



Référentiel national de bon usage

hors GHS

ANTIFONGIQUES

Amphotéricine B complexe lipidique
Amphotéricine B liposomale
Caspofungine
Voriconazole

Refentiel national de bon usage de l'amphotéricine B complexe lipidique

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : AMPHOTERICINE B complexe lipidique	
	NOM COMMERCIAL : ABELCET®	
 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ZENEUS PHARMA LIMITED	
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : PH

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles Temporaires de Traitement

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux, ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)
- Zygomycose – Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B

III. Situations non acceptables

- Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

A noter qu'en cas de candidose à localisation oculaire, méningée ou endocardique associée à une insuffisance rénale, la bithérapie (Abelcet® + 5 fluorocytosine) est une situation considérée comme faisant partie des indications de l'AMM.

ABELCET

Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant :

- un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole
- et des facteurs de risque de candidose invasive

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration (Cf RCP) :

La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Abelcet®, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Abelcet® à 2,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

Des réactions aiguës telles que frissons, fièvre, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension sont courantes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antiémétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une surveillance régulière de la fonction rénale, de l'équilibre électrolytique (en particulier potassium et magnésium), de la fonction hépatique et la numération globulaire est recommandée pendant le traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : il est préférable de ne pas utiliser Abelcet® au cours de la grossesse..

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La Conférence de consensus commune SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation), SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergillooses invasives de l'adulte » précise les points suivants :

- Selon le niveau de documentation des infections fongiques invasives (IFI), on parle de traitement :
 - curatif des IFI « prouvées » ;
 - préemptif des IFI « probables » ou « possibles » ;
 - empirique en l'absence de documentation mycologique ;
 - prophylactique en l'absence d'infection chez des patients à haut risque d'IFI.

Les IFI « probables » ou « possibles » sont définies à partir de 3 types de critère :

- facteurs liés au patient (degré d'immunodépression) ;
- arguments mycologiques directs ou indirects ;
- signes cliniques (« majeurs lorsqu'ils sont hautement évocateurs et « mineurs » lorsqu'ils sont peu spécifiques).

- Environ 1% des patients de réanimation développent une candidose infectieuse (CI). Cette fréquence est plus élevée en présence de certains facteurs de risque, en particulier chirurgie digestive compliquée ou pancréatite aiguë nécrosante. Le pronostic des CI est sévère (mortalité entre 35 et 60%) et le diagnostic de certitude souvent tardif.

Ces constatations ont amené à proposer un traitement préemptif en cas de colonisation.

- En conclusion, malgré l'absence de validation, un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de CI, autorise un traitement préemptif en réanimation.

Une étude avec contrôle historique menée en réanimation (N=933) suggère un effet bénéfique du traitement préemptif par fluconazole (Piarroux, 2004).

Au moins deux études (Garey 2006, Morrell 2005) suggèrent que le pronostic des septicémies à *Candida* est d'autant meilleur que le traitement (par fluconazole) est commencé le plus tôt possible par rapport à l'heure du prélèvement de la première hémoculture positive, donc avant que sa positivité ne soit connue.

En raison de la gravité de la situation, il paraît temporairement acceptable d'administrer en traitement préemptif, de l'amphotéricine B liposomale chez les patients de réanimation ayant :

- un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique qu'une colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* résistant au fluconazole,
- des facteurs de risque de candidose invasive,
- une insuffisance rénale.

Le traitement doit être arrêté si l'hémoculture n'est pas positive.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443-9

3 - Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443-9

OBJECTIVE: To assess the efficacy of a preemptive antifungal therapy in preventing proven candidiasis in critically ill surgical patients. **DESIGN:** Before/after intervention study, with 2-yr prospective and 2-yr historical control cohorts. **SETTING:** Surgical intensive care unit (SICU) in a university-affiliated hospital. **PATIENTS:** Nine hundred and thirty-three patients, 478 in the prospective group and 455 in the control group, with SICU stay $>$ or $=$ 5 days. **INTERVENTIONS:** During the prospective period, systematic mycological screening was performed on all patients admitted to the SICU, immediately at admittance and then weekly until discharge. A corrected colonization index was used to assess intensity of Candida mucosal colonization. Patients with corrected colonization index $>$ or $=$ 0.4 received early preemptive antifungal therapy (fluconazole intravenously: loading dose 800 mg, then 400 mg/day for 2 wks). **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** End points of this study were the frequency of proven candidiasis, especially SICU-acquired candidiasis. During the retrospective period, 32 patients of 455 (7%) presented with proven candidiasis: 22 (4.8%) were imported and 10 (2.2%) were SICU-acquired cases. During the prospective period, 96 patients with corrected colonization index $>$ or $=$ 0.4 of 478 received preemptive antifungal treatment and only 18 cases (3.8%) of proven candidiasis were diagnosed; all were imported infections. Candida infections occurred more frequently in the control cohort (7% vs. 3.8%; $p = .03$). Incidence of SICU-acquired proven candidiasis significantly decreased from 2.2% to 0% ($p < .001$, Fisher test). Incidence of proven imported candidiasis remained unchanged (4.8% vs. 3.8%; $p = .42$). No emergence of azole-resistant Candida species (especially Candida glabrata, Candida krusei) was noted during the prospective period. **CONCLUSIONS:** Targeted preemptive strategy may efficiently prevent acquisition of proven candidiasis in SICU patients. Further studies are being performed to assess cost-effectiveness of this strategy and its impact on selection of azole-resistant Candida strains on a long-term basis.

Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

BACKGROUND: Mortality from invasive candidiasis is high. Low culture sensitivity and treatment delay contribute to increased mortality, but nonselective early therapy may result in excess costs and drug resistance. **OBJECTIVE:** To determine the cost-effectiveness of anti-Candida strategies for high-risk patients in the intensive care unit (ICU). **DESIGN:** Cost-effectiveness decision model. **DATA SOURCES:** Published data to 10 May 2005, identified from MEDLINE and Cochrane Library searches, ICU databases, expert estimates, and actual hospital costs. **TARGET POPULATION:** Patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibacterial therapy. **TIME HORIZON:** Lifetime. **PERSPECTIVE:** Societal. **INTERVENTIONS:** Fluconazole, caspofungin, amphotericin B, or lipid formulation of amphotericin B given as either empirical or culture-based therapy and no anti-Candida therapy. **OUTCOME MEASURES:** Incremental life expectancy and incremental cost per discounted life-year (DLY) saved. **RESULTS OF BASE-CASE ANALYSIS:** Ten percent of the target population will have invasive candidiasis. Empirical caspofungin therapy is the most effective strategy but is expensive (295,115 dollars per DLY saved). Empirical fluconazole therapy is the most reasonable strategy (12,593 dollars per DLY saved) and decreases mortality from 44.0% to 30.4% in patients with invasive candidiasis and from 22.4% to 21.0% in the overall target cohort. **RESULTS OF SENSITIVITY ANALYSIS:** Empirical fluconazole therapy is reasonable for likelihoods of invasive candidiasis greater than 2.5% or fluconazole resistance less than 24.0%. For higher resistance levels, empirical caspofungin therapy is preferred. For low

prevalences of invasive candidiasis, culture-based fluconazole is reasonable. For prevalences exceeding 60%, empirical caspofungin therapy is reasonable. For caspofungin to be reasonable at a prevalence of 10%, its cost must be reduced by 58%. LIMITATIONS: Less severe illness and limited use of broad-spectrum antimicrobial agents, typical of smaller hospitals, could result in a lower risk for invasive candidiasis. CONCLUSIONS: In patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibiotic treatment, empirical fluconazole should reduce mortality at an acceptable cost. The use of empirical strategies in low-risk patients is not justified.

ABELCET

**Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie,
en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé**
(fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration (Cf RCP) :

La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Abelcet®, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Abelcet® à 2,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

Des réactions aiguës telles que frissons, fièvre, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension sont courantes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antiémétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une surveillance régulière de la fonction rénale, de l'équilibre électrolytique (en particulier potassium et magnésium), de la fonction hépatique et la numération globulaire est recommandée pendant le traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : il est préférable de ne pas utiliser Abelcet® au cours de la grossesse..

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergillozes invasives de l'adulte », spécifie :

« Le risque considérable de rechute de l'infection fongique invasive lors de nouveaux épisodes de neutropénie (30 à 50%) justifie la recommandation d'une prophylaxie secondaire systémique par une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté, pendant la période d'immunosuppression ».

La conférence de consensus ANAES du 21 mars 2000 « Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) », spécifie :

« Les patients ayant développé une aspergillose invasive sont à haut risque de rechute lors d'une nouvelle phase de neutropénie profonde ou lors d'un deuxième épisode d'immunosuppression. Il est admis que de tels patients doivent recevoir une chimioprophylaxie secondaire associée ou non à une chirurgie d'exérèse. Une analyse rétrospective récente portant sur 48 patients a montré une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients ayant reçu une chimioprophylaxie secondaire, les modalités de celle-ci n'étant pas imposées a priori. Il est donc actuellement impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace. »

Ainsi, bien qu'il n'existe aucun essai prospectif évaluant l'intérêt des antifongiques en prophylaxie secondaire, leur prescription est recommandée par accord professionnel.

On ne connaît pas la durée du traitement.

En raison de son mode d'administration injectable, de son coût et de l'absence d'information sur sa tolérance en traitement prolongé, l'amphotéricine B complexe lipidique doit être réservée aux situations de 2^{ème} intention définies comme étant :

« Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure) ».

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

1 - Conférence de consensus - Prise en charge des candidoses et aspergillozes invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Conférence de consensus - Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) : <http://www.has-sante.fr>

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris

Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil

Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon

Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

ABELCET

Zygomycose - Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration (Cf RCP) :

La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Abelcet®, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Abelcet® à 2,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

Des réactions aiguës telles que frissons, fièvre, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension sont courantes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antiémétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une surveillance régulière de la fonction rénale, de l'équilibre électrolytique (en particulier potassium et magnésium), de la fonction hépatique et la numération globulaire est recommandée pendant le traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : il est préférable de ne pas utiliser Abelcet® au cours de la grossesse..

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les zygomycozes, également appelées mucormycoses sont des mycozes potentiellement mortelles, dues à des champignons de l'environnement appartenant à la classe des zygomycètes (saprophytes ubiquitaires, résidant dans la terre et les matières organiques en voie de décomposition).

Elles entraînent des manifestations cliniques sous forme d'atteintes rhinocérébrales, pulmonaires, cutanées et digestives selon la porte d'entrée respiratoire, digestive ou cutanée. Elles surviennent typiquement chez les patients immunodéprimés. Le taux de mortalité est de l'ordre de 80% chez les patients transplantés infectés.

Le traitement standard est l'amphotéricine B (1-1,5mg/kg/j).

Pour traiter une zygomycoze chez un patient ayant une intolérance rénale à l'amphotéricine B, il paraît temporairement acceptable d'administrer de l'amphotéricine B complexe lipidique, du fait de sa moindre toxicité rénale.

Effet de l'amphotéricine B complexe lipidique dans les zygomycozes

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Walsh (1998) ^o	Ouverte N =556 Patients réfractaires ou intolérants aux autres antifongiques - échec à l'amphoB : 48.5% - échec à d'autres antifongiques : 4% - intolérance à l'amphoB :37.6% - intolérance à d'autres antifongiques : <1% - atteinte rénale préexistante : 9% Patients analysés (n=291) : - Aspergillose : n=130 - Candidose : n= 91 - Zygomycose : n=24 - Fusariose : n=11 - Autres : n=35	5 mg/kg/j	4 sem	Réponse complète ou partielle : 57% (167/291) - aspergillose : 42% - candidose : 67% - zygomycose : 71% - flusariose 82% Créatinine (mg/dl) - avant ttt : 2.11 - fin du ttt : 2.10 (NS) Bilirubine ((mg/dl) - avant ttt : 4.66 - fin du ttt : 6059 (p<0.001)
Larkin (2003) = Perfect 2005	Rétrospective N = 64 Registre CLEAR	Dose moyenne : 4.82 mg/kg/j [0.9-12.6 mg/kg]	Durée moyenne de ttt : 16j	Répondeurs : - global : 72% - ABLC 1 ^{ère} ligne : 80% - ABLC 2 ^{ème} ligne : 69% - Atteinte rénale préexistante : 78% Pas de toxicité rénale

CLEAR : Collaborative Exchange of Antifungal Research

ABLC : amphotéricine B complexe lipidique

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998 Jun;26(6):1383-96.

2. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. Clin Infect Dis. 2005 May 1;40 Suppl 6:S401-8

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris

Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon

Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps

Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique,
Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis.* 1998 Jun;26(6):1383-96.

The safety and antifungal efficacy of amphotericin B lipid complex (ABLC) were evaluated in 556 cases of invasive fungal infection treated through an open-label, single-patient, emergency-use study of patients who were refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. All 556 treatment episodes were evaluable for safety. During the course of ABLC therapy, serum creatinine levels significantly decreased from baseline ($P < .02$). Among 162 patients with serum creatinine values ≥ 2.5 mg/dL at the start of ABLC therapy (baseline), the mean serum creatinine value decreased significantly from the first week through the sixth week ($P < \text{or} = .0003$). Among the 291 mycologically confirmed cases evaluable for therapeutic response, there was a complete or partial response to ABLC in 167 (57%), including 42% (55) of 130 cases of aspergillosis, 67% (28) of 42 cases of disseminated candidiasis, 71% (17) of 24 cases of zygomycosis, and 82% (9) of 11 cases of fusariosis. Response rates varied according to the pattern of invasive fungal infection, underlying condition, and reason for enrollment (intolerance versus progressive infection). These findings support the use of ABLC in the treatment of invasive fungal infections in patients who are intolerant of or refractory to conventional antifungal therapy.

Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40 Suppl 6:S401-8

An assessment was made of the efficacy and renal safety of amphotericin B lipid complex (ABLC) in the treatment of patients with invasive fungal infections caused by moulds other than *Aspergillus* species, on the basis of a retrospective analysis of data from the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR) database. Data from CLEAR for 64 patients with zygomycosis were published previously. The database was further queried and yielded results for 28 patients with fusariosis and 84 patients infected with other non-*Aspergillus* moulds. Of 26 patients with fusariosis whose results could be evaluated, 46% ($n = 12$) were cured or improved, and an additional 12% ($n = 3$) were stable. Of 79 patients infected with other non-*Aspergillus* moulds whose results could be evaluated, 61% ($n = 48$) were cured or improved, and an additional 15% ($n = 12$) were stable. In an area with little guidance for therapy, the CLEAR data indicate that ABLC can be an effective broad-spectrum treatment choice for several invasive and refractory non-*Aspergillus* mould infections.

Situation non acceptable

ABELCET

Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

ARGUMENTAIRE

La spécialité Ambisome® a l'indication suivante :

- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.

Le rapport bénéfice/risque d'Abelcet® paraît défavorable en termes d'effets indésirables, comparé à celui d'Ambisome® (cf étude Wingard 2000), qui a l'AMM dans cette situation.

Effet de l'amphotéricine B complexe lipidique comme traitement empirique des infections fongiques chez le patient neutropénique

Auteur	Type d'étude	Posologie	Résultats
Wingard (2000)	Comparative randomisée en double-aveugle N = 244 Etude de tolérance	ABLC : 5 mg/kg/j ABCD: 5 mg/kg/j ABCD: 3 mg/kg/j	<u>Réactions liées à l'injection à J1 :</u> - ABLC : 88.5% - ABCD 3 mg/kg/j : 51.8% - ABCD 5 mg/kg/j : 48.1% <u>Néphrotoxicité (>1.5 créatinine basale) :</u> - ABLC : 62.8% - ABCD3 mg/kg/j : 29.4% - ABCD 5 mg/kg/j : 25.9%
Fleming (2001)	Comparative N =75	ABLC : 3 mg/kg/j pdt 10 j (médiane) ABCD : 4 mg/kg/j pdt 15 j (médiane)	<u>Répondeurs :</u> ABLC : 63% ABCD : 39% <u>Toxicité hépatique :</u> ABLC : 38% ABCD : 59% <u>Réactions liées à l'injection :</u> ABLC : 70% ABCD : 36% Les effectifs sont faibles et les groupes n'étaient pas comparables au départ : - plus de patients ayant une infection à fusarium dans le grpe Ambisome et plus de candidoses dissiminées dans le grpe ABLC - plus de patients ayant une fièvre inexpliquée dans le grpe ABLC.
Subira (2004)	Comparative randomisée en double-aveugle N = 105	ABLC : 1 mg/kg/j AmB : 0.6 mg/kg/j	<u>Répondeurs :</u> ABLC : 72% AmB : 48% (p=0.018) <u>Toxicité rénale :</u> ABLC : 8% AmB : 32% <u>Réactions liées à l'injection :</u> ABLC : 73% AmB : 77%

ABLC : Abelcet

ABCD: Ambisome

AmB : amphotéricine B

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis. 2000 Nov;31(5):1155-63.

2 - Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C, Sierra. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. J. Eur J Haematol. 2004 May;72(5):342-7

3 - Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, Pierce S, Cortes J, Estey E. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. Leuk Lymphoma. 2001 Feb;40(5-6):511-20

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon

Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris

M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis. 2000 Nov;31(5):1155-63.

In this double-blind study to compare safety of 2 lipid formulations of amphotericin B, neutropenic patients with unresolved fever after 3 days of antibacterial therapy were randomized (1:1:1) to receive amphotericin B lipid complex (ABLC) at a dose of 5 mg/kg/d (n=78), liposomal amphotericin B (L Amph) at a dose of 3 mg/kg/d (n=85), or L Amph at a dose of 5 mg/kg/d (n=81). L Amph (3 mg/kg/d and 5 mg/kg/d) had lower rates of fever (23.5% and 19.8% vs. 57.7% on day 1; P<.001), chills/rigors (18.8% and 23.5% vs. 79.5% on day 1; P<.001), nephrotoxicity (14.1% and 14.8% vs. 42.3%; P<.01), and toxicity-related discontinuations of therapy (12.9% and 12.3% vs. 32.1%; P=.004). After day 1, infusional reactions were less frequent with ABLC, but chills/rigors were still higher (21.0% and 24.3% vs. 50.7%; P<.001). Therapeutic success was similar in all 3 groups.


Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. J. Eur J Haematol. 2004 May;72(5):342-7

BACKGROUND: Conventional amphotericin B (c-AmB) remains the empirical antifungal treatment of choice for neutropenic patients with persistent fever of unknown origin (FUO). Unfortunately, empirical treatment with c-AmB is hampered by its safety profile, with frequent infusion-related adverse events (IRAEs) and renal toxicity. Amphotericin B lipid complex (ABLC) has been investigated for this indication due to its low toxicity profile. The recommended dose of ABLC is 5 mg/kg/d, which is five to seven times higher than the recommended dose of c-AmB. **METHODS:** This randomized, controlled trial includes 105 adult patients with hematologic malignancies and with FUO after receiving chemotherapy or autologous stem cell transplantation. Patients were randomly allocated to receive ABLC at 1 mg/kg/d or c-AmB at 0.6 mg/kg/d for empirical antifungal therapy. **RESULTS:** The incidence of renal toxicity was significantly lower in the ABLC group, compared with c-AmB group: 8% vs. 32%, respectively (P = 0.003). The rates of IRAEs were similar in both groups (73% for ABLC vs. 77% for c-AmB). The overall response rate was 72% for ABLC compared with 48% for c-AmB (P = 0.018). This difference was mainly due to the significantly higher renal toxicity in the c-AmB group. The number of emergent fungal infections and overall mortality were similar in both groups. **CONCLUSIONS:** This randomized trial suggests that ABLC at 1 mg/kg/d produces less nephrotoxicity than c-AmB, without differences in the incidence of IRAEs and with similar efficacy.

Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, Pierce S, Cortes J, Estey E. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. amBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. Leuk Lymphoma. 2001 Feb;40(5-6):511-20

Fungal infections remain a major cause of treatment failure and death in acute leukemia. New liposomal preparations of amphotericin B are now available. While less toxic, their comparative efficacy and toxicity profiles are unknown. In this study the comparative efficacy and safety of ABLC vs. AmBisome was evaluated in seventy-five patients with leukemia who developed 82 episodes of suspected or documented mycosis, and were treated (1:1) with either ABLC (n=43) or AmBisome (n=39). Both drugs were dosed accordingly from 3 to 5 mg/kg/day.

Using an intent-to-treat analysis, the overall response to therapy was 27/43 (63%) for ABLC and 15/39 (39%) for AmBisome ($p=0.03$). Median dose and duration of treatment was 10 days at 3 mg/kg for ABLC and 15 days at 4 mg/kg for AmBisome. Acute, not dose-limiting infusion side effects were seen in 70% vs. 36% ($p=0.002$), ABLC vs. AmBisome. Increase of bilirubin > 1.5 times from baseline was 38% vs. 59%, ABLC vs. AmBisome ($p=0.05$). ABLC and AmBisome were equally effective for the treatment of suspected or documented fungal infections. While, acute infusion-toxicity was greater with ABLC, infusion toxicity requiring discontinuation was similar for both drugs. AmBisome was better tolerated than ABLC but was associated with mild abnormalities in liver function tests at the end of therapy.



Refentiel national de bon usage de l'amphotéricine B liposomale

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : AMPHOTERICINE B liposomale	
	NOM COMMERCIAL : AMBISOME®	
	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : GILEAD SCIENCES	
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : PH

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles Temporaires de Traitement

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux, ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)
- Infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables
- Zygomycose – Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B
- Histoplasmosse chez le sujet infecté par le VIH, en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale
- Leishmaniose viscérale

III. Situations non acceptables

Sans objet

A noter qu'en cas de candidoses à localisation oculaire, méningée ou endocardique associée à une insuffisance rénale, la bithérapie (Amphotéricine B liposomale + 5 fluorocytosine) est une situation considérée comme faisant partie des indications de l'AMM.

