissant au voriconazole majore l'activité "*in vitro*" vis-à-vis de tous les types de *Candida*, des Cryptocoques et autres levures comme en attestent les valeurs basses de concentrations minimales inhibitrices (CMI), en comparaison avec les autres antifongiques tels que l'amphotéricine B, le fluconazole, l'itraconazole et la 5-fluorocytosine (Tableau 1).

A l'Institut Jules Bordet, nous avons eu l'opportunité, en collaboration avec la section mycologique de l'Institut de Santé Publique, de tester la sensibilité *in vitro* de 60 souches de *Candida*, dont 20 isolats de candidémie, par la méthode de microdilution selon les recommandations NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*). Les valeurs de CMI₉₀ étaient de 0,03 µg/mL pour *C. albicans*, 1 µg/mL pour

C. glabrata et 0,25 µg/mL pour différents type de *Candida* incluant *C. calliculosa*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. guilliermondii* (Tableau 2). A noter que pour 2 souches hautement résistantes au fluconazole avec des CMI₉₀ > 64 µg/mL, le voriconazole a gardé une bonne activité, avec des CMI₉₀ de 0,5 µg/mL pour *C. glabrata* et 0,06 µg/mL pour *C. krusei*.

Le voriconazole est également actif "*in vitro*" vis-à-vis de l'*Aspergillus*, *Fusarium* et *Scedosporium* avec des CMI₉₀ basses et des concentrations minimales fongicides (CMF) ne dépassant pas le double des CMI, ce qui laisse suggérer une activité fongicide contre ces moisissures². Voriconazole est également actif "*in vitro*" contre les champignons dimorphiques tels que *Coccidioides* et *Histoplasma* et contre les moisissures noires telles que *Exophiala* et *Curvularia*³. Deux exceptions dans ce large spectre d'activité "*in vitro*" sont à signaler : le peu d'activité "*in vitro*" contre *Sporothrix*

Tableau 2 : Activité "*in vitro*" du voriconazole et de l'itraconazole. 40 souches de *Candida* provenant de sites colonisés et 20 souches de candidémies chez les patients cancéreux.

	Nombre de souches		
	<i>Candida albicans</i> (26)	<i>Candida glabrata</i> (17)	<i>Candida species</i> (17)*
Itraconazole			
CMI ₅₀ (1)	0,03	1,00	0,25
CMI ₉₀	0,06	2,00	1,00
Voriconazole			
CMI ₅₀	0,03	0,50	0,06
CMI ₉₀	0,03	1,00	0,25

CMI exprimées en µg/mL.

**Candida species* : *C. colliculosa* (2), *C. krusei* (1), *C. parapsilosis* (4), *C. tropicalis* (1), *C. guilliermondii* (3), *C. melibiosica* (1), *Dekkera bruxellensis* (1), *Rhodotorula mucilaginosa* (1), *Saccharomyces cerevisiae* (3).

(1) CMI : concentration minimale inhibitrice (µg/mL).

shenkii et l'absence d'activité " *in vitro* " contre les zygomycètes (*Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Rhizopus*)^{4,5}.

PHARMACOCINETIQUE

Le voriconazole est disponible par voie intraveineuse et par voie orale. L'absorption orale est rapide avec des concentrations maximales obtenues en moins de 2 h. La biodisponibilité est très élevée, avoisinant les 96 %. Cependant, la prise concomitante de nutriments diminue la biodisponibilité de 24 % et implique une prise de voriconazole une heure avant ou une heure après les repas. La demi-vie est de 6 à 9 h ce qui permet de donner le voriconazole en deux doses journalières. Après une dose de charge donnée le premier jour, des concentrations plasmatiques stables sont obtenues en 24 h⁶.

L'administration intraveineuse ou orale de voriconazole se traduit par une pharmacocinétique non linéaire. L'aire sous la courbe (ASC)* et la concentration plasmatique maximale augmentent de manière disproportionnée par rapport à la dose administrée.

