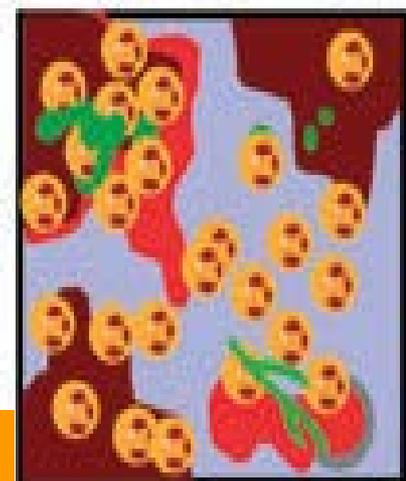


PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE EN ONCO-HEMATOLOGIE

Pr Saloua Ladeb

Centre National de Greffe de Moelle Osseuse

Congrès de la STPI. Tunis le 19 Avril 2014

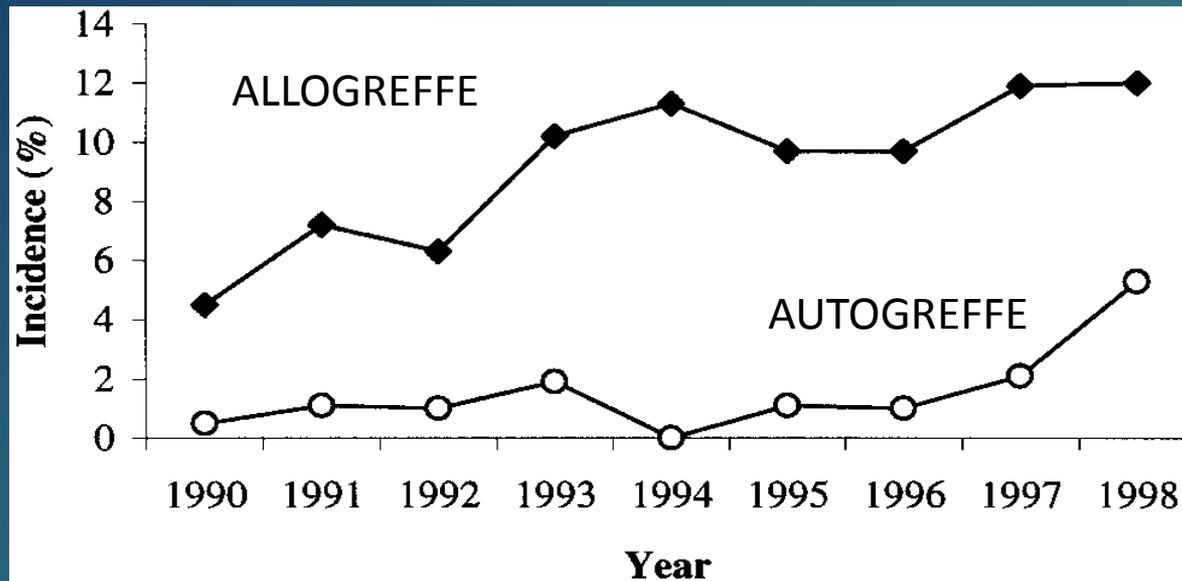


Facteurs de risque

- **Neutropénie**
 - Chimio-induite (LAM)
 - Aplasie médullaire
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**
 - **2 périodes à risque:**
 - la phase de neutropénie précédant la prise de la greffe (**30%**)
 - La période post greffe J40-J180 (**53%**) → au-delà de 6 mois (**17%**)
 - (Marr. Blood 2002)
 - ✓ Réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)++++
 - ✓ Corticothérapie++++
 - ✓ Réactivation à cytomégalovirus

- **Incidence:**

- Neutropénie chimio-induite (LA): 5-24%
- Allogreffe: 4%-12% entre 1990-1998 (Marr. Blood 2002; 100: 4358)
2.3%- 3.9% entre 2000 et 2002 (Morgan. Med Mycol 2005;43: S49)