AMBISOME

Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant :

- **un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole**
- **et des facteurs de risque de candidose invasive**

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'amphotéricine B liposomale à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La Conférence de consensus commune SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation), SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), SRLF (Société de Réanimation de Langue française) du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » précise les points suivants :

- Selon le niveau de documentation des infections fongiques invasives (IFI), on parle de traitement :

- curatif des IFI « prouvées » ;
- préemptif ds IFI « probables » ou « possibles » ;
- empirique en l'absence de documentation mycologique ;
- prophylactique en l'absence d'infection chez des patients à haut risque d'IFI.

Les IFI « probables » ou « possibles » sont définies partir de 3 types de critères :

- facteurs liés au patient (degré d'immunodépression) ;
- arguments mycologiques directs ou indirects ;
- signes cliniques (« majeurs lorsqu'ils sont hautemnt évocateurs et « mineurs » lorsqu'ils sont peu spécifiques).

- Environ 1% des patients de réanimation développent une candidose infectieuse (CI). Cette fréquence est plus élevée en présence de certains facteurs de risque, en particulier chirurgie digestive compliquée ou pancréatite aiguë nécrosante. Le pronostic des CI est sévère (mortalité entre 35 et 60%) et le diagnostic de certitude souvent tardif.

Ces constatations ont amené à proposer un traitement préemptif en cas de colonisation.

- En conclusion, malgré l'absence de validation, un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. et des facteurs de risques de CI, autorise un traitement préemptif en réanimation.

Une étude avec contrôle historique menée en réanimation (N=933) suggère un effet bénéfique du traitement préemptif par fluconazole (Piarroux, 2004).

Au moins deux études (Garey 2006, Morrell 2005) suggèrent que le pronostic des septicémies à *Candida* est d'autant meilleur que le traitement (par fluconazole) est commencé le plus tôt possible par rapport à l'heure du prélèvement de la première hémoculture positive, donc avant que sa positivité ne soit connue.

En raison de la gravité de la situation, il paraît temporairement acceptable d'administrer en traitement préemptif, de l'amphotéricine B liposomale chez les patients de réanimation ayant :

- un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique qu'une colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole,
- des facteurs de risque de candidose invasive,
- une insuffisance rénale.

Le traitement doit être arrêté si l'hémoculture n'est pas positive.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443-9

3. Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besancon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY O, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD P, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443-9

OBJECTIVE: To assess the efficacy of a preemptive antifungal therapy in preventing proven candidiasis in critically ill surgical patients. **DESIGN:** Before/after intervention study, with 2-yr prospective and 2-yr historical control cohorts. **SETTING:** Surgical intensive care unit (SICU) in a university-affiliated hospital. **PATIENTS:** Nine hundred and thirty-three patients, 478 in the prospective group and 455 in the control group, with SICU stay \geq 5 days. **INTERVENTIONS:** During the prospective period, systematic mycological screening was performed on all patients admitted to the SICU, immediately at admittance and then weekly until discharge. A corrected colonization index was used to assess intensity of Candida mucosal colonization. Patients with corrected colonization index \geq 0.4 received early preemptive antifungal therapy (fluconazole intravenously: loading dose 800 mg, then 400 mg/day for 2 wks). **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** End points of this study were the frequency of proven candidiasis, especially SICU-acquired candidiasis. During the retrospective period, 32 patients of 455 (7%) presented with proven candidiasis: 22 (4.8%) were imported and 10 (2.2%) were SICU-acquired cases. During the prospective period, 96 patients with corrected colonization index \geq 0.4 of 478 received preemptive antifungal treatment and only 18 cases (3.8%) of proven candidiasis were diagnosed; all were imported infections. Candida infections occurred more frequently in the control cohort (7% vs. 3.8%; $p = .03$). Incidence of SICU-acquired proven candidiasis significantly decreased from 2.2% to 0% ($p < .001$, Fisher test). Incidence of proven imported candidiasis remained unchanged (4.8% vs. 3.8%; $p = .42$). No emergence of azole-resistant Candida species (especially Candida glabrata, Candida krusei) was noted during the prospective period. **CONCLUSIONS:** Targeted preemptive strategy may efficiently prevent acquisition of proven candidiasis in SICU patients. Further studies are being performed to assess cost-effectiveness of this strategy and its impact on selection of azole-resistant Candida strains on a long-term basis.

Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

BACKGROUND: Mortality from invasive candidiasis is high. Low culture sensitivity and treatment delay contribute to increased mortality, but nonselective early therapy may result in excess costs and drug resistance. **OBJECTIVE:** To determine the cost-effectiveness of anti-Candida strategies for high-risk patients in the intensive care unit (ICU). **DESIGN:** Cost-effectiveness decision model. **DATA SOURCES:** Published data to 10 May 2005, identified from MEDLINE and Cochrane Library searches, ICU databases, expert estimates, and actual hospital costs. **TARGET POPULATION:** Patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibacterial therapy. **TIME HORIZON:** Lifetime. **PERSPECTIVE:** Societal. **INTERVENTIONS:** Fluconazole, caspofungin, amphotericin B, or lipid formulation of amphotericin B given as either empirical or culture-based therapy and no anti-Candida therapy. **OUTCOME MEASURES:** Incremental life expectancy and incremental cost per discounted life-year (DLY) saved. **RESULTS OF BASE-CASE ANALYSIS:** Ten percent of the target population will have invasive candidiasis. Empirical caspofungin therapy is the most effective strategy but is expensive (295,115 dollars per DLY saved). Empirical fluconazole therapy is the most reasonable strategy (12,593 dollars per DLY saved) and decreases mortality from 44.0% to 30.4% in patients with invasive candidiasis and from 22.4% to 21.0% in the overall target cohort. **RESULTS OF SENSITIVITY ANALYSIS:** Empirical fluconazole therapy is reasonable for likelihoods of invasive candidiasis greater than 2.5% or fluconazole resistance less than 24.0%. For higher resistance levels, empirical caspofungin therapy is preferred. For low prevalences of invasive candidiasis, culture-based fluconazole is reasonable. For prevalences exceeding 60%, empirical caspofungin therapy is reasonable. For caspofungin to be reasonable at a prevalence of 10%, its cost must be reduced by 58%. **LIMITATIONS:** Less severe illness and limited use of broad-spectrum antimicrobial agents, typical of smaller hospitals, could result in a lower risk for invasive candidiasis. **CONCLUSIONS:** In patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibiotic treatment, empirical fluconazole should reduce mortality at an acceptable cost. The use of empirical strategies in low-risk patients is not justified.

AMBISOME

Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'amphotéricine B liposomale à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergillozes invasives de l'adulte », spécifie :

« Le risque considérable de rechute de l'infection fongique invasive lors de nouveaux épisodes de neutropénie (30 à 50%) justifie la recommandation d'une prophylaxie secondaire systémique par une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté, pendant la période d'immunosuppression ».

La conférence de consensus ANAES du 21 mars 2000 « Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) », spécifie :

« Les patients ayant développé une aspergillose invasive sont à haut risque de rechute lors d'une nouvelle phase de neutropénie profonde ou lors d'un deuxième épisode d'immunosuppression. Il est admis que de tels patients doivent recevoir une chimioprophylaxie secondaire associée ou non à une chirurgie d'exérèse. Une analyse rétrospective récente portant sur 48 patients a montré une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients ayant reçu une chimioprophylaxie secondaire, les modalités de celle-ci n'étant pas imposées a priori. Il est donc actuellement impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace. »

Ainsi, bien qu'il n'existe aucun essai prospectif évaluant l'intérêt des antifongiques en prophylaxie secondaire, leur prescription est recommandée par accord professionnel, chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches).

On ne connaît pas la durée du traitement.

En raison de son mode d'administration injectable, de son coût et de l'absence d'information sur sa tolérance en traitement prolongé, l'amphotéricine B liposomale doit être réservée aux situations de 2^{ème} intention définies comme étant :

« Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure) ».

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

1 - Conférence de consensus - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Conférence de consensus - Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) : <http://www.has-sante.fr>

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY O, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD P, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

AMBISOME

Infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'amphotéricine B liposomale à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » spécifie :

« *En cas de candidose systémique, chez les patients insuffisants rénaux ayant déjà reçu un azolé ou chez un neutropénique insuffisant rénal ou recevant au moins 2 traitements néphrotoxiques : caspofungine en IV (70 mg le 1^{er} jour puis 50 mg/j) ou amphotéricine B liposomale en IV (3 mg/kg/j) ».*

Malgré l'absence d'essai prospectif, par accord professionnel la prescription d'amphotéricine B liposomale est recommandée pour traiter une infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables.

NB : Rappel du libellé de l'AMM :

- Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole.
- Traitement des infections fongiques invasives à *Candida* et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH :
 - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B.
 - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY O, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD P, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

AMBISOME

Zygomycose - Mucormycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'amphotéricine B liposomale à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Une étude non comparative évaluant l'effet d'une dose initiale de 10 mg/kg est actuellement en cours chez 16 patients.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les zygomycozes, également appelées mucormycoses sont des mycoses potentiellement mortelles, dues à des champignons de l'environnement appartenant à la classe des zygomycètes (saprophytes ubiquitaires, résidant dans la terre et les matières organiques en voie de décomposition).

Elles entraînent des manifestations cliniques sous forme d'atteintes rhinocérébrales, pulmonaires, cutanées et digestives suivant une porte d'entrée respiratoire, digestive ou cutanée. Elles surviennent typiquement chez les patients immunodéprimés. Le taux de mortalité est de l'ordre de 80% chez les patients transplantés infectés.

Le traitement standard est l'amphotéricine B (1-1,5mg/kg/j).

Pour traiter une zygomycoze chez un patient ayant une intolérance rénale à l'amphotéricine B, il paraît temporairement acceptable d'administrer de l'amphotéricine B liposomale, du fait de sa moindre toxicité rénale.

Effet de l'amphotéricine B liposomale dans les zygomycozes

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Pagano (2004)	Retrospective N = 59 Inf pulmonaire : 64% Inf orbite-sinus-face : 24% Inf cérébrale : 19%	Dose moyenne : - AmB : 1 mg/kg (n=39) - ABCD : 3 mg/kg (n= 12) - Flu (n=6) - Itra (n=3)	15 ans	Succès : Global : (18/59) 37% AmB : 9/39 (23%) ABCD : 7/12 (58%) Décès dans les 3 mois : 80% (47/59)

AmB : amphotéricine B

ABCD : amphotéricine B liposomale

Flu : fluconazole

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, Corvatta L, Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):207-14

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris	Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris	Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besancon
Dr ZUCK Pierre, Metz	Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil	Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay	Pr LORTHOLARY O, Paris
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy	Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand	Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Pr CARON François, Rouen	Dr PÉAN Yves, Paris
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé	Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen	Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Pr CHIDIAC Christian, Lyon	Dr PIROTH Lionel, Dijon
Pr CHOUTET Patrick, Tours	Dr RIBAUD P, Paris
Dr COHEN Robert, Créteil	Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr DANIS Martin, Paris	Pr SALMON D, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé	Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris	Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr DUBREUIL Luc, Lille	Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Pr FLORET Daniel, Lyon	Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr FOURNIER Sandra, Paris	Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest	Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice	Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr GAUZIT Rémy, Paris	Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française	Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing	Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse	Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Dr BARUCHEL André, Paris	Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris	Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr CAILLOT Denis, Dijon	Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr CARLET Jean, Paris	Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen	Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr DARGERIE Sylvie, Caen	Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Dr DATRY Annick, Paris	Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens	Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg	Pr REGNIER Bernard, Paris
Dr GARO Bernard, Brest	Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy	

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris	Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon	Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille	Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers

Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier,
représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine,
pharmacien, représentante de la Juste prescription de
l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon

Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique,
Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, Corvatta L, Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):207-14

BACKGROUND AND OBJECTIVES: To evaluate the clinical characteristics of patients affected by hematologic malignancies who developed mucormycosis and to ascertain the factors which influenced the outcome following mycotic infection. **DESIGN AND METHODS:** This was a retrospective study conducted over a 15-year period (1987-2001). The study included 59 patients with hematologic malignancies with a proven or probable mucormycosis admitted in 18 Hematology Divisions in tertiary care or university hospitals. **RESULTS:** The most frequent sites of infection were lung (64%) and orbito-sinus-facial (24%); cerebral involvement observed in 19% of cases was always associated with other sites of infection. Antifungal treatment was empirically administered in 49 patients (83%); 7 patients underwent radical surgical debridement (12%). Therapy was successful for only 18 patients (37%). Forty-seven patients died within 3 months of the diagnosis of fungal infection: the cause of death was mucormycosis in 41 patients (87%) and progression of hematologic disease in 6 patients (13%). At univariate analysis, the factors that correlated with a positive outcome from infection were the following: male sex, amphotericin B treatment, neutrophil recovery from post-chemotherapy aplasia. At multivariate analysis, the only factor that significantly correlated with recovery from infection was the liposomal amphotericin B treatment. **INTERPRETATION AND CONCLUSIONS:** Mucormycosis is a rare filamentous fungal infection that occurs most frequently in neutropenic patients with acute leukemia. It does not seem to have increased in recent years. Although a reduction of mortality has been observed recently, the mortality rate still remains high. Extensive and aggressive diagnostic and therapeutic procedures are essential in order to improve the prognosis in these patients.

AMBISOME

Histoplasmosse chez le sujet infecté par le VIH, en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose cumulative recommandée est de 18-24 mg/kg en 6 perfusions : une perfusion par jour pendant 5 jours consécutifs et une 6^{ème} perfusion de 10^{ème} jour chez l'enfant et le sujet immunocompétent.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

L'histoplasmose est une maladie infectieuse causée par un champignon appelé « histoplasma capsulatum ». Elle affecte surtout les poumons mais peut parfois s'étendre à d'autres parties du corps. Le traitement de référence de l'histoplasmose est l'amphotéricine B.

Dans une étude randomisée en double-aveugle chez 73 patients HIV ayant une histoplasmose, l'amphotéricine B liposomale s'est montrée plus efficace et mieux tolérée que l'amphotéricine B.

Ainsi, chez les patients infectés par le VIH et ayant une histoplasmose, il paraît temporairement acceptable d'administrer de l'amphotéricine B liposomale en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale, du fait de sa moindre toxicité rénale par rapport à l'amphotéricine B.

Effet de l'amphotéricine B liposomale en cas d'histoplasmose chez des patients HIV

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Johnson (2002)	Comparative randomisée en double-aveugle versus amphotéricine B N = 73 (HIV)	ABCD : 3 mg/kg/j (n=51) AmB : 0.7 mg/kg/j (n=22) pdt 2 sem puis itraconazole pdt 10 sem		<u>Répondeurs</u> : AmB : 64% ABCD : 88% [IC95 : 1-52%] <u>Décès</u> : AmB : n=3 ABCD : n=1 <u>Toxicité rénale</u> : AmB : 37% ABCD : 9% (p<0.001) <u>Réaction liée à l'injection</u> : AmB : 63% ABCD : 25% (p<0.01)

ABCD : amphotéricine B liposomale

AmB : amphotéricine B

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2002 Jul 16;137(2):105-9

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY O, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD P, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon

Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris

Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier,
représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine,
pharmacien, représentante de la Juste prescription de
l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon

Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique,
Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2002 Jul 16;137(2):105-9

BACKGROUND: In patients with moderate to severe histoplasmosis associated with AIDS, the preferred treatment has been the deoxycholate formulation of amphotericin B. However, serious side effects are associated with use of amphotericin B. **OBJECTIVE:** To compare amphotericin B with liposomal amphotericin B for induction therapy of moderate to severe disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. **DESIGN:** Randomized, double-blind, multicenter clinical trial. **SETTING:** 21 sites of the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **PATIENTS:** 81 patients with AIDS and moderate to severe disseminated histoplasmosis. **MEASUREMENTS:** Clinical success, conversion of baseline blood cultures to negative, and acute toxicities that necessitated discontinuation of treatment. **RESULTS:** Clinical success was achieved in 14 of 22 patients (64%) treated with amphotericin B compared with 45 of 51 patients (88%) receiving liposomal amphotericin B (difference, 24 percentage points [95% CI, 1 to 52 percentage points]). Culture conversion rates were similar. Three patients treated with amphotericin B and one treated with liposomal amphotericin B died during induction ($P = 0.04$). Infusion-related side effects were greater with amphotericin B (63%) than with liposomal amphotericin B (25%) ($P = 0.002$). Nephrotoxicity occurred in 37% of patients treated with amphotericin B and 9% of patients treated with liposomal amphotericin B ($P = 0.003$). **CONCLUSION:** Liposomal amphotericin B seems to be a less toxic alternative to amphotericin B and is associated with improved survival.

AMBISOME

Leishmaniose viscérale

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'amphotéricine B liposomale à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et la posologie optimale.

De rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de perfusion d'amphotéricine B liposomale. En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'amphotéricine B liposomale.

Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir au cours d'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'amphotéricine B liposomale. Ces manifestations peuvent être réduites par une vitesse de perfusion plus lente, l'administration d'antihistaminiques, d'anti-émétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.

Une évaluation biologique régulière de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée. De plus, l'équilibre électrolytique, en particulier le potassium et le magnésium, doit également être évalué.

En cas d'altération cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement sur la base des résultats des examens biologiques.

Chez le diabétique : l'amphotéricine B liposomale contient environ 900 mg de saccharose par flacon.

L'amphotéricine B liposomale peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par amphotéricine B liposomale doit conduire à diminuer la posologie ou

à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.

Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement : En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La leishmaniose est une réticulo-endothéliose parasitaire dont l'agent pathogène est un zooflagellé appartenant au genre *Leishmania* transmis par la piqûre d'un insecte appartenant au genre Phlebotomus. Il y a trois formes de leishmaniose : la leishmaniose cutanée, la leishmaniose muco-cutanée et la leishmaniose viscérale.

Le parasite responsable de la leishmaniose viscérale est le *Leishmania donovani*, également connue sous le nom de Kala Azar. La leishmaniose viscérale constitue la forme la plus grave de la maladie. Si elle n'est pas traitée, le taux de létalité est de 100%. Elle se caractérise par des poussées de fièvre irrégulières, une perte de poids, une hépatosplénomégalie et une anémie.

Cas général de la leishmaniose viscérale

L'amphotéricine B liposomale a l'AMM pour l'indication : Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.

Trois études ouvertes ont montré l'intérêt de l'amphotéricine B liposomale par rapport au méglumine antimonate chez le patient atteint de leishmaniose viscérale.

Cas particulier de la leishmaniose viscérale méditerranéenne

La leishmaniose viscérale (LV) méditerranéenne à *Leishmania infantum* est une maladie rare (moins de 0,2 % de la population).

Le traitement de référence est le Glucantime : une injection intra-musculaire de 20 mg/kg/jour (soit 75 mg/kg/jour d'antimonié de méglumine), sans dépasser 850 mg d'antimoine, pendant au moins 20 jours consécutifs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des parasites dans des ponctions de rate effectuées à intervalle de 14 jours.

En France, en l'absence de déclaration obligatoire, malgré un recensement annuel proposé par le Centre de Référence des Leishmanioses de Montpellier, le nombre de nouveaux cas de LV autochtone se situerait en moyenne entre 30 et 40 cas par an. Cette situation épidémiologique

explique en grande partie l'absence d'études cliniques évaluant l'effet de l'Ambisome® dans le traitement de première intention de la LV chez le sujet non co-infecté par le VIH.

Néanmoins, en pratique courante, l'Ambisome® est utilisé avec succès dans le traitement de la LV chez les patients non infectés par le VIH depuis plus de 10 ans. *De facto* l'Ambisome® constitue depuis plusieurs années en France le traitement de première intention de la LV méditerranéenne, que les patients soient infectés ou non par le VIH.

Depuis 1994, le CHU de Nice, a l'expérience de 64 cas de LV méditerranéenne chez des sujets non infectés par le VIH traités par Ambisome®: 31 observations chez l'enfant, 33 observations chez l'adulte. Ces observations sont partiellement publiées (BEH n°17, 25 avril 2006). Une guérison définitive sans rechute a été obtenue chez plus de 95% des patients. L'expérience des cliniciens prenant en charge les adultes, et davantage encore dans le domaine pédiatrique, est celle d'une résolution plus rapide des symptômes en comparaison avec ce qui est observé pour les dérivés de l'antimoine, dont l'utilisation est révolue. En termes de "qualité de vie", le confort apporté par l'Ambisome® est également à prendre en compte.

Pagliano, dans une publication récente de 2003 conclut : "l'AmB therapy may be considered the treatment of choice for any adult patients with Mediterranean VL, since it permits a faster recovery, has lower incidence of side effects, ...").

On observe une diminution des durées d'hospitalisation permise par l'utilisation de l'Ambisome® (10 jours, et plus récemment 2 jours, vs 28 jours pour l'antimoniote de méglumine), du fait de la durée du traitement et de la surveillance indispensable des effets secondaires des antimoniés : surveillance de l'ECG, de la fonction hépatique et rénale pendant tout le traitement (Rosenthal E, 2003).

A l'issu d'une réunion d'experts en avril 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé a acté l'utilisation de l'Ambisome® dans le traitement de première intention de la LV dans le sud de l'Europe et examiné les éléments de la littérature disponibles. Un document interne OMS est actuellement sous presse.

En conclusion, pour le traitement de la LV, y compris la LV méditerranéenne, le rapport bénéfice/risque de l'Ambisome® paraît plus favorable que celui des antimoniés.