Ainsi, si on double la dose, l'aire sous la courbe et la concentration plasmatique maximale (Tmax) sont quadruplées (au lieu d'être doublées) en raison de la saturation des capacités de métabolisation du voriconazole. La décroissance des concentrations plasmatiques suit une courbe biphasique témoignant d'une distribution rapide aux tissus suivie d'une élimination lente par métabolisation hépatique⁷.

Le volume de distribution du voriconazole est de 4,6 L/kg et le taux de liaison aux protéines est de 58 %. Dans des études chez le rat⁸, la pénétration dans les tissus est excellente, y compris dans les organes cibles des infections fongiques avec des concentrations tissulaires significatives, notamment au niveau des poumons : 14,7 µg/g, des reins : 23,9 µg/g, du cerveau : 35 µg/g, du cœur : 16,2 µg/g, du foie : 44 µg/g, de l'œil : 18 µg/g et dans le liquide céphalo-rachidien : 6,7 µg/mL.

Par voie intraveineuse, la dose de charge du voriconazole est de 2 x 6 mg/kg le premier jour, suivie par une dose d'entretien de 2 x 4 mg/kg.

Par voie orale, pour le patient de plus de 40 kg, la dose de charge est de 2 x 400 mg le premier jour suivie par une dose d'entretien de 2 x 200 mg/j, tandis que pour le patient de moins de 40 kg, la dose de charge et de maintien sont réduites de moitié.

L'élimination du voriconazole se fait principalement par voie hépatique. Seulement 1 % de la dose administrée est éliminée par voie urinaire ; le voriconazole ne convient pas pour traiter les infections urinaires basses. Le voriconazole est métabolisé par le cytochrome P450 et notamment par les isoenzymes CYP2C19, 2C9 et 3A4⁹. Toutefois, c'est le CYP2C19 qui semble être l'isoenzyme métaboliseur principal. Plus de 8 métabolites ont été identifiés ; aucun ne possède d'activité antifongique. Le principal métabolite est le

N-oxyde voriconazole. Il existe un polymorphisme génétique du CYP2C19 avec 3 génotypes identifiés :

- ME : métaboliseur extensif : responsable de concentrations plasmatiques normales ;
- MEH : métaboliseur extensif hétérozygote : responsable de concentrations plasmatiques doubles de la normale ;
- MP : métaboliseur pauvre : responsable de concentrations plasmatiques quadruples.

Ce polymorphisme génétique pourrait expliquer la variation dans les concentrations plasmatiques d'une personne à l'autre et également la toxicité hépatique qui semble être liée à des concentrations plasmatiques excessives. On estime que 3 à 5 % de la population caucasienne sont des MP tandis que dans la population asiatique, la proportion des MP est de l'ordre de 12 %.

EFFICACITE CLINIQUE

Le voriconazole a fait l'objet de plusieurs essais cliniques. La première preuve d'efficacité est venue de l'étude de la **candidose œsophagienne** qui est une infection semi-invasive, dont l'endoscopie permet une évaluation clinique, microbiologique et éventuellement histologique. Dans une étude randomisée en double aveugle, incluant 391 patients immunocompromis avec une candidose œsophagienne¹⁰, le taux de succès du voriconazole était équivalent à celui du fluconazole (98,3 % versus 95,1 % respectivement). Une confirmation dans cette étude, c'est le rôle prédominant du *Candida albicans* dans l'étiologie des candidoses œsophagiennes.

