

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**par**  
**Grégory COGNÉE**

---

*Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2009*

**L'Anidulafungine :**  
**Nouvel antifongique de la classe des**  
**échinocandines**

**Président :** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie

**Membres du jury :** M. Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie -  
Mycologie médicale, Directeur de Thèse  
M. Jean-Luc POUCHUS, Pharmacien

Remerciement particulier à Dennis Kunkel Microscopy Inc. pour m'avoir autorisé l'usage de leurs photos.

Remerciement au Dr T. Gumbo, Division of Infectious Diseases, UT Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390-9113, pour m'avoir fait parvenir des informations complémentaires concernant l'une de ses publications.

# SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	7
<b>I) INTRODUCTION</b> .....	10
<b>II) LES MYCOSES INVASIVES OU DE CERTAINS ORGANES INTERNES</b> .....	12
<b>1. Les candidoses</b> .....	12
1.1. Généralités.....	12
1.2. Agent pathogène.....	12
1.3. Clinique .....	14
1.3.1. Candidoses du tube digestif.....	14
1.3.1.1. La candidose œsophagienne.....	14
1.3.1.2. La candidose gastro-intestinale .....	14
1.3.2. Candidose pulmonaire.....	16
1.3.3. Candidose de l'arbre urinaire .....	16
1.3.4. Candidoses cutanéomuqueuses chroniques .....	16
1.3.5. Candidoses systémiques ou invasives .....	16
1.3.5.1. Généralités.....	16
1.3.5.2. Différentes localisations tissulaires d'origine hématogène.....	17
<b>2. Les aspergilloses</b> .....	20
2.1. Généralités.....	20
2.2. Agent et pouvoir pathogène .....	20
2.3. Clinique .....	21
2.3.1. L'aspergillome .....	21
2.3.2. L'aspergillose pulmonaire semi-invasive.....	24
2.3.3. L'aspergillose pulmonaire invasive .....	24
2.3.4. Surinfections aspergillaires des broncho-pneumopathies chroniques obstructives .....	26
2.3.5. Bronchite aspergillaire .....	27
<b>3. La cryptococcose</b> .....	27
3.1. Agent pathogène et mode de contamination .....	27
3.2. Clinique .....	28
<b>4. Les trichosporonoses</b> .....	28
<b>5. Les rhodotoruloses</b> .....	31
<b>6. Les hyalohyphomycoses</b> .....	31
6.1. Les fusarioses .....	31
6.1.1. Agent pathogène et mode de contamination .....	33
6.1.2. Clinique .....	33
6.2. Les scédosporioses .....	33
6.2.1. Agent pathogène et mode de contamination .....	33
6.2.2. Clinique .....	35
6.3. La pénicilliose .....	35
<b>7. Les mucormycoses</b> .....	39
7.1. Agents pathogènes et mode de contamination .....	39
7.2. Clinique .....	41
<b>8. Les phaeohyphomycoses</b> .....	41
<b>9. Les géotrichoses</b> .....	42
<b>10. Les mycoses induites par des champignons dimorphiques</b> .....	45
10.1. L'histoplasmosse .....	45