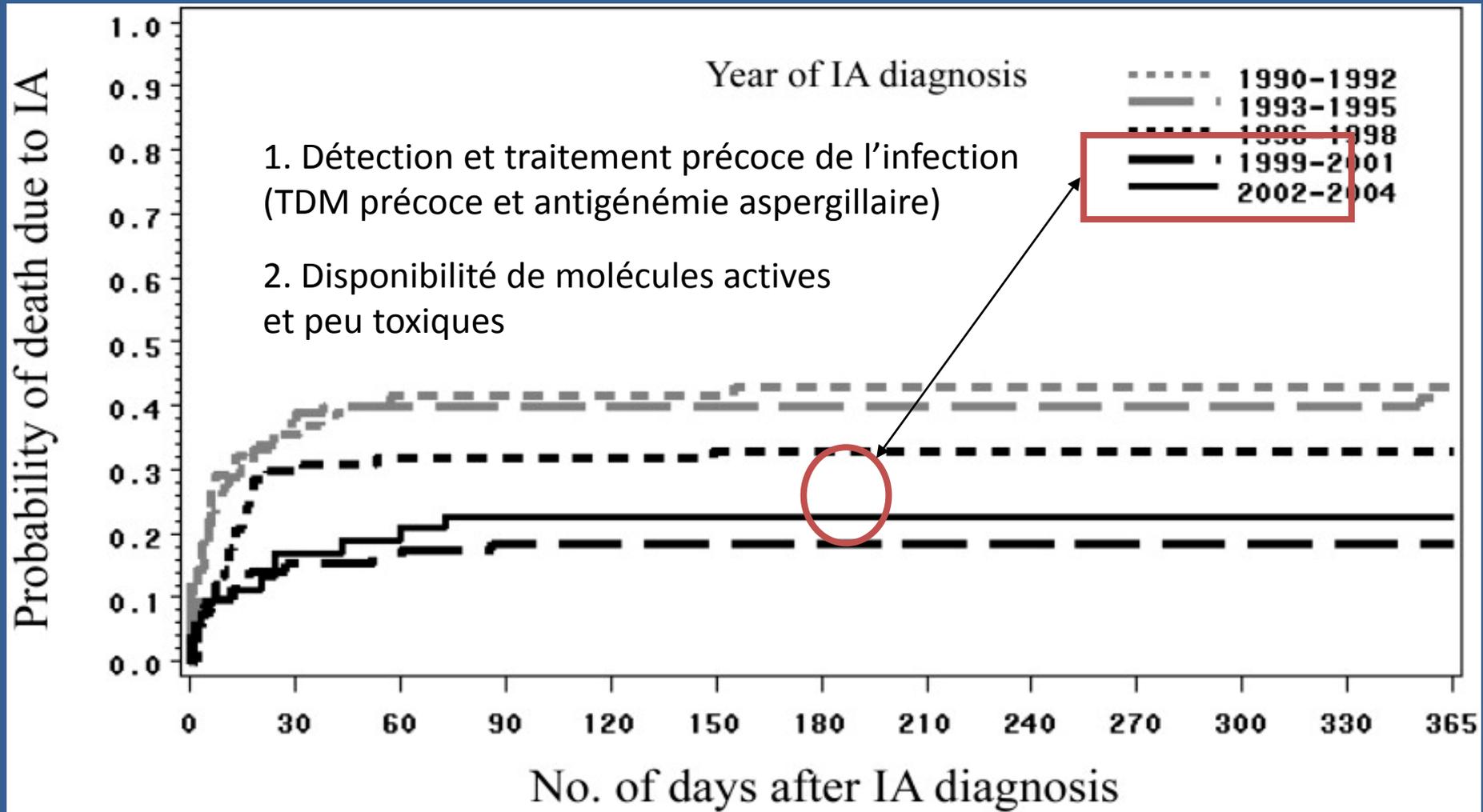


- **Mortalité:**

- Neutropenie chimio-induite (LA): 30-40%
- Allogreffe de CSH: 50%, 1^{ère} cause de mortalité liée à l'infection.

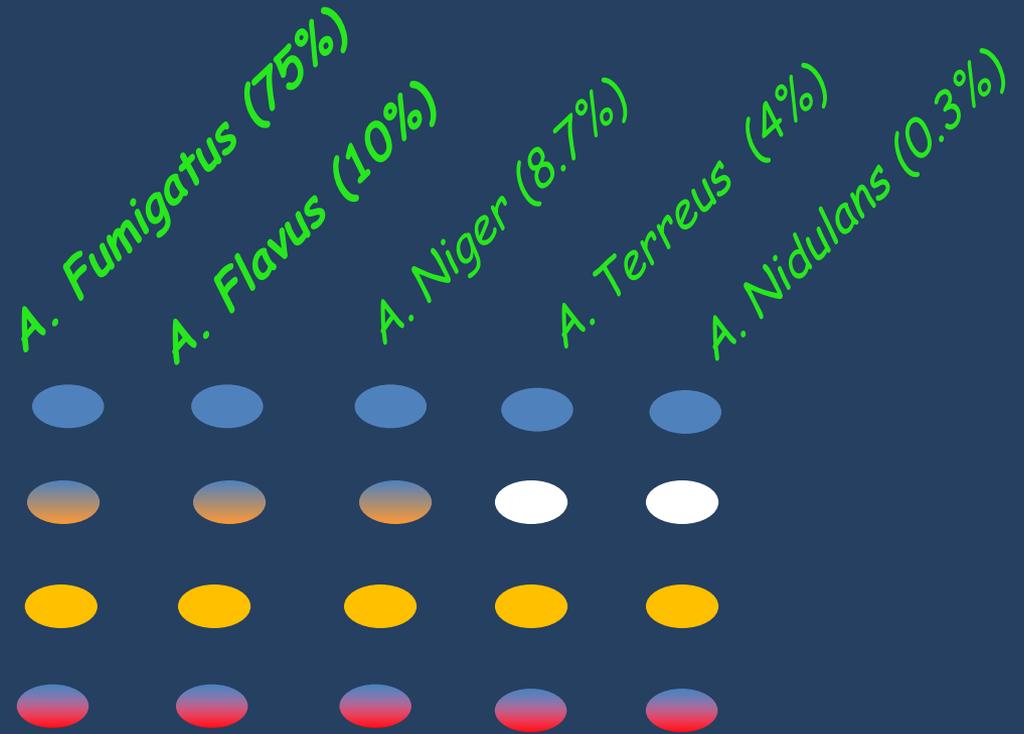
Aspergillose invasive après greffe de CSH