Le voriconazole a ensuite été évalué dans l'**aspergillose invasive**, d'abord dans une étude ouverte portant sur 116 patients évaluable, en traitement primaire (60 patients), ou en traitement de rattrapage (56 patients) après échec ou toxicité d'un traitement antifongique antérieur¹¹. Le taux de succès en traitement primaire a été de 59 % et en traitement de rattrapage de 38 %. Ceci a été suivi par une étude randomisée comparant le voriconazole avec l'amphotéricine B dans le traitement primaire de l'aspergillose invasive¹². Cette étude a inclus 144 patients dans le bras voriconazole et 133 patients dans le groupe amphotéricine B. La majorité des patients avaient eu une greffe de moelle allogénique ou une chimiothérapie pour leucémie aiguë ou une autre tumeur hématologique. Le taux de succès du voriconazole à 3 mois du début de traitement était de 52,8 %, alors que celui de l'amphotéricine B était de 31,6 %. Cette supériorité du voriconazole de plus de 20 %, s'est confirmée parmi les différents sous-groupes analysés, que ce soit pour les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle (allogénique ou autologue) ou pour les patients neutropéniques, et cela quelque soit le site de

* Surface sous la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques, qui dépend de la dose et de la clairance. $ASC = F \cdot Do / CL$ (mg.L⁻¹.h).

F = facteur de disponibilité systémique (biodisponibilité)

Do = dose administrée (mg)

CL = clairance totale (L.h⁻¹)

l'aspergillose invasive (pulmonaire ou extrapulmonaire) et indépendamment du degré de certitude du diagnostic de l'aspergillose invasive ; prouvée ou probable. Un autre élément marquant de cette étude est la diminution de la mortalité de 12 % dans le bras voriconazole par rapport à l'amphotéricine B (30 % *versus* 42 % respectivement). Sur cette base, le voriconazole constitue le traitement de premier choix dans le traitement de l'aspergillose invasive.

Deux nouvelles études récentes sont venues préciser plus encore le rôle du voriconazole dans **l'aspergillose invasive**. Il s'agit d'une étude rétrospective qui a répertorié 87 cas d'aspergillose invasive due à *Aspergillus terreus*¹³. Ce type d'*Aspergillus* est nettement moins fréquent qu'*A. fumigatus* ou *A. flavus*, mais provoque des aspergilloses réfractaires à l'amphotéricine B. Dans cette étude, le voriconazole a démontré une réduction de mortalité de 20 % par rapport à l'amphotéricine B (50 % *versus* 72 % respectivement).

La deuxième étude s'est focalisée sur les **aspergillozes du système nerveux central**¹⁴. 86 cas ont été analysés rétrospectivement et le taux de succès du voriconazole était de 34 % ce qui est remarquable pour une infection dont la mortalité avoisine les 100 %. Ceci illustre la bonne pénétration du voriconazole dans le tissu cérébral et permet de le placer en premier choix dans ce type d'infection. Pour des infections mycotiques plus rares telles que la fusariose et la scedosporiose généralement associées à une haute mortalité (de 50 à 85 %), le voriconazole dans des études ouvertes a montré une efficacité satisfaisante. Le taux de réponse en cas de fusariose était de 45,5 % et en cas de scedosporiose, 63 % pour le *S. apiospermum* et de 29 % pour le *S. prolificans*¹⁵.

Le voriconazole a été utilisé dans des cas limités de **candidose oropharyngée** réfractaire au fluconazole chez des patients SIDA (12 patients). Toutes ces candidoses superficielles étaient dues à *C. albicans* sauf une seule due à *C. glabrata*. Les CMI au fluconazole étaient $\geq 12,5 \mu\text{g/mL}$ et pour le voriconazole $\leq 0,39 \mu\text{g/mL}$. Le taux de réponse au voriconazole après une semaine de traitement s'est élevé à 91 %¹⁶. Enfin, en ce qui concerne les **candidoses invasives**, le voriconazole utilisé en traitement de rattrapage a montré un taux de réponse de 57,5 %^{10,15}. Cette série comprenait un nombre limité d'infections à *Candida non albicans* genre *C. krusei* et *C. glabrata*.

