



# Antifongiques Sytémiques en 2011

**Blandine Rammaert**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,  
Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes,  
Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur



# Plan

1. Rappels et généralités sur les antifongiques
2. Les polyènes
3. La flucytosine
4. Les azolés
5. Les échinocandines

a-spectre  
b-PK/PD  
c-effets 2r/interactions  
d-indications  
e-posologie  
f-précautions d'emploi

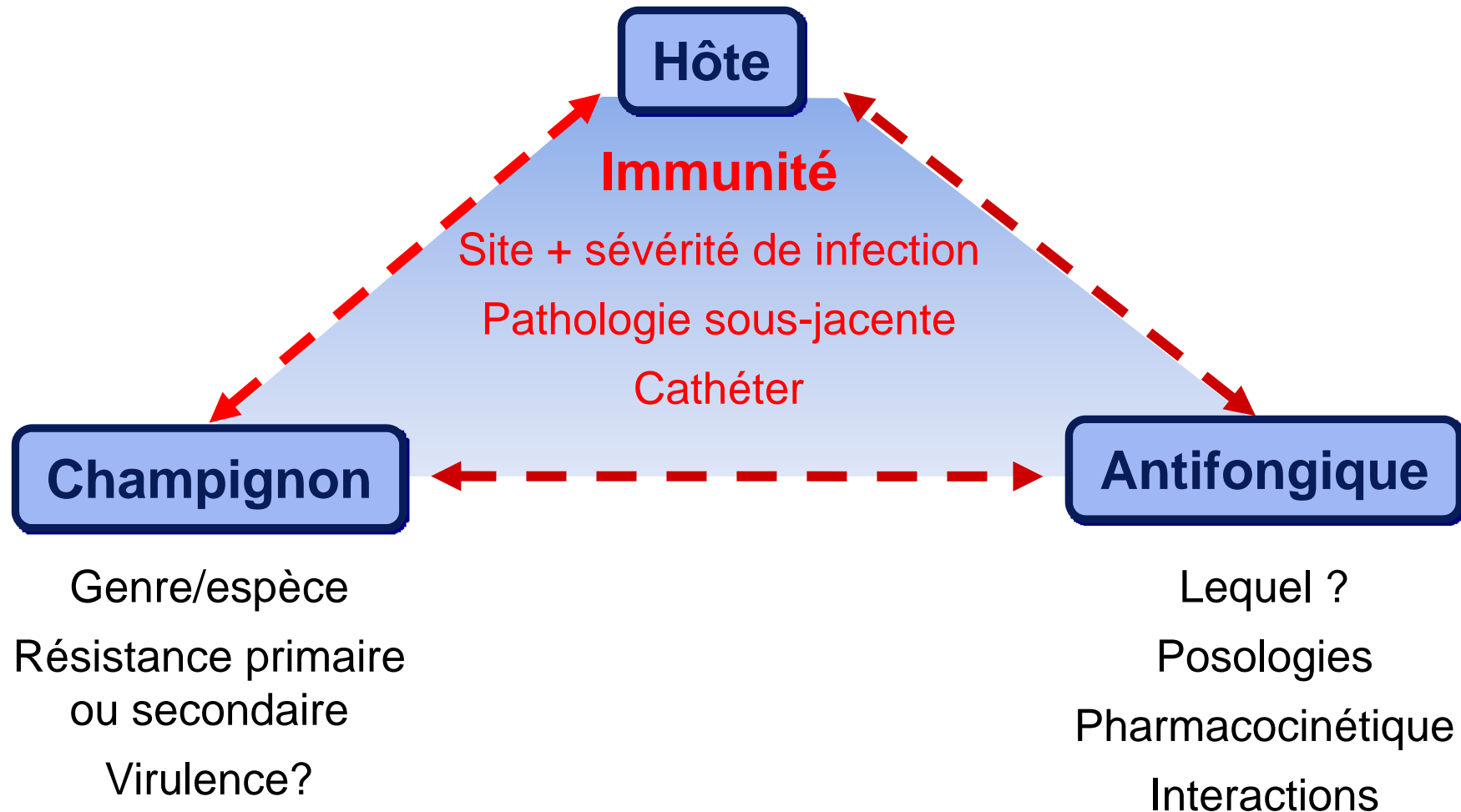


# (1) Rappel sur les essais thérapeutiques

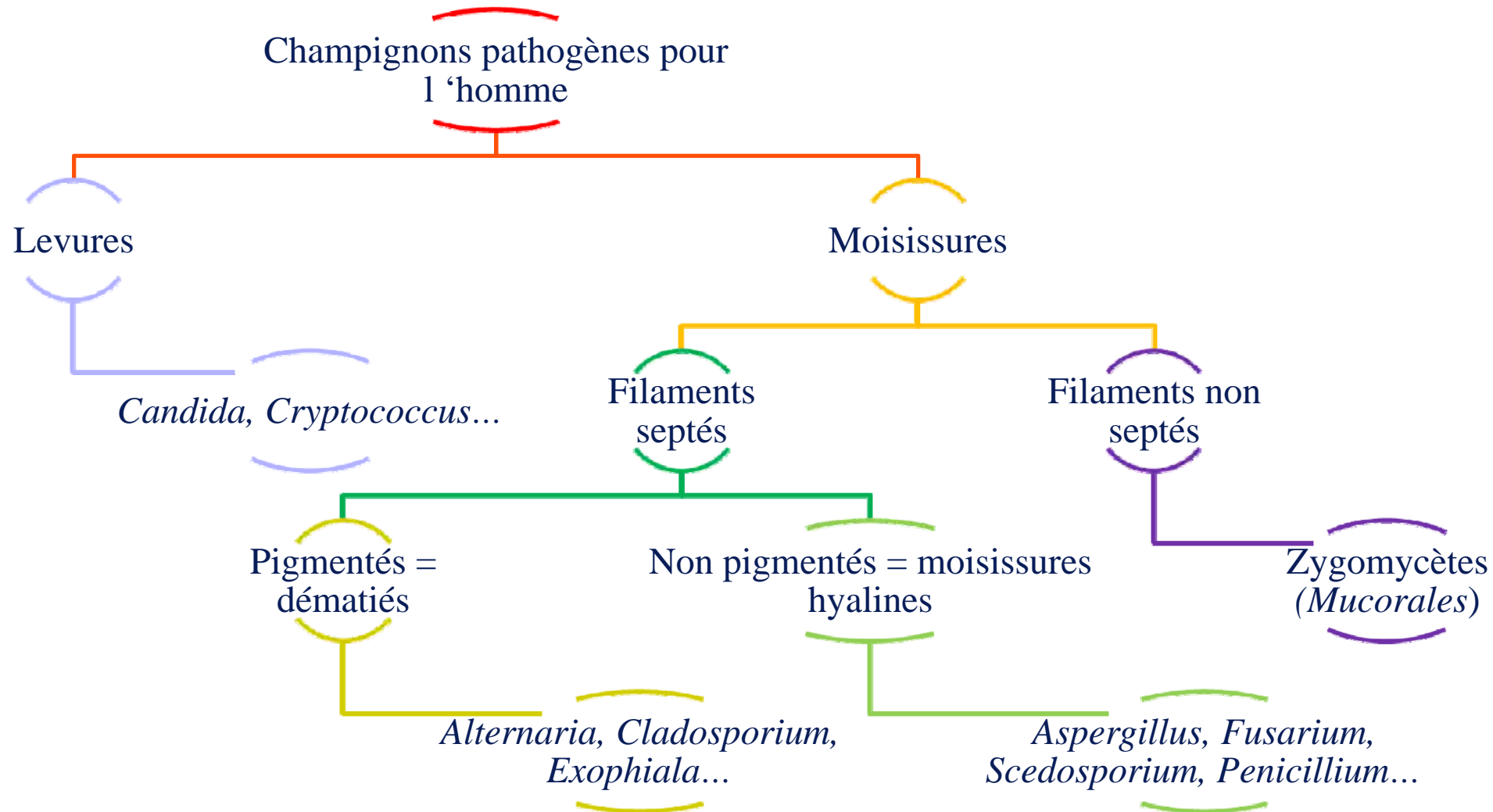
- **Analyse per protocole** = analyse uniquement des patients qui ont été traités en pleine conformité avec le protocole.
  - Les inclusions à tort, les patients non observant, les patients traités avec le traitement de l'autre groupe sont exclus de l'analyse
- **Analyse en intention de traiter** = analyse de tous les patients randomisés, dans le groupe où ils furent randomisés
  - quelle que soit leur observance au traitement alloué
  - quel que soit le traitement réellement reçu
  - quel que soit l'éventuel retrait du patient de l'étude ou d'éventuelle déviation au protocole



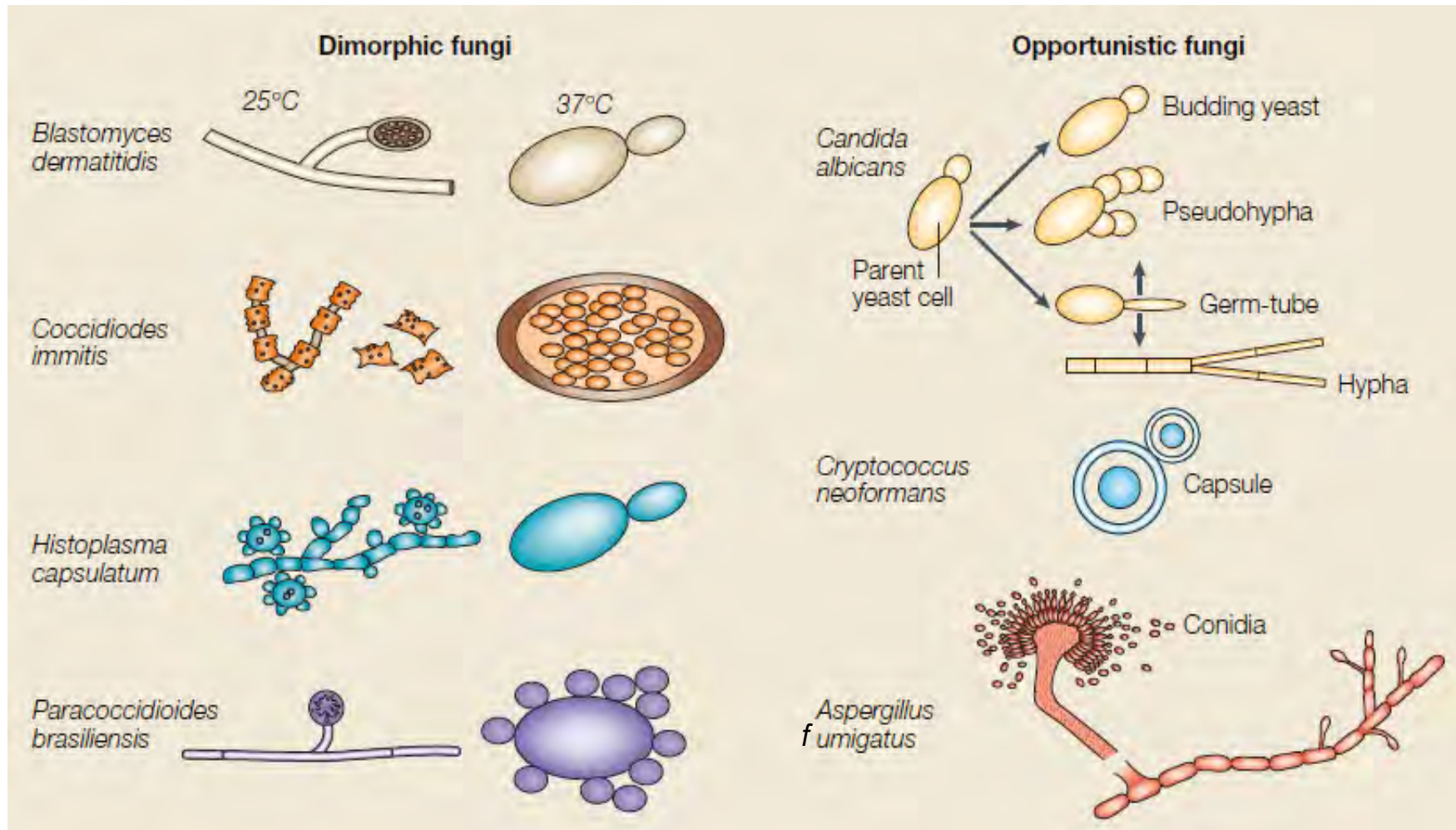
# (1) Relation hôte/champignon/antifongique