Effet de l'amphotéricine B liposomale dans la leishmaniose viscérale

Auteur	Type d'étude	Posologie	Résultats
Kafetzis (2005)	Ouverte N = 29 (enfants 0-14 ans)	meglumine antimonate : 20 mg/kg/j pdt 21 j n=10 ABCD : 4 schémas thérapeutiques différents	Guérison clinique chez tous les patients Durée de l'hospitalisation : - meglumine antimonate : 11-28 j (médiane 19 j), - ABCD : 6-11 j (médiane 7 j)
Laguna (1999)	Ouverte N = 89 (patients HIV)	meglumine antimonate : 20 mg/kg/j ABCD : 0.7 mg/kg/j Pdt 28 j	Succès = absence de parasite à la PL 1 mois après l'arrêt du traitement : - meglumine antimonate : succès = 28/45 (62.2%) - ABCD: succès = 29/44 (65.9%) Tolérance : - cardiotoxicité : meglumine > ABCD (n=14 vs 0%) - néphrotoxicité : meglumine < ABCD (n=5 vs 36%) - pancréatite : meglumine > ABCD (n=30 vs 0%)
Laguna (2003)	Ouverte N = 57	meglumine antimonate : 20 mg/kg/j pdt 28 j ABCD: 3 mg/kg/j pdt 5 j ou 3 mg/kg/j pdt 10 j	Succès = absence de parasite à la PL 1 mois après l'arrêt du traitement : - meglumine antimonate : succès = 37% [IC 95% : 16-62] - ABCD 5 j: succès = 33% [IC 95% : 13-59] - ABCD10 j: succès = 42% [IC 95% : 16-62] Arrêt de traitement pour effet indésirable grave : - meglumine : 8/19 - ABCD: 1/38

Effet de l'amphotéricine B liposomale en cas de leishmaniose viscérale méditerranéenne

Auteur	Type d'étude	Posologie	Résultats																																				
Davidson (1996)	Ouverte N = 88 Immunocompétents, dont 56 enfants	ABCD : <u>Groupe 1</u> n =13 :4 mg/kg/j pdt 5 j puis à J10 (dose totale : 24 mg/kg) <u>Groupe 2</u> n =42 :3 mg/kg/j pdt 5 j puis à J10 (dose totale : 18 mg/kg) <u>Groupe 3</u> n =32 :3 mg/kg/j pdt 4 j puis à J10 (dose totale : 15 mg/kg)	<u>Groupe 1</u> : guérison : 13/13 <u>Groupe 2</u> : guérison : 41/42 <u>Groupe 3</u> : guérison : 29/32																																				
Pagliano (2003)	Rétrospective N = 64	ABCD n=40 (dose usuelle en perfusion pdt 10 j) Antimoine n= 24 (dose usuelle IM pdt 21 j)	Amélioration clinique à J5 : ABCD : 85% Antimoine : 50% (p<0.01) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABCD à J0</th> <th>Antimoine à J0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hb (g/dl)</td> <td>8.37 (±1.0)</td> <td>9.32 (±1.4)</td> </tr> <tr> <td>GB (x10³/mm³)</td> <td>2.54 (±0.74)</td> <td>2.88 (±0.8)</td> </tr> <tr> <td>Plaq (x10³/mm³)</td> <td>110 (±36)</td> <td>116 (±52)</td> </tr> <tr> <td>VS (mm/h)</td> <td>81.4 (±27)</td> <td>77.8 (±24)</td> </tr> <tr> <td>Taille de la rate (cm)</td> <td>8.1 (±3.6)</td> <td>7.4 (±2.0)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABCD à J10</th> <th>Antimoine à J21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hb (g/dl)</td> <td>+1.03 (±1.1)</td> <td>+0.88 (±1.1)</td> </tr> <tr> <td>GB (x10³/mm³)</td> <td>+1.44 (±0.8)</td> <td>+2.21 (±1.2)</td> </tr> <tr> <td>Plaq (x10³/mm³)</td> <td>+83.8 (±45)</td> <td>+116 (±55)</td> </tr> <tr> <td>VS (mm/h)</td> <td>-28.9 (±18)</td> <td>-31.5 (±15)</td> </tr> <tr> <td>Taille de la rate (cm)</td> <td>-3.9 (±2.1)</td> <td>- 3.86 (±1.7)</td> </tr> </tbody> </table> Anomalie à l'ECG : ABCD : n=0 Antimoine : n=3		ABCD à J0	Antimoine à J0	Hb (g/dl)	8.37 (±1.0)	9.32 (±1.4)	GB (x10 ³ /mm ³)	2.54 (±0.74)	2.88 (±0.8)	Plaq (x10 ³ /mm ³)	110 (±36)	116 (±52)	VS (mm/h)	81.4 (±27)	77.8 (±24)	Taille de la rate (cm)	8.1 (±3.6)	7.4 (±2.0)		ABCD à J10	Antimoine à J21	Hb (g/dl)	+1.03 (±1.1)	+0.88 (±1.1)	GB (x10 ³ /mm ³)	+1.44 (±0.8)	+2.21 (±1.2)	Plaq (x10 ³ /mm ³)	+83.8 (±45)	+116 (±55)	VS (mm/h)	-28.9 (±18)	-31.5 (±15)	Taille de la rate (cm)	-3.9 (±2.1)	- 3.86 (±1.7)
	ABCD à J0	Antimoine à J0																																					
Hb (g/dl)	8.37 (±1.0)	9.32 (±1.4)																																					
GB (x10 ³ /mm ³)	2.54 (±0.74)	2.88 (±0.8)																																					
Plaq (x10 ³ /mm ³)	110 (±36)	116 (±52)																																					
VS (mm/h)	81.4 (±27)	77.8 (±24)																																					
Taille de la rate (cm)	8.1 (±3.6)	7.4 (±2.0)																																					
	ABCD à J10	Antimoine à J21																																					
Hb (g/dl)	+1.03 (±1.1)	+0.88 (±1.1)																																					
GB (x10 ³ /mm ³)	+1.44 (±0.8)	+2.21 (±1.2)																																					
Plaq (x10 ³ /mm ³)	+83.8 (±45)	+116 (±55)																																					
VS (mm/h)	-28.9 (±18)	-31.5 (±15)																																					
Taille de la rate (cm)	-3.9 (±2.1)	- 3.86 (±1.7)																																					

ABCD : amphotéricine B liposomale

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Minodier P, Robert S, Retornaz K, Garnier JM. Visceral leishmaniasis: new drugs. Arch Pediatr. 2003 Dec;10 Suppl 5:550s-556s
2. Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou M, Delis D, Liapi G. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? Int J Antimicrob Agents. 2005 Jan;25(1):26-30
3. Montana M, Chochoi N, Monges P, Ravoux I, Faraut F, Gensollen S., Bongrand MC, Timon-David P, Gallais H. L'amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale : à propos de cinq cas. Pathologie Biologie 2004,52(2),66-75
4. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, Medrano FJ, Sanz J, Pico G, Gomez-Rodrigo J, Pasquau J, Alvar J. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized

trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. AIDS. 1999 Jun 18;13(9):1063-9.

5. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E, Prados D, Clotet B, Sust M, Lopez-Velez R, Alvar J; Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. Spanish HIV-Leishmania Study Group. J Antimicrob Chemother. 2003 Sep;52(3):464-8.

6. Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, S. Scotti, A. Cascio, Castagnola E, Maisto A, Gramiccia M, di Caprio D, Wilkinson RJ, Bryceson ADM. Short-Course Treatment of Visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (**Ambisome®**). Clinical Infectious Diseases 1996;22:938-43

7. Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, Altieri S, Coppola MG, Gramiccia M, Scalone A, Gradoni L, Faella F. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults : a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995–2001). Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 264–268

8. Rosenthal E, Marty P. Recent Understanding in the Treatment of Visceral Leishmaniasis. J Postgrad Med 2003;49:61-68

9. Bern C, J Adler-Moore, J Berenguer, M Boelaert, M den Boer, R N. Davidson, C Figueras, L Gradoni, D A. Kafetzis, K Ritmeijer, E Rosenthal, C Royce, R Russo, S Sundar, J Alvar. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. Rapport OMS sous presse.

10. Report of a WHO Informal Consultation on Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Visceral Leishmaniasis. Rome, Italy, 16 April 2005

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besancon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française

Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LECOMTE Frédéric, Lorient

Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris
Pr ROSENTHAL Eric, Nice

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Minodier P, Robert S, Retornaz K, Garnier JM. Visceral leishmaniasis: new drugs. Arch Pediatr. 2003 Dec;10 Suppl 5:550s-556s.

The standard treatment of visceral leishmaniasis is pentavalent antimony (meglumine antimoniate or sodium stibogluconate), but toxicity is frequent with this drug. Moreover, antimony unresponsiveness is increasing, both in immunocompetent and in immunosuppressed patients. Amphotericin B is a polyene macrolide antibiotic that binds to sterols in cell membranes. It is the most active antileishmanial agent in use. Its infusion-related and renal toxicity may be reduced by lipid-based delivery. Liposomal amphotericin B (Ambisome) seems to be less toxic than other amphotericin B lipid formulations (Amphocil, Amphotec). Optimal drug regimens of Ambisome vary from one geographical area to another. In the Mediterranean Basin, a total dose of 18 to 24 mg/kg is safe and effective. Shortening the duration of treatment without decreasing the total dose (i.e., 10 mg/kg/day for 2 days) seems promising to reduce the global cost of the therapy.

Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou M, Delis D, Liapi G. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? Int J Antimicrob Agents. 2005 Jan;25(1):26-30

Pentavalent antimony compounds and amphotericin B lipid formulations have been found highly active for the treatment of visceral leishmaniasis. This study focuses on which treatment is preferable in the best interests of the child. Records were reviewed of children in our hospital aged 0-14 years, diagnosed with visceral leishmaniasis, during the last 4 years. Twenty-nine children were identified. Ten were treated with meglumine antimonate (20 mg/kg/day for 21 days) and remained in hospital for 11-28 days (median 19 days), while 19 patients received liposomal amphotericin B at four different dosage schemes and were in hospital for 6-11 days (median 7 days). All of the patients were cured regardless of the treatment regime they followed. No relapses were noted. Liposomal amphotericin B would be preferable to meglumine antimonate if the reduction in hospital stay and hence the convenience of the patient balance the cost of medication. The optimal duration of treatment with liposomal amphotericin B remains to be determined.

M. Montana, N. Chochoi, P. Monges, I. Ravaux, F. Faraut, S. Gensollen, M. C. Bongrand, P. Timon-David and H. Gallais. L'amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale : à propos de cinq cas. *Pathologie Biologie* 2004,52(2),66-75

Le traitement de la leishmaniose viscérale des patients VIH+ se heurte à des échecs (inefficacité thérapeutique et rechutes) liés à la résistance aux médicaments, à leur toxicité et à l'immunodépression induite par la maladie. Le but de notre travail est de faire le point sur les conduites thérapeutiques observées au CHU de la Conception de Marseille chez des patients VIH+ atteints de leishmanioses viscérales traités par amphotéricine B liposomale (L-AmB). Sur les cinq dossiers cliniques exploitables recueillis depuis 1998, les protocoles utilisés ont en commun l'administration d'une dose de charge de L-AmB comprise entre 2,9 et 4,1 mg/kg par jour répartie sur cinq à 24 jours, suivie de l'administration de doses d'entretien de 2,7 à 3,8 mg/kg par injection tous les 15 jours environ. Les traitements d'attaque à doses de charge élevées (dose cumulée à j30 de 60 à 86 mg/kg) ont entraîné des résultats cliniques et biologiques favorables en terme de guérison chez quatre patients. La prophylaxie secondaire par L-AmB s'est révélée efficace et bien tolérée chez trois patients. Bien que la revue de la littérature et les résultats de notre étude ne permettent pas de valider un protocole thérapeutique standard, un traitement initial par L-AmB à des doses supérieures à celles préconisées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et une prophylaxie secondaire par L-AmB associée à un traitement antirétroviral (ARV) efficace semblent les atouts majeurs pour obtenir une guérison. Élargir cette étude à un essai multicentrique permettrait de définir les conditions d'instauration de la prophylaxie secondaire, sa durée, d'appréhender le risque d'échappement thérapeutique et d'évaluer le gain en terme de durée de vie.

Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, Medrano FJ, Sanz J, Pico G, Gomez-Rodrigo J, Pasquau J, Alvar J. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *Spanish HIV-Leishmania Study Group. AIDS.* 1999 Jun 18;13(9):1063-9.

BACKGROUND: Visceral leishmaniasis is common in patients with HIV infection living in endemic areas, but the most effective and safe treatment remains unknown. **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of meglumine antimoniate versus amphotericin B in HIV-infected patients with first episodes of visceral leishmaniasis (VL). **DESIGN:** An open, multicentre, prospective and randomized trial. **SETTING:** Twelve tertiary hospitals. **PATIENTS:** Eighty-nine consecutive HIV-infected patients diagnosed with VL. Patients were randomly assigned to treatment with either meglumine antimoniate (20 mg pentavalent antimony per kilogram of body weight per day) or amphotericin B (0.7 mg/kg per day) both for 28 days. Treatment was considered successful if a bone marrow aspirate performed 1 month after the end of therapy did not detect parasites. Relapse was defined as the reappearance of parasites after an initial cure. **RESULTS:** An initial cure was attained in 29 of 44 patients (65.9%) randomly assigned to treatment with meglumine antimoniate and 28 of 45 (62.2%) randomly assigned to treatment with amphotericin B. The incidence of moderate to severe adverse events was similar in both groups. The patients treated with meglumine antimoniate had higher incidences of cardiotoxicity (14 versus 0%, $P = 0.02$) and chemical pancreatitis (30 versus 5%, $P < 0.01$). However, in the amphotericin B group, nephrotoxicity was more frequent (36 versus 5%, $P < 0.01$). There was no difference in survival or relapse-free interval according to the allocated group of therapy. **CONCLUSION:** Treatment of VL with meglumine antimoniate or amphotericin B was shown to have similar efficacy and toxicity rates in Spanish HIV-infected patients. The differences in the toxicity patterns could be useful in choosing one of these agents as first-line treatment.

Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E, Prados D, Clotet B, Sust M, Lopez-Velez R, Alvar J; Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *Spanish HIV-Leishmania Study Group. J Antimicrob Chemother.* 2003 Sep;52(3):464-8.

Optimal treatment for HIV-related visceral leishmaniasis (VL) has still to be established. A pilot clinical trial was carried out in 57 HIV-VL coinfecting patients to compare the efficacy and safety of amphotericin B lipid complex (ABLC) versus meglumine antimoniate. The patients were randomized to receive either ABLC 3 mg/kg/day for 5 days (ABLC-5, 18 patients), ABLC 3 mg/kg/day for 10 days (ABLC-10, 20 patients) or meglumine antimoniate 20 mg /kg/day for 28 days (19 patients). Treatment was considered successful if parasites were not detected in a bone marrow aspirate after treatment. Parasitological cure was attained in 33% (95% CI: 13%-59%) of the ABLC-5 group, in 42% (95% CI: 16%-62%) of the ABLC-10 group and in 37% (95% CI: 16%-62%) of the meglumine antimoniate group ($P = 0.94$). Eight out of 19 patients administered antimoniate discontinued treatment prematurely following serious adverse events, compared with one in the ABLC groups ($P = 0.0006$). The efficacy of ABLC is similar to meglumine antimoniate, but the severity of toxicity in the treatment of HIV-VL is lower with ABLC.

Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, S. Scotti, A. Cascio, Castagnola E, Maisto A, Gramiccia M, di Caprio D, Wilkinson RJ, Bryceon ADM. Short-Course Treatment of Visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). *Clinical Infectious Diseases* 1996;22:938-43

We evaluated liposomal amphotericin B (AmBisome; Vestar, San Dimas, CA) administered to 88 immunocompetent patients (56 children) with visceral leishmaniasis (VL) caused by *Leishmania infantum*. Thirteen patients received 4 mg/kg on days 1-5 and 10 (total dose, 24 mg/kg), and all were cured; 42 received 3 mg/kg on days 1-5 and 10 (18 mg/kg), and 41 were cured; 32 received 3 mg/kg on days 1-4 and 10 (15 mg/kg), and 29 were cured (amastigotes were not cleared from 1 child, and 2 relapsed). One adult was cured with a total dose of 12 mg/kg. The four children who were not cured received 3 mg/kg for 10 days; none had further relapses. There were no significant adverse events. For VL due to *L. infantum*, we recommend a total dose of AmBisome of 220 mg/kg, given in 35 doses of 3-4 mg/kg over 210 days.

Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, Altieri S, Coppola MG, Gramiccia M, Scalone A, Gradoni L, Faella F. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults : a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995–2001). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 52, 264–268

AIM: To evaluate in a retrospective analysis cases of Mediterranean visceral leishmaniasis (VL) diagnosed in HIV-negative adults during a 7-year period. **MATERIALS AND METHODS:** Demographic data, previous or underlying diseases, clinical and laboratory features and therapeutic findings were considered. **RESULTS:** A total of 64 patients were included, of whom 10 (16%) had underlying diseases and two were pregnant. Fever and hepatosplenomegaly were the main presenting symptoms, whereas pancytopenia and an elevated erythrocyte sedimentation rate were observed in all cases. Smears from bone marrow aspirate were positive at microscopy in 62 cases (97%). Twenty-four patients received meglumine antimoniate (MA) given during 21 consecutive days (20 mg/kg per day), and 40 patients liposomal amphotericin B (l-AmB) given at days 1–5 and 10 (3 mg/kg per day). Both groups' clinical and laboratory findings improved, but patients on l-AmB therapy had a faster recovery (85% on l-AmB therapy and 50% on MA therapy showed defervescence at day 5, $P < 0.01$). Treatment failures were observed in five cases, three (12%) on MA and two (5%) on l-AmB therapy. No significant toxicity was observed in patients treated with l-AmB, whereas three (12%) patients treated with MA showed electrocardiographic abnormalities. **CONCLUSIONS:** l-AmB therapy may be considered the treatment of choice for any adult patients with Mediterranean VL, since it permits a faster recovery, has a lower incidence of side effects and is useful also in immunosuppressed patients.

Rosenthal E, Marty P. Recent Understanding in the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003;49:61-68

Visceral leishmaniasis (VL) is a severe disease associated with infection of the reticuloendothelial system by *Leishmania* species. The infection is acquired through sandfly bites. Recent large scale epidemics of VL in east Africa and India and the emergence of a HIV epidemic make VL a priority for the World Health Organization. Pentavalent antimonials have been cornerstone of treatment for the last six decades. The appearance of antimonial-resistance and the development of lipid formulations of amphotericin B have changed the pattern of VL treatment. Within the past five years, miltefosine has been demonstrated as the first effective and safe oral treatment against VL. The price of miltefosine is yet to be determined. However, miltefosine will certainly be cheaper than lipid formulations of amphotericin B, which are beyond the financial capacity of the poor countries. Because it can be administered orally, miltefosine is suited for the treatment of large number of patients who get affected during epidemics, particularly in regions where the parasites are resistant to the currently used agents. Here, we recommend different treatment schedules according to the resistance pattern and the region-specific socio-economical and cultural factors.

Bern C, J Adler-Moore, J Berenguer, M Boelaert, M den Boer, R N. Davidson, C Figueras, L Gradoni, D A. Kafetzis, K Ritmeijer, E Rosenthal, C Royce, R Russo, S Sundar, J Alvar. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. Rapport OMS sous presse.

During the past decade, liposomal amphotericin B has been used with increasing frequency to treat visceral leishmaniasis (VL). The World Health Organization convened a workshop to review current knowledge and to develop guidelines liposomal amphotericin B use for VL. In Europe, liposomal amphotericin B is widely used to treat VL. In Africa and the VL disease burden is high and drug access is poor; liposomal amphotericin B is available only through preferential pricing for nonprofit groups in East Africa. Clinical trials and experience demonstrate high efficacy and low toxicity for liposomal amphotericin B (total dose, 20 mg/kg) in immunocompetent patients with VL. Combination trials in areas with antileishmanial drug resistance, and treatment and secondary prophylaxis trials in VL–human immunodeficiency virus–coinfected patients, are important to safeguard the current armamentarium and to optimize regimens. The public health community should work to broaden access to preferential liposomal amphotericin B pricing by public sector VL treatment programs.

Table 1. Efficacy and toxicity of various dosing regimens of liposomal amphotericin B (LAmB) in immunocompetent patients with visceral leishmaniasis.