10.1.1. L'histoplasmose à <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> .....	45
10.1.2. L'histoplasmose à <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i> .....	47
10.2. La sporotrichose .....	47
10.3. La blastomycose .....	49
10.4. La coccidioïdomycose .....	51
10.5. La paracoccidioïdomycose .....	51
<b>11. La pneumocystose</b> .....	53
11.1. Agent pathogène et mode de contamination .....	53
11.2. Clinique .....	55
<b>III) LES ANTIFONGIQUES UTILISÉS PAR VOIE GÉNÉRALE DANS LE</b>	
<b>TRAITEMENT DES MYCOSES INVASIVES</b> .....	57
<b>1. L'amphotéricine B</b> .....	57
1.1. Mécanisme d'action .....	58
1.2. Spectre d'activité .....	58
1.3. Données pharmacocinétiques .....	58
1.4. Utilisations .....	59
1.5. Toxicité .....	59
1.6. Interactions médicamenteuses .....	60
1.7. Nouvelles formulations .....	60
1.7.1. L'amphotéricine B liposomale .....	60
1.7.2. L'amphotéricine B intégrée dans un complexe lipidique .....	61
1.7.2.1. Ruban lipidique .....	61
1.7.2.2. Disque lipidique .....	61
<b>2. La flucytosine ou 5-fluorocytosine ou 5-FC</b> .....	62
2.1. Mécanisme d'action .....	62
2.2. Spectre d'activité .....	62
2.3. Données pharmacocinétiques .....	63
2.4. Utilisations .....	63
2.5. Toxicité .....	63
2.6. Interactions .....	64
<b>3. Les azolés</b> .....	64
3.1. Le kétoconazole .....	65
3.1.1. Spectre d'activité .....	65
3.1.2. Données pharmacocinétiques .....	65
3.1.3. Utilisations .....	65
3.1.4. Toxicité .....	66
3.1.5. Interactions .....	66
3.2. Le fluconazole .....	66
3.2.1. Spectre d'activité .....	67
3.2.2. Données pharmacocinétiques .....	67
3.2.3. Utilisations .....	67
3.2.4. Toxicité .....	68
3.2.5. Interactions .....	68
3.3. L'itraconazole .....	68
3.3.1. Spectre d'activité .....	69
3.3.2. Données pharmacocinétiques .....	69
3.3.3. Utilisations .....	70
3.3.4. Toxicité .....	70
3.3.5. Interactions .....	70
3.4. Le voriconazole .....	71

3.4.1. Spectre d'activité.....	71
3.4.2. Données pharmacocinétiques.....	72
3.4.3. Utilisations.....	72
3.4.4. Toxicité.....	72
3.4.5. Interactions.....	73
3.5. Le posaconazole.....	74
3.5.1. Spectre d'activité.....	74
3.5.2. Données pharmacocinétiques.....	75
3.5.3. Utilisations.....	75
3.5.4. Toxicité.....	75
3.5.5. Interactions.....	76
3.6. Le ravuconazole.....	76
3.6.1. Spectre d'activité.....	77
3.6.2. Efficacité chez l'animal.....	78
3.6.3. Efficacité chez l'homme.....	78
3.6.4. Toxicité - Interactions.....	78
3.7. L'isavuconazole et l'isavuconazonium.....	79
3.7.1. Spectre d'activité.....	80
3.7.2. Efficacité chez l'animal.....	80
3.7.3. Efficacité chez l'homme.....	80
3.7.4. Toxicité - Interactions.....	80
3.8. L'albaconazole.....	81
3.8.1. Spectre d'activité.....	81
3.8.2. Efficacité chez l'animal.....	82
3.8.3. Toxicité.....	82
<b>4. Les échinocandines.....</b>	<b>82</b>
4.1. La caspofungine.....	83
4.1.1. Spectre d'activité.....	83
4.1.2. Données pharmacocinétiques.....	84
4.1.3. Utilisations.....	85
4.1.4. Toxicité.....	85
4.1.5. Interactions.....	85
4.2. La micafungine.....	86
4.2.1. Spectre d'activité.....	86
4.2.2. Données pharmacocinétiques.....	87
4.2.3. Utilisations.....	87
4.2.4. Toxicité.....	88
4.2.5. Interactions.....	89
4.3. L'anidulafungine.....	89
4.4. L'aminocandine.....	89
4.4.1. Spectre d'activité.....	90
4.4.2. Efficacité <i>in vivo</i> .....	90
<b>5. Synthèse.....</b>	<b>91</b>
<b>IV) L'ANIDULAFUNGINE.....</b>	<b>93</b>
<b>1. Généralités – Historique.....</b>	<b>94</b>
<b>2. Chimie.....</b>	<b>95</b>
<b>3. Mécanisme d'action.....</b>	<b>95</b>
<b>4. Activité antifongique <i>in vitro</i>.....</b>	<b>97</b>
4.1. Sur les levures.....	97
4.1.1. Sur <i>Candida</i> sp.....	97