# (1) Rappel sur la classification des champignons

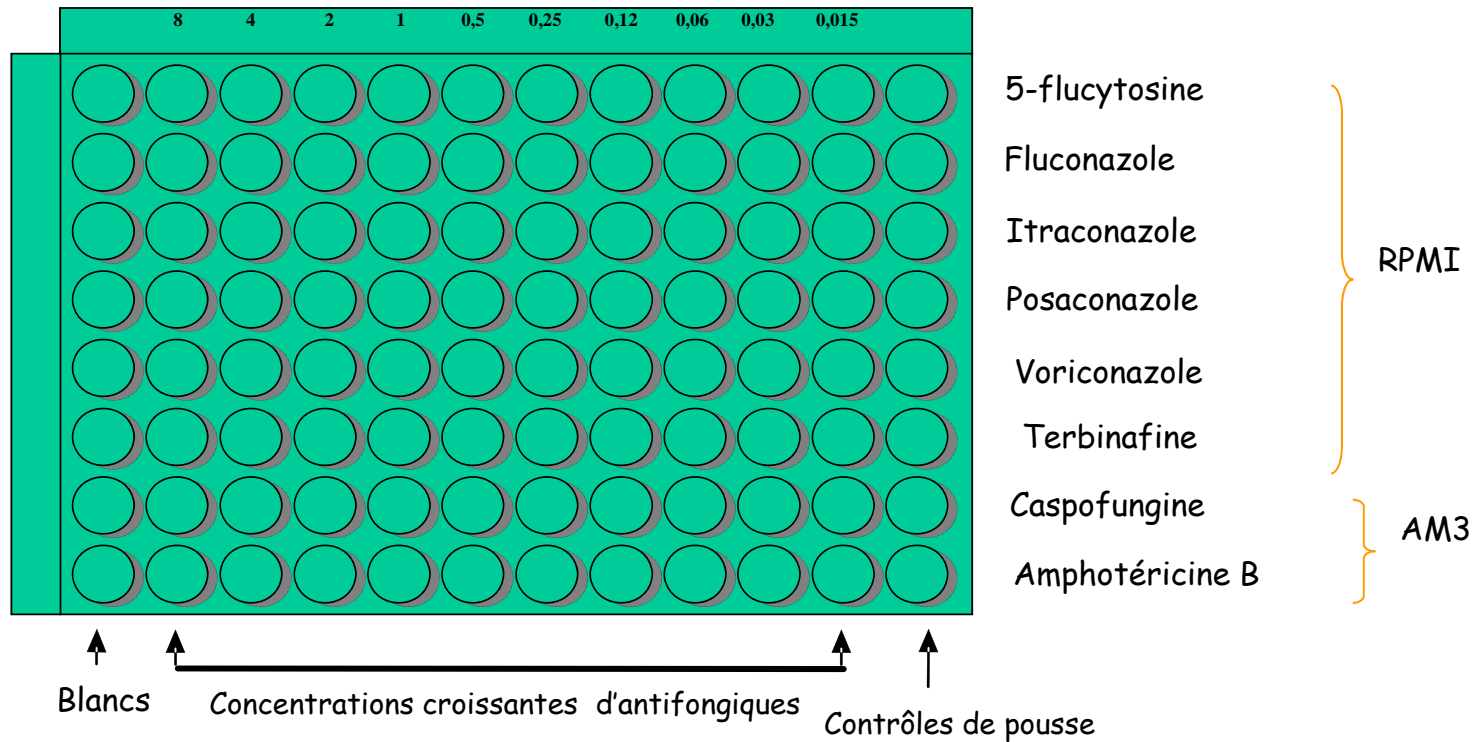


# (1) Rappel sur la classification des champignons





# (1) Rappel sur les CMI : Plaque EUCAST - CLSI



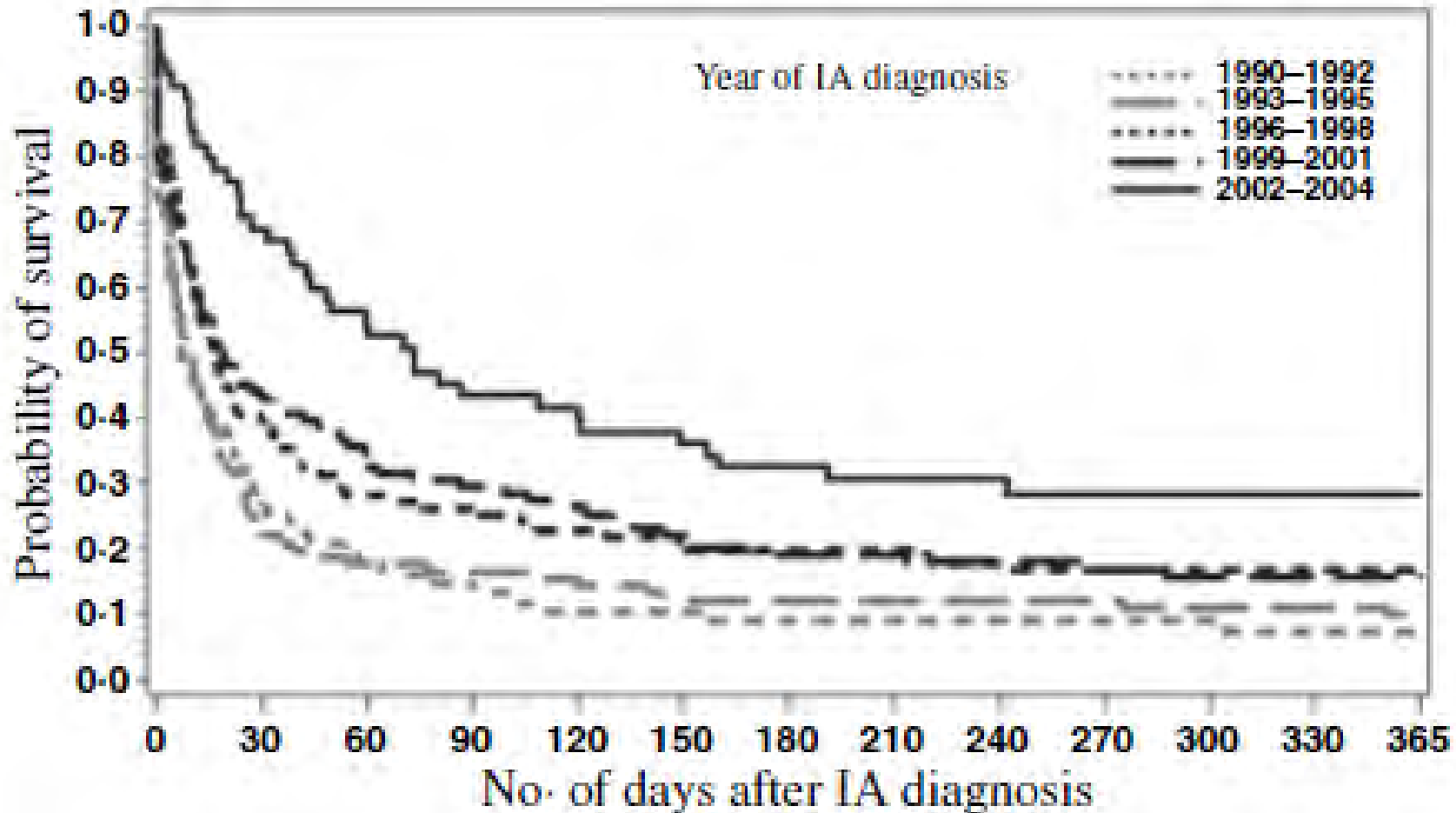
# (1) Mortalité liée aux IFI



- **Aspergillose invasive > 1995** Lin SJ, CID 2001
  - globale = 58%
  - dissémination ou atteinte SNC = 88,1%
  - greffés de moelle = 86,7% (vs 75%, Kontoyiannis, CID 2010)
- **Candidémies** Gudlaugsson , CID 2003
  - Globale = 61 % (66/108)
  - Attribuable = 49 % (95% CI, 38%-60%)
- **Cryptococcose VIH +** Lortholary O, AIDS 2006
  - Précoce = 17 %



# (1) Mortalité liée aux IFI



# (1) Antifongiques Systémiques

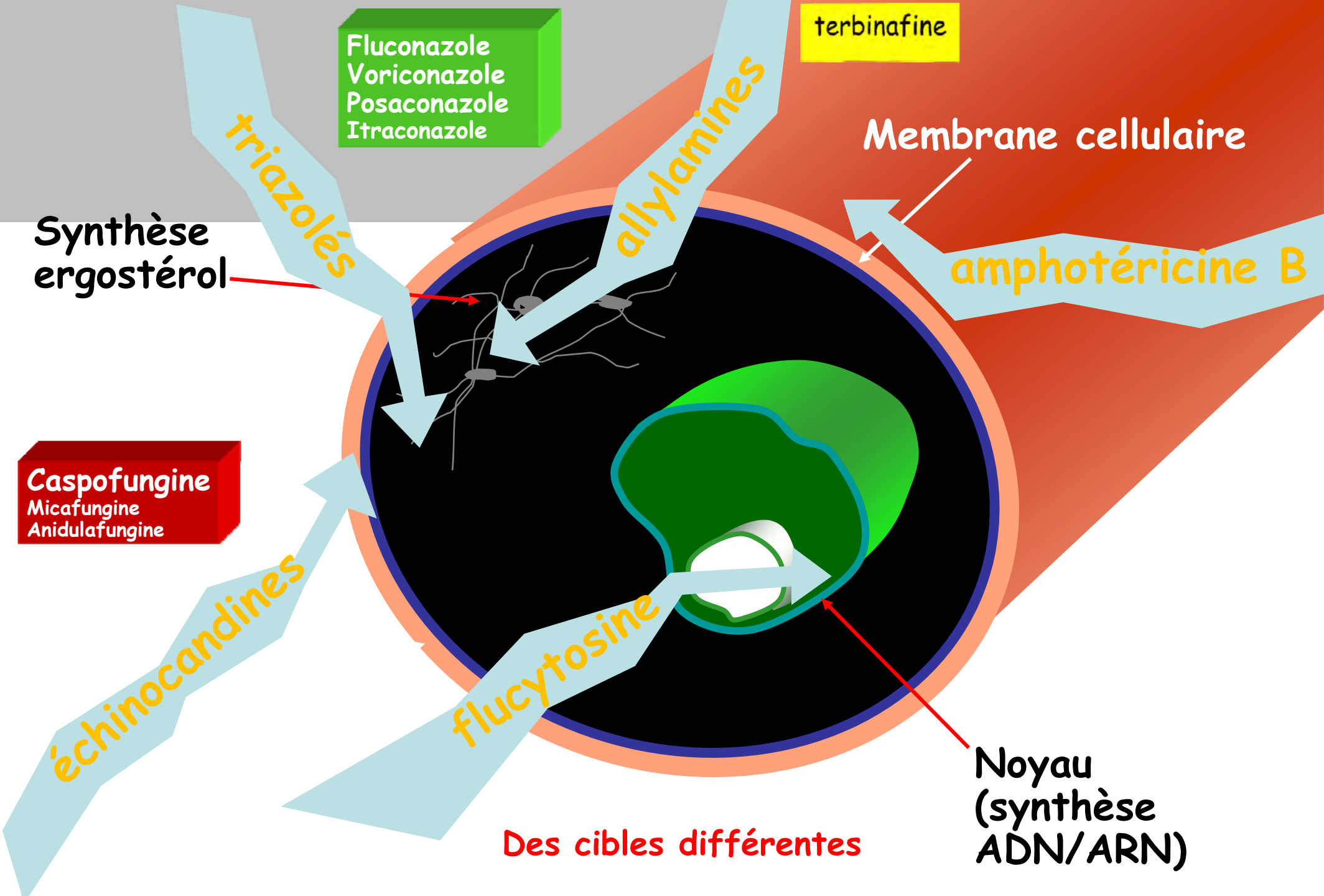


Nom	Fam	Cible	Spect	Abs	Tox
AmB*	pol	mb (trou)	L/F	0	+++ , + , +/-
Fluco	azole	mb (S)	L	++	+/-
Itraco	azole	mb (S)	L/F	+/-	+
Vorico	azole	mb (S)	L/F	++	+/-
Posaco	azole	mb (S)	L/F	++	+/-
Caspo	echin	paroi	L/F	0	-
Mica	echin	paroi	L/F	0	-
Anidula	echin	paroi	L/F	0	-
5FC	pyrimidiques	Synthèse ADN	L	+	+

\* Fungizone, Abelcet, Ambisome

L : Levure

F : Filamenteux



Fluconazole  
Voriconazole  
Posaconazole  
Itraconazole

terbinafine

triazolés

Synthèse ergostérol

allylamines

Membrane cellulaire

amphotéricine B

Caspofungine  
Micafungine  
Anidulafungine

échinocandines

flucytosine

Noyau  
(synthèse  
ADN/ARN)

Des cibles différentes



# (1) Limites potentielles des traitements antifongiques

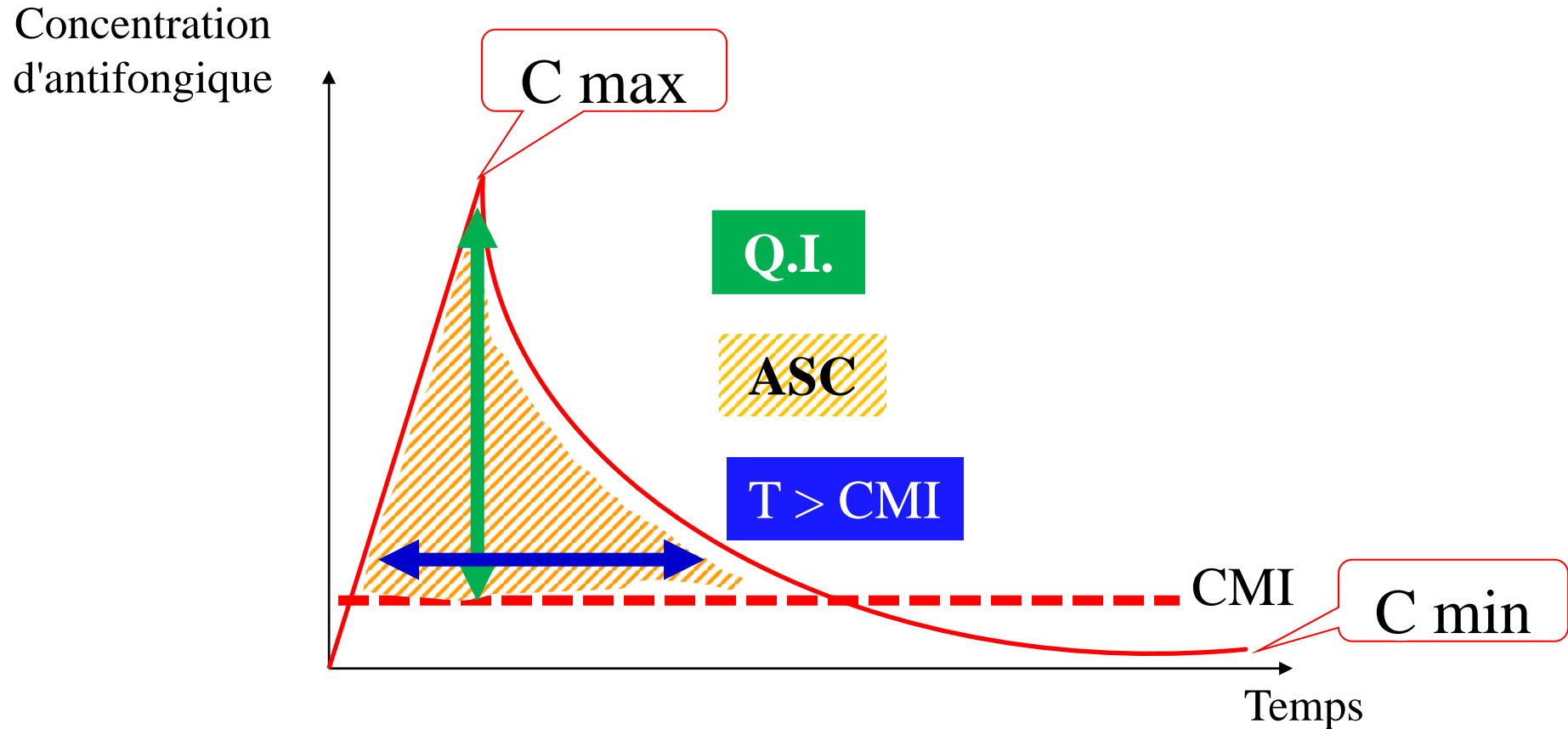
- Spectre : FCZ, 5FC et... filamenteux
- « Résistance » ou moindre sensibilité :
  - *Candida* sp. et azolés
  - *Aspergillus* sp. et azolés ± polyènes [tts au long cours]
  - nouvelles espèces à CMI hautes ou inconnues (Immunodéprimés) ± émergeant sous antifongiques
- Toxicité : AmB
- Pharmacologie :
  - syst nerveux central, œil, urines
  - interférences médicamenteuses [azolés]
  - peu disponibles i.v. et per os
- Coût des nouveaux médicaments...