Country	Reference(s)	Study design	No. of subjects		Total AmB dose, mg/kg	LAmB regimen	Percentage of cured subjects	Follow-up duration, months	Reported adverse events ^a
			Total	Per group					
Brazil	[20, 21] ^b	Open-label, dose-finding	32	15	6	2 mg/kg on day 1, 5, and 10	87	6	Fever, 41%; chills, 9%; respiratory distress, 6%; cardiac arrhythmia, 9%; treatment was stopped for 2 subjects
				4	10	2 mg/kg on days 1–4 and 10	100	6	...
				13	14	1–2 mg/kg on days 1–6 and 10	62	6	...
Greece	[22]	Open-label with historical control	123 ^c	41	20	10 mg/kg on days 1–2	98	6	Fever and chills, 7%; no discontinuations of treatment
				30	20	4 mg/kg on days 1–5	90	6	...
Italy	[23]	Open-label, dose-finding	31 ^d	10	30	3 mg/kg on days 1–10	100	12–24	Nonsignificant increase in BUN level; no change in creatinine level; no discontinuations of treatment
				10	21	1–1.4 mg/kg on days 1–21	100	12–24	...
Italy ^e	[24]	Open-label, dose-finding	88 ^f	32	15	3 mg/kg on days 1–4 and 10	91	12	Mild adverse effects; transient increase in BUN and creatinine levels; no discontinuations of treatment
				42	18	3 mg/kg on days 1–5 and 10	98	12	...
				13	24	4 mg/kg on days 1–5 and 10	100	12	...
Italy	[25]	Open-label, dose-finding	106 ^g	16	15	3 mg/kg on days 1–3, 5, and 10	75	12	No adverse events, no change in levels of BUN, creatinine, electrolytes, or liver enzymes
				66	18	3 mg/kg on days 1–5 and 10	98	12	...
				11	21	1 mg/kg on days 1–21	100	12	...
				13	30	3 mg/kg on days 1–10	100	12	...
				10	10	3 mg/kg on days 1–10	100	12	...
India	[21, 26] ^b	Open-label, dose-finding	30	10	6	2 mg/kg on days 1, 5, and 10	100	6	One patient had fever, and 2 had chills; no discontinuations of treatment
				10	10	2 mg/kg on days 1–4 and 10	100	6	...
				10	14	1–2 mg/kg on days 1–6 and 10	100	6	...
India	[27]	Randomized, open-label equivalency	34	17	15	Single 15-mg/kg dose	100	6	Chills, 17% (65% of subjects in ConAmB group); nausea, 6% (53% of subjects in ConAmB group)
India	[28]	Open-label, dose-finding	91	46	5	Single 5-mg/kg dose	91	6	Fever and/or chills, 49%; vomiting, 4%; back pain, 2%; no change in creatinine level
				45	5	1 mg/kg on days 1–5	93	6	...
India	[29]	Randomized, open-label, dose-finding	84 ^h	28	3.75	0.75 mg/kg on days 1–5	89	6	Infusion-related rigors, 44%; fever, 36%; back pain, 10%; transient increase in creatinine level, 8%
				28	7.5	1.5 mg/kg on days 1–5	93	6	...
				28	15	3 mg/kg on days 1–5	96	6	...
India	[30]	Open-label noncomparison	203	203	7.5	Single 7.5-mg/kg dose	90	6	Fever, 10%; chills, 3%; vomiting, 4%; back pain, 2%; no renal toxicity
India	[31]	Randomized, open-label equivalency	153	51	10	2 mg/kg on days 1–5	96	6	Fever, 29%; rigors in 98% of subjects in ConAmB group; no increase in creatinine level (but a significant increase in the ConAmB group)
Kenya	[21] ^b	Open-label, dose-finding	25	5	6	2 mg/kg on days 1, 5, and 10	20	6	Few
				10	10	2 mg/kg on days 1–4 and 10	90	6	...
				10	14	1–2 mg/kg on days 1–6 and 10	100	6	...
Sudan	[11]	Open-label, dose-finding	49	16	12	3–5 mg/kg on days 1, 3, and 10	50	Passive	Clinical evaluation only; 4 instances of extravasation; patients in study were severely ill
				16	24	3–5 mg/kg on days 1, 2, 6, 8, 10, and 13	88	Passive	...

NOTE. BUN, blood urea nitrogen; ConAmB, conventional AmB desoxycholate.

^a Incidence of adverse events in the LAmB group (versus comparison group, where appropriate).

^b Multicenter trial in Brazil, India, and Kenya.

^c All subjects were children.

^d Study population included 15 immunocompetent children, 5 immunocompetent adults, and 11 immunocompromised adults.

^e Study included 83 cases from Italy, 3 cases from Brazil, and 2 cases treated in the United Kingdom.



^f Study population included 56 children and 32 adults.

^g Patients who did not respond to or relapsed after treatment with pentavalent antimonial drugs.

Report of a WHO Informal Consultation on Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Visceral Leishmaniasis. Rome, Italy, 16 April 2005

Liposomal amphotericin B is commonly used to treat visceral leishmaniasis (VL). The World Health Organization (WHO) convened an informal consultation in Rome on 16 April 2005 to update the background and define guidelines for this use of liposomal amphotericin B. In Europe it is widely used for VL in immuno-competent and immuno-depressed patients. In Africa and Asia, the VL disease burden is much higher and drug availability low. Public Sector Agencies can, however, purchase liposomal amphotericin B for distribution through the Public Sector of Developing Countries at a preferential price (at the time of this document, July 2007: US\$ 20 per vial of 50 mg). Liposomal amphotericin B (total dose 20 mg/kg) in one or two injections has proved to be of high efficacy and low toxicity in immuno-competent VL patients in East Africa, the Mediterranean Basin and Brazil. Results of some controlled trials indicate that a total dose of 10 to 15 mg/kg in Southeast Asia may be sufficient to achieve a high cure rate. Recommendations on its use alone or in combination have been given for different forms such as zoonotic and anthroponotic visceral leishmaniasis, and for HIV-*Leishmania* co-infected patients.

Référentiel national de bon usage de la caspofungine

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : CASPOFUNGINE	
	NOM COMMERCIAL : CANCIDAS®	
 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : MERCK SHARP & DOHME LTD	
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : RH

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles Temporaires de Traitement

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients ayant un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
- Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)
- Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole
- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec antérieur d'un traitement azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)

IV. Situation non acceptable

- Aspergillose invasive en 1ère intention

CANCIDAS

Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant :

- **un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole**
- **et des facteurs de risque de candidose invasive**

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

Cf RCP

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg à partir du deuxième jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde

Cf RCP

Traitement associé :

Cf RCP

Grossesse et allaitement :

Grossesse : la caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement : les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La Conférence de consensus commune SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation), SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » précise les points suivants :

- Selon le niveau de documentation des infections fongiques invasives (IFI), on parle de traitement :
 - curatif des IFI « prouvées » ;
 - préemptif des IFI « probables » ou « possibles » ;
 - empirique en l'absence de documentation mycologique ;
 - prophylactique en l'absence d'infection chez des patients à haut risque d'IFI.

Les IFI « probables » ou « possibles » sont définies à partir de 3 types de critère :

- facteurs liés au patient (degré d'immunodépression) ;
 - arguments mycologiques directs ou indirects ;
 - signes cliniques (« majeurs lorsqu'ils sont hautement évocateurs et « mineurs » lorsqu'ils sont peu spécifiques).
- Environ 1% des patients de réanimation développent une candidose infectieuse (CI). Cette fréquence est plus élevée en présence de certains facteurs de risque, en particulier chirurgie digestive compliquée ou pancréatite aiguë nécrosante. Le pronostic des CI est sévère (mortalité entre 35 et 60%) et le diagnostic de certitude souvent tardif. Ces constatations ont amené à proposer un traitement préemptif en cas de colonisation.

- En conclusion, malgré l'absence de validation, un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de CI, autorise un traitement préemptif en réanimation.

Une étude avec contrôle historique menée en réanimation (N=933) suggère un effet bénéfique du traitement préemptif par fluconazole (Piarroux, 2004).

Au moins deux études (Garey 2006, Morrell 2005) suggèrent que le pronostic des septicémies à *Candida* est d'autant meilleur que le traitement (par fluconazole) est commencé le plus tôt possible par rapport à l'heure du prélèvement de la première hémoculture positive, donc avant que sa positivité ne soit connue.

En raison de la gravité de la situation, il paraît temporairement acceptable d'administrer de la caspofungine en traitement préemptif, chez les patients de réanimation ayant :

- un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique qu'une colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* résistant au fluconazole,
- des facteurs de risque de candidose invasive,
- une insuffisance rénale.

Le traitement doit être arrêté si l'hémoculture n'est pas positive.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443-9

3 - Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOU Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris

Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers

Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2443-9

OBJECTIVE: To assess the efficacy of a preemptive antifungal therapy in preventing proven candidiasis in critically ill surgical patients. **DESIGN:** Before/after intervention study, with 2-yr prospective and 2-yr historical control cohorts. **SETTING:** Surgical intensive care unit (SICU) in a university-affiliated hospital. **PATIENTS:** Nine hundred and thirty-three patients, 478 in the prospective group and 455 in the control group, with SICU stay > or =5 days. **INTERVENTIONS:** During the prospective period, systematic mycological screening was performed on all patients admitted to the SICU, immediately at admittance and then weekly until discharge. A corrected colonization index was used to assess intensity of *Candida* mucosal colonization. Patients with corrected colonization index > or =0.4 received early preemptive antifungal therapy (fluconazole intravenously: loading dose 800 mg, then 400 mg/day for 2 wks). **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** End points of this study were the frequency of proven candidiasis, especially SICU-acquired candidiasis. During the retrospective period, 32 patients of 455 (7%) presented with proven candidiasis: 22 (4.8%) were imported and 10 (2.2%) were SICU-acquired cases. During the prospective period, 96 patients with corrected colonization index > or =0.4 of 478 received preemptive antifungal treatment and only 18 cases (3.8%) of proven candidiasis were diagnosed; all were imported infections. *Candida* infections occurred more frequently in the control cohort (7% vs. 3.8%; $p = .03$). Incidence of SICU-acquired proven candidiasis significantly decreased from 2.2% to 0% ($p < .001$, Fisher test). Incidence of proven imported candidiasis remained unchanged (4.8% vs. 3.8%; $p = .42$). No emergence of azole-resistant *Candida* species (especially *Candida glabrata*, *Candida krusei*) was noted during the prospective period. **CONCLUSIONS:** Targeted preemptive strategy may efficiently prevent acquisition of proven candidiasis in SICU patients. Further studies are being performed to assess cost-effectiveness of this strategy and its impact on selection of azole-resistant *Candida* strains on a long-term basis.

Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

BACKGROUND: Mortality from invasive candidiasis is high. Low culture sensitivity and treatment delay contribute to increased mortality, but nonselective early therapy may result in excess costs and drug resistance. **OBJECTIVE:** To determine the cost-effectiveness of anti-*Candida* strategies for high-risk patients in the intensive care unit (ICU). **DESIGN:** Cost-effectiveness decision model. **DATA SOURCES:** Published data to 10 May 2005, identified from MEDLINE and Cochrane Library searches, ICU databases, expert estimates, and actual hospital costs. **TARGET POPULATION:** Patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibacterial therapy. **TIME HORIZON:** Lifetime. **PERSPECTIVE:** Societal. **INTERVENTIONS:** Fluconazole, caspofungin, amphotericin B, or lipid formulation of amphotericin B given as either empirical or culture-based therapy and no anti-*Candida* therapy. **OUTCOME MEASURES:** Incremental life expectancy and incremental cost per discounted life-year (DLY) saved. **RESULTS OF BASE-CASE ANALYSIS:** Ten percent of the target population will have invasive candidiasis. Empirical caspofungin therapy is the most effective strategy but is expensive (295,115 dollars per DLY saved). Empirical fluconazole therapy is the most reasonable strategy (12,593 dollars per DLY saved) and decreases mortality from 44.0% to 30.4% in patients with invasive candidiasis and from 22.4% to 21.0% in the overall target cohort. **RESULTS OF SENSITIVITY ANALYSIS:** Empirical fluconazole therapy is reasonable for likelihoods of invasive candidiasis greater than 2.5% or fluconazole resistance less than 24.0%. For higher resistance levels, empirical caspofungin therapy is preferred. For low prevalences of invasive candidiasis, culture-based fluconazole is reasonable. For prevalences exceeding 60%, empirical caspofungin therapy is reasonable. For caspofungin to be reasonable at a prevalence of 10%, its cost must be reduced by 58%. **LIMITATIONS:** Less severe illness and limited use of broad-spectrum antimicrobial agents, typical of smaller hospitals, could result in a lower risk for invasive candidiasis. **CONCLUSIONS:** In patients in the ICU with suspected infection who have not responded to antibiotic treatment, empirical fluconazole should reduce mortality at an acceptable cost. The use of empirical strategies in low-risk patients is not justified.

CANCIDAS

Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole).

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

Cf RCP

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg à partir du deuxième jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde

Cf RCP

Traitement associé :

Cf RCP

Grossesse et allaitement :

Grossesse : la caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement : les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La candidose oesophagienne représente une complication fréquente des traitements cytotoxiques et l'infection opportuniste la plus fréquente des patients HIV. Ce type de candidose est associé à une morbidité sévère et peut être le point de départ d'une candidose invasive.

Le traitement de première intention est le fluconazole. Environ 5% des patients sont réfractaires au fluconazole.

Par accord professionnel, la stratégie globale de prise en charge d'une candidose oesophagienne recommandée est :

- en première intention : fluconazole
- en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole : voriconazole
- en dernière intention : caspofungine.

Effet de la caspofungine en cas de candidose oesophagienne

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Arathoon (2002)	Comparative N=140 (98% HIV)	Caspofungine 35 (n=34), 50 (n=34) ou 70 (n=37) mg/j Ampho B IV 0.5 mg/kg/j (n=35)	7-14 jours	Signes cliniques et endoscopiques	Amélioration clinique et endoscopique : - Cas 35 mg/j : 65% (13/20) - Cas 50 mg/j : 90% (18/20) - Cas 70 mg/j : 82% (22/27) - AmB : 57% (12/21)
Villanueva (2001)	Comparative N=108 (80% HIV)	Caspofungine 50 ou 70 mg/j Ampho B 0.5 mg/kg/j	14 jours	Signes cliniques et endoscopiques	Guérison clinique et endoscopique : - Cas 50 mg/j : 74% [IC95 : 59- 86%] - Cas 70 mg/j : 89% [IC95 : 72- 98%] - AmB : 63% [IC95 : 49-76%] Arrêt pour effet indésirable : - Cas 50 mg/j : 4% - Cas 70 mg/j : 7% - AmB : 24%
Villanueva (2002)	Comparative N=162 (87% HIV)	Caspofungine 50 mg/j Fluconazole IV 200 mg/j	7-21 jours	Signes cliniques et endoscopiques	Amélioration clinique et endoscopique : - Cas : 81% - Flu : 85%.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Arathoon EG., E. Gotuzzo, LM Noriega, RS Berman, MJ DiNubile and CA Sable. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2002 46(2):451-7

2 - Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis. 2001 Nov 1;33(9):1529-35.

3 - Villanueva A., E. Gotuzzo, EG Arathoon, LM Noriega, NA Kartsonis, RJ Lupinacci, JM Smetana, MJ DiNubile and CA Sable. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Am J Med. 2002 113(4):294-9.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris

Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers

Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Arathoon EG., E. Gotuzzo, LM Noriega, RS Berman, MJ DiNubile and CA Sable. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 46(2):451-7.

Caspofungin is an antifungal agent of the novel echinocandin class. We investigated its efficacy, safety, and tolerability as therapy for oropharyngeal and/or esophageal candidiasis in a phase II dose-ranging study. Patients were randomized in a double-blind manner to receive either caspofungin acetate (35, 50, or 70 mg) or amphotericin B (0.5 mg/kg of body weight) intravenously once daily for 7 to 14 days. A favorable response required both complete resolution of symptoms and quantifiable improvement of mucosal lesions 3 to 4 days after discontinuation of study drug. Efficacy was assessed using a modified intent-to-treat analysis. No hypothesis testing of efficacy was planned or performed. Of 140 enrolled patients, 63% had esophageal involvement and 98% were infected with the human immunodeficiency virus (HIV) (median CD4 count, 30/mm³). A modestly higher proportion of patients in each of the caspofungin groups (74 to 91%) achieved favorable responses compared to amphotericin B recipients (63%), but there was considerable overlap in the 95% confidence intervals surrounding these point estimates. Similar trends were found in the subgroups with esophageal involvement, a history of fluconazole failure, and CD4 counts of < or =50/mm³. A smaller proportion of patients receiving any dose of caspofungin experienced drug-related adverse events compared to patients given standard doses of conventional amphotericin B ($P < 0.01$). Caspofungin provided a generally well-tolerated parenteral therapeutic option for HIV-infected patients with oropharyngeal and/or esophageal candidiasis in this study.

Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1529-35.

Caspofungin is a new broad-spectrum antifungal drug. A multicenter, double-blind, randomized trial was conducted to assess the efficacy, safety, and tolerability of caspofungin relative to amphotericin B in adults with endoscopically documented symptomatic *Candida* esophagitis. By use of a modified intent-to-treat analysis, endoscopically verified clinical success was achieved in 74% (95% confidence interval [CI], 59%-86%) and 89% (95% CI, 72%-98%) of patients receiving caspofungin at 50 and 70 mg/day, respectively, and in 63% (95% CI, 49%-76%) of patients given amphotericin B at 0.5 mg/kg/day. Therapy was stopped because of drug-related adverse events in 24% of patients in the amphotericin B group and 4% and 7%, respectively, for the caspofungin groups. This report provides the first demonstration of clinical utility for an echinocandin compound. Caspofungin appeared in this study to be as effective as and better tolerated than amphotericin B for the treatment of esophageal candidiasis.

Villanueva A., E. Gotuzzo, EG Arathoon, LM Noriega, NA Kartsonis, RJ Lupinacci, JM Smietana, MJ DiNubile and CA Sable. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med.* 2002 113(4):294-9.

BACKGROUND: *Candida* esophagitis remains an important cause of morbidity in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. Fluconazole is widely regarded as the treatment of choice for this condition. **METHODS:** The efficacy and safety of caspofungin were compared with fluconazole in adult patients with *Candida* esophagitis in a double-blind randomized trial. Eligible patients had symptoms compatible with esophagitis, endoscopic demonstration of mucosal plaques, and microscopic demonstration of *Candida* from the esophageal lesions. Patients were randomly assigned to receive caspofungin (50 mg) or fluconazole (200 mg) intravenously once daily for 7 to 21 days. The primary endpoint was the combined response of symptom resolution and significant endoscopic improvement 5 to 7 days after discontinuation of treatment. Data were analyzed with a modified intention-to-treat analysis, which excluded 2 ineligible patients. **RESULTS:** Most patients (154/177; 87%) had HIV infection, with a median CD4 count of 30 cells/mm³. *Candida albicans* was the predominant isolate. Favorable response rates were achieved in 66 (81%) of the 81 patients in the caspofungin arm and in 80 (85%) of the 94 patients in the fluconazole arm (difference = -4%; 95% confidence interval: -15% to +8%). Symptoms had resolved in >50% of patients in both groups by the fifth day of treatment. No patient in the caspofungin group developed a serious drug-related adverse event; therapy was only

discontinued in 1 patient (receiving fluconazole) due to a drug-related adverse experience. Four weeks after stopping study drug, symptoms had recurred in 18 (28%) of 64 patients given caspofungin and in 12 (17%) of 72 patients given fluconazole (P = 0.19). CONCLUSIONS: In this study, caspofungin appeared to be as efficacious and generally as well tolerated as fluconazole in patients with advanced HIV infection and documented Candida esophagitis.

CANCIDAS

Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

Cf RCP

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg à partir du deuxième jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde

Cf RCP

Traitement associé :

Cf RCP

Grossesse et allaitement :

Grossesse : la caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement : les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La Conférence de consensus commune SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation), SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » précise les points suivants :

- **Aspergilloses invasives (AI)** :

Les polyènes : une seule étude randomisée prospective a établi la supériorité d'ABLp sur l'AmB. Les autres études démontrent la meilleure tolérance des formes lipidiques.

Les azolés : le taux de réponse avec l'itraconazole (IV/PO) varie de 39 à 63% dans des essais non contrôlés et limités. Le voriconazole (IV puis per os) s'est avéré supérieur à l'AmB, en termes d'efficacité, de survie et de tolérance.

Les échinocandines : le seul essai avec la caspofungine, encore non publié (dossier d'AMM), rapporte 45 % de réponses favorables dans les formes réfractaires. Les associations d'antifongiques : leur efficacité clinique n'a pas été démontrée dans des études prospectives.

Les résultats de l'essai randomisé comparant AmB et voriconazole, conduisent à proposer le voriconazole comme traitement de première ligne de l'AI, mais cette stratégie repose sur une seule étude de non-infériorité. Le voriconazole n'a pas été comparé aux formes lipidiques d'AmB et l'impact de l'utilisation prolongée des triazolés à large spectre sur l'écologie fongique n'est pas évalué. L'ABLp (3 ou 5 mg/kg/jour) et la caspofungine sont indiqués en deuxième intention. L'itraconazole IV pourrait constituer une alternative. Chez les malades dont l'infection paraît contrôlée, un relais oral peut être effectué par du voriconazole ou de l'itraconazole. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison de l'aspergillose et la disparition des facteurs prédisposants. La place des associations dans le traitement de l'aspergillose est encore inconnue. Certaines associations peuvent être potentiellement antagonistes, toxiques et coûteuses.

ABLp : Ambisome®

AmB : amphotéricine B

Ainsi, à ce jour, en cas d'aspergillose invasive :

- le voriconazole est recommandé en première intention ;
- la caspofungine et le posaconazole sont tous deux recommandés en cas d'échec ou d'intolérance aux autres antifongiques.

Le traitement par caspofungine de l'aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole est une situation temporairement acceptable, dans l'attente que la firme demande une modification du libellé de son AMM concernant la liste des antifongiques à utiliser en première intention avant la caspofungine.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

CANCIDAS

**Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie,
en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé**
(fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

Cf RCP

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg à partir du deuxième jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde

Cf RCP

Traitement associé :

Cf RCP

Grossesse et allaitement :

Grossesse : la caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement : les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 2 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Le risque considérable de rechute de l'infection fongique invasive lors de nouveaux épisodes de neutropénie (30 à 50%) justifie la recommandation d'une prophylaxie secondaire systémique par une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté, pendant la période d'immunosuppression ».

La conférence de consensus ANAES du 21 mars 2000 « Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) », spécifie :

« Les patients ayant développé une aspergillose invasive sont à haut risque de rechute lors d'une nouvelle phase de neutropénie profonde ou lors d'un deuxième épisode d'immunosuppression. Il est admis que de tels patients doivent recevoir une chimioprophylaxie secondaire associée ou non à une chirurgie d'exérèse. Une analyse rétrospective récente portant sur 48 patients a montré une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients ayant reçu une chimioprophylaxie secondaire, les modalités de celle-ci n'étant pas imposées a priori. Il est donc actuellement impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace. »

Ainsi, bien qu'il n'existe aucun essai prospectif évaluant l'intérêt des antifongiques en prophylaxie secondaire, leur prescription est recommandée par accord professionnel.