Survie et pronostic

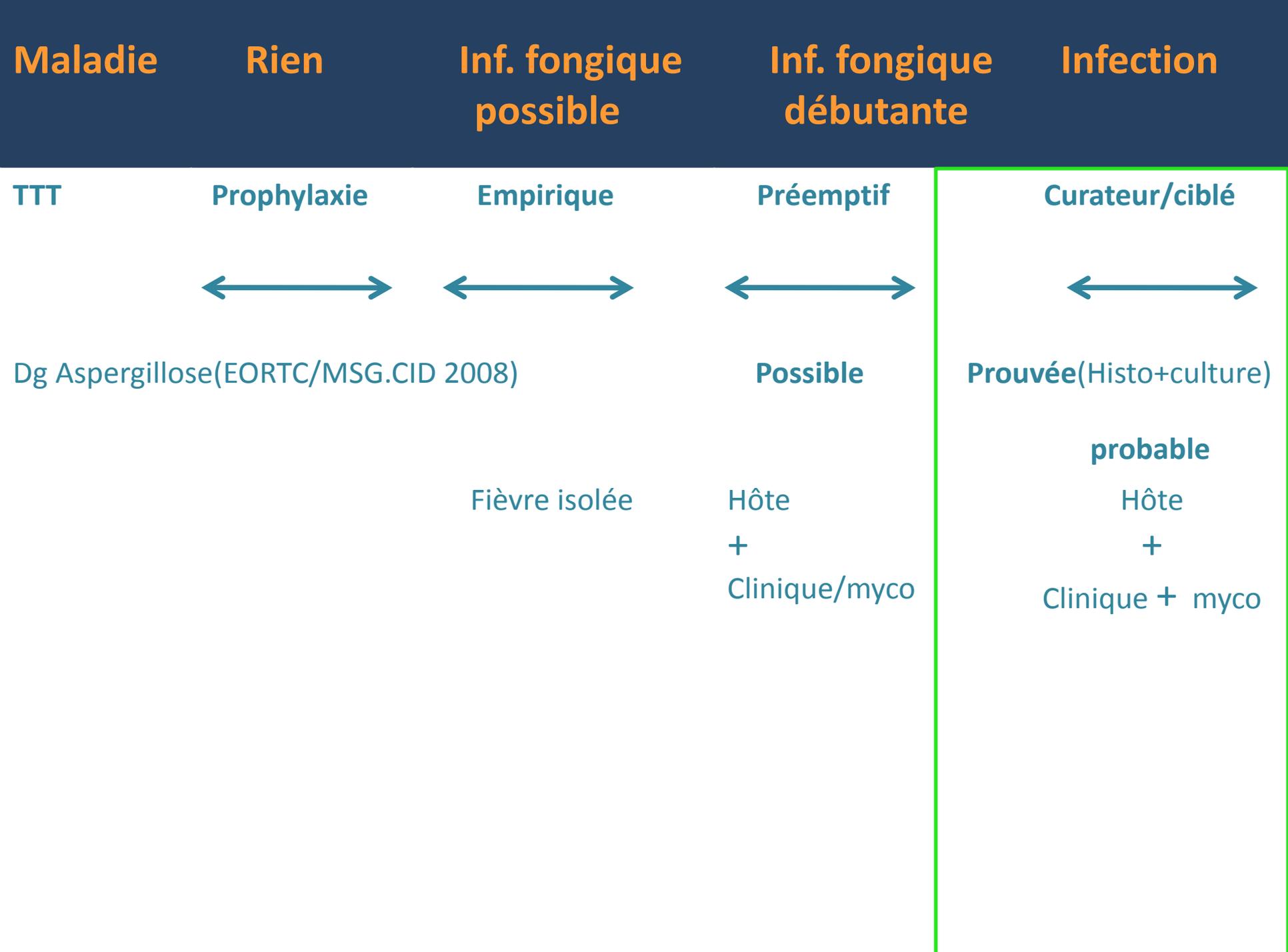


- Hautement active
- Très active
- Active
- Inactive

Voriconazole
Amphotericine B
Caspofungine
Posaconazole



Activité des principaux antifongiques sur *Aspergillus*



Traitement de l'aspergillose invasive

- Traitement de 1^{ère} ligne
- Traitements alternatifs
- Emergence des résistances aux azolés

Traitement de 1^{ère} ligne de l'aspergillose invasive

Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis

R. Herbrecht, M.D., D. W. Denning, F.R.C.P., T. F. Patterson, M.D., J. E. Bennett, M.D., R. E. Greene, M.D., J-W. Oestmann, M.D., W. V. Kern, M.D., K-A. Marr, M.D., P. Ribaud, M.D., O. Lortholary, M.D., Ph.D., R. Sylvester, Sc.D., R. H. Rubin, M.D., J. R. Wingard, M.D., P. Stark, M.D., C. Durand, M.D., D. Caillot, M.D., E. Thiel, M.D., P. H. Chandrasekar, M.D., M. R. Hodges, M.D., H. T. Schlamm, M.D., P. F. Troke, Ph.D., B. de Pauw, M.D. and the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group

N Engl J Med; Volume 347;6:408-415 (August 8, 2002)

Schéma de l'étude

Voriconazole

IV : 6mg/kg x 2/d J1, 4mg/kg x 2/j

Au moins pour 7 jours

Per-os : 200 mg x 2/j

Amphotericin B deoxycholate

IV : 0.5-1mg/kg /j

12 semaines de traitement

Patients avec une intolérance ou échec du traitement initial pouvaient switcher vers d'autres antifongiques approuvés et continuaient à être inclus dans l'analyse

Chaque drogue était arrêtée en cas d'effets indésirables sévères, d'une augmentation de la créatinine (x 2 la valeur de base ou >265 $\mu\text{mol/L}$), d'une bilirubinémie > 133 $\mu\text{mol/L}$ et en cas d'une augmentation ALAT > 5x la limite supérieure

HERBRECHT.R N Engl J Med; Volume 347;6:408-415 (August 8, 2002)

Caractéristiques des patients

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS
IN THE MODIFIED INTENTION-TO-TREAT POPULATION.

CHARACTERISTIC	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
Age — yr		
Mean	48.5	50.5
Range	13–79	12–75
Sex — no. (%)		
Male	98 (68.1)	89 (66.9)
Female	46 (31.9)	44 (33.1)
Weight — kg		
Mean	70.4	71.0
Range	39–123	28–118
Underlying condition — no. (%)		
Allogeneic hematopoietic-cell transplantation	37 (25.7)	30 (22.6)
Autologous hematopoietic-cell transplantation	6 (4.2)	6 (4.5)
Acute leukemia	58 (40.3)	60 (45.1)
Other hematologic cancer	17 (11.8)	18 (13.5)
Solid-organ transplantation	9 (6.2)	5 (3.8)
AIDS	6 (4.2)	7 (5.3)
Corticosteroid treatment	9 (6.2)	7 (5.3)
Other	2 (1.4)	0
Neutropenia — no. (%)*		
Yes	65 (45.1)	60 (45.1)
No	79 (54.9)	73 (54.9)

*Neutropenia was defined by a neutrophil count of less than 500 per cubic millimeter at base line or during the previous two weeks.

Site de l'infection, Degré de certitude, Outil diagnostique

TABLE 2. SITE OF THE INFECTION, DEGREE OF CERTAINTY, AND EVIDENCE SUPPORTING BASE-LINE DIAGNOSIS IN THE MODIFIED INTENTION-TO-TREAT POPULATION.