# (1) Importance du spectre antifongique



	Polyènes	Fluco	Itraco	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei et glabrata</i>	+	-	-	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp.	+	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes</i> spp.	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i> spp.	+	-	-	+/-	+/-	-

# (1) Paramètres de pharmacodynamie des antifongiques



ASC : aire sous la courbe (AUC)

Q. I : quotient inhibiteur =  $C_{max}/C_{MI}$



# (1) Des propriétés pharmacodynamiques différentes

<b>Famille</b>	<b>Conc dépendant</b>	<b>Temps dépendant</b>	<b><i>Aspergillus/ Candida</i></b>	<b>Effet PA</b>
<b>Triazolés</b>	/	AUC/CMI	Cide/Statique	long
<b>Polyènes</b>	$C_{\max}$ /CMI	/	Cide	long
<b>Flucytosine</b>	/	T/CMI	-/Statique	court
<b>Echinocandines</b>	$C_{\max}$ /CMI	/	Statique/Cide	long



# (1) Emergence d'IFI lors d'un traitement antifongique

- Augmentation de la virulence de souches de *Mucorales* pré-exposées au voriconazole dans un modèle murin

Lamaris et al, JID 2009

- Rôle du voriconazole et de la caspofungine dans l'émergence de zygomycose ou d'*Aspergillus ustus*

Cuenca-Estrella et al, Clin Microbiol Infect 2009

Pavie J et al, J clin microbiol 2005

# (1) Aspects médico-économiques

## (Prix AP-HP 2010)



1	Nom du Médicament D.C.I.	forme	dosage	unité	présentation	Prix (€)
3	FUNGIZONE	AMPHOTERICINE B		INJ	50	MG FL 7.1
4	ABELCET	AMPHOTERICINE B		INJ	100	MG FL 130.1
5	AMBISOME	AMPHOTERICINE B LIP		INJ	50	MG 50 ML FL 129.3
6	ANCOTIL	FLUCYTOSINE		CPR	500	MG CP 0.4
7	ANCOTIL 1%	FLUCYTOSINE		INJ	2.5	G 250 ML FL 48.3
8	CANCIDAS	CASPOFUNGINE		INJ	50	MG FL 488.0
9	CANCIDAS	CASPOFUNGINE		INJ	70	MG FL 620.8
10	MYCAMINE	MICAFUNGINE		INJ	100	MG FL 438.9
11	MYCAMINE	MICAFUNGINE		INJ	50	MG FL 271.5
12	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		CAP	50	MG GL 1.4
13	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		CAP	100	MG GL 2.8
14	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		CAP	200	MG GL 5.7
15	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		SUSP BUV	50	MG/5ML FL 9.7
16	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		INJ	100	MG 50 ML FL 3.9
17	TRIFLUCAN	FLUCONAZOLE		INJ	200	MG 100 MLPO 4.1
18	SPORANOX	ITRACONAZOLE		CAP	100	MG GL 1.7
19	SPORANOX	ITRACONAZOLE		SOL BUV	1,5G	150ML FL 72.4
20	VFEND	VORICONAZOLE		CPR	50	MG CP 10.1
21	VFEND	VORICONAZOLE		CPR	200	MG CP 40.3
22	VFEND	VORICONAZOLE		SIR	40	MG/ML FL 665.9
23	VFEND	VORICONAZOLE		INJ	200	MG FL 151.6
24	NOXAFIL	POSACONAZOLE		SUSP BUV	40	MG/ML 105ML FL 648.3

3 mois de ttt  
par :  
Ambisome ≈  
60000 €  
Cancidas ≈  
45000 €



## (2) Les polyènes



# Amphotéricine B

## structure physique

- Deoxycholate: Fungizone<sup>®</sup>
  - forme historique non liée à des structures lipidiques
- Liposome: AmBisome<sup>®</sup>, (Gilead Sciences)
- Rubans lipidiques: Abelcet<sup>®</sup>, (Zeneus Pharma)(ABLCL)
- Disques lipidiques: Amphocil<sup>®</sup>, (ABCD, non commercialisé en France)

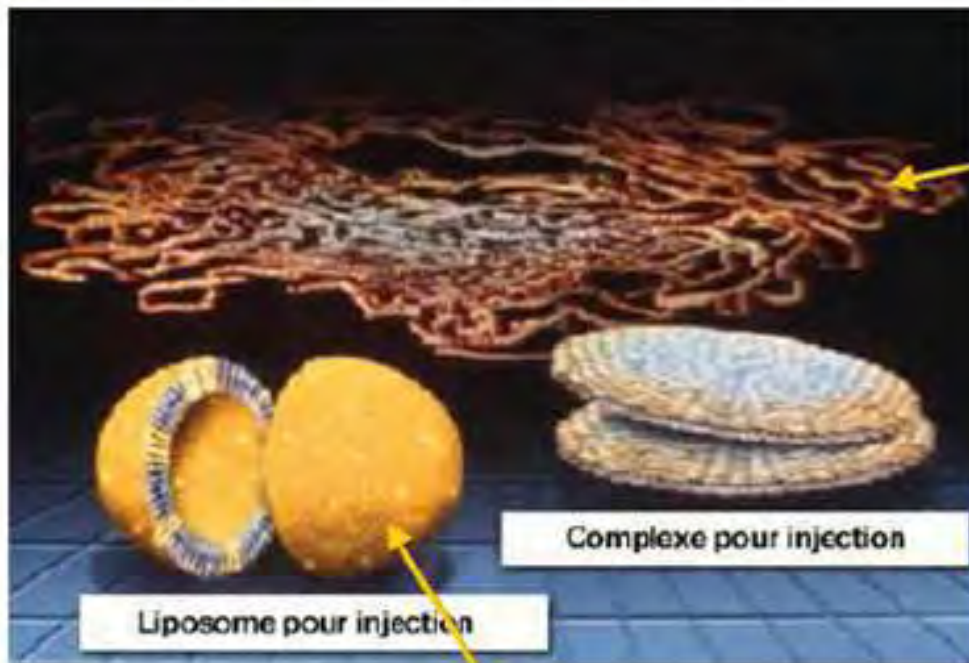
*Ne pas confondre « lipidique » et « liposomale »*

# Dérivés lipidiques d'amphotéricine B

## structure physique



### AMB : formulations lipidiques



Amphotéricine B  
complexe lipidique  
**Abelcet®**  
1600 à 6000 nm

Amphotéricine B  
dispersion colloïdale  
**Amphocil®**  
122 nm

Amphotéricine B  
liposomale  
**AmBisome®**  
< 100 nm



# Amphotéricine B : spectre

- Spectre large :
  - levures : *Candida* spp. et *Cryptococcus neoformans*
  - filamenteux :
    - *Aspergillus* spp., autres *hyalohyphomycètes*
    - *Phaeohyphomycètes*
    - *Mucorales*
  - dimorphiques : *Histo*, *Blasto*, *Cocci*, *Paracocci*, *Sporo*



# Amphotéricine B : spectre

- Trous du spectre
  - *Candida lusitaniae*
  - *Trichosporon spp.*
  - *Aspergillus terreus*
  - +/- *Fusarium spp.*
  - +/- *Scedosporium spp*
  - *Dermatophytes*

# Amphotéricine B : pharmacodynamie



- Fongicide in vitro (CMI ≠ CMF)
- CMI < 2 µg/mL (0,1 – 1), « R » quand ≥ 2

# Amphotéricine B : pharmacocinétique



- Non absorbée par voie orale
- Forte liaison protéines / lipoprotéines plasmatiques : 95% (non dialysable)
- Diffusion tissulaire bonne (Volume distribution élevé)
- Urines et LCR = 0
- Elimination lente sur plusieurs semaines non modifiée par l'insuffisance rénale: Urine : 20%, Bile : 20% reste = ?
- Demie-vie : 24 – 48 heures-5j



# Différences entre AmB déoxycholate et formes lipidiques

Produit	Taille ( $\mu\text{m}$ )	Structure	Dose (mg/kg)	C max (mg/L)	A.U.C. (mg.h/L)	Vd (L/kg)
<b>Fungizone*</b>	0,035	Micelle	0,6	1,1	17,1	5,1
<b>AmBisome*</b>	< 0,080	Liposome	5	83	555	0,11
<b>Abelcet*</b>	1,6 – 11	Ruban	5	1,7	9,5	131
<b>Amphocil*</b>	0,11 – 0,14	Disque	5	3,1	43	4,3

# Amphotéricine B : effets secondaires



- **Liés à la perfusion (immédiats) : reliés aux cytokines pyrogènes**
  - ✓ Fièvre
  - ✓ Tremblements
  - ✓ Céphalées
  - ✓ Troubles digestifs
  - ✓ Irritation veineuse
  - ✓ Courbatures
  - ✓ Collapsus cardiovasculaire/bronchospasme

# Amphotéricine B : effets secondaires



- **Toxicité viscérale**

- ✓ Insuffisance rénale +++

- ✓ Troubles électrolytiques : ↓ K, ↓ Mg

- ✓ Anémie (↓érythropoéitine rénale)

- ± hépatique

- ± cardiaque (torsade de pointe)

- ± arachnoïdite



# Amphotericine B :

## Mécanisme de la néphrotoxicité

### 1 - Toxicité glomérulaire :

- réduction de la filtration glomérulaire
- Vasoconstriction rénale
- Contraction des cellules mésangiales

### 2 - Toxicité tubulaire

Formation de pores membranaires par les oligomères d'AmB, facilitée par le cholestérol

# Amphotéricine B deoxycholate (Fungizone) : indications



- Reste une molécule antifongique de **référence** dans diverses IFI : AMM pour IFI à germes sensibles (+ leishmaniose cutanéomuqueuse, 2ème intention)
- Situation de monopole à discuter
  - ✓ Infections à champignons moins sensibles ou R
  - ✓ Nouvelles molécules compétitives (aspergillose invasive, candidoses systémiques)
  - ✓ Importance de la voie orale en relais
- **Posologie = compromis toxicité/efficacité**



# Formes lipidiques d'amphotéricine B : indications

- AmB liposomale (Ambisome®)
  - Infections fongiques invasives (IFI) à *Aspergillus* si intolérance ou échec du voriconazole
  - Candidoses invasives et crypto neuroméningées chez le VIH si IR sous AMB ou IRC (créat  $>220\mu\text{mol/L}$  ou clairance  $<25$ )
  - IFI lors des neutropénies fébriles (empirique)
  - Leishmaniose viscérale résistante aux antimoniés
- AmB lipidique (Abelcet®) : IFI à *Candida* ou *Aspergillus* si IR



# Amphotéricine B : posologie

- Fungizone : 0,7-1 mg/kg/j en 4 à 6 heures
- Ambisome : 3 mg/kg/j en 1h

# Peut-on monter les doses d'Ambisome®?



## Etude Ambiload

- Infections fongiques invasives prouvées ou probables
- AmBisome 10 mg/kg/j vs 3 mg/kg 2 sem puis 3 mg/kg
  - 10 mg/kg (n=94), réponse=46%
  - 3 mg/kg (n=107), réponse= 50%
- Néphrotoxicité et hypokaliémie plus fréquentes dans le bras 10 mg/kg



# Perfusion d'AmB deoxycholate: Précautions et remarques techniques

- Apport hydro-sodé et potassium
- Respecter la dose-test de 1mg (sur 20-30mn)
- Prescription d'accompagnement
  - Hydrocortisone 25 mg
  - Polaramine 1 ampoule
  - Perfalgan 1g
- Durée de perfusion = 4 à 6 heures (24h?)