4.1.2. Sur <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	104
4.1.3. Sur <i>Trichosporon beigeli</i> .....	105
4.2. Sur les champignons filamenteux .....	105
4.2.1. Sur <i>Aspergillus</i> sp.....	105
4.2.2. Sur <i>Fusarium</i> sp. ....	110
4.2.3. Sur d'autres champignons filamenteux .....	110
4.3. Sur les champignons dimorphiques.....	114
4.4. Sur <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	116
4.5. Synthèse sur l'activité <i>in vitro</i> de l'anidulafungine.....	117
<b>5. Activité antifongique <i>in vivo</i> : études chez l'animal</b> .....	<b>118</b>
5.1. Modèles expérimentaux de candidoses .....	118
5.1.1. Modèle de candidose oro-pharyngée et œsophagienne.....	118
5.1.2. Modèles de candidose disséminée.....	119
5.2. Modèles expérimentaux d'aspergilloses .....	121
5.2.1. Modèle d'aspergillose pulmonaire invasive.....	121
5.2.2. Modèles d'aspergillose disséminée .....	124
5.3. Modèle expérimental murin de pneumocystose pulmonaire.....	129
<b>6. Pharmacocinétique</b> .....	<b>131</b>
6.1. Absorption .....	131
6.2. Distribution.....	131
6.3. Métabolisation .....	132
6.4. Élimination .....	132
6.5. Variabilité interindividuelle .....	133
6.5.1. Selon diverses caractéristiques démographiques (sexe, âge, ethnie), morphologiques (poids), et selon l'infection à traiter .....	133
6.5.2. Insuffisance hépatique.....	133
6.5.3. Insuffisance rénale.....	134
<b>7. Pharmacodynamie</b> .....	<b>135</b>
<b>8. Efficacité clinique chez l'homme</b> .....	<b>136</b>
8.1. Candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes .....	136
8.1.1. Etude comparative entre l'anidulafungine et le fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne .....	136
8.1.1.1. Méthode.....	136
8.1.1.2. Résultats .....	137
8.1.2. Efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne de sensibilité amoindrie au fluconazole voire à d'autres azolés	140
8.1.2.1. Méthode.....	140
8.1.2.2. Résultats .....	142
8.1.3. Synthèse sur l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne.....	144
8.2. Candidoses invasives.....	144
8.2.1. Efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose invasive et notamment de la candidémie.....	145
8.2.1.1. Méthode.....	145
8.2.1.2. Résultats .....	146
8.2.2. Etude comparative entre l'anidulafungine et le fluconazole dans le traitement de la candidose invasive.....	150
8.2.2.1. Méthode.....	150
8.2.2.2. Résultats .....	152
8.2.2.3. Critique.....	155

8.2.2.4. Analyses complémentaires .....	155
8.2.3. Synthèse sur l'efficacité de l'anidulafungine dans la candidose invasive.....	156
<b>9. Effets indésirables et toxicité .....</b>	<b>156</b>
<b>10. Grossesse et Allaitement .....</b>	<b>161</b>
<b>11. Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>161</b>
11.1. Avec la ciclosporine .....	162
11.2. Avec le tacrolimus.....	162
11.3. Avec l'amphotéricine B liposomale .....	163
11.4. Avec le voriconazole .....	163
11.5. Avec les glucocorticoïdes.....	164
11.6. Avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques .....	165
<b>12. Autorisations de mise sur le marché et données économiques .....</b>	<b>165</b>
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>167</b>
LISTE DES FIGURES .....	169
LISTE DES TABLEAUX .....	171
BIBLIOGRAPHIE .....	173