VARIABLE	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
	n.o. (%)	
Site of the infection		
Lung only	123 (85.4)	117 (88.0)
Sinus	8 (5.6)	7 (5.3)
Cerebral*	5 (3.5)	5 (3.8)
Disseminated†	4 (2.8)	1 (0.8)
Other	4 (2.8)	3 (2.3)
Level of certainty of the diagnosis of aspergillosis		
Definite	67(46.5)	41 (30.8)
Probable	77 (53.5)	92 (69.2)
Initial evidence of aspergillosis§		
Positive finding on microscopy	56 (38.9)	46 (34.6)
Positive culture	84 (58.3)	65 (48.9)
Positive histologic examination	35 (24.3)	22 (16.5)
Halo or air-crescent sign only	46 (31.9)	49 (36.8)

*Category includes those with other organ involvement.

†Category excludes those with cerebral involvement.

‡There were significantly more definite cases in the voriconazole group (P=0.01).

§Some patients had more than one type of biologic evidence.

Taux de réponse à la 12^{ème} semaine de traitement

TABLE 3. RESPONSE RATE AT WEEK 12 IN THE MODIFIED INTENTION-TO-TREAT POPULATION.

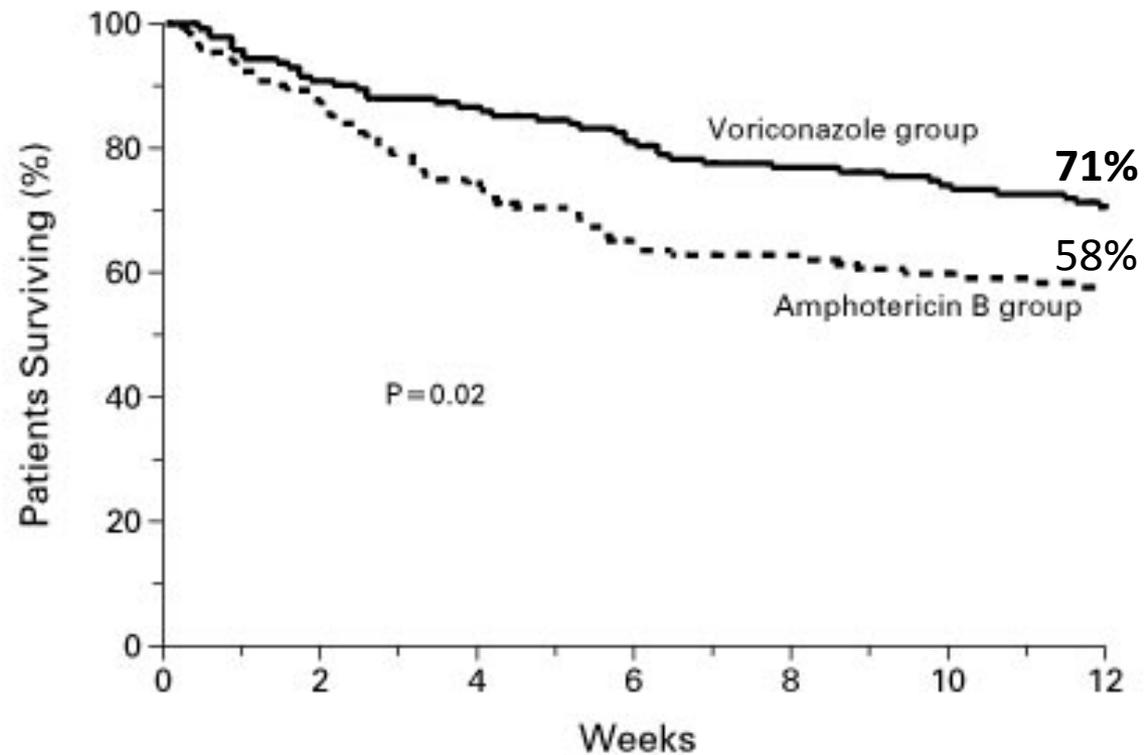
RESPONSE	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
	no. (%)	
Successful outcome	76 (52.8)	42 (31.6)
Complete response	30 (20.8)	22 (16.5)
Partial response	46 (31.9)	20 (15.0)
Unsuccessful outcome	68 (47.2)	91 (68.4)
Stable disease	8 (5.6)	8 (6.0)
Failure of therapy	55 (38.2)	78 (58.6)
Indeterminate	5 (3.5)	5 (3.8)

*The 95 percent confidence interval around the difference in successful outcomes (stratified according to study) was 10.4 to 32.9 percent.

Taux de réponse en fonction du site de l'infection, du terrain, du statut de neutropénie et du degré de certitude du diagnostic

	Voriconazole group	Amphotericin B group
Evolution favorable	52.8	31.6
Infection pulmonaire	54.5	34.2
Infection extra pulmonaire	42.9	12.5
Allogeneic HSCT	32.4	13.3
Hemopathies malignes	63	38.1
Autres conditions d'immunosuppression	50	31.6
Neutropenie	50.8	31.7
Absence de neutropenie	54.3	31.5
Aspergillose certaine	44.8	19.5
Aspergillose probable	49.7	27.8

Survie



No. AT RISK

Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

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

Effets indésirables sévères potentiellement dûs au traitement initial

TABLE 4. SEVERE ADVERSE EVENTS POTENTIALLY RELATED TO INITIAL RANDOMIZED THERAPY.*

TYPE OF EVENT	VORICONAZOLE	AMPHOTERICIN B	P VALUE†
	GROUP (N=194)	GROUP (N=185)	
	no. of patients		
Renal impairment	2	19	< 0.00
Hypokalemia	0	6	0.01
Other metabolic event (hypoglycemia, hypoalbuminemia, worsening of adrenal insufficiency, or metabolic acidosis)	4	2	0.69
Hepatic abnormalities	7	4	0.54
Systemic events (fever, chills, anapœ, myalgia)	1	7	0.03
Dyspnea	0	4	0.06
Digestive tract event (nausea, vomiting, dysgeusia, abdominal pain, or pancreatitis)	4	1	0.37
Hypotension	1	0	
Hematologic event (thrombocytopenia, eosinophilia, or exacerbation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)	2	1	
Rash	1	0	
Neurologic event (progressive encephalopathy, hallucinations, or Guillain-Barré syndrome)	2	1	
Visual events	2	0	

*The 12 patients (3 in the voriconazole group and 9 in the amphotericin B group) who did not receive any treatment were excluded from the analysis.