# Perfusion d'AmB :

## Précautions et remarques techniques

- Suspension : à agiter chaque heure
- Protection vis à vis de la lumière = non
- La température est non interprétable (1ers jours)
- Taux sériques sans intérêt
- Non dialysable
- Eviter l'injection intrathécale (sauf coccidioidomycose)
- Autorisé pendant la grossesse
- Pour Ambisome<sup>®</sup> : reconstitution dans eau ppi puis injection dans **G5%** (filtre), ne pas sortir directement du réfrigérateur



(3) Flucytosine (5-fluorocytosine) = Ancotil®



# Flucytosine : spectre

- Levures : *Candida*, *Cryptococcus* sp.  
+/- Filamenteux +/- dématiés
- Développement rapide de résistance =  
utiliser en association
- CMI : 0,1 – 1 µg/mL (R > 32 µg/mL;  
CLSI)

# Flucytosine : pharmacocinétique



- Biodisponibilité orale de 90%
- Peu liée aux protéines plasmatiques : 10%
- Passage dans l'eau totale (SNC, œil, ...)
- Non métabolisée, élimination urinaire  
⇒ très bonne diffusion dans le LCR et l'urine
- Demi-vie 3-6 h
- Dialysable



# Flucytosine: effets secondaires

- Toxicité gastro-intestinale
  - douleurs gastriques
  - entéro-(colite) ulcéro-membraneuse
  - (perforation)
- Toxicité hépatique\* : cytolyse
- Toxicité hématologique\* : moelle osseuse
  - leucopénie, agranulocytose
  - pancytopénie

\*Si concentration > 100 mg/l (53 patients en USI)



# Flucytosine : mécanisme de la toxicité concentration-dépendante

- Conversion intracellulaire du 5FC en 5FU.
- Formation de 5FU en cas de conservation des flacons à une température  $> 25\text{ °C}$  .
- Conversion intestinale en 5FU par la flore, après induction par 5FU

# Flucytosine : prise en charge des effets secondaires



- rôle du 5 FU, de l'insuffisance rénale, des drogues associées néphro-toxiques (AmB +++)
- posologie modérée (100 mg/kg/j)
- adapter la posologie (table)
- dosages sériques au pic = 2h après administration pour la toxicité (pas de corrélation efficacité) :  
objectif = **30-80 µg/ml**, toxicité si **> 100**



# Flucytosine : indications

- Pas de monothérapie, pas de traitement topique
- Utilisée uniquement en **association** :
  - méningite à cryptocoque : ampho B, FCZ
  - ± candidose: *C. glabrata*, localisations : méninge, œil, endoc, urine
  - ± aspergillose : sinus, cerveau, œil
  - chromomycose : + itraconazole ou terbinafine



# Flucytosine : posologie

- 100 mg /kg IV ou PO en 3-4 prises
- Pas d'influence des repas
- Adaptation en cas d'insuffisance rénale
- Dosage au pic = 2h après administration



# Flucytosine : adaptation posologique

- Zone thérapeutique pour le "pic": 50 - 100 mg/l
- Si Conc pic  $< 50$  ou  $> 100$  mg/l:
  - Maintenir l'intervalle posologique
  - Modifier la dose unitaire
- La dose est calculée par règle de 3 (cible: 75 mg/l)

# Flucytosine : dose recommandée en fct de la fonction rénale



Clcreat	Dose (mg/kg)	Intervalle (h)
> 40	25 à 50	6
20 - 40	25 à 50	12
10 - 20	25 à 50	24
< 10	doser	

---

Flacons 250 ml à 1% soit 2.5 g / flacon



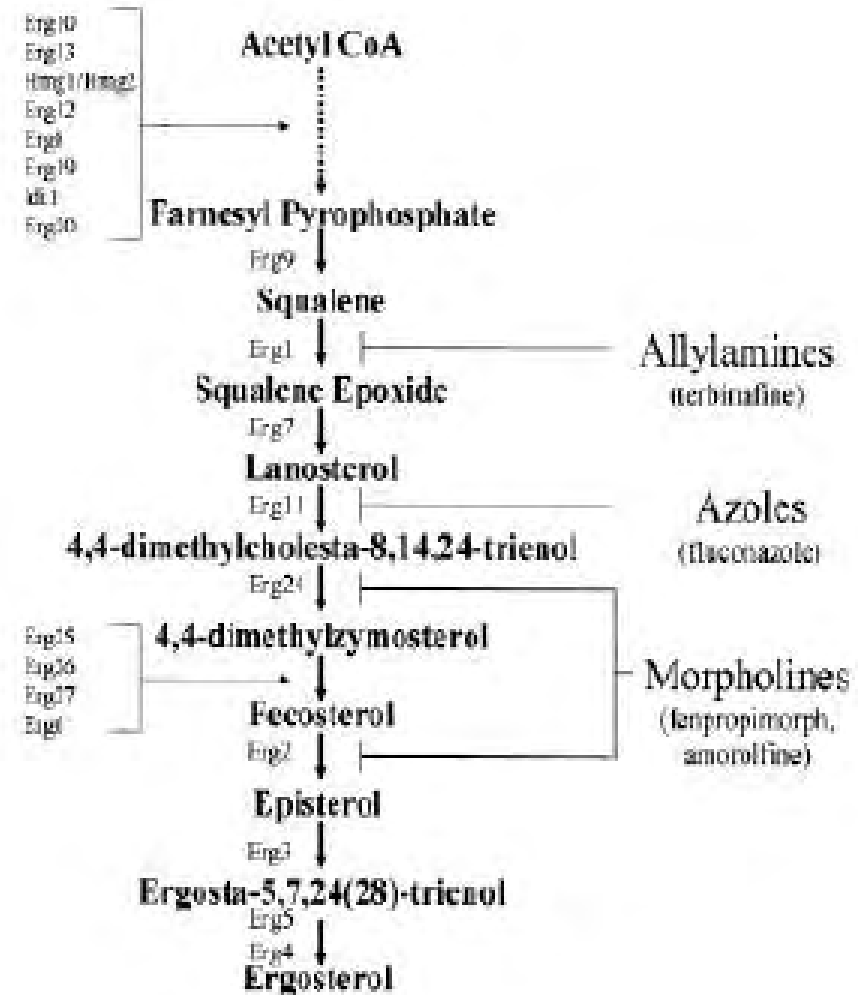
# (4) Azolés

1. Généralités
2. Fluconazole
3. Voriconazole
4. Posaconazole



# (1) Azolés : mode d'action

- Conversion du lanostérol en ergostérol par une enzyme du Cytochrome P450 (lanostérol 14- $\alpha$  déméthylase)
- Les azolés se fixent sur cette enzyme et inhibe la production d'ergostérol

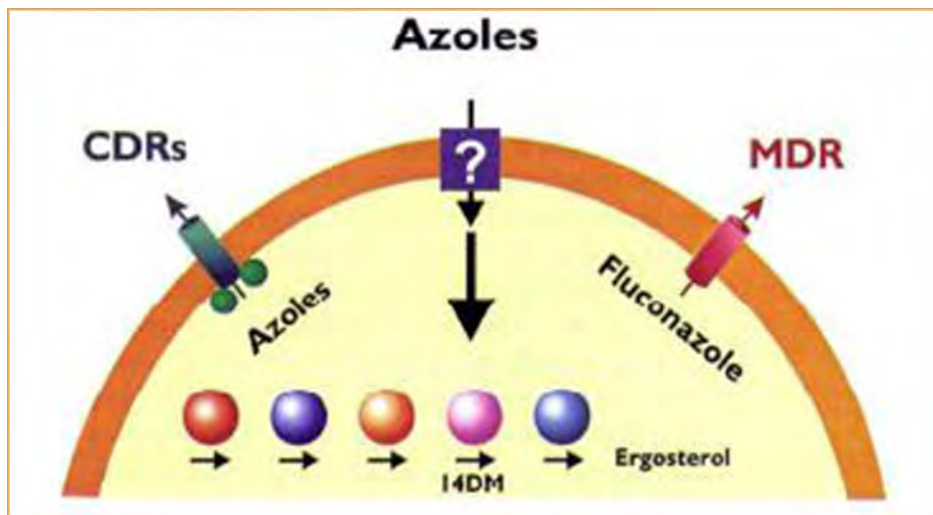




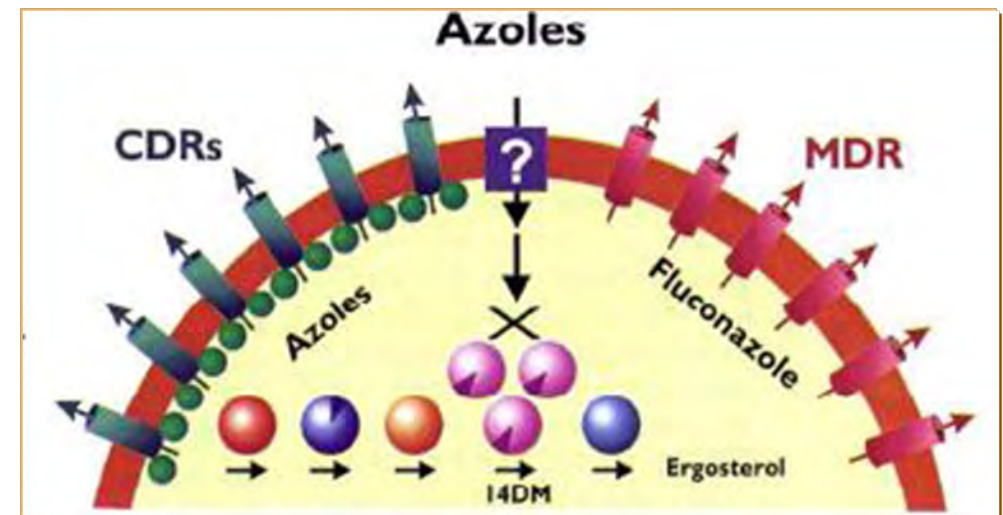
# (1) Azolés : résistance

- Surproduction de la cible (CYP51)
- Modification de la cible :  $\searrow$  affinité pour l'azolé par mutation qui altère la liaison CYP51/azolé
- Système d'efflux : pompes CDR et MDR

sensible



résistant





# (1) Azolés : influence des aliments sur l'absorption

Produit	Effet sur l'AUC
Fluconazole	0
Kétoconazole, Itraco gélule	↑
Itraco solution	↓ 25%
Voriconazole	↓ 30%

# (1) Azolés : inhibition du Cytochrome P450



	3A4	2C9	2C19
Fluconazole		+	
Itraconazole	+		
Voriconazole	+	+	+
Posaconazole	+		

# (1) Azolés : principales interactions médicamenteuses



- Ils augmentent les concentrations de :
  - Alfentanil, Cisapride, Triazolam, Warfarine, Sulfamides hypoglycémiants, **Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus**, Rifabutine, Phénytoïne, Théophylline, Halofantrine.
- Pour tous sauf fluconazole:
  - Terfénadine et astémizole, Simva- Ceriva- Atorvastatine, IP-VIH, Quinidine, Digoxine
- Pour le voriconazole:
  - Oméprazole (AUC x 3), Phénytoïne (AUC x 2)

# (1) Azolés : principales interactions médicamenteuses



Leurs concentrations sont diminuées par:

- Phénytoïne et autres anticonvulsivants
- Rifampicine
- Antiacides (kéto et itraconazole)



# (1) Azolés : effets indésirables

- Effets de classe
  - atteinte hépatique (cytolyse +/- cholestase),
  - troubles gastro-intestinaux



# (1) Azolés : dose de charge

- Fluconazole : 2 fois la dose d'entretien à J1
- Itraconazole : la dose d'entretien, toutes les 8h pendant 3 jours
- Voriconazole : 2 fois la dose d'entretien à J1



# (1) Azolés : suivi thérapeutique

- Fluconazole / Candidose
  - Res(24h) = 6 – 12 mg/l
- Itraconazole (ITZ+OH-ITZ) / Curatif
  - Candidose : Pic (3-4 H) > 1 mg/l
  - Res (24 H) > 0.5 mg/l
  - Aspergillose : Pic (3-4 H) > 5 mg/l
- Itraconazole (ITZ+OH-ITZ) / Prophylaxie
  - Res (24 H) > 0.5 mg/l
- Voriconazole
  - Res(12 H) = 0.8 – 2.5 mg/l



## (2) Fluconazole : spectre

<b>Espèces</b>	<b>N</b>	<b>CMI 90</b>	<b>% S</b>
<i>C. albicans</i>	4195	0.5	97
<i>C. tropicalis</i>	597	2	98
<i>C. parapsilosis</i>	814	2	99
<i>C. glabrata</i>	949	32	60
<i>C. krusei</i>	131	64	NON



## (2) Fluconazole : pharmacocinétique

- administration: PO, IV
- Absorption > 90%
- hydrosoluble
- liaison protéines: 11%
- Métabolisme hép faible 10%
- dialysable
- élimination: rénale 80%
  - Adapter posologie si insuffisance rénale

- demi-vie: 25 heures = 1 prise
- T max: 1,5 heure
- volume distr : 0,7 L/kg
- conc. urinaire: 90%
- CSF/sérum: 60-80%
- Salive : 100%
- effet pH gastrique: non



## (2) Fluconazole : indications

- Candidoses systémiques FCZ S
- Candidose oro-pharyngée et oesophagite
- Candidoses vaginales récidivantes
- Cryptococcoses : VIH+ et VIH- = attaque et entretien
- Inf. à *Trichosporon*, coccidioidomycose, histoplasmosse (2e ligne)
- Prévention candidoses chez allogreffé moelle ± transplanté hépatique (sous-groupes)

## (2) Fluconazole, Triflucan® : posologie



- Gélules 50, 100, 200 mg
- Poudre pour suspension buvable : 50 mg/5 ml
- Forme iv : 100 et 200 mg
- Posologie 50-400 (800) mg /j en une fois
- Sans horaire particulier par rapport aux repas
- Bien toléré : hépatite, tb digestifs, rash
- Interactions médicamenteuses modérées



## (3) Itraconazole : spectre

- Bonne activité sur
  - *Aspergillus* sp. (pathol chroniques, prophylaxie) ++
  - Dimorphiques ++
  - Autres phaeohyphomycoses
  - *Malassezia*, Dermatophytes
  - Levures : *Crypto*, *Candida*
- Trous sur : *Fusarium* spp., *Mucorales*



## (3) Itraconazole : Pharmacocinétique

- Administration: po, IV
- Lipophilie
- Liaison prot. 99%
- Métabolisme hépatique :  
métabolite actif = OH-itra
- Dialysable: non
- Elimination:
  - fécale = 50%; urin = 35%
- Equilibre : 1 à 2 sem.