On ne connaît pas la durée du traitement.

En raison de son mode d'administration injectable, de son coût et de l'absence d'information sur sa tolérance en traitement prolongé, la caspofungine doit être réservée aux situations de 2^{ème} intention définies comme étant :

« Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure) ».

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

1 - Conférence de consensus - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Conférence de consensus - Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) : <http://www.has-sante.fr>

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand

Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris

Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris

Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON D, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERÉ Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

CANCIDAS

Aspergillose invasive en 1ère intention

ARGUMENTAIRE

La Conférence de consensus commune SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation), SPLIF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » précise les points suivants :

- **Aspergilloses invasives (AI)** :

Les polyènes : une seule étude randomisée prospective a établi la supériorité d'ABLp sur l'AmB. Les autres études démontrent la meilleure tolérance des formes lipidiques.

Les azolés : le taux de réponse avec l'itraconazole (IV/PO) varie de 39 à 63% dans des essais non contrôlés et limités. Le voriconazole (IV puis per os) s'est avéré supérieur à l'AmB, en terme d'efficacité, de survie et de tolérance.

Les échinocandines : le seul essai avec la caspofungine, encore non publié (dossier d'AMM), rapporte 45 % de réponses favorables dans les formes réfractaires. Les associations d'antifongiques : leur efficacité clinique n'a pas été démontrée dans des études prospectives.

Les résultats de l'essai randomisé comparant AmB et voriconazole, conduisent à proposer le voriconazole comme traitement de première ligne de l'AI mais cette stratégie repose sur une seule étude de non-infériorité. Le voriconazole n'a pas été comparé aux formes lipidiques d'AmB et l'impact de l'utilisation prolongée des triazolés à large spectre sur l'écologie fongique n'est pas évalué. L'ABLp (3 ou 5 mg/kg/jour) et la caspofungine sont indiqués en deuxième intention. L'itraconazole IV pourrait constituer une alternative. Chez les malades dont l'infection paraît contrôlée, un relais oral peut être effectué par du voriconazole ou de l'itraconazole. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison de l'aspergillose et la disparition des facteurs prédisposants. La place des associations dans le traitement de l'aspergillose est encore inconnue. Certaines associations peuvent être potentiellement antagonistes, toxiques et coûteuses.

ABLp : Ambisome®

AmB : amphotéricine B

Effet de la caspofungine en cas d'aspergillose invasive

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Candoni (2005)	Ouvert N=32 AI pulmonaire	Caspofungine 70 mg/j 1 jour puis 50 mg/j Durée du traitement : 20 j [8-64]	8-64 jours	Signes cliniques et radiologiques	Amélioration clinique : 56% (18/32) Réponse complète : 66% (12/18) Réponse partielle : 33% (6/18)
Kontoyian nis (2003)	Rétrospective N=48 AI prouvée n=23 AI possible n=25	Caspofungine 70 mg/j 1 jour puis 50 mg/j + ABCD 5 mg/kg/j	7-180 jours	Signes cliniques et radiologiques	Amélioration clinique : 42% Mortalité : 35% (17/48).

ABCD : amphotéricine B liposomale

Il n'existe pas de donnée montrant l'intérêt de la caspofungine par rapport au traitement de référence, en première intention dans l'aspergillose invasive.

Un essai ouvert non comparatif est en cours dans cette situation (publication des résultats en attente).

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Sivestri F, Castelli M, Viale P, Fanin R. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2005 Sep;75(3):227-33.

3 - Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero RE, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. Cancer. 2003 Jul 15;98(2):292-9.

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besancon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest

Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts


Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Sivestri F, Castelli M, Viale P, Fanin R. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2005 Sep;75(3):227-33.

Invasive Fungal Infections (IFI) remain a severe and major complication among patients with hematologic diseases, but the recent availability of new antifungal agents (echinocandins and new azoles) have improved the chance of cure. Caspofungin (Candidas-Merck) is a large lipopeptide molecule able to inhibit the enzyme complex 1,3-d-glucan synthetase; this action specifically damages the fungal cell wall. Caspofungin (CAS) is active, in vitro and in vivo, against most *Candida* species and *Aspergillus* species. We report on our experience with this drug as first-line therapy for proven or probable pulmonary IFI in immunocompromised patients with hematologic malignancies. Thirty-two consecutive patients (20 males and 12 females, with a median age of 52 yr) have been treated with CAS (27 acute leukemias, 1 chronic leukemia, 3 lymphomas and 1 multiple myeloma). Sixteen patients (50%) had a relapsed or resistant hematologic disease, while 12 patients were in complete remission and 4 were at onset of disease; 8/32 (25%) developed IFI after a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) procedure. Seven out of 32 patients (22%) had a proven pulmonary IFI (7/7 Aspergillosis) and 25 (78%) had a probable IFI with pulmonary localization as defined according to international consensus. Thirty-one patients (97%) had less than 1000 granulocytes/mL at onset of infection and at the start of CAS therapy. The CAS was given at the dose of 70 mg on day 1, followed by 50 mg/day. Median duration of CAS therapy was 20 d (range 8-64); all the 31 neutropenic patients received concomitant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). The overall response rate was 56% (18/32) with 12/18 complete responses and 6/18 partial responses; two patients (6%) had a stable disease. Twelve out of 32 (38%) did not respond and seven died of mycotic infection. Univariate analysis showed that granulocytes recovery (>500/mL vs. <500/mL) and status of hematologic disease (remission/onset vs. refractory/relapsed) were significantly associated to favourable outcome. No clinical adverse events (AE) were reported and only a grades I and II transient increase of serum alkaline phosphatase and/or transaminases occurred in 4/32 (12%) patients. After CAS therapy six non-responders and six cases with a partial or stable response were rescued with voriconazole. Two out of six patients (33%) in the former group and 6/6 (100%) in the latter obtained a complete resolution of IFI. Our



experience suggests an efficacy of CAS, in combination with G-CSF, as first-line treatment of proven or probable IFI with pulmonary localization. The drug was well tolerated and there were no significant hepatic AE even in patients receiving CAS with cyclosporine after a HSCT. A significant proportion of non-responders or partial responders to CAS can be rescued with a subsequent voriconazole-based therapy.

Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero RE, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):292-9.

BACKGROUND: Caspofungin (CAS) as salvage therapy for refractory invasive aspergillosis (IA) had a response rate of 45% among a heterogeneous group of patients. The use of CAS with other agents is appealing given its unique mechanism of action. Therefore, the authors retrospectively evaluated the efficacy and toxicity of CAS plus liposomal amphotericin B (LipoAMB) in patients with documented (definite or probable) or possible IA. **METHODS:** Patients were evaluable for outcome if they received CAS/LipoAMB for at least 7 days. Patients who received CAS and LipoAMB sequentially were excluded. All patients were evaluable for toxicity. Outcome was assessed weekly and at the end of therapy. Stable disease and progression were considered treatment failures. **RESULTS:** Forty-eight patients with documented (n=23) or possible (n=25) IA were identified between March 2001 and December 2001. The majority of the patients (65%) received CAS/LipoAMB as salvage therapy for progressive IA despite 7 or more days of previous LipoAMB monotherapy. The overall response rate was 42%. No significant toxic effects were seen. Factors associated with failure at the end of therapy were documented IA (P=0.03), significant steroid use before the study (P=0.02), and duration of combination therapy for less than 14 days (P=0.01). The response rate in patients with progressive documented IA was low (18%). **CONCLUSIONS:** The CAS/LipoAMB combination is a promising preemptive therapy for IA and was generally well tolerated. This combination might have limited benefit as salvage therapy for documented.



Référentiel national de bon usage du voriconazole IV

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : VORICONAZOLE IV	
	NOM COMMERCIAL : VFEND® IV	
 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PFIZER	
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : Prescription médicale

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles Temporaires de Traitement

- Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole
- Prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches)

V. Situation non acceptable

- Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

VFEND IV

Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration (Cf RCP) :

Dose de charge : 6 mg/kg toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures).

Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée du médicament (96 %), le relais par la forme orale doit se faire quand le tableau clinique le permettra.

Contre-indications (cf RCP) :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- L'administration concomitante de voriconazole est contre-indiquée avec :
 - les substrats du CYP3A4 (ex : méthadone), terféndine, astémizole, cisapride, pimozide ou quinidine, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes ;
 - la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital, car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole ;
 - l'efavirenz aux doses habituelles, car l'efavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole, tandis que voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'efavirenz ;
 - le ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour), car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose ;
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme ;
 - le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus ;
 - le millepertuis.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Hypersensibilité:

Il convient d'être prudent en cas d'administration de voriconazole chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés.

Système cardiovasculaire :

Quelques azolés, dont le voriconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de traitements concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- allongement du QT congénital ou acquis,
- cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque,
- bradycardie sinusale,
- présence d'arythmie symptomatique,
- traitement associé connu pour allonger l'intervalle QT.

Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole.

Surveillance de la fonction hépatique :

Chez les patients commençant un traitement par le voriconazole et les patients dont les tests de la fonction hépatique deviennent anormaux sous voriconazole, une surveillance systématique doit être mise en place afin d'éviter une aggravation des problèmes hépatiques.

Surveillance de la fonction rénale :

Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique :

Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par voriconazole. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Réactions cutanées :

A de rares occasions, des patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, tel que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par voriconazole. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et si les lésions progressent, le traitement par voriconazole doit être interrompu.

En outre, voriconazole a été associé à des réactions cutanées de photosensibilité en particulier durant les traitements au long cours. Les patients doivent être informés d'éviter toute exposition au soleil durant le traitement.

Traitement associé (cf RCP) :

Phénytoïne : une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Rifabutine : une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des événements indésirables liés à la rifabutine (uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Méthadone : une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après co-administration avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.

Ritonavir : l'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose faible (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique pour des doses plus élevées de ritonavir).

Efavirenz : Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'efavirenz , la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et celle d'efavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubrique concernant la contre- indication portant sur les doses habituelles de voriconazole et d'efavirenz).

Grossesse et allaitement :

Grossesse : le voriconazole ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement : l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par voriconazole.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

La candidose oesophagienne représente une complication fréquente des traitements cytotoxiques et l'infection opportuniste la plus fréquente des patients HIV. Ce type de candidose est associé à une morbidité sévère et peut être le point de départ d'une candidose invasive.

Le traitement de première intention est le fluconazole. Environ 5% des patients sont réfractaires au fluconazole.

Par accord professionnel, la stratégie globale de prise en charge d'une candidose oesophagienne est :

- en première intention : fluconazole
- en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole : voriconazole
- en dernière intention : caspofungine.

Effet du voriconazole en cas de candidose osophagienne

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Ally (2004)	Comparative Double-aveugle N = 391 voriconazole : n=200 fluconazole : n=191	Voriconazole: 200 mg, b.i.d. Fluconazole : 200 mg/j	2-6 sem	Esophagoscopie à J43. Evolution symptomatique.	Succès endoscopique (n=256) - voriconazole : 98.3% - fluconazole : 95.1% IC95 de la différence : -1.0 ; 7.5 Succès clinique (n=391) - voriconazole : 88% - fluconazole : 91.1 % IC95 de la différence : -9.2 ; 3.0 Voriconazole = fluconazole.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1- R. Ally, D. Schürmann, W. Kreisel, G. Carosi, K. Aguirrebengoa, B. Dupont, M. Hodges, P. Troke, A. J. Romero. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1447-1454

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon

Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris

Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier,
représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine,
pharmacien, représentante de la Juste prescription de
l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon

Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique,
Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

R. Ally, D. Schürmann, W. Kreisel, G. Carosi, K. Aguirrebengoa, B. Dupont, M. Hodges, P. Troke, A. J. Romero. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1447-1454.

The efficacy, safety, and tolerability of voriconazole and fluconazole were compared in 391 immunocompromised patients with mycology- and biopsy-proven esophageal candidiasis. Primary efficacy analysis (256 patients) of esophageal treatment as assessed by esophagoscopy revealed success rates of 98.3% with voriconazole and 95.1% with fluconazole. The 95% confidence interval for the difference in success rates ranged from -1.0% to 7.5%. The overall safety and tolerability of both antifungals were acceptable. Fewer patients discontinued voriconazole treatment because of insufficient clinical response (4 patients [2.0%] vs. 5 patients [2.6%]). More patients discontinued voriconazole than fluconazole treatment because of laboratory test abnormalities (7 patients [3.5%] vs. 2 patients [1.0%]) or treatment-related adverse events (5 patients [2.5%] vs. 1 patient [0.5%]). The most frequent adverse events (23%) with voriconazole were mild, transient visual disturbances. Voriconazole (200 mg, b.i.d.) was shown to be at least as effective as fluconazole in the treatment of biopsy-proven esophageal candidiasis in immunocompromised patients.

Situation temporairement acceptable

VFEND IV

Prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches).

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration (cf RCP) :

Dose de charge : 6 mg/kg toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures).

Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée du médicament (96 %), le relais par la forme orale doit se faire quand le tableau clinique le permettra.

Contre-indications (cf RCP) :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- L'administration concomitante de voriconazole est contre-indiquée avec :
 - les substrats du CYP3A4 (ex : méthadone), terféndine, astémizole, cisapride, pimozide ou quinidine, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes ;
 - la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital, car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole ;
 - l'efavirenz aux doses habituelles, car l'efavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole, tandis que voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'efavirenz ;
 - le ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour), car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose ;
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme ;
 - le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus ;
 - le millepertuis.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

Hypersensibilité:

Il convient d'être prudent en cas d'administration de voriconazole chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés.

Système cardiovasculaire :

Quelques azolés, dont le voriconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de traitements concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- allongement du QT congénital ou acquis,
- cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque,
- bradycardie sinusale,
- présence d'arythmie symptomatique,
- traitement associé connu pour allonger l'intervalle QT.

Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole.

Surveillance de la fonction hépatique :

Chez les patients commençant un traitement par le voriconazole et les patients dont les tests de la fonction hépatique deviennent anormaux sous voriconazole, une surveillance systématique doit être mise en place afin d'éviter une aggravation des problèmes hépatiques.

Surveillance de la fonction rénale :

Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique :

Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par voriconazole. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Réactions cutanées :

A de rares occasions, des patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, tel que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par voriconazole. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et si les lésions progressent, le traitement par voriconazole doit être interrompu.

En outre, voriconazole a été associé à des réactions cutanées de photosensibilité en particulier durant les traitements au long cours. Les patients doivent être informés d'éviter toute exposition au soleil durant le traitement.

Traitement associé (cf RCP) :

Phénytoïne : une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Rifabutine : une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des événements indésirables liés à la rifabutine (uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Méthadone : une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après co-administration avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.

Ritonavir : l'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose faible (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique pour des doses plus élevées de ritonavir).

Efavirenz : lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'efavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et celle d'efavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubrique concernant la contre-indication portant sur les doses habituelles de voriconazole et d'efavirenz).

Grossesse et allaitement :

Grossesse : le voriconazole ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement : l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par voriconazole.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 2 ans, dans l'attente des résultats de l'étude européenne évaluant l'effet du voriconazole dans cette situation.

2. ARGUMENTAIRE

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Le risque considérable de rechute de l'infection fongique invasive lors de nouveaux épisodes de neutropénie (30 à 50%) justifie la recommandation d'une prophylaxie secondaire systémique par une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté, pendant la période d'immunosuppression ».

La conférence de consensus ANAES du 21 mars 2000 « Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) », spécifie :

« Les patients ayant développé une aspergillose invasive sont à haut risque de rechute lors d'une nouvelle phase de neutropénie profonde ou lors d'un deuxième épisode d'immunodépression. Il est admis que de tels patients doivent recevoir une chimioprophylaxie secondaire associée ou non à une chirurgie d'exérèse. Une analyse rétrospective récente portant sur 48 patients a montré une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients ayant reçu une chimioprophylaxie secondaire, les modalités de celle-ci n'étant pas imposées a priori. Il est donc actuellement impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace. »

Ainsi, bien qu'il n'existe aucun essai prospectif évaluant l'intérêt des antifongiques en prophylaxie secondaire, leur prescription est recommandée par accord professionnel chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches).

On ne connaît pas la durée du traitement.

Un essai européen non comparatif évaluant l'effet du voriconazole dans cette situation est actuellement en cours. Il est mené sous l'égide de l'EBMT (European Bone Marrow Transplantation).

Effet du voriconazole en prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Cordonnier (2004)	Rétrospective N = 11 ATCD d'aspergillose : n=10 ATCD de candidose : n=1	Voriconazole : 400 mg/j IV ou oral	44- 245 jours.	Risque de rechutes.	Aucune rechute

ATCD : antécédent

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Aucune publication spécifique n'a été identifiée.

1 - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

2 - Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) : <http://www.infectiologie.com>

3 - Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2004 May;33(9):943-8

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice
Dr GAUZIT Rémy, Paris

Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besancon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris

Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers

Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastie JN, Chehata S, Castaigne S, Kuentz M, Bretagne S, Ribaud P. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004 May;33(9):943-8.

Although the efficacy and safety of voriconazole to treat invasive fungal infections have been demonstrated in prospective trials, its use for secondary prophylaxis to prevent reactivation of these infections remains unknown. Delaying the scheduled treatment of leukemia until complete resolution of fungal infection may have major implications for prognosis. We report 11 leukemic patients with previous aspergillus (n=10) and candida (n=1) infection who received voriconazole 400 mg/day intravenously or orally for between 44 and 245 days. Nine patients were scheduled for allogeneic stem cell transplant, and two for consolidation therapy for acute leukemia. None of the patients had a relapse of fungal infection, and scheduled treatment was delayed only once. Voriconazole was well tolerated, except in one patient who had abnormal liver tests secondary to hepatic graft-versus-host disease, and one who had visual disturbances. This small but homogeneous series indicates that voriconazole may be useful to prevent fungal relapse during at-risk periods in leukemic patients. Prospective trials are warranted to confirm these encouraging results.

VFEND IV

Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

ARGUMENTAIRE

La spécialité Ambisome® a l'indication suivante :

- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.

Dans cette situation, l'effet de l'amphotéricine B liposomale semble supérieur à celui du voriconazole.

Effet du voriconazole comme traitement empirique des infections fongiques

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Walsh (2002)	Comparative N = 837 voriconazole : n=415 L-AmB : n=422	Voriconazole IV: 6 mg/kg/ 12 h (2 doses) puis 3 mg/kg /12 h L-AmB IV : 3mg/kg	3 jours- 12 sem	Critère composite : succès = - absence d'infection fongique + survie à 7 jours après l'arrêt du traitement + absence d'arrêt prématuré de traitement + absence de fièvre pendant la période neutropénique + guérison de toute infection fongique existante.	Succès : - Voriconazole : 26% - L-AmB : 30.6% IC95 de la différence : -10.6 ;1.6%

L-AmB: Ambisome®

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1 - Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002;346 : 225-34

Groupe de travail

Dr ALBERTI Corinne, Paris
Pr WOLFF Michel, Paris
Dr ZUCK Pierre, Metz
Pr BARRÉ Jérôme, Créteil
Dr BEDOS Jean-Pierre, Le Chesnay
Dr BRU Jean-Pierre, Annecy
Pr BEYTOUT Jean, Clermont-Ferrand
Pr CARON François, Rouen
Pr CAVALLO Jean-Didier, Saint-Mandé
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Pr CHIDIAC Christian, Lyon
Pr CHOUTET Patrick, Tours
Dr COHEN Robert, Créteil
Pr DANIS Martin, Paris
Pr DEBORD Thierry, Saint-Mandé
Pr DECAZES DE GLUCKSBIERG Jean-Marie, Paris
Pr DUBREUIL Luc, Lille
Pr FLORET Daniel, Lyon
Dr FOURNIER Sandra, Paris
Dr GARRÉ Michel, Brest
Dr GARRAFFO Rodolphe, Nice

Dr GAUZIT Rémy, Paris
Pr GRIMPREL Emmanuel, Paris
Pr KANTELIP Jean-Pierre, Besançon
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr LE MOING Vincent, Montpellier
Pr LORTHOLARY Olivier, Paris
Dr MAZUÉ Guy, Mantry
Pr OLIVIER Catherine, Colombes
Dr PÉAN Yves, Paris
Dr PETITJEAN Olivier, Bobigny
Dr PETITPRETZ Patrick, Le Chesnay
Dr PIROTH Lionel, Dijon
Dr RIBAUD Patricia, Paris
Dr ROUVEIX Bernard, Paris
Pr SALMON Dominique, Paris
Dr SOLLET Jean-Pierre, Argenteuil
Pr SOUSSY Claude-James, Créteil
Pr STAHL Jean-Paul, Grenoble
Dr VARON Emmanuelle, Paris
Dr VERCKEN Jean-Baptiste, Paris
Dr VEYSSIER Pierre, Compiègne
Pr VITTECOQ Daniel, Villejuif
Dr VOIRIOT Pascal, Vandoeuvre-Les-Nancy

Groupe de lecture

Société de pathologie infectieuse de Langue Française
Dr ALFANDARI Serge, Tourcoing
Dr ATTAL Michel, Toulouse
Dr BARUCHEL André, Paris
Dr BEZIE Yvonnick, Paris
Dr CAILLOT Denis, Dijon
Pr CARLET Jean, Paris
Pr CHARBONNEAU Pierre, Caen
Dr DARGERIE Sylvie, Caen
Dr DATRY Annick, Paris
Pr DUPONT Hervé, Amiens
Dr ERBRECHT Raoul, Strasbourg
Dr GARO Bernard, Brest
Dr LECOMPTE Thanh, Vandoeuvre-Les-Nancy

Dr LECOMTE Frédéric, Lorient
Dr LEROY Olivier, Tourcoing
Dr LEVEQUE Dominique, Strasbourg
Pr LEVERGER, Guy, Paris
Dr MACHOUART Marie, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr MILPIED Noël, Bordeaux
Pr MIMOZ Olivier, Poitiers
Pr MONTRAVERS Philippe, Paris
Dr NIVOIX Yasmine, Strasbourg
Pr PIALOUX Gilles, Paris
Pr PIARROUX Renaud, Besançon
Pr REGNIER Bernard, Paris
Pr RENOLLEAU Sylvain, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

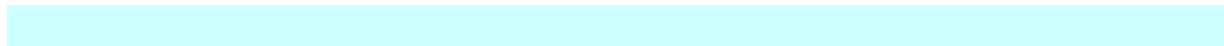
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346 : 225-34

BACKGROUND: Patients with neutropenia and persistent fever are often treated empirically with amphotericin B or liposomal amphotericin B to prevent invasive fungal infections. Antifungal triazoles offer a potentially safer and effective alternative. **METHODS:** In a randomized, international, multicenter trial, we compared voriconazole, a new second-generation triazole, with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy. **RESULTS:** A total of 837 patients (415 assigned to voriconazole and 422 to liposomal amphotericin B) were evaluated for success of treatment. The overall success rates were 26.0 percent with voriconazole and 30.6 percent with liposomal amphotericin B (95 percent confidence interval for the difference, -10.6 to 1.6 percentage points); these rates were independent of the administration of antifungal prophylaxis or the use of colony-stimulating factors. There were fewer documented breakthrough fungal infections in patients treated with voriconazole than in those treated with liposomal amphotericin B (8 [1.9 percent] vs. 21 [5.0 percent], $P=0.02$). The voriconazole group had fewer cases of severe infusion-related reactions ($P<0.01$) and of nephrotoxicity ($P<0.001$). The incidence of hepatotoxicity was similar in the two groups. Patients receiving voriconazole had more episodes of transient visual changes than those receiving liposomal amphotericin B (22 percent vs. 1 percent, $P<0.001$) and more hallucinations (4.3 percent vs. 0.5 percent, $P<0.001$). Parenteral voriconazole was changed to the oral formulation in 22 percent of the voriconazole group, with a reduction in the mean duration of hospitalization by one day in all patients ($P=0.17$) but by two days in patients at high risk ($P=0.03$). **CONCLUSIONS:** Voriconazole is a suitable alternative to amphotericin B preparations for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.