†P values are given for events for which there was sufficient frequency to permit a comparison between groups.

CONCLUSIONS

Chez les malades atteints d'AI, le traitement par voriconazole induit une meilleure réponse, améliore la survie et s'associe à de moindres effets indésirables sévères que le traitement par Amphotéricine B

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

Table 2. Summary of recommendations for the treatment of aspergillosis.

Condition	Therapy ^a	
	Primary	Alternative ^b
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established ^c), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease ^d), itraconazole (dosage depends upon formulation) ^e

Doses (FDA)

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		≥40kg	<40kg
Dose de charge (J1)	A: 6mg/kg/12h	400mgx2/j	200mgx2/j
Dose d'entretien	4mg/kg/12h	200mgx2/j	100mgx2/j

- Chez l'enfant de 2-12 ans, aucune dose de charge n'est recommandée

Entretien: IV: 7 mg/kg/12h. Per os: 200mg x 2/j

- Chez l'enfant de 12-16 ans: même posologie que chez l'adulte

Suivi du dosage plasmatique du voriconazole

- Association significative entre la concentration plasmatique du voriconazole , l'efficacité thérapeutique et la toxicité chez l'adulte.
- Intervalle thérapeutique: 1.5- 4.5mg/l (>85% de probabilité de réponse et <15% de toxicité)
- **Analyse pharmacocinétique (Pascual. CID 2012 ;55: 381)**
 - Per os: 200 mg x 2/j (49% des malades atteignent 1.5mg/l et 8% atteignent 4.5mg/l)
 - Per os: 300-400 mg x 2/j (68-78% des malades atteignent 1.5mg/l et 19-29% atteignent 4.5mg/l)

L'administration de plus fortes doses orales de VCZ , suivie d'un ajustement des doses basé sur les concentrations plasmatiques permet l'atteinte des valeurs seuils assurant le meilleure efficacité et la plus faible toxicité

Doses chez l'enfant

Elimination 3 fois plus importante, large volume de distribution, faible biodisponibilité per os
Seulement 34% des enfants gréffés atteignent la concentration minimale thérapeutique
(Bartelink. Antimicrob. Agents. Chemother 2013; 57:235)

Analyse pharmacocinétique du voriconazole (Friberg. AAC 2012; 56:3032)

Exposition au vorico (AUC) avec **9 mg/kg IV** en dose de charge = **6 mg/kg IV** chez l'adulte

Exposition au vorico (AUC) avec **8 mg/kg/12h en IV** = **4 mg/kg/12h en IV** chez l'adulte

Exposition au vorico (AUC) avec **9 mg/kg /12h per os (max=350 mg/12h) chez les enfants et**

adolescents de 12-14 ans <50 kgs. = 200mg/12h per os chez l'adulte

Doses chez l'enfant revisit es en 2012

Dose recommand e en fonction de la voie d'administration

Patient âge/ poids	IV (mg/kg/12h)		Per-Os	
	Charge	Entretien	Charge (mg/12h)	Entretien
< 2 ans	9	8		9mg/kg/12h
2-12 ou 12-14 < 50 kg	9	8		9mg/kg/12h (max 350mg/12h)
12-14 ans ≥ 50 kg	6	4	400	200mg/12h
15-16 ans	6	4	400	200mg/12h

considérations thérapeutiques en onco-hématologie

- Biodisponibilité moindre chez les malades d'oncohématologie (vomissements, mucite , diarrhée)
- Interactions médicamenteuses
 - Ciclosporine et Tacrolimus (↗)
 - Cyclophosphamide : ↗ de la cardiotoxicité
 - Vincristine : ↗ de la neurotoxicité

Evaluation de la réponse

- Certains signes ne traduisent pas toujours une résistance au traitement (hémoptysie, ARDS en rapport avec un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire en sortie d'aplasie)
- Les images radiologiques augmentent 4 fois de volume la 1^{ère} semaine du ttt antifongique et restent stables la 2^{ème} semaine chez des patients répondeurs au ttt antifongique.(Caillot. JCO 2001; 19: 253)
- La cavitation peut apparaitre à la sortie d'aplasie et ne traduit pas une aggravation.

Réponse complète

Résolution de tous les signes et symptômes attribués à la maladie ET

Disparition des signes radiologiques , persistance d'une image séquellaire post opératoire ET

Stérilisation des sites infectés quand accessibles à des prélèvements (palais, sinus, peau)

Réponse partielle

Echec

Maladie stable

Absence d'amélioration des signes et symptômes attribués à la maladie ET

Stabilisation des images Rx (réduction < 25%) OU

Persistance de l'aspergillus en culture ou en histologie au niveau du tissu infecté

Progression

Aggravation des signes cliniques et des symptômes attribués à la maladie ET

Apparition de nouvelles localisations de la maladie ou extension radiologique OU

Persistance de l'aspergillus en culture ou en histologie au niveau du tissu infecté

Rôle de la surveillance de l'antigénémie aspergillaire

- Une ascension sous traitement de l'antigénémie aspergillaire (GMI) est de mauvais pronostic (Maertens. Blood 2001; 97: 1604, Boutboul. CID 2002; 34: 939)
- Une diminution sous traitement du GMI est prédictive d'une bonne réponse (Micelli. CID 2008; 46:1412)
- Diagnostic différentiel entre syndrome de reconstitution immunitaire et non réponse (Maertens. Cancer 2007)
- Concordance entre les définitions de réponse de l'EORTC/MSG et celles basées sur le GMI dans 91% des cas (Nouer. CID 2011; 53:671).
 - Tous les échecs selon GMI étaient classés échecs selon l'EORTC mais avec + de retard
 - Une normalisation du GMI ≥ 15 jours est observée chez 90% des répondeurs avec un délai de normalisation de 7 jours après le début du traitement
- La normalisation du GMI n'est pas un critère suffisant pour décider l'arrêt du traitement antifongique