- Demi-vie: 17-24 h
- T max: 2-4 h
- **Absorption: erratique**, max après repas  
**Meilleure pour les solutions**
- Diffusion
  - Foie, reins, poumons, os
  - Urine, salive, LCR: faible
  - **Effet pH gastrique: OUI**



# (3) Itraconazole : interactions médicamenteuses

- Induction des enzymes qui métabolisent ITZ
  - Ex : Rifampicine    ↓↓ ITZ : contre-indication
- Itraconazole inhibe (compétition) les enzymes qui métabolisent ou excrètent une autre drogue
  - Ex : anti-vitamine K    ↓↓ TP    ↑↑ INR
- Produits diminuant l'absorption de l'ITZ (Augmentation pH gastrique)
  - Ex : alcalins gastriques, anti H2, ddl



# (3) Itraconazole : médicaments potentialisés

- Terfénadine (Teldane retiré de la vente)
- Astémizole (Hismanal®)
- Cisapride (Prépulsid®)
- Triazolam (Halcion®)  
midazolane (Hypnovel®)
- Ciclosporine (Sandimum®, Néoral®)
- Tacrolimus
- Vincristine
- Digoxine
- Quinidine
- Anticoagulants oraux
- Inhibiteurs calciques

# (3) Itraconazole, sporanox® :

## Indications



- **Dimorphiques = Antifongique de référence**
- *Aspergillus* 2ème > 1ère intention, prophylaxie
- Autres filamenteux, phaeohyphomycoses
- >> candidoses orales / oesophagiennes
- >> dermatophyties ou *P. versicolor* si tt local impossible



## (3) Itraconazole : forme galénique

Hydroxypropyl -  $\beta$  cyclodextrine est un vecteur solubilisant les molécules lipidiques

### - Solution orale

- $\uparrow$  absorption intestinale (+ 30%)
- A jeun
- Action topique + systémique
- Limitations : goût, troubles digestifs > 400 mg/j

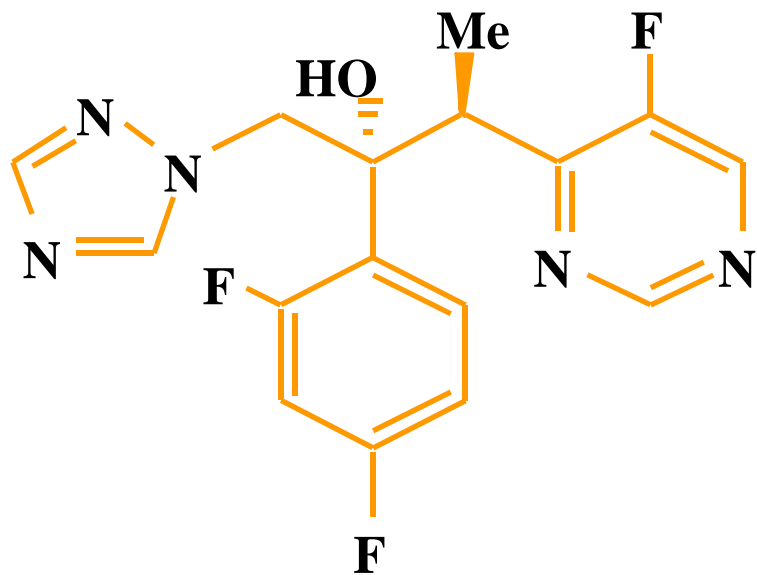
### - Solution IV

### (3) Itraconazole, Sporanox<sup>®</sup> : posologie

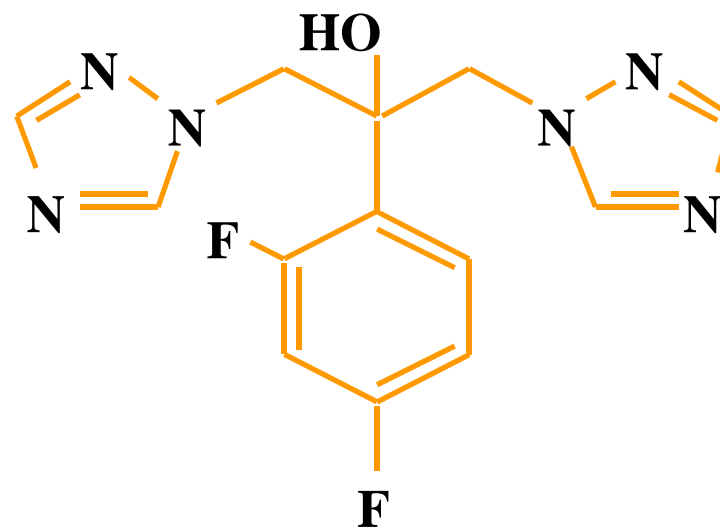


- Gélules à 100 mg, suspension orale, forme i.v.
- 200 – 400 mg/jour en une fois (dose de charge J1-J4)
- PO : absorption erratique
  - gélules AVEC UN REPAS GRAS ou du coca (pH acide)
  - solution (cyclodextrine) ↑ absorption 30 % : A JEUN
- IV : + cyclodextrine
- Tolérance: troubles digestifs, ↓ K<sup>+</sup>, cytolyse, cholestase

# (4) Voriconazole= V-Fend® : structure



**Voriconazole**



**Fluconazole**



## (4) Voriconazole : spectre

- Bonne activité contre :
  - *C. albicans* et *C. krusei* (*C. neoformans*)
  - *Aspergillus* spp.
  - *Fusarium* spp. et *Scedosporium* spp.
- Ce qui n'est pas couvert :
  - Certaines souches de *C. glabrata*
  - *Mucorales*



# (4) Voriconazole : pharmacocinétique

- Absorption rapide orale,  $T_{\max} < 2$  heures
- Biodisponibilité orale = 96 %
- Fixation aux protéines ~58 %
- $T_{1/2}$  ~6–9 heures (phase terminale)
- Administration toutes les 12 heures
- Dose de charge à J1= conc d'équilibre en 24 h
- Pharmacocinétique non linéaire
- Variabilité
- **Pas d'administration avec repas (attendre 1h)**



# (4) Voriconazole : métabolisme

- Clairance surtout hépatique
  - ~1 % excrétés de manière inchangée dans urines
  - **Cyclodextrine accumulée en cas d'insuff rénale  $\geq 220 \mu\text{mol/L} \Rightarrow$  Traitement oral**
- Métabolisme par cytochrome P450 isoenzymes CYP2C19, CYP2C9, et CYP3A4
  - CYP2C19 est l'isoenzyme le plus important (polymorphisme génétique)
- Plus de 8 métabolites (inactifs)

# (4) Voriconazole : interactions médicamenteuses



## **Modification de posologie du VCZ :**

- rifabutine
- phénytoïne

## **Modification de posologie ou surveillance avec VCZ :**

- ciclosporine
- tacrolimus
- oméprazole
- statines
- benzodiazépines
- sulphonylurées
- warfarine
- alcaloïdes pervenche
- anti-protéases (Indi)
- inh non nucléosidiques

## **Contre-indication avec VCZ :**

- astémizole
- phénobarbital
- carbamazépine
- cisapride
- pimozide
- quinidine
- rifampicine
- sirolimus
- terfénadine

# (4) Voriconazole, VFend® : posologie



	IV	Oral	
		> 40 kg	< 40 kg
<b>Dose charge J1</b>	6 mg/kg/12 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h
<b>Enfant (2-12 ans)</b>	6 mg/kg/12 h	6 mg/kg/12 h	
<b>Dose entretien</b>	4 mg/kg/12 h	200 mg/12 h	100 mg/12 h
<b>Enfant (2-12 ans)</b>	4 mg/kg/12 h	4 mg/kg/12 h	



## (4) Voriconazole : indications

- Aspergillose invasive
- Candidémie patients non neutropéniques
- Infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole
- Infection à *Scedosporium* spp.
- Infection à *Fusarium* spp.

# (4) Voriconazole : Activité sur *Aspergillus* sp. in vitro

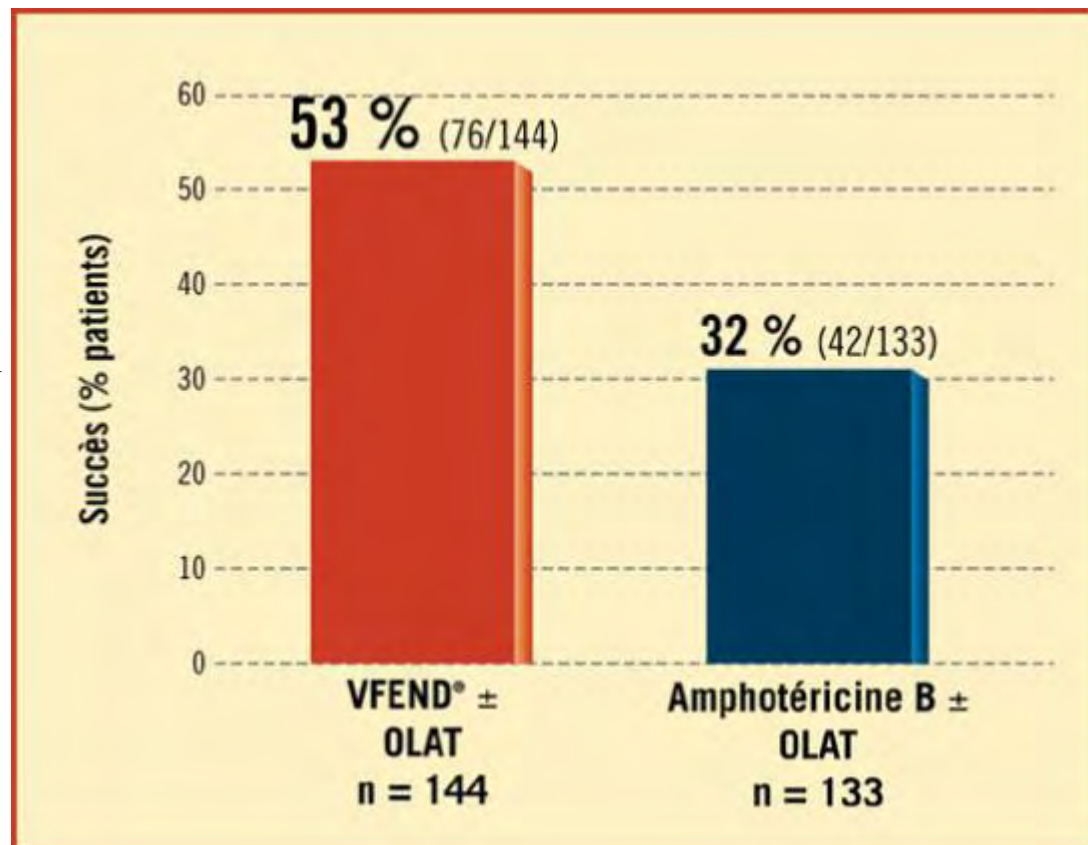


N=372	CMI 90%	% $\leq 1$	
Amphotéricine B	1	90,6	
Itraconazole	2	83,1	
<b>Caspofungine (CME)</b>	0,06	98,4	<b>± fongicide</b>
<b>Voriconazole</b>	1	95,2	<b>fongicide</b>

# (4) Voriconazole : aspergillose invasive



Étude randomisée multicentrique ouverte contrôlée de non infériorité



- Taux de succès global\* à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT) en ttt 1<sup>ère</sup> intention
- IC<sub>95</sub> [10,4 % - 32,9 %]

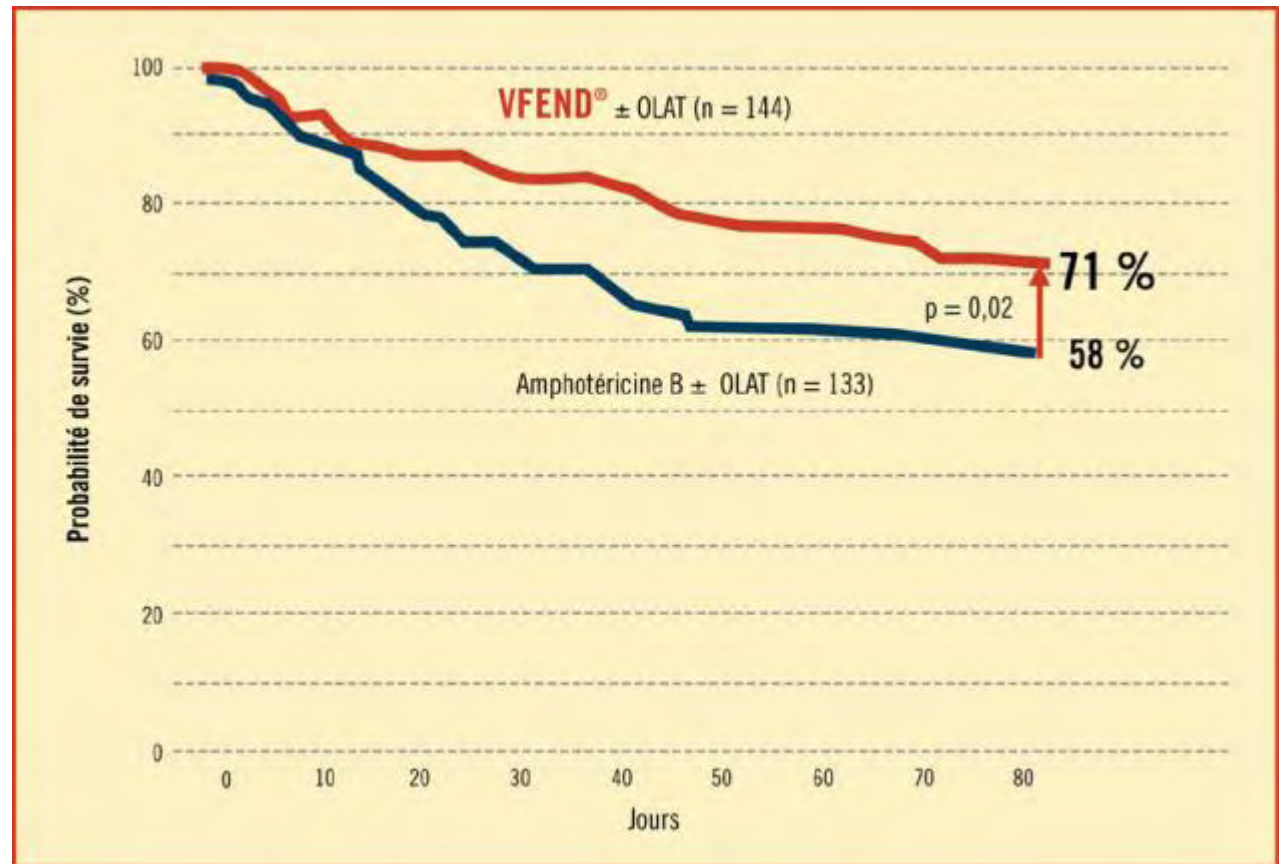
*OLAT = other licenced antifungal therapy*

\*Taux de succès global incluant les réponses complètes et les réponses partielles

# (4) Voriconazole : aspergillose invasive



Taux de survie à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT)



Différence statistiquement significative entre les 2 traitements (RCP VFEND®)

Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002.

# (4) Voriconazole : Activité sur *Candida* sp.



- *Candida* sp.