**Situations hors-AMM
pour lesquelles
l'insuffisance des données
ne permet pas d'évaluer
le rapport bénéfice/risque**

ANTIFONGIQUES

**Amphotéricine B complexe lipidique
Amphotéricine B liposomale
Caspofungine
Voriconazole**

Situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque

ANTIFONGIQUES

AMPHOTERICINE B COMPLEXE LIPIDIQUE

ABELCET®

- Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale
- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation
- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie

AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE

AMBISOME®

- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofongine ou le voriconazole
- Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale
- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation
- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie
- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
- Leishmaniose cutanée à localisations multiples
- Chimio prophylaxie primaire après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque documentée pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'amphotéricine B en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus).
- Doses supérieures à celles de l'AMM

CASPOFUNGINE

CANCIDAS®

- Endophtalmie à *Candida* supposé résistant au fluconazole
- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie
- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation
- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B

VORICONAZOLE IV

VFEND IV®

- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofongine ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B
- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie
- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation

AMPHOTERICINE B COMPLEXE LIPIDIQUE

- **Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale**

La prise en charge actuelle de l'aspergillose invasive a été définie lors de la conférence de consensus SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 et repose en première intention sur l'administration de voriconazole.

Il n'existe aucune étude évaluant l'effet d'Abelcet® en 1ère intention dans l'aspergillose invasive.

- **Prophylaxie des infections fongiques en réanimation**

Aucune étude clinique n'étaye l'utilisation d'Abelcet® dans cette situation.

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF:du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie des infections fongiques en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. »

- **Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité**

Il n'existe aucune donnée en faveur de l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

Il est à noter que les stratégies thérapeutiques concernant des associations médicamenteuses dans une indication reconnue par l'AMM ne relève pas du domaine d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT).

- **Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie**

Le bénéfice de la prescription de la caspofungine, du voriconazole ou des formes lipidiques de l'amphotéricine B en prophylaxie primaire des infections fongiques en hématologie n'a pas été montré à ce jour.

Dans la littérature, on ne trouve que deux études rétrospectives évaluant l'effet de l'Ambisome® et de l'Abelcet® en prévention des infections fongiques chez des patients à risque.

Les caractéristiques des patients pouvant réellement bénéficier de cette prophylaxie ne sont pas identifiées.

Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

Effet des formulations lipidiques de l'amphotéricine en prévention des infections fongiques chez des patients à risque

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Fortun (2003)	Comparaison historique N = 280	ABCD ou ABLC : dose cumulée de 1-1.5 g	8 ans	Survenue d'une IFI	- IFI : avant 1998 : 17% (22/131) après 1998 : 6% (9/149) (p<0.001)

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					- Aspergillose : avant 1998 10% (13/131) après 1998 : 4% (6/149) (p=0.08)
Mattiuzzi (2004)	Comparaison historique N = 201	ABLC : 2.5 mg/kg IV 3x/sem ABCD : 3 mg/kg 3x/sem	4 sem	Survenue d'une IFI	Survenue d'une IFI : ABLC : 5% ABCD : 4%

IFI : Infection Fongique Invasive ABCD : Ambisome® ABLC : Abelcet®

Résumés-abstracts

Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Nov;52(5):813-9.

BACKGROUND: Invasive fungal infections (IFI) are associated with high mortality in liver transplant recipients. Prevention remains an elusive goal, especially for IFI caused by moulds. **PATIENTS AND METHODS:** From January 1998, patients who fulfilled four or more variables identified as risk factors for IFI received a cumulative dose of 1-1.5 g of lipid formulations of amphotericin B (L-AmpB; AmBisome or Abelcet). The development of IFI in these patients was compared with historical patients. **RESULTS:** Two hundred and eighty liver transplant recipients were analysed over a period of 8 years. In the historical group, IFI were observed in 22 of 131 patients (17%) and invasive aspergillosis in 13 of them (10%). After January 1998, IFI were observed in nine of 149 (6%) (P < 0.01) and invasive aspergillosis in six patients (4%) (P = 0.08). In patients with four or more risk factors (high risk) for IFI, the administration of L-AmpB reduced the risk from 36% to 14% (P = 0.07), and the risk of aspergillosis from 23% to 5% (P = 0.08). Notably, prophylaxis reduced the risk of aspergillosis from 32% to 0% in dialysed patients (P = 0.03). Variables independently associated with IFI in high-risk patients were dialysis [odds ratio (OR) 3.9; 95% confidence interval (CI) 1-16.7] and surgical reintervention (OR 5.4; 95% CI 1.2-24.6), while L-AmpB was a protective factor in this multivariate analysis (OR 0.1; 95% CI 0.02-0.8). The analysis in these high-risk patients was not able to demonstrate an association between the administration of L-AmpB and higher survival. **CONCLUSIONS:** Selected risk factors are good predictors of IFI in liver transplant recipients. The administration of L-AmpB in high-risk patients is independently associated with a reduction of IFI.

Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, Lim J, Kontoyiannis D. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):581-9

BACKGROUND: The optimal antifungal prophylactic regimen for patients with acute myelogenous leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) undergoing induction chemotherapy has yet to be identified. A prospective historical control study evaluated the efficacy and safety of amphotericin B lipid complex (ABLC) in this patient population. **METHODS:** Newly diagnosed patients with AML or high-risk MDS who were undergoing induction chemotherapy received prophylactic ABLC 2.5 mg/kg intravenously 3 times weekly. This treatment group was compared with a historical control group that had similar baseline characteristics and received prophylactic liposomal amphotericin B (L-AmB) 3 mg/kg 3 times weekly. The primary endpoint was the incidence of documented or suspected fungal infections during and up to 4 weeks after cessation of prophylaxis. Reported adverse events were used to assess tolerability. **RESULTS:** The overall efficacy of antifungal prophylaxis was similar in patients who received ABLC and patients who received L-AmB (P=0.95). Among 131 ABLC-treated patients and 70 L-AmB-treated patients who were assessed for efficacy and safety, 49% of patients in each group completed therapy without developing a documented or suspected fungal infection. Documented fungal infections occurred in 5% of ABLC-treated patients and in 4% of L-AmB-treated patients. Alternative antifungal strategies were required because of persistent fever or pneumonia of unknown pathogen in 28% and 32% of ABLC-treated and L-AmB-treated patients, respectively. Grade 3 and 4 adverse events, therapy discontinuations due to adverse events, and survival rates also were similar between treatment groups. **CONCLUSIONS:** ABLC and L-AmB appeared to have similar efficacy and were tolerated well as antifungal prophylaxis in patients with AML and high-risk MDS who were undergoing induction chemotherapy.

- **Patients de pédiatrie**

La prescription d'Ambisome® chez les enfants est spécifiée dans le libellé d'AMM contrairement au libellé d'Abelcet®.

Indication d'Ambisome® chez l'enfant : « Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez l'adulte et l'enfant et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH ...»

Abelcet® serait moins bien toléré qu'Ambisome®, notamment au niveau rénal.

Effet de l'amphotéricine B complexe lipidique au cours des infections fongiques chez l'enfant

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Walsh (1999)	Ouverte 111 épisodes ont été évalués en termes de tolérance 54 ont été évalués en termes d'efficacité Mycose réfractaire		6 sem	Signes cliniques Biologie	Amélioration clinique : 70% réponse complète : 66% (12/18) réponse partielle : 33% (6/18) Créatinémie : avant ttt : 1.23 +/- 0.11 mg/dl après ttt : 1.32 +/- 0.12 mg/dl ↑ Bilirubine (p=0.054): avant ttt : 3.66 +/- 0.73 mg/dl après ttt : 5.31 +/- 1.09 mg/dl
Herbrecht (2001)	Rétrospective N=46 Enft en échec ou en cas de néphrotoxicité	Dose moy : 4.11 mg/kg Durée moy : 38.7 j			Répondeurs : - Global: 83% - Aspergillose : 78% (18/23) - Candidose : 89% (17/19)
Wiley (2005)	Rétrospective N=548 Etude CLEAR			Signes cliniques	Amélioration clinique : 54.9% (réponse complète ou partielle) Bonne tolérance

Résumés-abstracts

Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, Hiemenz J, Chanock SJ. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Aug;18(8):702-8

BACKGROUND: Lipid formulations of amphotericin B have been recently introduced for treatment of invasive fungal infections. However, little is known about their role in pediatric populations. **METHODS:** We studied the safety and antifungal efficacy of amphotericin B lipid complex (ABLC, Abelcet) in 111 treatment episodes in pediatric patients through an open label, emergency use multicenter study. Patients with invasive fungal infections were enrolled if they had mycoses refractory to conventional antifungal therapy, if they were intolerant of previous systemic antifungal agents or concomitant nephrotoxic drugs or if they had preexisting renal disease. **RESULTS:** All 111 treatment episodes were evaluable for safety and 54 were evaluable for efficacy. The mean serum creatinine for the study population did not significantly change between baseline (1.23 +/- 0.11 mg/dl) and cessation of ABLC therapy (1.32 +/- 0.12 mg/dl) during 6 weeks. There were no significant differences observed between initial and end-of-therapy levels of serum potassium, magnesium, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and hemoglobin. However, there was an increase in mean total bilirubin (3.66 +/- 0.73 to 5.31 +/- 1.09 mg/dl) at the end of therapy (P = 0.054). Among 54 cases fulfilling criteria for evaluation of antifungal efficacy, a complete or partial therapeutic response was obtained in 38 patients (70%) after ABLC therapy. Complete or partial therapeutic response was documented in 56% of cases with aspergillosis (n = 25) and in 81% (n = 27) with candidiasis. Among premature infants (n = 8) and allogeneic marrow recipients (n = 14), response rates were 88 and 57%, respectively. Response was similar in those patients enrolled because of intolerance to previous antifungal therapy or because of progressive infection. **CONCLUSIONS:** These data support the use of ABLC for treatment of invasive fungal infections in pediatric patients who are intolerant of or refractory to conventional antifungal therapy.

Herbrecht R, Auvrignon A, Andres E, Guillemain R, Suc A, Eyer D, Paillet C, Letscher-Bru V, Leverger G, Schaison G. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Feb;20(2):77-82.

The safety and efficacy of amphotericin B lipid complex (ABLC) were evaluated in a retrospective study of 46 paediatric patients with invasive infections. The study included a large proportion of patients who were refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. The mean age of the children was 9.7 +/- 4.8 years. Primary underlying conditions included mainly haematopoietic stem cell transplantation, leukaemia and lung transplantation. The mean daily dose given was 4.11 mg/kg for a mean duration of 38.7 days. At the end of therapy, 38 of 46 (83%) patients responded successfully to treatment with ABLC, including 18 of 23 (78%) with aspergillosis and 17 of 19 (89%) with candidiasis. ABLC was well tolerated, with a low incidence of adverse events. The mean creatinine value was 74.5 micromol/l at baseline and 78.2 micromol/l at the end of therapy. These results support the use of ABLC in the treatment of invasive fungal infections in children, including patients who have previously failed, or are intolerant of, traditional antifungal regimens.

Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Feb;24(2):167-74

BACKGROUND: The safety and efficacy of amphotericin B lipid complex injection (ABELCET; Enzon Pharmaceuticals, Piscataway, NJ) was assessed in 548 children and adolescents 0-20 years of age who were enrolled in the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR) registry. To our knowledge, this is the largest series of pediatric patients treated for invasive mycoses with a single agent. All patients had cancer or had received a bone marrow, cord blood or solid organ transplant and were treated with amphotericin B lipid complex for documented or suspected fungal infection. **METHODS:** The CLEAR database was queried for all patients 0-20 years of age from 1996 to 2000. Data gathered included demographic variables, underlying disease type, reasons for the use of amphotericin B lipid complex injection, dosing information, clinical response and renal effects. **RESULTS:** Most patients were either intolerant of or refractory to conventional antifungal therapy, and almost one-half were neutropenic at treatment onset. Of the 548 patients, 300 (54.7%) were transplant recipients and 393 (71.7%) had received one or more concomitant nephrotoxins. *Candida* and *Aspergillus* were the most commonly isolated species in patients with proven or probable infections. Response data were evaluable for 255 of the 285 patients with documented single or multiple pathogens. A complete (cured) or partial (improved) response was achieved in 54.9% of patients, with an additional 16.9% of patients having a stable outcome. Among patients with proven *Aspergillus* infection, the response rates (cured + improved) were 40.5 and 37.5% in transplant and nontransplant patients, respectively. When stable responses were added, the response rates were 48.6 and 71.9%, respectively. There were few clinically significant deleterious effects on renal function. There was no significant difference between the rates of new hemodialysis versus baseline hemodialysis. Elevations in serum creatinine of >1.5 x baseline and >2.5 x baseline values were seen in 24.8 and 8.8% of all patients, respectively. **CONCLUSIONS:** The safety and efficacy data from this large pediatric population support the use of amphotericin B lipid complex injection for treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children and adolescents, including the high risk subgroup of transplant recipients. The overall response rate and safety profile in pediatric patients who were largely intolerant of or refractory to conventional antifungal therapy were consistent with earlier reported findings of smaller trials.

- **Cryptococcoses chez le patient immunodéprimé**

Il n'y a pas assez de données pour étayer l'utilisation d'Abelcet® dans les cryptococcoses chez le patient immunodéprimé.

Il est à noter que l'indication thérapeutique d'Ambisome® est : « Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez l'adulte et l'enfant et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH ... »

Effet de l'amphotéricine B complexe lipidique dans les cryptococcoses

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Sharkey (1996)	Ouverte N = 55 (HIV)	ABLC : Grpe 1 : n=8 Sem 1-2 : 1.2 mg/kg/j Sem 3-4 : 2.5 mg/kg/sem	6 sem	Guérison clinique et mycologique : Grpe 1 : 25% Grpe 2 : 22% Grpe 3 : 38% AmB : 41%

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
		Grpe 2 : n= 9 Sem 1-2 : 2.5 mg/kg/j Sem 3-4 : 5 mg/kg/sem Grpe 3 : n=21 Sem 1-2 : 5 mg/kg/j Sem 3-4 :5 mg/kg/sem AmB n=17 Sem 1-2 : 0.7 mg/kg/j Sem 3- 4 : 1.2 mg/kg/sem		
Baddour (2005)	Ouverte N = 101	Dose moyenne d'ABLC : 4.4 mg/kg/j [0.2-10.0 mg/kg/j]	Durée moyenne du ttt : 16 j [1-132 j]	Réponse clinique (totale ou partielle) : - global : 66% (67/101) - chez les patients HIV : 58% (30/52) - chez les patients avec atteinte rénale . ayant déjà reçu un ttt antifongique : 76% (25/33) . n'ayant pas reçu de ttt antifongique : 73% (8/11)

ABLC : Abelcet

AmB : amphotéricine B

Résumés-abstracts

Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1996 Feb;22(2):315-21.

The study objective was to obtain preliminary information regarding the safety and efficacy of amphotericin B (AmB) lipid complex (ABLC) in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Of 55 patients randomly assigned to 6 weeks of therapy with ABLC (1.2-5.0 mg/[kg.d], with ascending doses for three sequential cohorts) or AmB (0.7-1.2 mg/[kg.d]), 46 received > or = 12 doses. Transfusion requirements, mean decreases in hemoglobin level, and mean increases in creatinine level were significantly greater with AmB than with ABLC. The total number of adverse events, infusion-related events, and occurrences of hypomagnesemia and hypokalemia associated with each form of therapy were similar. Among 21 recipients of ABLC at a dosage of 5 mg/kg (daily for 2 weeks and then thrice weekly for 4 weeks), symptoms and signs resolved for 18 (86%). Of those receiving > or = 12 doses of ABLC, cultures converted to negative for 8 (42%), were undeterminable for 3 (16%), and remained positive for 8 (42%) despite resolution of symptoms. Although preliminary, these data suggest ABLC has significant activity in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis. Because this formulation has less hematologic and renal toxicity than does AmB, further evaluation of ABLC is warranted.

Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. Clin Infect Dis. 2005 May 1;40 Suppl 6:S409-13

The efficacy and renal safety of amphotericin B lipid complex (ABLC) injection were assessed in 106 patients with cryptococcal infection. Eighty-three patients (78%) had a central nervous system (CNS) infection. Of these patients, 20 initiated azole therapy concomitantly with ABLC therapy, and 7 had received prior azole therapy, which continued during administration of ABLC. Clinical response (cured or improved) was achieved in 67 (66%) of 101 patients whose results could be evaluated. Response rates were 65% (51/78) for patients with a CNS infection and 70% (16/23) for patients without a CNS infection. The response rate for patients with HIV infection was 58% (30/52). Response rates were 56% (19/34) for patients who were refractory to prior antifungal therapy, 65% (11/17) for patients who were intolerant of prior antifungal therapy, 60% (3/5) for patients with underlying renal disease who received prior antifungal therapy, 76% (25/33) for patients with underlying renal disease who did not receive prior antifungal therapy, and 73% (8/11) for patients with no renal disease who did not receive prior antifungal therapy. A mean serum creatinine level decrease of 0.02 mg/dL occurred. ABLC was an effective treatment for cryptococcal infection in immunocompromised patients.

AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE

- **Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofongine ou le voriconazole**

Aucune publication n'étaye l'intérêt de l'utilisation d'Ambisome® dans cette situation.

S'agissant d'une association d'antifongiques, il est considéré que cette situation ne relève pas d'un PTT.

Il est noté que la diffusion cérébrale de l'Ambisome® est meilleure que celle d'Abelcet®.

- **Aspergillose invasive en 1ère intention, sans insuffisance rénale**

La prise en charge actuelle de l'aspergillose invasive a été définie lors de la conférence de consensus SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 et repose en première intention sur l'administration de voriconazole.

Il n'existe aucune étude comparant l'efficacité d'Ambisome® à celle du traitement de référence (le voriconazole) dans cette infection sévère.

Il est rappelé que le 25 avril 2008, l'AMM d'Ambisome® a été élargie au « traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole ».

- **Prophylaxie des infections fongiques en réanimation**

Aucune étude clinique n'étaye l'intérêt de l'utilisation d'Ambisome® dans cette situation.

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie des infections fongiques en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. »

- **Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie**

Le bénéfice de la prescription de la caspofongine, du voriconazole ou des formes lipidiques de l'amphotéricine B en prophylaxie primaire des infections fongiques en hématologie n'a pas été montré à ce jour.

Les caractéristiques des patients pouvant réellement bénéficier de cette prophylaxie ne sont pas identifiées.

Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

Dans la littérature, on ne trouve que deux études rétrospectives évaluant l'effet de l'Ambisome® et de l'Abelcet® en prévention des infections fongiques chez des patients à risque.

Effet des formulations lipidiques de l'amphotéricine en prévention des infections fongiques chez des patients à risque

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Fortun (2003)	Comparaison historique N = 280	ABCD ou ABLC : dose cumulée de 1-1.5 g	8 ans	Survenue d'une infection fongique invasive (IFI)	- IFI avant 1998 : 17% (22/131) après 1998 : 6% (9/149) (p<0.001) - Aspergillose avant 1998 10% (13/131) après 1998 : 4% (6/149) (p=0.08)
Mattiuzzi (2004)	Comparaison historique N = 201	ABLC : 2.5 mg/kg IV 3x/sem ABCD : 3 mg/kg 3x/sem	4 sem	Survenue d'une IFI	Survenue d'une IFI : ABLC : 5% ABCD : 4%

IFI : Infection Fongique Invasive ABCD : Ambisome® ABLC : Abelcet®

Résumés-abstracts

Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Nov;52(5):813-9.