Durée du traitement

- Durant la période de l'immunosuppression et jusqu'à disparition de tous les symptômes, signes cliniques lésions radiologiques attribuées à l'AI et disparition de l'aspergillus des sites accessibles à des prélèvements répétés (palais, sinus)
- 2- 6 semaines pour la réponse clinique et 10-12 semaines pour la réponse complète

Echec du traitement de 1^{ère} ligne

- Début tardif du traitement
- Sous-dosage plasmatique du VCZ
- Absence de sortie d'aplasie
- Poursuite de l'immunosuppression
- Résistance aux azolés

Traitements alternatifs de l'AI (Echec ou intolérance du voriconazole)

- **Formulations lipidiques d'amphotericin B (FLAB)**
 - Liposomal amphotericin B (Ambisome®)
 - Amphotericin B lipid complex ABLC (Abelcet®)
 - Amphotericin B colloidal dispersion ABCD (Amphotec®)
- **Echinocandines**
 - Caspofungine (Cancidas®)
 - Micafungine
- **Posaconazole (Noxafil®)**
- **Association d'antifongiques**

**Formulations lipidiques de
l'Amphotericin B**

FLAB

(non disponibles en Tunisie)

Efficacité et Profil de tolérance des FLAB

- Des doses plus élevées sont nécessaires à l'effet antifongique
- Profil de tolérance
 - Néphrotoxicité réduite
 - Moins d'effets liés à la perfusion (fièvre, frissons) avec L-AMB
 - élévation modérée de la bilirubinémie et des phosphatases alcalines

Formulations lipidiques d'Amphotericine B

AI réfractaires ou intolérance au voriconazole

- **Approuvées comme traitement alternatif**
 - L-AMB : 3 mg / kg / d (Cornely OA. CID 2007; 44:1289-97)
 - ABLC : 5 mg / kg / d (Chandrasekar PH. CID 2005; 40: 392-400)
- Taux de réponse: 50%
- Absence d'études contrôlées montrant le bénéfice de doses plus élevées
- Le bénéfice de doses plus élevées dans le traitement de l'AI du SNC n'est pas bien établi

Traitements de 2^{ème} ligne

Caspofungine

Caspofungin

- Inhibition non compétitive de la synthèse du 1,3- β -glucan de la membrane cellulaire de l'Aspergillus
- Disponible uniquement pour l'administration IV
- Demi-vie : 10-15 heures
- Effets indésirables : gastrointestinaux , céphalées, élévation des ALAT (5% des patients)

Caspofungine en 2^{ème} ligne dans le traitement de l' AI

- La Caspofungine est indiquée dans l'AI probable or certaine en cas d'échec ou d'intolérance au Voriconazole
- Taux de réponse: 40% ; 50% dans l'API et 23% dans l'AI disséminée (Maerteens. CID 2004; 39:1563)
- Adulte: 70 mg en dose de charge à J1, suivie de 50 mg/ j en perfusion de 1 heure.
- Insuffisance hépatique sévère: 35 mg / j
- Enfant: 50 mg/ m²/ j

Traitement de 2^{ème} ligne

Posaconazole

(non disponible en Tunisie)

Posaconazole

- Structure permettant une meilleure affinité avec l'enzyme cible (CYP51) des azolés → activité sur des souches résistantes au voriconazole.
- **Disponible uniquement per-os**
- Absorption augmentée par la prise d'aliments gras
- Atteinte de l'état d'équilibre: 7-10 jours
- Variabilité interindividuelle de la biodisponibilité → Intérêt des dosages plasmatiques
- Inhibition des enzymes du P450 → Interactions médicamenteuses
- Le posaconazole augmente les taux plasmatiques de la vincristine, de la ciclosporine et du tacrolimus
- CI en association avec les drogues prolongeant QT

Posaconazole en 2^{ème} ligne dans le traitement de l' AI

- Walsh. CID 2007; 44:2 (Etude ouverte en cas d'AI réfractaire et / ou intolérance)
- 107 patients (Posa: 200 mg x 4/j) vs 86 patients (contrôle)
- Taux de réponse: **42%** vs 26% (p=0.006) , A. Terreus: **29%** (4/14) vs 15% (2/13)
- Supériorité du posaconazole démontrée quelque soit le site de l'infection, dans les hémopathies malignes, la greffe de CSH et chez le neutropénique.
- Relation étroite entre le succès du traitement et les concentrations plasmatiques élevées du posaconazole (24% avec 142 ng/ml VS 75% avec 1489 ng/ml)

Posaconazole approuvé en Europe en 2^{ème} ligne à la dose de 200 mg x 4/j

Coût journalier (adulte 70 kgs)

- Amphotéricine B: 11^D,680
- Voriconazole per os: 318^D,308
- Voriconazole IV: 93^D,691
- Caspofungine J1: 1115^D puis 900^D

Associations d'antifongiques

- En l'absence d'essai clinique prospectif bien contrôlé, l'administration d'associations d'antifongiques en 1^{ère} ligne n'est pas recommandée en routine.
- En rattrapage : l'adjonction d'un antifongique de classe différente peut être envisagée
- L. AmB + caspofungine ou voriconazole + caspofungine

Autres mesures

- **Résection chirurgicale du tissu infecté**
 - Lésions contigües aux gros vaisseaux ou au péricarde
 - Végétations endocardiques
 - Hémoptysie à partir d'une seule cavité
 - Lésions causant l'érosion de la plèvre ou des côtes
 - os dévitalisé en cas d'ostéomyélite
- **Facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et GM-CSF)**
- **Transfusion de granulocytes**
- **Dégression de l'immunosuppression et des CO quand possible**