- Septicémies + autres sites stériles, 1 586 isolats (ARTEMIS)

CMI 90 % 0,25

	Sensibilité (%)
<i>C. albicans</i>	≥ 99
<i>C. glabrata</i>	93-100
<i>C. krusei</i>	100

Fongistatique



# (4) Voriconazole : Activité sur *C. glabrata*

n=149 isolats hémoculture

VRZ ( $\mu\text{g/ml}$ )

FCZ ( $\mu\text{g/ml}$ )

	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	$\geq 8$
$\leq 0.12$	1								
1	1	1							
4		1	4	6	1				
8		2	15	21	16	2			
16		1	1	8	20	2			
32			1	1	8	2			1
$\geq 64$				1	3	2	3	14	10

Résistance croisée avec autres azolés

# (4) Voriconazole :

## Activité sur *Candida* sp.



Etude ouverte randomisée, comparative des candidémies

- **Voriconazole (IV  $\geq$  3 jours)**
  - 6 mg/kg IV /12h J1, puis 3 mg/kg IV /12h
  - Après 3 jours, switch possible au traitement PO
- **Amphotericin B → fluconazole**
  - Amphotericin B IV 0.7-1.0 mg/kg/j
  - Après 3-7 jours, switch fluconazole 400 mg IV ou PO
- Traitement au moins 14 j après résolution de la candidémie, jusqu'à 8 semaines
  - ⇒ **Réponse: 40% dans les 2 groupes**

# 4) Voriconazole : infections à *Scedosporium* et *Fusarium* sp.



- Fusariose : Etude rétrospective
  - Fusarioses prouvées ou probables; 2ème ligne
  - Vori 6 mg/kg/12h J1, 4 mg/kg/12h >3j, 200 mg X 2/j PO
  - Réponse en fin de traitement ou à S16 =5/11 (45,5%)
  
- Scedosporiose : Etude rétrospective
  - Scedosporioses prouvées ou probables; 2ème ligne
  - Vori 6 mg/kg/12h J1, 4 mg/kg/12h >3j, 200 mg X 2/j PO
  - Réponse en fin de traitement ou à S16 =3/10 (30%)



## (4) Voriconazole : infections à *Scedosporium* et *Fusarium* sp.

- Succès global : réponses complètes ou partielles (n/N)

- *Scedosporium* spp [123 j (1-1014)]

<i>S apiospermum</i>	17/27 (63 %)
<i>S prolificans</i>	2/7 (29 %)
Mortalité globale de 79 %-87% pour <i>Scedosporium</i>	

- *Fusarium* sp. 6/15 (40 %) [49 j (11-401)]

Mortalité de 50 %-80 %



## (5) Posaconazole : spectre

- Assez large
- Bonne activité contre :
  - *Candida* spp. (*C. neoformans*)
  - *Aspergillus* spp.
  - *Fusarium* spp. (R in vitro), *Scedosporium* spp.
  - Dimorphiques
  - *Mucorales*

# (5) Posaconazole : mode d'action



- **Produit:**
  - Triazolé
  - Cycle proche de l'itraconazole
- Inhibe lanostérol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51)
- Bloque la synthèse de l'ergostérol
  - Efficacité
  - Meilleure affinité de la chaîne latérale avec l'enzyme CYP51A
  - Résistance aux pompes à efflux

# (5) Posaconazole : Pharmacocinétique



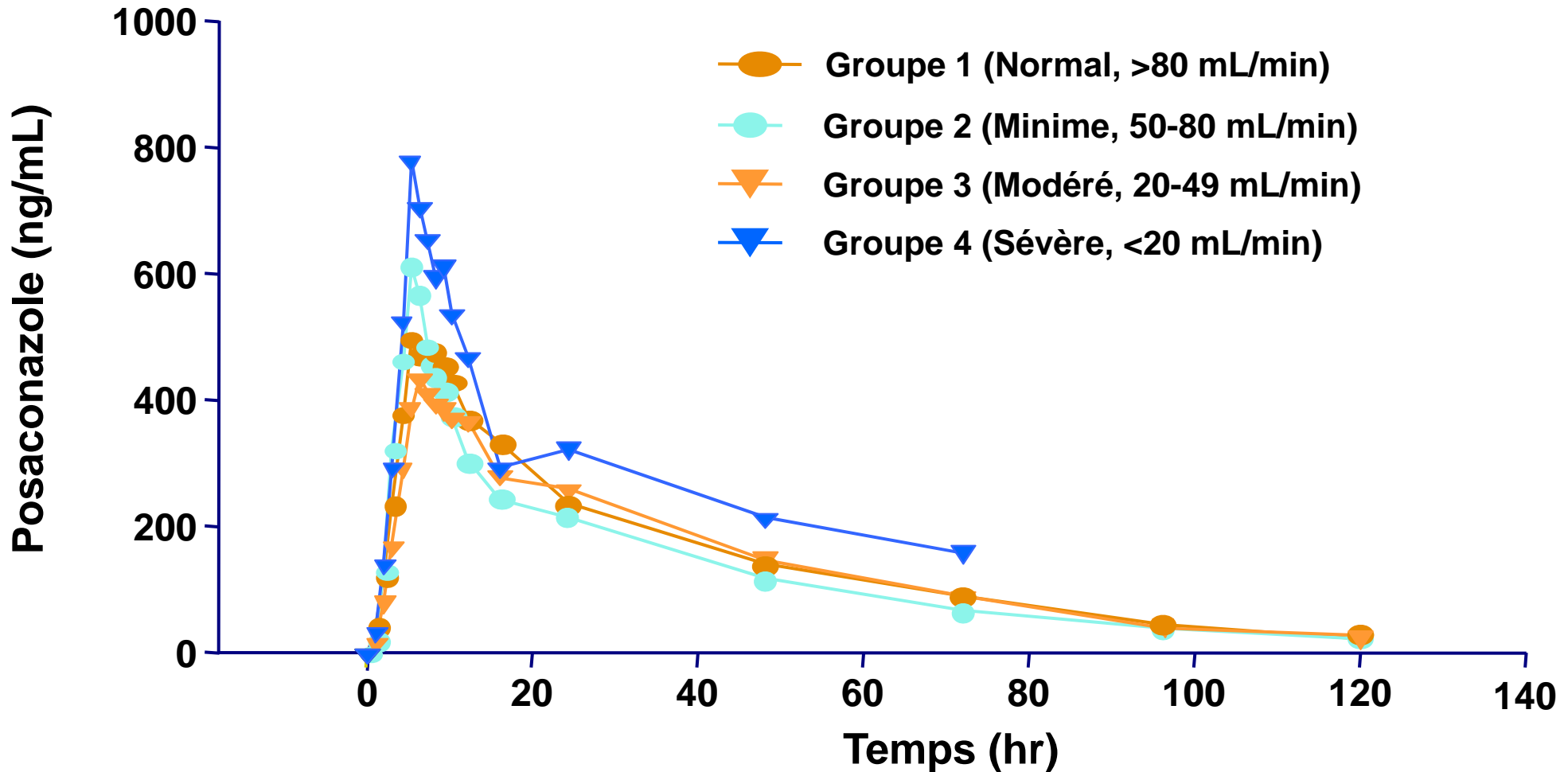
- pharmacocinétique linéaire, absence d'augmentation de l'absorption au-delà de 800 mg/j
- Liaison aux protéines plasmatiques: 98%
- T<sub>1/2</sub>: 25-30 h
- Elimination biliaire

# (5) Posaconazole, noxafil® : posologie



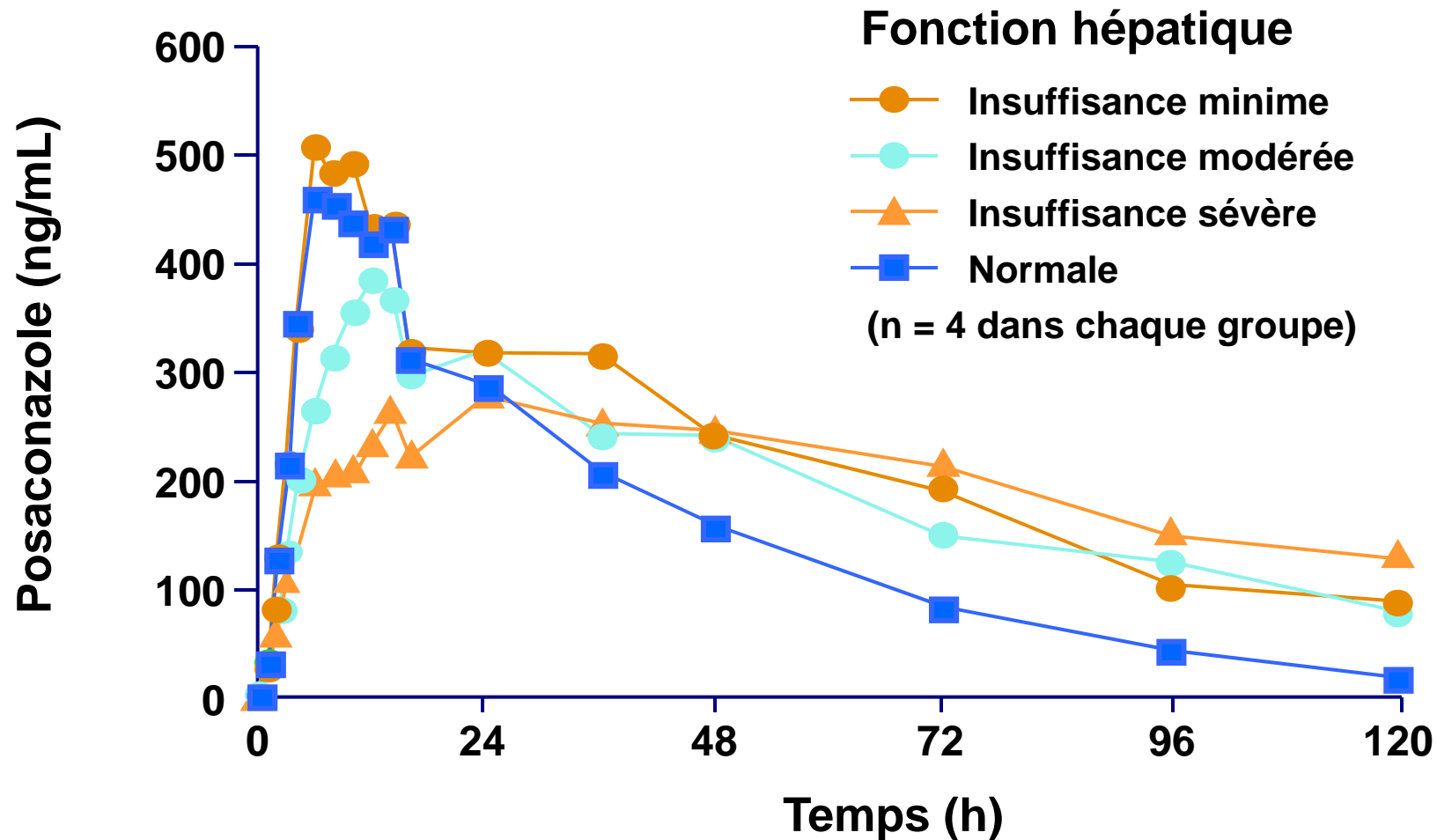
- Posologie:
  - Prise pendant un repas (gras) ou coca
  - Patients d'hématologie:
    - ✓ J1 et J2: 200 mg X 4/j
    - ✓ Puis: 400 mg X 2/j
  - Autres: 400 mg X 2/j
- Pas de modification de posologies chez l'insuffisant rénal ou hépatique

# (5) Posaconazole : chez l'insuffisant rénal





# (5) Posaconazole : chez l'insuffisant hépatique



# (5) Posaconazole : interactions médicamenteuses étudiées



Interaction	Drugs	Recommendation
Posaconazole exposure reduced	Phenytoin, cimetidine	Avoid concomitant use unless benefit outweighs risks
Exposure of concomitant drug increased	Tacrolimus	Decrease Tac dose to 1/3
	Cyclosporine, midazolam	Frequent monitoring for adverse effects and dose adjustment
Two-way interactions	Rifabutin	Avoid concomitant use unless benefit outweighs risks; if coadministered, frequent monitoring for adverse effects and dose adjustment of rifa.
None	Glipizide, antacid, ritonavir, zidovudine, lamivudine, indinavir, caffeine	No dose adjustments required

# (5) Posaconazole : interactions médicamenteuses supposées



Interaction	Drugs	Recommendation
Posaconazole exposure reduced	Rifampicin	Avoid concomitant use unless benefit outweighs risks
Exposure of concomitant drug increased	Sirolimus, cisapride, pimozone, halofantrine, quinidine, ergot alkaloids, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, vinca alkaloids	Coadministration is contraindicated
	Digoxin	Monitoring for adverse effects and dose adjustment when initiating or discontinuing posaconazole
	Calcium channel blockers	Frequent monitoring for adverse effects and dose adjustment



# (5) Posaconazole : indications

- Cas de succès dans des infections du SNC et ostéo-articulaires
- Candidoses oropharyngées ou oesophagiennes des immunodéprimés:
  - Echec chez les patients immunodéprimés
- Aspergillose
  - Aspergillose invasive
  - Patients réfractaires ou intolérants à l'ampho B (AMM)
- Fusarioses:
  - Multirésistant
  - Patients réfractaires ou intolérants à l'ampho B (AMM)



# (5) Posaconazole : indications

- Zygomycoses:
  - Chirurgie + Amphotéricine B liposomale (posologie)
  - Relais possible par posaconazole (hors AMM)
- Coccidioidomycoses:
  - Patients réfractaires ou intolérants à l'itraconazole, l'ampho B ou le fluconazole (AMM)
- Eumycétome et Chromoblastomycose:
  - Patients réfractaires ou intolérants à l'itraconazole (AMM)

# (5) Posaconazole : Activité sur les levures



<b>CMI<sub>50</sub></b>	<b>POS</b>	<b>ITC</b>	<b>FLC</b>	<b>VRC</b>	<b>AMB</b>
<i>C.albicans</i>	0.031	0.063	0.25	0.008	1.0
<i>C. glabrata</i>	1.0	1.0	8.0	0.25	1.0
<i>C. tropicalis</i>	0.063	0.25	1.0	0.031	1.0
<i>C. parapsilosis</i>	0.063	0.125	1.0	0.063	1.0
<i>C. krusei</i>	0.5	1.0	32.0	0.25	1.0
<i>Cryptococcus sp.</i>	0.125	0.125	4.0	0.063	1.0

# (5) Posaconazole : activité sur les filamenteux



	<b>AmB</b>	<b>VRC</b>	<b>POS</b>
<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.25	0.06
<i>A. flavus</i>	1.0	0.50	0.12
<i>A. terreus</i>	1.0	0.50	0.06
<i>A. niger</i>	0.25	1.0	0.25
<i>A. nidulans</i>	0.50	0.25	0.12
<i>S. apiospermum</i>	4.0	1.0	1.0
<i>S. prolificans</i>	16.0	>8	>8
<i>F. solani</i>	1.0	>8	>8
<i>F. oxysporum</i>	0.50	4.0	4.0
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.5	>8	0.50
Autres zygomycètes	0.12	8.0	1.0

# (5) Posaconazole : traitement des aspergilloses



- Etude sur aspergilloses probables / prouvées réfractaires (stabilité à J7) ou intolérance au traitement
- Posaconazole 800 mg/j
- Contrôles historiques
- Succès = réponse complète, partielle