BACKGROUND: Invasive fungal infections (IFI) are associated with high mortality in liver transplant recipients. Prevention remains an elusive goal, especially for IFI caused by moulds. **PATIENTS AND METHODS:** From January 1998, patients who fulfilled four or more variables identified as risk factors for IFI received a cumulative dose of 1-1.5 g of lipid formulations of amphotericin B (L-AmpB; AmBisome or Abelcet). The development of IFI in these patients was compared with historical patients. **RESULTS:** Two hundred and eighty liver transplant recipients were analysed over a period of 8 years. In the historical group, IFI were observed in 22 of 131 patients (17%) and invasive aspergillosis in 13 of them (10%). After January 1998, IFI were observed in nine of 149 (6%) (P < 0.01) and invasive aspergillosis in six patients (4%) (P = 0.08). In patients with four or more risk factors (high risk) for IFI, the administration of L-AmpB reduced the risk from 36% to 14% (P = 0.07), and the risk of aspergillosis from 23% to 5% (P = 0.08). Notably, prophylaxis reduced the risk of aspergillosis from 32% to 0% in dialysed patients (P = 0.03). Variables independently associated with IFI in high-risk patients were dialysis [odds ratio (OR) 3.9; 95% confidence interval (CI) 1-16.7] and surgical reintervention (OR 5.4; 95% CI 1.2-24.6), while L-AmpB was a protective factor in this multivariate analysis (OR 0.1; 95% CI 0.02-0.8). The analysis in these high-risk patients was not able to demonstrate an association between the administration of L-AmpB and higher survival. **CONCLUSIONS:** Selected risk factors are good predictors of IFI in liver transplant recipients. The administration of L-AmpB in high-risk patients is independently associated with a reduction of IFI.

Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, Lim J, Kontoyiannis D. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):581-9

BACKGROUND: The optimal antifungal prophylactic regimen for patients with acute myelogenous leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) undergoing induction chemotherapy has yet to be identified. A prospective historical control study evaluated the efficacy and safety of amphotericin B lipid complex (ABLC) in this patient population. **METHODS:** Newly diagnosed patients with AML or high-risk MDS who were undergoing induction chemotherapy received prophylactic ABLC 2.5 mg/kg intravenously 3 times weekly. This treatment group was compared with a historical control group that had similar baseline characteristics and received prophylactic liposomal amphotericin B (L-AmB) 3 mg/kg 3 times weekly. The primary endpoint was the incidence of documented or suspected fungal infections during and up to 4 weeks after cessation of prophylaxis. Reported adverse events were used to assess tolerability. **RESULTS:** The overall efficacy of antifungal prophylaxis was similar in patients who received ABLC and patients who received L-AmB (P=0.95). Among 131 ABLC-treated patients and 70 L-AmB-treated patients who were assessed for efficacy and safety, 49% of patients in each group completed therapy without developing a documented or suspected fungal infection. Documented fungal infections occurred in 5% of ABLC-treated patients and in 4% of L-AmB-treated patients. Alternative antifungal strategies were required because of persistent fever or pneumonia of unknown pathogen in 28% and 32% of ABLC-treated and L-AmB-treated patients, respectively. Grade 3 and 4 adverse events, therapy discontinuations due to adverse events, and survival rates also were similar between treatment groups. **CONCLUSIONS:** ABLC and L-AmB appeared to have similar efficacy and were tolerated well as antifungal prophylaxis in patients with AML and high-risk MDS who were undergoing induction chemotherapy.

- **Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité**

Il n'existe aucune donnée montrant l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

Il est à noter que les stratégies thérapeutiques concernant des associations dans une indication reconnue par l'AMM ne relève pas du domaine d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT).

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Kontoyiannis (2003)	Rétrospective N = 48	Caspofongine : 70 mg à J1 puis 50 mg + L-AmB : 5 mg/kg/j Durée médiane du ttt par L-AmB avt mise en place de l'association : 9 j [7-35] Durée médiane du ttt : 20 j	9 mois	Réponse complète : 42% Bonne tolérance
Caillot (2007)	Ouverte Comparative N = 30	<u>Groupe 1</u> : - Caspofongine 70 mg à J1 puis 50 mg + L-AmB : 3 mg/kg/j <u>Groupe 2</u> : L-AmB : 10 mg/kg/j Durée moyenne du ttt : 18 j	12 sem	Réponse complète : Groupe 1 = groupe 2 = 0 Réponse partielle : Groupe 1 : 10/15 (67%) Groupe 2 : 4/15 (27%) (p=0,028)

L-AmB : amphotéricine B liposomale

Réponse complète = disparition ou amélioration importante des symptômes et des signes, y compris radiologiques.

Réponse partielle = amélioration \geq 50%

Résumés-abstracts

Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):292-9

BACKGROUND: Caspofungin (CAS) as salvage therapy for refractory invasive aspergillosis (IA) had a response rate of 45% among a heterogeneous group of patients. The use of CAS with other agents is appealing given its unique mechanism of action. Therefore, the authors retrospectively evaluated the efficacy and toxicity of CAS plus liposomal amphotericin B (LipoAMB) in patients with documented (definite or probable) or possible IA.

METHODS: Patients were evaluable for outcome if they received CAS/LipoAMB for at least 7 days. Patients who received CAS and LipoAMB sequentially were excluded. All patients were evaluable for toxicity. Outcome was assessed weekly and at the end of therapy. Stable disease and progression were considered treatment failures.

RESULTS: Forty-eight patients with documented (n=23) or possible (n=25) IA were identified between March 2001 and December 2001. The majority of the patients (65%) received CAS/LipoAMB as salvage therapy for progressive IA despite 7 or more days of previous LipoAMB monotherapy. The overall response rate was 42%. No significant toxic effects were seen. Factors associated with failure at the end of therapy were documented IA (P=0.03), significant steroid use before the study (P=0.02), and duration of combination therapy for less than 14 days (P=0.01). The response rate in patients with progressive documented IA was low (18%). **CONCLUSIONS:** The CAS/LipoAMB combination is a promising preemptive therapy for IA and was generally well tolerated. This combination might have limited benefit as salvage therapy for documented IA

Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L.

Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *CANCER*. 2007 DEC 15;110(12):2740-6.

BACKGROUND: Invasive aspergillosis (IA) has a poor prognosis in immunocompromised patients. Combinations of drugs that act on different targets are expected to improve the clinical efficacy of separate compounds.

METHODS: Patients with proven or probable IA were randomized in a prospective, open pilot study to receive either a combination of liposomal amphotericin B (AmB) at the standard dose (3 mg/kg daily) and caspofungin at the standard dose or monotherapy with a high-dose AmB regimen (10 mg/kg daily). **RESULTS:** Thirty patients (21 men and 9 women) with hematologic malignancies were analyzed, and there were 15 patients in each arm. The median duration of treatment was 18 days for the combination group and 17 days for the high-dose monotherapy group. At the end of treatment, there were significantly more favorable overall responses (partial or complete responses; $P = .028$) in the combination group (10 of 15 patients; 67%) compared with the high-dose monotherapy group (4 of 15 patients; 27%). Survival rates at 12 weeks after inclusion were 100% and 80%, respectively. Infusion-related reactions occurred in 3 patients in the high-dose monotherapy group. A 2-fold increase in serum creatinine occurred in 4 of 17 patients (23%) who received high-dose monotherapy and 1 of 15 patient (7%) who received combination therapy; hypokalemia <3 mmol/L occurred in 3 patients and 2 patients, respectively. **CONCLUSIONS:** The combination of liposomal AmB and caspofungin was promising as therapy for IA compared with monotherapy. A trial that includes more patients will be required next to confirm the results of this pilot study.

- **Leishmaniose cutanée à localisations multiples**

Il existe une insuffisance de données dans cette situation.

Effet de l'Ambisome® dans la leishmaniose cutanée

Auteur	Type d'étude	Posologie	Résultats
Musa (2005)	Ouverte N = 12 Post-kala-azar	ABCD : 2.5 mg/kg/j pdt 20 j	Disparition totale de l'atteinte cutanée : 10/12 (83%)
Solomon (2007)	N = 7 dont 5 en échec de SSG (sodium stilboglucolate)	ABCD : 3 mg/kg/j pdt 5 j puis à J10	Suivi à 12 mois. Disparition totale de l'atteinte cutanée : 100%

ABCD : amphotéricine B liposomale

Résumés-abstracts

Musa AM, Khalil EA, Mahgoub FA, Hamad S, Elkadaru AM, El Hassan AM. Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of persistent post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Ann Trop Med Parasitol.* 2005 Sep;99(6):563-9.

A dermatosis commonly known as post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) may develop following the treatment of human visceral leishmaniasis (VL). In about 15% of PKDL cases the disfiguring lesions persist, sometimes for many years. Such persistent lesions currently require daily injections of sodium stibogluconate (SSG) for 2-4 months and even then treatment may not be successful. Alternative, quicker and cheaper treatment options that cause less toxicity are being explored. Immuno-chemotherapeutic regimens (based on leishmaniasis candidate vaccines/BCG with SSG) are still experimental but treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome) has already been found effective, albeit in a small number of patients. AmBisome is considered less nephrotoxic than non-liposomal amphotericin B because it specifically targets the macrophages in which the *Leishmania* parasites develop. The aim of the present study was to evaluate further the usefulness of AmBisome in the treatment of persistent PKDL, in Sudan. The 12 subjects, all of whom gave their informed consent, had each had PKDL lesions for >6 months and shown no improvement after repeated injections of SSG. During the study period, they were hospitalized and regularly screened, haematologically and biochemically, for adverse effects. The AmBisome, given intravenously at 2.5 mg/kg.day for 20 days, completely cleared the skin rash of 10 (83%) of the patients and caused no detectable adverse effects. In the 10 patients who responded well to the treatment, the papular lesions regressed and became flat while the hypopigmented lesions darkened (continuing to do so even after the last AmBisome injections). Treatment outcome appeared to be unaffected by the age or gender of the patient ($P = 0.7$ for each) but the time taken for the PKDL lesions to heal was correlated with the age of the lesions ($P = 0.009$). The macular lesions healed more slowly than the papular ($P = 0.02$). In conclusion, AmBisome appears suitable for the treatment of persistent PKDL lesions in Sudan. Once certain favourable clinical signs (the regression and/or darkening of the PKDL lesions) have been noted, the lesions will probably continue to clear without the need for more injections.

Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2005 Jul;153(1):203-5.

Existing systemic treatments for New World cutaneous leishmaniasis (CL) caused by *Leishmania (vianna) braziliensis* are unsatisfactory. Liposomal amphotericin B has been used extensively for the treatment of visceral leishmaniasis, but in few cases of CL, and an appropriate regimen for CL has not been described. We successfully treated a patient with multiple *L. braziliensis* CL lesions acquired in Belize. Liposomal amphotericin B (AmBisome) was given to our patient as an inpatient for seven daily doses of 3 mg kg⁻¹ day⁻¹ and then as an outpatient at 3 mg kg⁻¹ twice weekly for a further three weeks, a total of 40 mg kg⁻¹. Liposomal amphotericin offers a well-tolerated alternative to pentavalent antimony or amphotericin B deoxycholate for the systemic treatment of New World CL.

Paradisi A, Capizzi R, Zampetti A, Proietti I, De Simone C, Feliciani C, Amerio PL. Atypical multifocal cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient treated by liposomal amphotericin B. *J Infect.* 2005 Dec;51(5):e261-4. Epub 2005 Jun 2.

Multifocal cutaneous leishmaniasis (MCL) is an extremely rare disease in South Europe, and it mainly affects immunosuppressed patients. We report a case of MCL in an immunocompetent patient affected by type II diabetes mellitus that clinically presented with three large ulcers on the legs with a non-linear distribution and several months later with an erythematous-crusty lesion on the left cheek. Diagnosis of leishmaniasis due to *Leishmania infantum* was formulated by PCR analysis. Given the diffuse and wide lesions, the unresponsiveness to previous local and systemic treatments, a parenteral i.v. therapy with liposomal amphotericin B at a dosage of 3mg/kg/day for 5 days was started and then repeated on the 14th and 21st days, leading to a clear improvement in the clinical picture. The different clinical expression and the evolution of leishmaniasis depend on both the parasite subtype and the host's immunity status. *L. infantum* manifests with an atypical clinical feature more frequently than other species. The differential diagnosis for multiple ulcers must include several skin diseases, such as cutaneous TBC, bacterial ulcers, traumatic ulcers, deep mycoses, and sarcoidosis. However, an MCL should always be considered in subjects coming from endemic areas. In our case, the multifocality, the size of the lesions and the unresponsiveness to other treatment indicate a short course treatment with liposomal B amphotericin that proved to be a suitable alternative to traditional drugs used in MCL.

Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E.: Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Apr;56(4):612-6. Epub 2007 Feb 5.

BACKGROUND: New World cutaneous leishmaniasis among Israeli travelers is mostly acquired in the Amazon Basin of Bolivia where *Leishmania viannia (V.) braziliensis* is endemic. Treatment with systemic pentavalent antimonial compounds is effective in achieving clinical cure in only 75% of cases. In this study, we assessed liposomal amphotericin B (AmBisome) as an alternative treatment for cutaneous *L (V.) braziliensis* infection. **METHODS:** A prospective evaluation was performed for cutaneous leishmaniasis due to *L (V.) braziliensis*, proven by polymerase chain reaction. A 3-mg/kg AmBisome dose was given for 5 consecutive days, and a sixth dose on day 10, all in an outpatient setting. This therapy was compared with a series of historical patients who were treated with sodium stibogluconate (SSG). **RESULTS:** Seven consecutive patients, 5 males and 2 females, received AmBisome treatment. All were returned travelers infected in Bolivia; their mean age was 23.1 years; 5 had failed to respond to a full course of SSG; two had a primary lesion; none had mucosal lesions. All achieved complete clinical cure within less than 1 month. Mean follow-up of 12 months revealed no relapses. Side effects were mild, and none had to terminate treatment prematurely. Comparison of AmBisome to SSG treatment shows that the former is safer, with fewer recurrence rates. Additionally, the expense of the total care with AmBisome is less than with SSG: 45% less if SSG was given in an inpatient setting; 15% less when SSG was given in an outpatient setting. **LIMITATIONS:** This was a nonrandomized study, with relatively few patients. **CONCLUSION:** AmBisome treatment for *L (V.) braziliensis* appears to be effective, better tolerated, and to have more cost benefit in countries where hospital-care costs are significant.

Rihl M, Stoll M, Ulbricht K, Bange FC, Schmidt RE. Successful treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) in a HIV infected patient with multiple relapsing leishmaniasis from Western Europe. *Infect.* 2006 Jul;53(1):e25-7. Epub 2005 Nov 7.

We present a 42-year-old man who was admitted with worsening of his general condition and facial skin lesions. He had previously been diagnosed with HIV infection and visceral leishmaniasis (VL). Diagnostic work-up revealed a new relapse of VL paralleled by the diagnosis of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). The patient was treated with IV liposomal amphotericin B as well as sodium stibogluconate followed by oral hexadecylphosphocholine (miltefosine) over a period of 9 months. PKDL lesions began to disappear after 8 months of treatment. In addition, severe and relapsing VL so far remains in remission. This case demonstrates successful treatment of PKDL and relapsing VL in a Western European patient with HIV infection.

PURPOSE OF REVIEW: Treatment of leishmaniasis is far from satisfactory: all antileishmanial drugs are toxic and most have to be used parenterally for prolonged periods, especially for visceral leishmaniasis. In recent years, there has been a steady erosion in the efficacy of pentavalent antimony to cure visceral leishmaniasis in Bihar, India. In addition, several new antileishmanial formulations have become available. **RECENT FINDINGS:** Through the publication of three studies from Africa, generic sodium stibogluconate, which is a fraction of the price of the branded drug Pentostam, has proven to be equivalent to Pentostam both in terms of safety and efficacy. The first oral drug, miltefosine, has been approved for treating visceral leishmaniasis in India, and preliminary reports of its efficacy against cutaneous leishmaniasis have been published. Interesting studies on successful low/single dose treatment of Indian visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B have been published. Several trials using different approaches towards treating cutaneous leishmaniasis are also reviewed. The results of clinical trials of two oral compounds are reported - fluconazole in treating cutaneous leishmaniasis was found to be safe and effective, whereas sitamaquine (WR6026) for visceral leishmaniasis was found to be toxic with poor efficacy. **SUMMARY:** Generic stibogluconate enables the cost effective treatment of all forms of leishmaniasis as it remains the most important antileishmanial drug in most parts of the world. In India, successful single dose AmBisome for visceral leishmaniasis makes therapy simple and enables mass treatment, provided the drug cost is brought down. For cutaneous leishmaniasis, two new oral drugs, fluconazole and miltefosine, provide wider options to the clinician.

- **Chimioprofylaxie primaire après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque documentée pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'amphotéricine B en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus).**

Quatre publications ont été identifiées pour évaluer l'effet de l'Ambisome® en chimioprofylaxie primaire chez des patients transplantés.

- Une comparaison historique concernait des patients ayant développé une insuffisance rénale après transplantation hépatique. L'effectif de ce sous-groupe est de 60 patients, 22 avant 1997 et 38 après 1997. Avant 1997, en l'absence de prophylaxie antifongique, 8 des 22 patients ont développé une infection fongique invasive (IFI) versus 0 parmi 11 des 38 patients ayant reçu une prophylaxie. La différence est significative mais la méthodologie est discutable car il est probable qu'il existe d'autres différences dans la prise en charge avant et après 1997. Aucun effet sur la létalité n'a pu être mis en évidence. De plus, l'indication est particulière et ne peut être élargie à l'ensemble des transplantés hépatiques.

- Une étude a porté sur 25 patients, mais il semble plus s'agir d'un traitement empirique que d'une prophylaxie primaire. Les résultats ne sont pas concluants.

- Une étude ouverte (N=81) a montré que le pourcentage de transplantés hépatiques développant un IFI était de 4,9%.

- Une étude est un essai randomisé versus placebo. L'incidence des IFI dans le groupe traité a été de 0/40 versus 6/37 dans le groupe placebo. Cette différence est significative, mais la survie à 30 jours est de 92% dans le groupe traité versus 94% dans le groupe placebo.

La chimioprofylaxie primaire après transplantation d'organe n'est pas systématique. Elle peut se discuter au cas par cas chez des patients en situation à risque documentée pendant la période post-opératoire précoce, en alternative à l'amphotéricine B en cas de traitement par immunodépresseurs néphrotoxiques, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus).

L'efficacité de l'Ambisome® en prophylaxie primaire n'est pas étudiée dans ce sous-groupe de patients.

Effet de l'Ambisome® en chimioprophylaxie primaire après transplantation hépatique

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Singh (2001)	Comparaison historique N = 148		7 ans	Survenue d'une IFI	Avant 1997 (pas de chimioprophylaxie) IFI chez les hémodialysés : 36% IFI chez les non hémodialysés : 7% (p<0.01) Après 1997 : IFI chez les hémodialysés traités : 0
Fisher (1999)	Rétrospective N = 30 (traitement empirique)		2 ans		Pas d'effet 5 patients traités pour aspergillose présumée : décès = 4 25 patients traités empiriquement : décès = 11
Braun (1999)	Ouverte N = 81	- ABCD : 1 mg/kg/j pdt 7 j			Survenue d'une IFI : Ambisome : 4/81 (4,9%)
Tollemer (1995)	Randomisée Double-aveugle vs placebo N = 77	- ABCD : 1 mg/kg/j - ou placebo pdt 5 j en post-transplantation	1 an	Survenue d'une IFI	Survenue d'une IFI : Ambisome : 0/40 Placebo : 5/37(16%) Survie à 1 mois : Ambisome : 92% Placebo : 94%

IFI : infection fongique invasive

ABCD : amphotéricine B liposomale

Résumés-abstracts

Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy Transplantation. 2001 Apr 15;71(7):910-3

BACKGROUND: Posttransplant renal replacement therapy has been shown to be an independently significant risk factor for invasive fungal infections after liver transplantation. We assessed the efficacy of a lipid preparation of amphotericin B as prophylaxis for invasive fungal infections, directed toward liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. **METHODS:** A total of 148 patients transplanted between 1990 and 1997 received no antifungal prophylaxis. Since 1997, 38 patients underwent liver transplantation; antifungal prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B was used in patients requiring renal replacement therapy. **RESULTS:** Fifteen percent (22 of 148) of the patients transplanted before 1997 required renal replacement therapy. In this cohort, the incidence of invasive fungal infections (36% vs. 7%, P=0.0007) and invasive aspergillosis (14% vs. 2%, P=0.02) was significantly higher in patients who required renal replacement therapy compared with those who did not. Since 1997, 29% (11 of 38) of the patients required renal replacement therapy and received antifungal prophylaxis. Invasive fungal infections occurred in 36% (8 of 22) of the patients who received no prophylaxis (patients before 1997), and 0% (0 of 11, P=0.03) in those who received antifungal prophylaxis (since 1997). Antifungal prophylaxis was independently associated with protection from fungal infection (P=0.017). No reduction in mortality with antifungal prophylaxis was documented. **CONCLUSION:** Prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B was associated with a significant reduction in invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients, i.e., those requiring renal replacement therapy. However, no beneficial effect on survival could be documented.

Fisher NC, Singhal S, Miller SJ, Hastings JG, Mutimer DJ. Fungal infection and liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in liver transplantation: a 2 year review. J Antimicrob Chemother. 1999 Apr;43(4):597-600

We reviewed the use of liposomal amphotericin B in 30 patients receiving therapy following liver transplantation over a 2 year period. Five of these patients were treated for presumed invasive aspergillosis: four of them died despite therapy, each having combined renal and respiratory failure at the time of diagnosis of presumed aspergillosis. Post-mortem examination of three of these patients confirmed the diagnosis of aspergillosis. Twenty-five patients were treated empirically; 11 died and supportive evidence for invasive fungal infection following commencement of therapy was found in only one case. Following liver transplantation, the use of liposomal amphotericin B following confirmation of aspergillus infection or for empirical therapy is of uncertain value, and strategies based on selective prophylaxis for high-risk cases may be preferable.

Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation*. 1995 Jan 15;59(1):45-50

Eighty-six consecutive liver transplant recipients were prospectively randomized in a double-blind, placebo-controlled antifungal prophylaxis study. Seventy-seven patients received 5 days of prophylaxis starting during the transplantation with either liposomal amphotericin B (AmBisome) 1 mg/kg/day or placebo. Among 40 AmBisome-treated patients, no invasive *Candida* infection was seen during the first month, compared with 5 invasive *Candida albicans* infections among 37 control patients ($P < 0.05$). Furthermore, 1 placebo patient experienced *Aspergillus niger* pneumonia. Thus, the overall incidence of invasive fungal infections was 0/40 (0%) in the AmBisome group versus 6/37 (16%) in the placebo group ($P < 0.01$). Patient survival at 30 days was 92% versus 94% for AmBisome- and placebo-treated patients, respectively. One patient experienced backache related to AmBisome infusion. Two patients had transient thrombocytopenia possibly caused by AmBisome treatment. AmBisome was otherwise well tolerated. The total cost for all antifungal drugs used in both groups was equal. However, prophylaxis with AmBisome was \$5000 less expensive than treatment of proven invasive fungal infections among placebo patients.

Braun F, Ringe B. Role of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the prophylaxis of mycoses after liver transplantation. *Rev Iberoam Micol*. 1999 Jun;16(2):69-71.
Pas d'abstract disponible

- **Doses supérieures à celles de l'AMM**

Posologie de l'AMM

- *Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à Aspergillus et Candida chez l'adulte et l'enfant. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.*
- *Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.*
- *Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.*

Une étude comparant 10 mg/kg/j versus 3 mg/kg/j d'Ambisome® (pendant 14 jours) dans le traitement de l'aspergillose invasive (97% des patients inclus) et autres infections fongiques filamenteuses a été présentée au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) en 2005 (étude AmBiLoad).

Cette étude montre que les doses élevées sont moins bien tolérées que celles de l'AMM.

Cette étude ne met pas en évidence de différence d'efficacité entre les 2 posologies :

	Ambisome 3 mg (n=107)	Ambisome 10 mg (n= 94)	Valeur de p
Réponse favorable	50%	46%	p=0.65

Par contre la dose plus élevée est moins bien tolérée :

	Ambisome 3 mg (n = 115)	Ambisome 10 mg (n = 111)
Néphrotoxicité	14%	31%
Hypokaliémie (<3.0)	16%	30%
Hépatotoxicité	16%	14%

Résumés-abstracts

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007 May 15;44(10):1289-97. Epub 2007 Apr 9.

Comment in:

Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1298-306.

Clin Infect Dis. 2007 Oct 15;45(8):1106-8; author reply 1108-10.

Clin Infect Dis. 2007 Sep 1;45(5):667-8; author reply 668-9.

BACKGROUND: Treatment of invasive mold infection in immunocompromised patients remains challenging. Voriconazole has been shown to have efficacy and survival benefits over amphotericin B deoxycholate, but its utility is limited by drug interactions. Liposomal amphotericin B achieves maximum plasma levels at a dosage of 10 mg/kg per day, but clinical efficacy data for higher doses are lacking. **METHODS:** In a double-blind trial, patients with proven or probable invasive mold infection were randomized to receive liposomal amphotericin B at either 3 or 10 mg/kg per day for 14 days, followed by 3 mg/kg per day. The primary end point was favorable (i.e., complete or partial) response at the end of study drug treatment. Survival and safety outcomes were also evaluated. **RESULTS:** Of 201 patients with confirmed invasive mold infection, 107 received the 3-mg/kg daily dose, and 94 received the 10-mg/kg daily dose. Invasive aspergillosis accounted for 97% of cases. Hematological malignancies were present in 93% of patients, and 73% of patients were neutropenic at baseline. A favorable response was achieved in 50% and 46% of patients in the 3- and 10-mg/kg groups, respectively (difference, 4%; 95% confidence interval, -10% to 18%; $P>.05$); the respective survival rates at 12 weeks were 72% and 59% (difference, 13%; 95% confidence interval, -0.2% to 26%; $P>.05$). Significantly higher rates of nephrotoxicity and hypokalemia were seen in the high-dose group. **CONCLUSIONS:** In highly immunocompromised patients, the effectiveness of 3 mg/kg of liposomal amphotericin B per day as first-line therapy for invasive aspergillosis is demonstrated, with a response rate of 50% and a 12-week survival rate of 72%. The regimen of 10 mg/kg per day demonstrated no additional benefit and higher rates of nephrotoxicity.

CASPOFUNGINE

- Endophtalmie à *Candida* supposé résistant au fluconazole

Les données sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la caspofungine dans cette situation.

Effet de la caspofungine dans l'endophtalmie à *Candida*

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Breit (2005)	Rétrospective N=5 Voriconazole ou association caspofungine + voriconazole	Association voriconazole IV 400 mg/j +caspofungine IV 50 mg/j puis voriconazole PO 400 mg/j ou voriconazole PO 400 mg/j + caspofungine IV 50mg/j. ou voriconazole intraoculaire 100 µg/0.1 ml	8-16 jours	Guérison : n = 4 Rechute : n = 1 (atteinte bilatérale) lors de la période voriconazole PO
Sarria (2005)	N = 1	Caspofungine IV 50 mg/j puis 35 mg/j	28 jours	Amélioration après 28 j de traitement et guérison Atteinte hépatique.
Gautier (2005)	N =1	Association caspofungine IV 50 mg/j + fluconazole pdt 5 jours puis caspofungine IV 50 mg/j	9 jours	Amélioration de l'inflammation oculaire après 5 j de traitement Diminution de l'acuité visuelle 3 jours plus tard

Résumés-abstracts

Breit S.M., S.M. Hariprasad, W.F. Mieler, G.K. Shah, M.D. Mills, and M. G.Grand. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. Am J Ophthalmol. 2005 139:135-40.

PURPOSE: Voriconazole, a new generation triazole, has been shown to achieve therapeutic intraocular levels after oral administration. Caspofungin is the first approved agent from a new class of antifungals, the echinocandins. This series describes experience at two centers using these novel antifungals to treat endogenous fungal endophthalmitis. **DESIGN:** Retrospective review. **METHODS:** Treatment of five patients with *Candida* endophthalmitis are reviewed. Postmortem intraocular voriconazole concentrations on a sixth patient are presented as well. **RESULTS:** All patients had systemic cultures positive for *Candida* species. Three patients had prompt resolution of intraocular mycosis with intravenous and oral voriconazole, caspofungin, or both. The fourth patient with bilateral disease responded well to i.v. voriconazole and caspofungin but had a recurrence when discharged on oral voriconazole and i.v. caspofungin. This patient had a bowel resection with an ileostomy; therefore, absorption of oral voriconazole may have been inadequate. Bilateral amphotericin B intravitreal injection ultimately treated this patient. The fifth patient received 100 microg/0.1 ml of intravitreal voriconazole (final vitreous concentration approximately 25 microg/ml) followed by oral voriconazole and responded favorably. Our sixth patient had multisystem failure and passed away 1 week after initiating intravenous voriconazole for non-ocular candidemia. Postmortem HPLC analysis of the aqueous and vitreous revealed voriconazole concentrations of 1.52 microg/ml and 1.12 microg/ml, respectively (MIC90 of *Candida albicans* is 0.06 microg/ml). **CONCLUSIONS:** Voriconazole and caspofungin appear to be powerful weapons to add to the existing armamentarium against fungal endophthalmitis. Further studies are warranted to define precisely the role of these new agents alone or in combination with other antifungals.

Sarria JC, JC. Bradley, R. Habash, KT. Mitchell, RC. Kimbrough and AM. Vidal. *Candida glabrata* endophthalmitis treated successfully with caspofungin. Clin Infect Dis. 2005 40(5):e46-8.

A 39-year-old man with *Candida glabrata* endophthalmitis was successfully treated with a 28-day course of intravenous caspofungin. Presence of underlying renal insufficiency and infection with a drug-resistant strain precluded use of amphotericin B or fluconazole. Intravitreal administration of antifungals and vitrectomy were not required. The role of caspofungin in *Candida* endophthalmitis is discussed.

Gautier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. Clin Infect Dis. 2005 Aug 1;41(3):e27-8.

Candida endophthalmitis represents the most serious ocular complication of candidemia. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole, amphotericin B, and flucytosine are fairly well established in endophthalmitis therapy. There remains a paucity of clinical data regarding the utility of new antimycotic agents in the treatment of fungal chorioretinitis and endophthalmitis. We report a case of clinical failure of caspofungin in the management of *Candida albicans* endophthalmitis associated with poor vitreous penetration.

- **Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie**

Le bénéfice de la prescription d'un des antifongiques suivants : caspofungine, voriconazole, formes lipidiques de l'amphotéricine B, en prophylaxie primaire des infections fongiques en hématologie n'a jamais été montré.

Les caractéristiques des patients pouvant réellement bénéficier de cette prophylaxie ne sont pas identifiées.

Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

- **Prophylaxie des infections fongiques en réanimation**

Aucune étude clinique n'étaye l'intérêt de l'utilisation de la caspofungine dans cette situation.

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF:du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie des infections fongiques en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. »

- **Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité**

Il n'existe aucune donnée montrant l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

Il est à noter que les stratégies thérapeutiques concernant des associations dans une indication reconnue par l'AMM ne relève pas du domaine d'un PTT.

Effet de la caspofungine associée à l'amphotéricine B liposomale dans les aspergilloses invasives

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Kontoyiannis (2003)	Rétrospective N = 48	Caspofungine : 70 mg à J1 puis 50 mg + ABCD : 5 mg/kg/j Durée médiane du ttt par L-AmB avt mise en place de l'association : 9 j [7-35] Durée médiane du ttt : 20 j	9 mois	Répondeurs : 42% Bonne tolérance
Maertens (2006)	Ouverte N = 53	Caspofungine : 70 mg/j + itraconazole ou	12 mois	A J84 Réponse complète : 7/51

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
	(patients non répondeurs ou intolérants)	voriconazole ou ampho B Durée moyenne du ttt : 31 j		Réponse partielle : 8/51
Caillot (2007)	Ouverte Comparative N = 30	<u>Groupe 1</u> : - Caspofongine 70 mg à J1 puis 50 mg + L-AmB : 3 mg/kg/j <u>Groupe 2</u> : L-AmB : 10 mg/kg/j Durée moyenne du ttt : 18 j	12 sem	Réponse complète : Groupe 1 = groupe 2 = 0 Réponse partielle : Groupe 1 : 10/15 (67%) Groupe 2 : 4/15 (27%) (p=0,028)

ABCD : amphotéricine B liposomale

Réponse complète = disparition ou amélioration importante des symptômes et des signes, y compris radiologiques.

Réponse partielle = amélioration \geq 50%

Résumés-abstracts

Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):292-9

BACKGROUND: Caspofungin (CAS) as salvage therapy for refractory invasive aspergillosis (IA) had a response rate of 45% among a heterogeneous group of patients. The use of CAS with other agents is appealing given its unique mechanism of action. Therefore, the authors retrospectively evaluated the efficacy and toxicity of CAS plus liposomal amphotericin B (LipoAMB) in patients with documented (definite or probable) or possible IA. **METHODS:** Patients were evaluable for outcome if they received CAS/LipoAMB for at least 7 days. Patients who received CAS and LipoAMB sequentially were excluded. All patients were evaluable for toxicity. Outcome was assessed weekly and at the end of therapy. Stable disease and progression were considered treatment failures. **RESULTS:** Forty-eight patients with documented (n=23) or possible (n=25) IA were identified between March 2001 and December 2001. The majority of the patients (65%) received CAS/LipoAMB as salvage therapy for progressive IA despite 7 or more days of previous LipoAMB monotherapy. The overall response rate was 42%. No significant toxic effects were seen. Factors associated with failure at the end of therapy were documented IA (P=0.03), significant steroid use before the study (P=0.02), and duration of combination therapy for less than 14 days (P=0.01). The response rate in patients with progressive documented IA was low (18%). **CONCLUSIONS:** The CAS/LipoAMB combination is a promising preemptive therapy for IA and was generally well tolerated. This combination might have limited benefit as salvage therapy for documented IA

Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C; Caspofungin Combination Therapy Study Group.

Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2888-97.

BACKGROUND: Caspofungin inhibits synthesis of beta-1,3-glucan, an essential component of the *Aspergillus* cell wall. This echinocandin has demonstrated efficacy (45% success) as salvage monotherapy of invasive aspergillosis (IA). Interest remains as to whether caspofungin, in combination with other antifungal classes, can improve the efficacy against IA. **METHODS:** The study involved 53 adults with documented IA who were refractory to or intolerant of standard antifungal therapy and received caspofungin and 1 other mold-active antifungal agent (at the investigator's discretion). Efficacy was assessed by signs, symptoms, and radiographs at the end of combination therapy and Day 84 after combination therapy initiation. Favorable (complete or partial) responses required significant clinical and radiographic improvement. Diagnoses and outcomes were assessed by an independent expert. **RESULTS:** Among the 53 patients enrolled the most common underlying diseases were acute leukemia (53%), lymphoma (11%), and chronic leukemia (6%). Pulmonary aspergillosis (81%) was the most common site, and most patients (87%) were refractory to prior therapy. Success at the end of combination therapy and Day 84 was 55% (29/53) and 49% (25/51), respectively. Fifty-seven percent of patients with neutropenia and 54% who received an allogeneic hematopoietic stem cell transplant responded favorably. Survival at Day 84 was 55%. Combination therapy, dosed on average for 31.3 days, was well tolerated. Two (4%) serious drug-related adverse events, both attributed to voriconazole, occurred. None of the patients discontinued caspofungin due to toxicity. **CONCLUSIONS:** Caspofungin in combination with a triazole or polyene was an effective alternative as salvage therapy for patients with recalcitrant *Aspergillus* infections.

Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L.

Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). **CANCER. 2007 DEC 15;110(12):2740-6.**

BACKGROUND: Invasive aspergillosis (IA) has a poor prognosis in immunocompromised patients. Combinations of drugs that act on different targets are expected to improve the clinical efficacy of separate compounds. **METHODS:** Patients with proven or probable IA were randomized in a prospective, open pilot study to receive either a combination of liposomal amphotericin B (AmB) at the standard dose (3 mg/kg daily) and caspofungin at the standard dose or monotherapy with a high-dose AmB regimen (10 mg/kg daily). **RESULTS:** Thirty patients (21 men and 9 women) with hematologic malignancies were analyzed, and there were 15 patients in each arm. The median duration of treatment was 18 days for the combination group and 17 days for the high-dose monotherapy group. At the end of treatment, there were significantly more favorable overall responses (partial or complete responses; $P = .028$) in the combination group (10 of 15 patients; 67%) compared with the high-dose monotherapy group (4 of 15 patients; 27%). Survival rates at 12 weeks after inclusion were 100% and 80%, respectively. Infusion-related reactions occurred in 3 patients in the high-dose monotherapy group. A 2-fold increase in serum creatinine occurred in 4 of 17 patients (23%) who received high-dose monotherapy and 1 of 15 patient (7%) who received combination therapy; hypokalemia <3 mmol/L occurred in 3 patients and 2 patients, respectively. **CONCLUSIONS:** The combination of liposomal AmB and caspofungin was promising as therapy for IA compared with monotherapy. A trial that includes more patients will be required next to confirm the results of this pilot study.

- **Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B**

Une seule étude rétrospective (Marr, 2004) évalue l'effet de l'association voriconazole + caspofungine chez 16 patients ayant une aspergillose invasive.

La justification apportée au choix d'une telle association est insuffisante :

- absence de données sur la diffusion cérébrale de la caspofungine ;
- absence d'évaluation des effets indésirables lors d'une telle association ;
- absence de précision sur le nombre de patients avec atteinte cérébrale dans l'étude de Marr ;
- difficulté d'interprétation du résultat statistique : l'intervalle de confiance du HR dépasse 1.

Cette situation ne correspond pas à un PTT. En effet il s'agit de la description d'une stratégie d'association d'antifongiques.

Effet de l'association caspofungine + voriconazole dans les aspergilloses résistantes

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Marr (2004)	Rétrospective Patients en échec à l'amphotéricine N=47	Caspofungine: 70 mg/kg à J1, puis 50 mg q.d. Voriconazole : 6 mg/kg à J1 puis 4 mg/kg bid n=31 : association caspofungine + voriconazole n=16 : voriconazole en monothérapie:	4 ans	Allongement de la survie (3 mois) chez les patients traités par l'association voriconazole-caspofungine, par rapport au voriconazole seul. Hazard ratio [HR], 0.42; IC95% : 0.17-1.1; P=.048

Résumés-abstracts

Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kiù HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis, 2004 sep ; 39:797-802

BACKGROUND: Aspergillosis therapy with amphotericin, azoles, or echinocandins is associated with substantial mortality, ranging from 30% to 80%, depending on the stage of infection and the host's underlying disease. The results of in vitro studies and animal models suggest that combination therapy with azoles and echinocandins may have additive activity against *Aspergillus* species. **METHODS:** We evaluated the outcomes of patients with aspergillosis who experienced failure of initial therapy with amphotericin B formulations and received either voriconazole (n=31) or a combination of voriconazole and caspofungin (n=16) for salvage therapy. **RESULTS:**

The combination of voriconazole and caspofungin was associated with improved 3-month survival rate, compared with voriconazole alone (hazard ratio [HR], 0.42; 95% confidence interval [CI], 0.17-1.1; P=.048). In multivariable models, salvage therapy with the combination of voriconazole and caspofungin was associated with reduced mortality, compared with therapy with voriconazole (HR, 0.28; 95% CI, 0.28-0.92; P=.011), independent of other prognostic variables (e.g., receipt of transplant and type of conditioning therapy). The probability of death due to aspergillosis was lowest in patients who received the combination regimen. **CONCLUSIONS:** Randomized trials are warranted to determine whether this combination should be used as primary therapy for aspergillosis.

VORICONAZOLE IV

- **Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité**

Il n'existe aucune donnée montrant l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

Il est à noter que les stratégies thérapeutiques concernant des associations dans une indication reconnue par l'AMM ne relève pas du domaine d'un PTT.

- **Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B**

Une seule étude rétrospective (Marr, 2004) évalue l'effet de l'association voriconazole IV + caspofungine chez 16 patients ayant une aspergillose invasive.

La justification apportée au choix d'une telle association est insuffisante :

- absence de donnée sur la diffusion cérébrale de la caspofungine ;
- absence d'évaluation des effets indésirables d'une telle association ;
- absence de précision sur le nombre de patients avec atteinte cérébrale dans l'étude de Marr ;
- difficulté d'interprétation du résultat statistique : l'intervalle de confiance du HR dépasse 1.

Cette situation ne correspond pas à un PTT. En effet il s'agit de la description d'une stratégie d'association d'antifongiques.

Effet de l'association caspofungine + voriconazole dans les aspergilloses résistantes

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Résultats
Marr (2004)	Rétrospective Patients en échec à l'amphotéricine N=47	Caspofungine: 70 mg/kg à J1, puis 50 mg q.d. Voriconazole : 6 mg/kg à J1 puis 4 mg/kg bid n=31 : association caspofungine + voriconazole n=16 : voriconazole en monothérapie:	4 ans	Allongement de la survie (3 mois) chez les patients traités par l'association voriconazole-caspofungine, par rapport au voriconazole seul. Hazard ratio [HR], 0.42; IC95% : 0.17-1.1; P=.048

Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kù HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis, 2004 sep ; 39:797-802

BACKGROUND: Aspergillosis therapy with amphotericin, azoles, or echinocandins is associated with substantial mortality, ranging from 30% to 80%, depending on the stage of infection and the host's underlying disease. The results of in vitro studies and animal models suggest that combination therapy with azoles and echinocandins may have additive activity against Aspergillus species. **METHODS:** We evaluated the outcomes of patients with aspergillosis who experienced failure of initial therapy with amphotericin B formulations and received either voriconazole (n=31) or a combination of voriconazole and caspofungin (n=16) for salvage therapy. **RESULTS:** The combination of voriconazole and caspofungin was associated with improved 3-month survival rate, compared with voriconazole alone (hazard ratio [HR], 0.42; 95% confidence interval [CI], 0.17-1.1; P=.048). In multivariable models, salvage therapy with the combination of voriconazole and caspofungin was associated with reduced mortality, compared with therapy with voriconazole (HR, 0.28; 95% CI, 0.28-0.92; P=.011), independent of other prognostic variables (e.g., receipt of transplant and type of conditioning therapy). The probability of death due to aspergillosis was lowest in patients who received the combination regimen. **CONCLUSIONS:** Randomized trials are warranted to determine whether this combination should be used as primary therapy for aspergillosis.

- **Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie**

Le bénéfice de la prescription d'un des antifongiques suivants : caspofungine, voriconazole IV, formes lipidiques de l'amphotéricine B, en prophylaxie primaire des infections fongiques en hématologie n'a jamais été montré.

Les caractéristiques des patients pouvant réellement bénéficier de cette prophylaxie ne sont pas identifiées.

Deux essais sont en cours :

- l'un aux USA : voriconazole IV versus fluconazole chez les allogreffés (n=600) ;
- l'autre européen : voriconazole IV versus itraconazole chez les allogreffés.

Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

- **Prophylaxie des infections fongiques en réanimation**

Aucune étude clinique n'étaye l'intérêt de l'utilisation du voriconazole dans cette situation.

La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF:du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie :

« Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie des infections fongiques en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. »