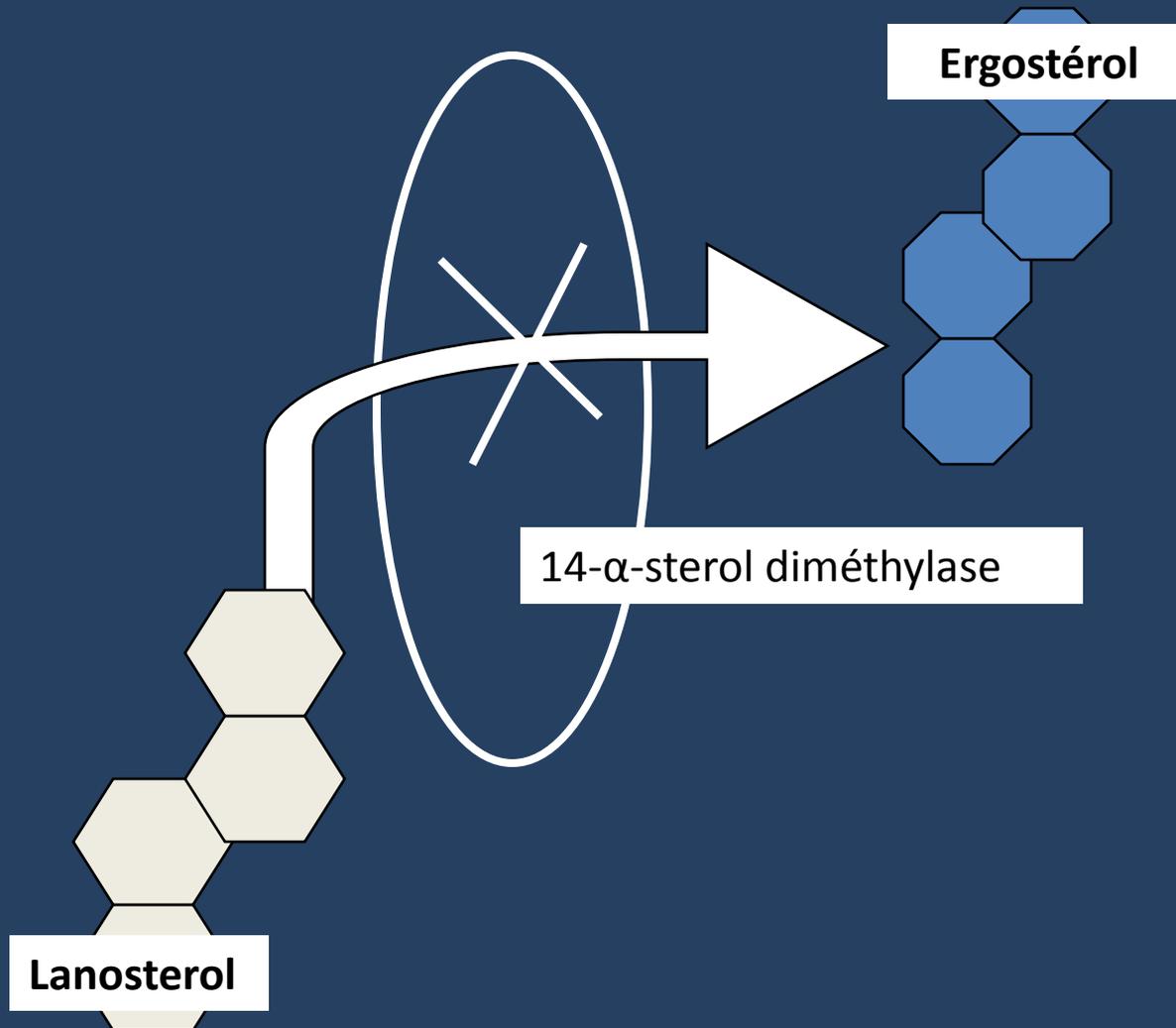
Resistances aux antifongiques

- Amphotericine B/ *A. Terreus*
- Résistance intrinsèque aux azolés de certaines espèces du complexe. *A. fumigatus* (*A.lentulus*, *A.pseudofisheri*, *A.fumigiati**affinis*)
- Emergence en clinique humaine de souches d'*A.fumigatus* résistantes aux azolés (Pays-bas, Royaume-Uni, Belgique, Dannemark , Norvège , Inde ,Iran ,USA et Canada).

Résistances aux azolés

- Prévalence: 6.8% (Van der Linden.CID 2013; 57: 513), probablement sous estimée
- Chez les patients traités ou recevant une prophylaxie au long cours par azolés (Van der Linden.Emerg.Inf.Dis 2011; 17: 1847)
- Degré de propagation actuellement non connu
- Résistance à l'itraconazole, multi-azole ou pan-azole
- Mutations du gène mitochondrial CYP51A (codon G54, L98+TR, G138, M220 ou G448) → altérations de l'enzyme cible des azolés

Azoles: Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole



- **TR34/L98H** (prévalence: 0,8% - 9,5%) décrite en 2008
(Snelders. PLoS Med 2008; 5:e 219)
 - résistance à l'itraconazole, sensibilité diminuée au posaconazole, sensibilité variable au voriconazole (79% de résistance).
 - Taux de mortalité de 88% vs 30-50% pour les souches sensibles (Howard. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1846)
- **TR₅₃ sans mutations du gène Cyp51A**
 - résistance à tous les azolés