# (5) Posaconazole : traitement des aspergilloses



Évaluation de la réponse en fin de traitement

	Posaconazole (n=107)	Contrôles historiques (n=86)
Réponse	42%	26%
RC	7%	9%
RP	36%	16%

Réponse fct de la concentration de posaconazole  
⇒ intérêt de dosages ++



## (5) Posaconazole : Zygomycoses

Evaluation rétrospective de zygomycoses prouvées ou probables, patients réfractaires ou intolérants à un traitement de référence :

- Posaconazole: 800 mg/j
- N=24
- 63% hémopathie, 45% allogreffés
- Réponse: 79% (RC:46%, RP:33%)
- Survie à 3 mois: 78%



## (5) Posaconazole : Zygomycoses

Evaluation rétrospective de zygomycoses prouvées ou probables, patients réfractaires ou intolérants à un traitement de référence

- Posaconazole: 800mg/j (durée fonction de la réponse et de la persistance du facteur favorisant)
- N=91
- 52% hémopathie, 30% allogreffés
- Réponse à S12: 60% (RC:14%, RP:46%)
- Survie à 3 mois: 62%



## (5) Posaconzole : Fusariose

- Rétrospectif, 2ème ligne
- 21 patients: fusarioses prouvées ou probables
- Posaconazole: 800 mg/j
- Terrain
  - Hémopathie: 16
  - Diabète: 6
- Réponse en fin de traitement: 10 (44%)

# (5) Posaconazole : eumycétomes, chromoblastomycoses, Coccidioïdomycoses



- Succès du posaconazole dans:
  - 5/6 eumycétomes réfractaires (*Madurella*, *S. apiospermum*)
  - 5/6 chromoblastomycoses réfractaires (*Fonsecaea pedrosoi*)

*Negróni R, Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2005*

- Succès du posaconazole:
  - 5/6 coccidioïdomycoses réfractaires

*Anstead G, CID 2005*



## (5) Posaconazole : prophylaxie

- Chez les patients à haut risque d'aspergillose invasive (induction de LA, neutropénie prolongée, GVH sévère)
- 200 mg x3/j
- Réduction significative des IFI
- Amélioration de la survie



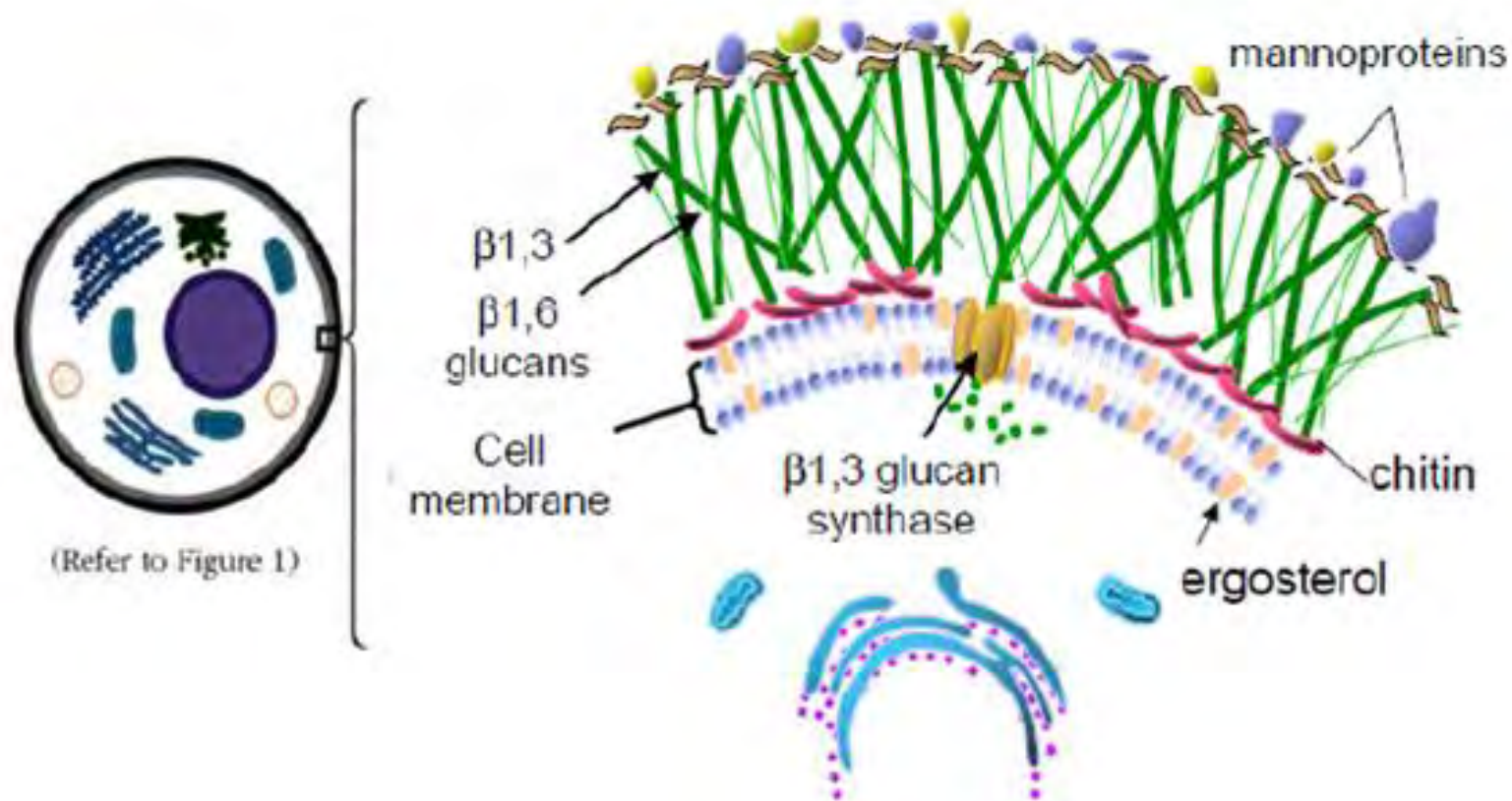
# Echinocandines

1. Généralités
2. Caspofungine
3. Micafungine
4. Anidulafungine



# (1) Echinocandines : mécanisme d'action

- Inhibition compétitive de la 1,3- $\beta$ -D glucane synthase  $\Rightarrow$  déstabilisation de la paroi cellulaire fongique





# (1) Echinochandines : spectre

- *Candida* : *C. albicans*, *C. dublensis*, *C. glabrata*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*  
*C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ???  
⇒ **fongicide** sur *Candida* spp.
- *Aspergillus* : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*  
⇒ **fongistatique** sur *Aspergillus* spp.
- Activité sur les autres champignons moins bien définie
- Pas d'activité contre *C. neoformans*, *Trichosporon*, *Mucorales*

# (1) Echinocandines : Activité sur *Candida sp.*



n = 2000 espèces différentes	Caspofungine		Micafungine		Anidulafungine	
	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %
<i>C. albicans</i> (733)	0,5	0,5	0,03	0,03	0,03	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	2	1	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. krusei</i> (50)	1	2	0,13	0,25	0,06	0,13
<i>C. lusitaniae</i> (20)	1	2	0,06	2	0,06	0,25



# (1) Echinocandines : pharmacocinétique

	<b>Caspofungine</b>	<b>Micafungine</b>	<b>Anidulafungine</b>
<b>C<sub>max</sub> 70-75 mg/d µg/ml</b>	12.1	10.9	3.44
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	9-11	14-17	26.5
<b>VD (L)</b>	8-10	27	33.2
<b>t<sub>1/2</sub> altération fct hépatique (h)</b>	NA	14.4	34-42
<b>t<sub>1/2</sub> insuff rénale (h)</b>	NA	14.2	33-42
<b>Liaison aux protéines</b>	96%	99.8%	84%
<b>Conc urinaire/plasma %</b>	1.4	0.7	< 0.1
<b>Conc LCR/plasma %</b>	NA	NA	< 0.1

Cinétique linéaire

**Intraveineux uniquement !**

# (1) Echinocandines : indications



	<b>Caspofungine</b> [Merck]	<b>Micafungine</b> [Astellas]	<b>Anidulafungine</b> [Pfizer]
<b>Candidose oesophagienne</b>	Efficace (vs AmB/FCZ)	Efficace (vs FCZ) Indiqué	Efficace (vs FCZ)
<b>Candidose invasive</b>	Indiqué	Efficace vs AmBisome (ICAAC 05, ECCMID 06)	Phase III: > vs Fluconazole (ICAAC 05)
<b>Aspergillose</b>	Cas réfractaires	Données (+ ICAAC 05)	Non
<b>Traitement empirique</b>	Indiqué	Non	Non
<b>Prophylaxie</b>	Non	Oui (> FCZ), autorisée chez enfant	Non
<b>Statut</b>	Licensed	Licensed	Licensed USA

# (1) Echinochandines : effets indésirables



- De classe : perturbations bilan hépatique

## (2) Caspofungine : pharmacocinétique



- Médiocre biodisponibilité orale
- Fixation > 95 % aux prot plasmatiques
- Demi-vie bêta de 9-10 h
- Clairance plasmatique faible
- Monodose journalière
- Pas bon substrat ou inhibiteur du P-450
- Excrétion urinaire faible et feces

## (2) Caspofungine : pharmacocinétique



- Ciclosporine :
  - Pas de modification des conc de ciclosporine
  - Augmentation modérée des transaminases
- Tacrolimus :
  - Pas de modification des conc de caspofungine
  - Augm des conc plasmatiques de tacrolimus :  
doser
- Autres antifongiques
  - Pas de modification des pharmacocinétiques

## (2) Caspofungine : pharmacocinétique



- Augmenter les doses à 70mg/j en cas de co-administration avec :
  - Efavirenz, phénytoïn, nevirapine, nelfinavir, carbamazépine, dexaméthasone, rifampicine
- Insuffisance hépatique :
  - Adapter doses chez insuff hépatiques sévères
- Insuffisance rénale :
  - Pas d'adaptation des posologies
- Pas d'indication à des dosages

## (2) Caspofungine, Cancidas® : posologie



- Dose de charge 70 mg J1 puis 50mg/j
- 1 perfusion/j

## (2) Caspofungine: efficacité dans candidoses

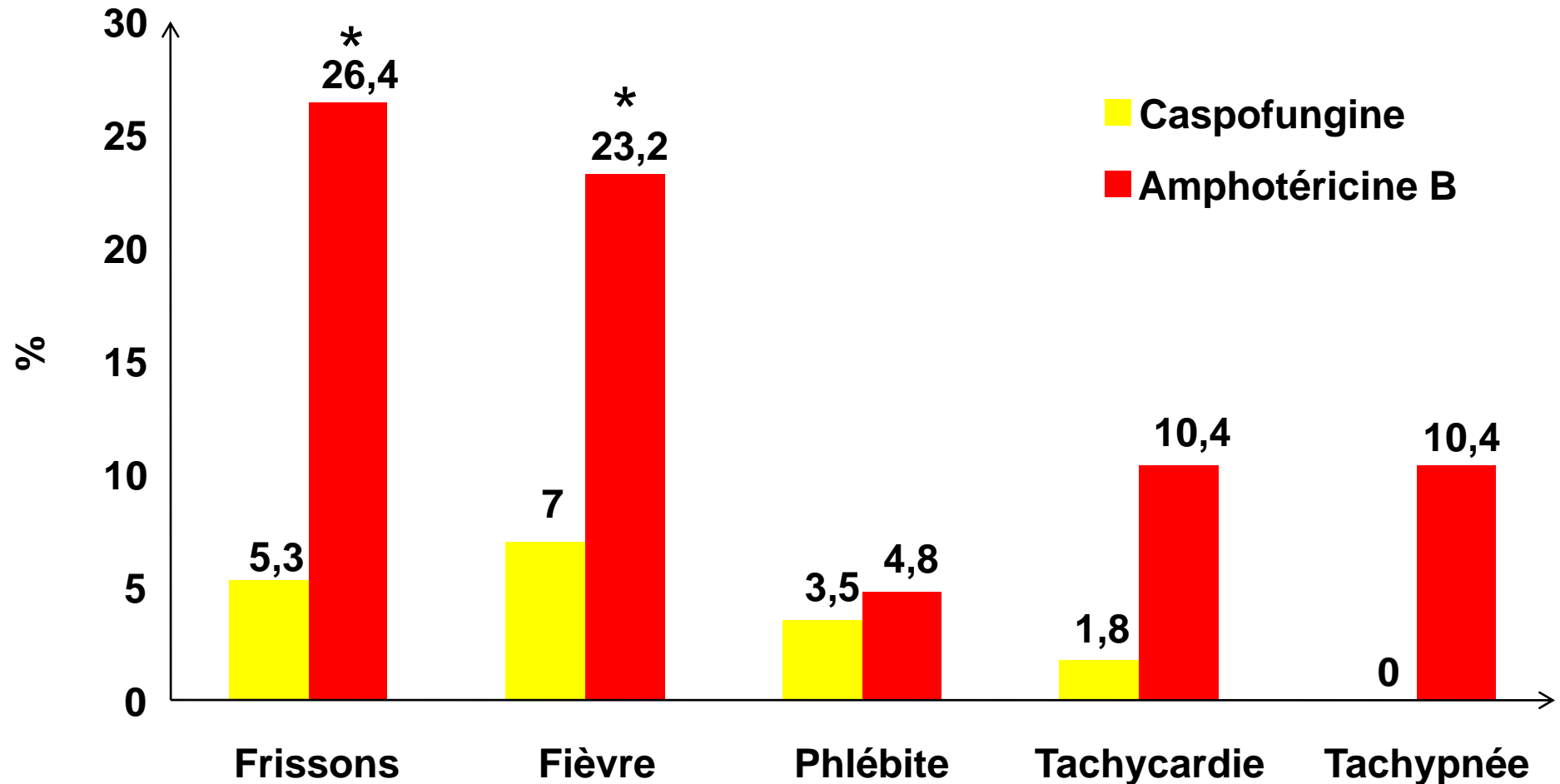


Etude en double aveugle, réponse globale à fin du traitement IV

Analyse	Caspofungine 70/50 mg n/m (%)	Amphotéricine B 0,6-1,0 mg/kg n/m (%)	Différence estimée % (95,6% CI)
MITT (n=224)	80/109 (73,4)	71/115 (61,7)	12,7% * (-0,7- 26,0)
Patients évaluables (n=185)	71/88 (80,7)	63/97 (64,9)	15,4% ** (1,1- 29,7)