EFFETS INDESIRABLES

Le voriconazole est en général bien supporté. Trois effets secondaires sont à connaître : les éruptions cutanées d'hypersensibilité, les perturbations visuelles et l'élévation des enzymes hépatiques. Deux types de réaction cutanée ont été rapportés avec le voriconazole : *rash* et photosensibilité. Un *rash* cutané survient dans 6 à 25 % des cas et consiste en un erythème, exanthème ou érythème polymorphe. Un cas de dermatite psoriasique et un cas de Stevens-Johnson ont été dé-

crits. La photosensibilité survient chez des patients qui ont reçu plus de 12 semaines de traitement. Il est important de prévenir les patients d'éviter l'exposition au soleil ou de s'en protéger efficacement.

Les perturbations visuelles surviennent chez environ 30 % des patients. Elles surviennent dans les 30 minutes qui suivent le début du traitement et consistent en une brillance des objets, vision trouble, hallucinations visuelles et photophobie. Elles disparaissent spontanément sans aucune séquelle dans l'heure qui suit le traitement et ont tendance à s'estomper après la première semaine de traitement. Il est essentiel de prévenir le patient de la survenue de ces perturbations et de lui conseiller d'éviter de conduire dans l'heure qui suit la prise du médicament et de le rassurer quant à leur caractère réversible. La toxicité hépatique a été évaluée dans les différentes études comparatives de phase III. Le voriconazole a montré plus de toxicité hépatique que le fluconazole. Une élévation supérieure à plus de 5 fois les valeurs de base a été observée plus fréquemment avec le voriconazole : 11 à 20 % *versus* 7 à 8 % pour les transaminases, et 10 % *versus* 8 % pour les phosphatases alcalines. Parmi les 200 patients qui ont reçu du voriconazole dans cette étude, 7 (3,5 %) ont dû interrompre le traitement pour toxicité hépatique.

En comparaison avec l'amphotéricine B ou sa formulation liposomique, le voriconazole a montré une toxicité hépatique équivalente. L'élévation des phosphatases alcalines survenait dans 3 %, des transaminases dans 7 à 8,9 % et la bilirubine dans 9,6 %.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En tant qu'inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, le potentiel de toxicité cardiaque et d'arythmie a fait l'objet d'une surveillance rigoureuse, concernant notamment, le possible allongement du segment QT, observé avec d'autres dérivés azolés. L'influence du voriconazole sur le segment QT semble minime et aucun allongement de QT supérieur à 60 msec n'a été observé⁹. Cependant, la co-administration du voriconazole avec d'autres médicaments connus pour provoquer un allongement de QT est contre-indiquée (Tableau 3). Il s'agit du cisapride (Prépulsid®), du pimozide (Orap®) et de la quinidine (Kinidine dures®). Le voriconazole augmente la concentration plasmatique de sirolimus (Rapamune®) de plus de 500 %, taux très toxique, ce qui contre-indique l'administration concomitante des 2 médicaments. La rifampicine (Rifadine®) diminue significativement les taux sanguins de voriconazole et est également contre-indiquée de même que la carbamazépine (Tégréto®). Les autres interactions médicamenteuses sont résumées dans le Tableau 3, avec des indications pour le monitoring et l'adaptation des doses.

CONCLUSION ET POSITIONNEMENT

Le voriconazole est un antifongique à large spectre (à l'exclusion des zygomycètes), disponible par voie

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses du voriconazole (VCR).

Médicaments contre-indiqués	Médicaments requérant un monitoring et/ou un ajustement de la dose	Médicaments requérant un ajustement de la dose du médicament co-administré et du voriconazole
Astemizole Barbituriques (longue durée) Carbamazépine Cisapride Pimozide Quinidine Rifampicine Sirolimus Terfenadine	Warfarin (temps de prothrombine) Cyclosporine, tacrolimus (taux sanguins) Sulfonyles (glycémie) Statines (CPK) Benzodiazépines Alcaloïdes de la pervenche	Omeprazole (diminuer la dose de moitié) VRC inchangé Diphénylhydantoïne (taux sanguin de DPH et augmenter VRC à 5 mg/kg) Rifabutine (augmenter VRC à 5 mg/kg)
NB : Les médicaments suivants ne sont pas contre-indiqués et ne nécessitent aucune modification de dose : cimétidine, digoxine, indinavir, macrolides, prednisolone, ranitidine.		