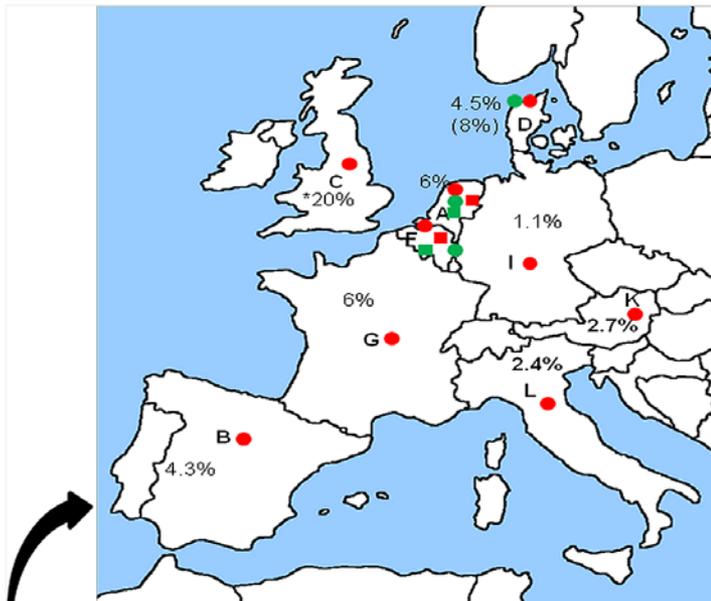
Mécanismes de résistance aux azolés

(Van der Linden.CID 2013; 57: 513)

- **TR₄₆/Y121F/T289A** Haut niveau de résistance au voriconazole (CMI > 16mg/l)
 - Séquençage du gène Cyp51A d'isolats d'*A.fumigatus* résistants aux azolés
 - 63 patients/921 avaient une **résistance aux azolés (6,8%)**
 - **TR₃₄/L98H** chez 47/63 (74,6%) avec une **prévalence de 5%**
 - **TR₄₆/Y121F/T289A** (21 isolats résistants aux azolés et hautement résistants au voriconazole) chez 15 patients (**prévalence de 1,6%**).
 - AI probable ou prouvée chez 8 /15 patients, échec chez les 5 patients traités par voriconazole.
- **Retrouvée dans des souches de l'environnement**

Origine des résistances

- Utilisation au long cours des azolés en clinique humaine
 - Aspergillose pulmonaire chronique,
 - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- Large utilisation en agriculture des azolés
 - Isolement dans l'environnement de souches d'*A.fumigatus* avec TR34/L98H (Pays-Bas, Danemark, Belgique)
 - 64% des patients porteurs de souches d'*A.fumigatus* avec TR/L98H n'ont pas été traités par azolés

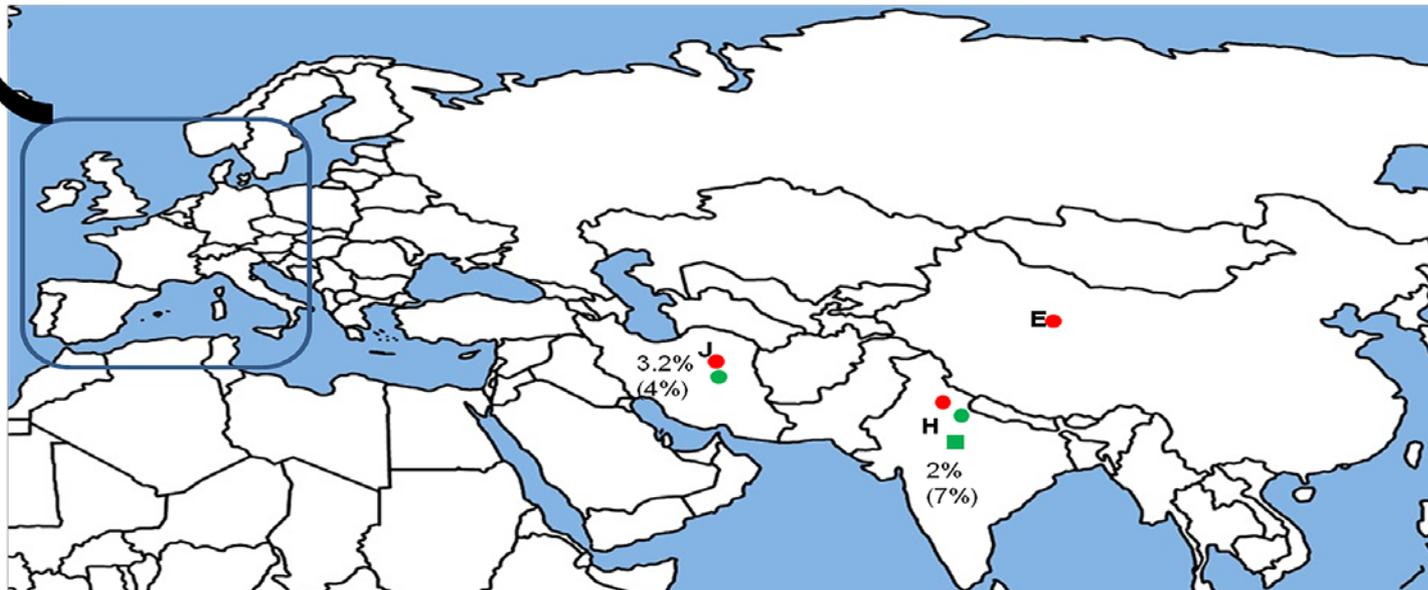


Source

- TR₃₄/L98H Clinical
- TR₃₄/L98H Environmental
- TR₄₆/L98H Clinical
- TR₄₆/L98H Environmental

Country (Year of publication)

- A. Netherlands (2007)
- B. Spain (2008)
- C. United kingdom (2009)
- D. Denmark (2010)
- E. China (2011)
- F. Belgium (2011)
- G. France (2012)
- H. India (2012)
- I. Germany (2012)
- J. Iran (2013)
- K. Austria (2013)
- L. Italy (2013)





Phénomène encore limité à certaines aires géographiques et à des patients traités par azolés au long cours mais en augmentation

Le voriconazole demeure le traitement de référence de la majorité des AI.

– **Utilisation en 1^{ère} ligne à reconsidérer dans les services à haute prévalence de résistance?**



Surveillance épidémiologique locale et nationale de la résistance aux azolés des isolats d'*Aspergillus*+++++



European Center for Disease Prevention and Control (ECDC):
Surveillance épidémiologique internationale (estimation de l'ampleur du problème)++++

Un homme averti en vaut deux