\* P = 0.09 ; \*\* P 0.03

## (2) Caspofungine : effets secondaires cliniques



\* P < 0,05

Mora-Duarte et al. *N Engl J Med* 2002

# (2) Caspofungine : aspergilloses invasives réfractaires



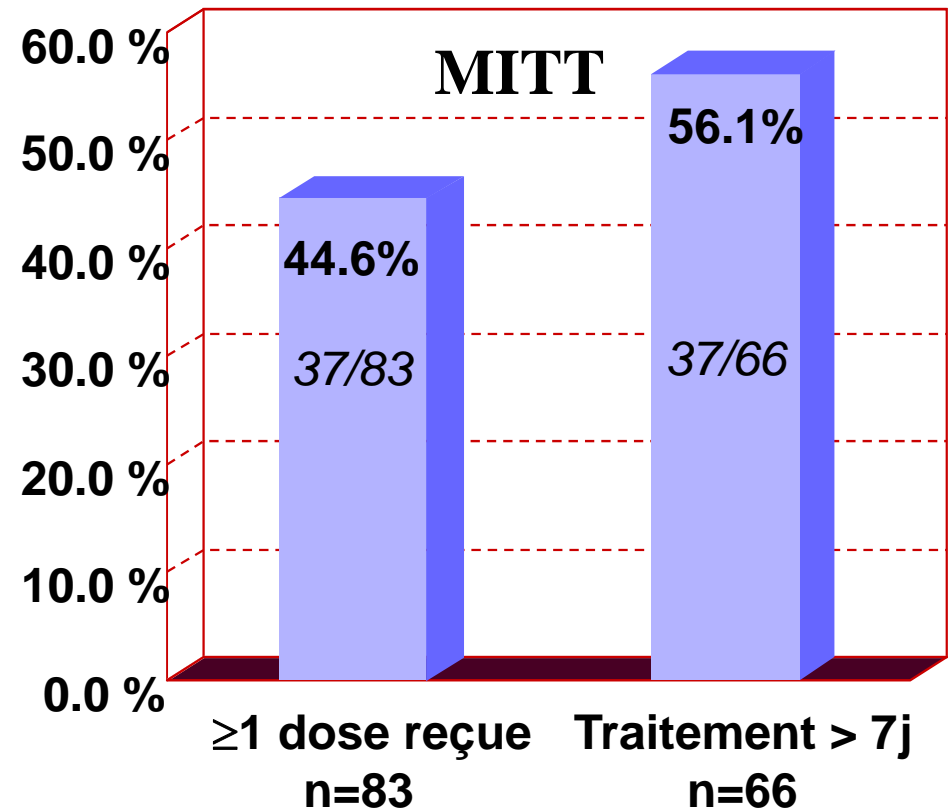
- Etude multicentrique ouverte, n=83
- 86 % cas réfractaires,
- 77.1 % localisations pulmonaires
- 73 % hémopathie maligne
- 22.9 % neutropénie

**Réponses favorables (n=37)**

**Rechute** (évaluation à S4 après fin ttt)

**n= 3/37**

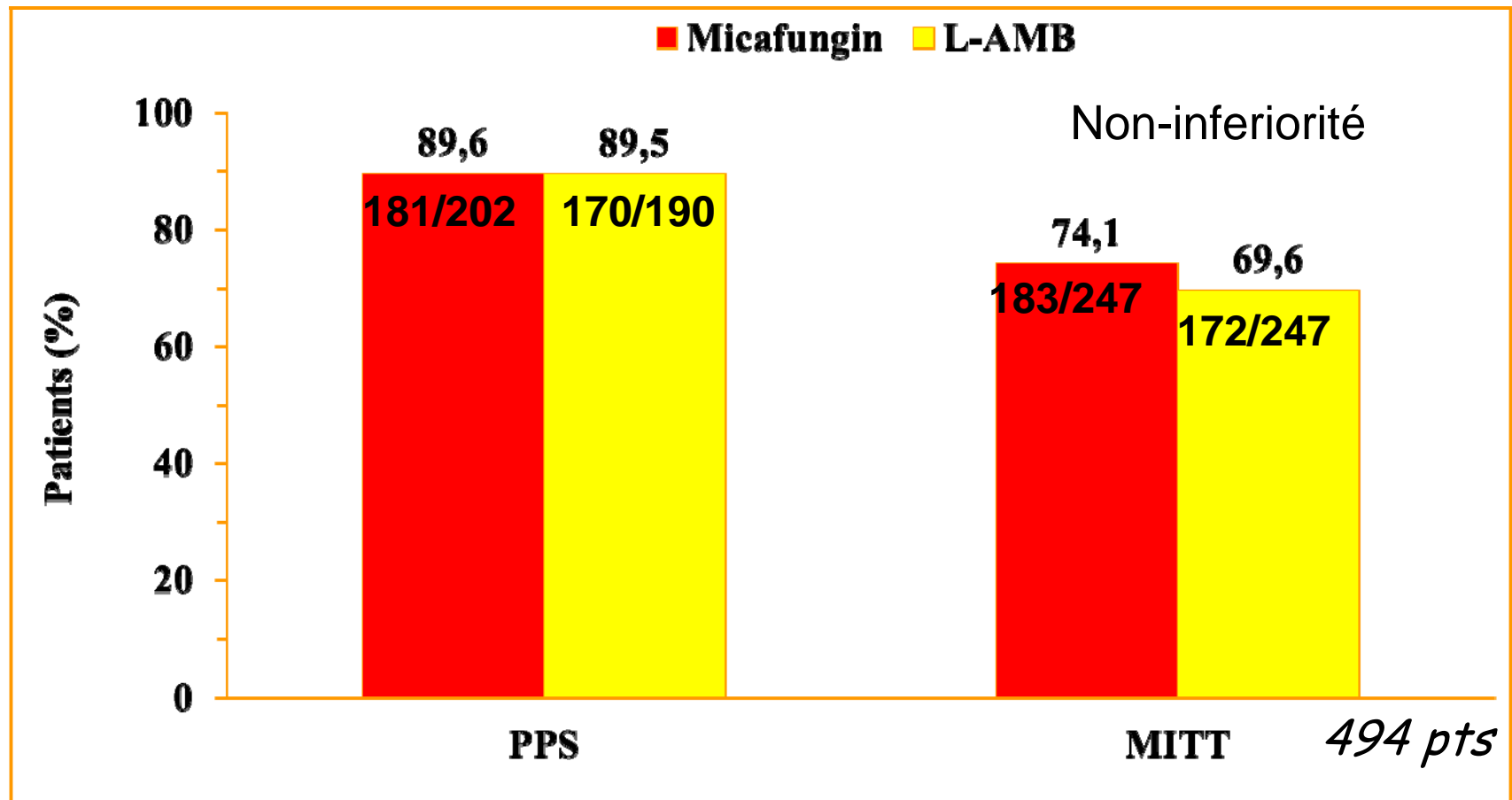
**Un seul patient traité par voriconazole en première ligne**



# (3) Micafungine : candidose invasive

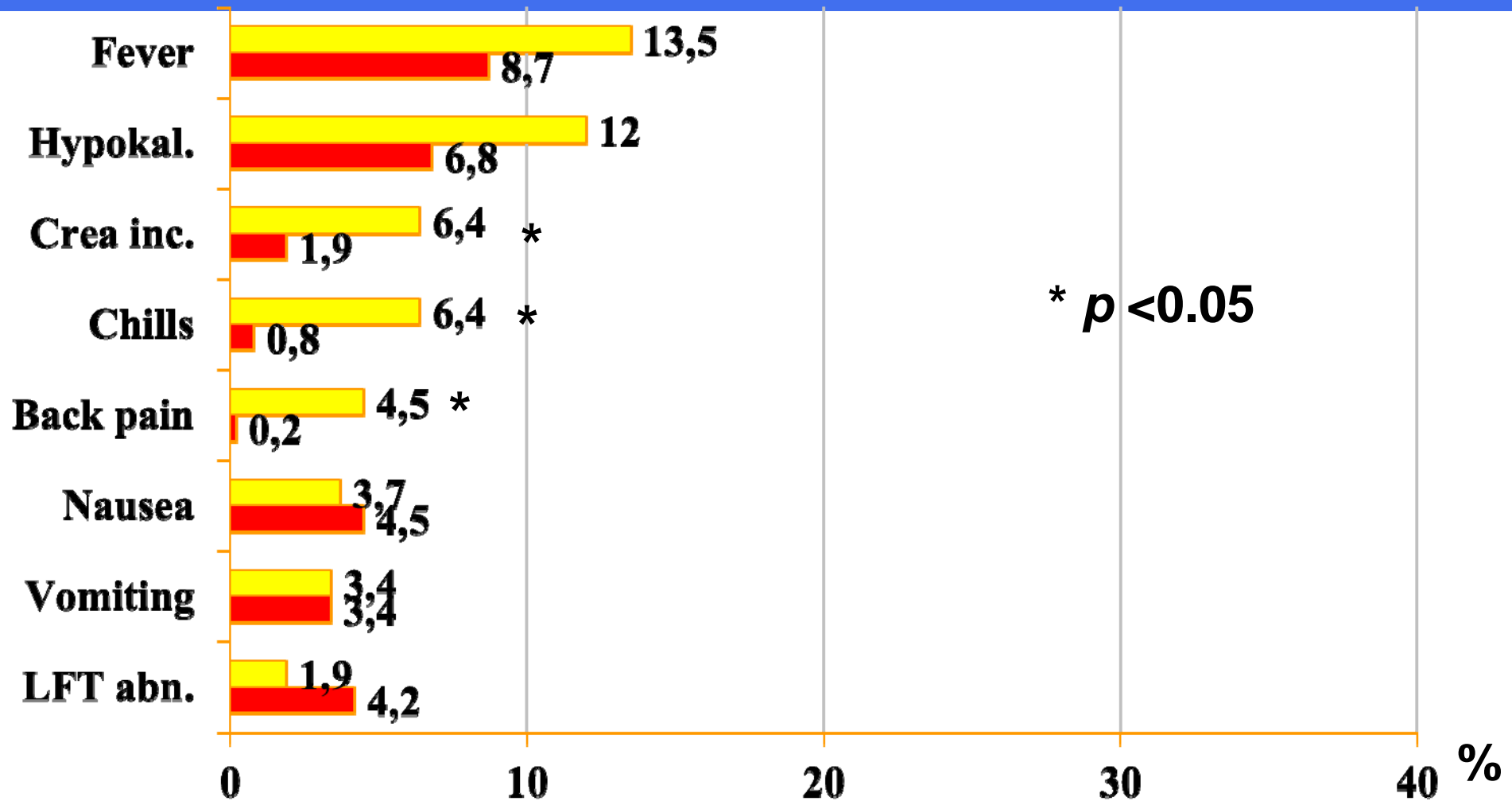


Essai de phase III randomisé multicentrique en double-aveugle; patients non-neutropeniques et neutropeniques





# (3) Micafungine : effets secondaires



# Micafungine, Micamine® : posologie



<b>indication</b>	<b>Poids&gt;40kg</b>	<b>Poids≤40kg</b>
Candidose invasive	100mg/j*	2mg/kg/j*
Candidose oesophagienne**	150 mg/j	3mg/kg/j
Prévention des infections à <i>Candida</i>	50mg/j	1mg/kg/j

\*Si la réponse est insuffisante, augmentation possible à 200mg/j ou 4mg/kg/j

\*\*chez l'adulte à partir de 16 ans

# (3) Mycafungine : précautions d'emploi



- Développement de tumeurs hépatiques chez le rat : **risque très théorique**
  - Surveillance de fct hépatique
  - Attention si altération préalable de la fct hépatique et chez enfant <1an
- Perfusion d'1 heure, à l'abri de la lumière
- Conservation à T° ambiante

# (4) Anidulafungine : candidoses invasives



- Essai de phase III, randomisé, double-aveugle
- anidulafungine IV 200 mg puis 100 mg /j
- fluconazole IV 800 mg puis 400 mg /j ± fluconazole 400 mg/j PO après J10
- Objectif principal: réponse globale en fin de traitement

Réponse (MITT)	Patients n=245		Différence (%)	IC95%
	Anid N =127	Flu N =118		
Succès, n (%)	96 (75.6)	71 (60.2)	15.42	3.85-26.99
Echec, n (%)	31 (24.4)	47 (39.8)		



# (4) Anidulafungine : candidoses invasives

- Réponse globale en fin de traitement IV par pathogène

Candida Pathogen	Successful Global Response†		P Value
	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	
	no. of patients/total no. (%)		
<i>Candida albicans</i>	60/74 (81)	38/61 (62)	0.02
<i>C. glabrata</i>	9/16 (56)	11/22 (50)	0.75
<i>C. parapsilosis</i>	7/11 (64)	10/12 (83)	0.37
<i>C. tropicalis</i>	13/14 (93)	4/8 (50)	0.04
Other candida species	3/4 (75)	2/3 (67)	1.00
All candida species	92/119 (77)	65/106 (61)	0.01

- Tendence à mortalité supérieure dans le groupe fluco (31,4% vs 22,8%; p=0,13)



# Association d'antifongiques

<b>Combination</b>	<b>Synergy</b>	<b>Indifferent</b>	<b>Antagonism</b>	<b>Reference</b>
<b>Caspo + Amb</b>	+	+	0	[Arikan, AAC 2002]
<b>Mica + Amb</b> <b>Anidula + Amb</b>	+	+	±	[Ostrosky-Zeichner, AAC 2005]
<b>Caspo + Amb</b>	0	+	0	[Cuenca, ICAAC 03]
<b>Mica + Amb</b>	+ (47%)	+	0	[Laverdière TMM 03]
<b>Caspo + Amb</b>	0	+ (100%)	0	[Dannaoui 2004]



# Conclusion

- Elargissement de l'arsenal antifongique
  - Spectre antifongique plus large (*C. krusei*, filamenteux)
  - ↘ toxicité (voriconazole, caspofungine)
  - ↘ interactions médicamenteuses (posaconazole)
  - ↘ mortalité (voriconazole)
- Alternatives de 1ère intention (voriconazole, caspofungine) ou en échec dans mycoses documentées (voriconazole, caspofungine, posaconazole)



# Conclusion

- Intérêt des prophylaxies (itraco, posaco, micafungine)
- Coût important
- Intérêt conservé des antifongiques systémiques « anciens »
- Place des bithérapies :
  - Cryptococcose ; qq situations de candidoses; aspergillose ?