intraveineuse et orale. Sa pharmacocinétique est favorable, sa tolérance et sa toxicité sont acceptables. Une très large expérience clinique permet de le placer en traitement de premier choix en cas d'**aspergillose invasive** et en particulier d'aspergillose du système nerveux, ainsi qu'en cas de fusariose et de scedosporiose. Il constitue une bonne alternative pour les **candidoses invasives** y compris celles résistantes au fluconazole.

Les **questions en suspens** portent sur 3 points : la détermination des valeurs seuils pour les CMI et leurs corrélations avec les réponses cliniques, le potentiel d'émergence de résistance pendant et après traitement, le potentiel des combinaisons avec d'autres antifongiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Hitchcock C, Dickinson K, Brown SB, Evans EG, Adams DJ : Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrome P-450-dependent 14 α -steroldemethylase purified from *Candida albicans*. J Biochem 1990 ; 266 : 475-80
- Clancy CJ, Nguyen DN : *In vitro* activity and fungicidal of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium species*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998 ; 17 : 573-5
- 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
- Johnson EM, Szekeley A, Warnock DW : *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. J Antimicrob Chemother 1998 ; 42 : 741-5
- Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN : Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496) compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. Med Mycol 1998 ; 36 : 433-6
- Patterson BE, Coates PE : UK-109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections : pharmacokinetics in man. Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1995 : Abstr. F-78
- Tan KKC, Wood N, Weil A : Multiple-dose of pharmacokinetics voriconazole in chronic hepatic impairment. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, American Society for Microbiology, 2001 : Abstr. A-16
- Jezequel S, Clark M, Cole S, Evans K, Wastall P : UK-109,496 : a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections : pre-clinical pharmacokinetics. Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1995 : Abstr. F-76
- Ally R, Schürmann D, Kreisel G et al : A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001 ; 33 : 1447-54
- Baildon R, Patterson T, Boucher HW, Tiernan R, Powers JH : NDA 21-266, Vfend® (voriconazole) tablets, and NDA 21-267, Vfend I.V. (voriconazole) for infusion, Pfizer Global Research and Development. Proposed for the treatment of invasive aspergillosis, serious *Candida* infections, infections caused by *Scedosporium spp.* and *Fusarium spp.*, rare and refractory infections and empirical treatment of febrile neutropenia. US FDA 2001. <http://www.fda.gov/ohrms/dock-ets/ac/01/studies/3792s2.htm>. Access date, 3-12-2002
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al : Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 563-71
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al : voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002 ; 347 : 408-15
- Steinbach WJ, Benjamin Jr DK, Kontoyannis DP et al : Invasive aspergillosis (IA) caused by *Aspergillus terreus* : multicenter retrospective analysis of 87 cases. Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, American Society for Microbiology, 2003 : Abstr. M-1753
- Troke PF, Schwartz S, Ruhnke M et al : Voriconazole (VRC) therapy (Rx) in 86 patients (pts) with CNS *Aspergillus* (CNSA) : a retrospective analysis. Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, American Society for Microbiology, 2003 : Abstr. M-1755
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ et al : Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. Clin Infect Dis 2003 ; 36 : 1122-31
- Hegener P, Troke PF, Fätkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M : Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. AIDS 1998 ; 12 : 2227-41
- Ghannoum MA, Rice LB : Antifungal agents : mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Micro Rev 1999 ; 12 : 501-17

Correspondance et tirés à part :

M. AOUN
 Institut Jules Bordet
 Laboratoire de Microbiologie et Département des Maladies Infectieuses
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 14 octobre 2003 ; accepté dans sa version définitive le 28 janvier 2004.