# LISTE DES ABREVIATIONS

% : pour cent  
% S : Pourcentage de Succès global  
& : et  
± : plus ou moins  
< : inférieur à  
> : supérieur à  
≤ : inférieur ou égal à  
≥ : supérieur ou égal à  
° C : degré Celsius  
5-FC : 5-Fluorocytosine  
γ-GT : Gamma-Glutamyl Transférase  
ADP : Adénosine DiPhosphate  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé  
Ag : antigène  
ALAT : ALanine Amino Transférase  
AM3 : Antibiotic Medium 3  
AMB : Amphotéricine B  
ANI : Anidulafungine  
APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation  
API : Aspergillose Pulmonaire Invasive  
ASAT : ASpartate Amino Transférase  
ASC : Aire Sous la Courbe  
ASC<sub>0-4h</sub> : Aire Sous la Courbe s'étalant de 0 à 4h après administration  
ASC<sub>0-∞</sub> : Aire Sous la Courbe s'étalant de 0 à l'infini après administration  
ATP : Adénosine TriPhosphate  
CAS : Caspofungine  
CFI : Concentration Fractionnaire Inhibitrice  
Cl : Clairance  
Cl<sub>créatinine</sub> : Clairance de la créatinine  
CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute  
C<sub>max</sub> : Concentration plasmatique maximale  
CME : Concentration Minimale Effective  
CMF : Concentration Minimale Fongicide  
C<sub>min</sub> : Concentration plasmatique minimale  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
CMI 50 : Concentration Minimale Inhibant 50% de la croissance d'une souche testée par rapport au témoin  
CMI 75 : Concentration Minimale Inhibant 75% de la croissance d'une souche testée par rapport au témoin  
CMI 100 : Concentration Minimale Inhibant 100% de la croissance d'une souche testée par rapport au témoin  
CMI<sub>50</sub> : Concentration Minimale Inhibant 50% des isolats testés  
CMI<sub>90</sub> : Concentration Minimale Inhibant 90% des isolats testés  
CO : Candidose Œsophagienne  
COP : Candidose Oro-Pharyngée  
COPO : Candidose Oro-Pharyngée et Œsophagienne



CYP : Cytochrome P  
DEX : Dexaméthasone  
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
ES : Examen de suivi  
FDA : Food and Drug Administration  
FLU : Fluconazole  
FT : Fin du Traitement  
g : gramme  
GTP : Guanosine TriPhosphate  
h : heure  
HLA : Human Leukocyte Antigen  
I : Intermédiaire  
ICFI : Indice de Concentration Fractionnaire Inhibitrice  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
ITR : Itraconazole  
IV : intraveineuse  
kg : kilogramme  
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
L/h : litre/heure  
L/kg : litre par kilogramme  
 $\log_{10}$  : logarithme décimal  
m/m : masse pour masse  
MEB : Microscopie Électronique à Balayage  
MET : Microscopie Électronique à Transmission  
MFG : Micafungine  
mg : milligramme  
mg.h/L : milligramme heure par litre  
mg/jour : milligramme par jour  
mg/kg : milligramme par kilogramme  
mg/kg/jour : milligramme par kilogramme par jour  
mg/ml : milligramme par millilitre  
mg/min : milligramme par minute  
min : minute  
ml : millilitre  
ml/min : millilitre par minute  
 $\text{mm}^3$  : millimètre cube  
NA : Non Applicable  
Nb O : Nombres d'organismes  
NC : Non Connu  
NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards  
ND : Non Déterminé  
ng/ml : nanogramme par millilitre  
nm : nanomètre  
NR : Non Réalisé  
pH : potentiel d'hydrogène  
PIR : Population Initiale de Référence  
PN : Polynucléaires Neutrophiles  
POS : Posaconazole  
R : Résistant  
RAV : Ravuconazole

RPMI : Roswell Park Memorial Institute  
S : Sensible  
SDD : Sensible Dose-Dépendant  
SI : Score Infectieux  
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency humaine Acquis  
sp. : species  
UDP : Uridine DiPhosphate  
UFC : Unité Formant Colonie  
UFC/g : Unité Formant Colonie par gramme  
UFC/ml : Unité Formant Colonie par millilitre  
US\$ : United States dollar  
USI : Unité de Soins Intensifs  
var. : varietas  
 $V_d$  : Volume de distribution  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VOR : Voriconazole  
 $\mu\text{g/ml}$  : microgramme par millilitre

# I) INTRODUCTION

La mycologie médicale est aujourd'hui une discipline en pleine effervescence, car confrontée aux nouveaux défis qui se présentent à elle depuis une trentaine d'années.

En effet, aux infections traditionnelles provoquées chez l'homme par les champignons s'ajoutent désormais de nouvelles formes de mycoses, mieux diagnostiquées qu'auparavant et surtout dont l'incidence a fortement augmenté depuis les années 1980, les mycoses dites invasives ou disséminées.

L'incidence croissante de ces mycoses invasives s'explique de diverses manières, mais elle est essentiellement imputable à la multiplication des contextes d'immunodépression.

Tout d'abord, en raison de l'apparition des techniques de transplantation qui, si elles prolongent l'espérance de vie, nécessitent aussi l'utilisation de traitements immunosuppresseurs qui exposent le malade à de nouveaux risques.

Deuxièmement, en raison de l'utilisation de thérapeutiques de plus en plus agressives dans la prise en charge des cancers et notamment des hémopathies malignes.

Troisièmement, en raison de la pandémie du syndrome d'immunodéficience humaine acquise (SIDA) qui sévit depuis le milieu des années 80.

Cette augmentation de l'incidence des mycoses invasives a donc stimulé la mise au point de nouvelles molécules antifongiques.

Commercialisé en 1961, l'amphotéricine B, puissant antifongique à large spectre, reste la molécule de référence dans le traitement de la majorité des mycoses invasives. Néanmoins, elle n'en présente pas moins un certain nombre d'inconvénients à commencer par sa toxicité rénale. A partir des années 70, d'autres molécules sont venues compléter l'arsenal thérapeutique, la flucytosine en 1972, et les azolés dans les années 80-90, avec le kétonoconazole, le fluconazole et l'itraconazole. Si ces molécules ont l'avantage de présenter une toxicité moindre par rapport à l'amphotéricine B, l'existence et la propagation de résistances rend désormais leur efficacité plus aléatoire.

C'est pourquoi il était nécessaire de développer de nouvelles molécules. Les premiers azolés ont été rejoints par le voriconazole et le posaconazole, respectivement en 2003 et 2006, mais surtout une nouvelle classe d'antifongiques a été mise au point, celle des échinocandines. Son

premier représentant, la caspofungine, a été commercialisé en 2001. Fin 2008, deux nouvelles échinocandines ont été commercialisées, la micafungine et l'anidulafungine. C'est sur cette dernière que nous allons porter ici notre attention.

# II) LES MYCOSES INVASIVES OU DE CERTAINS ORGANES INTERNES

## 1. Les candidoses

### 1.1. Généralités

Les candidoses sont des mycoses dues à des levures du genre *Candida*. Ce sont les mycoses les plus fréquemment rencontrées, elles représentent 80% des infections à levures. Leur fréquence est en constante augmentation, de par l'incidence croissante des facteurs favorisants (Collectif ANOFEL 2002 ; Moulinier C 2002).

Les levures constituant le genre *Candida* présentent une grande hétérogénéité, cependant ce sont toutes des levures non pigmentées, non capsulées et à bourgeonnement multilatéral. Certaines produisent un mycélium ou un pseudomycélium (Chabasse D *et al.* 1999).

### 1.2. Agent pathogène

Nombre d'espèces du genre *Candida* sont pathogènes pour l'homme. La plus fréquente d'entre elles est *Candida albicans* (Figure 1), levure commensale des cavités naturelles de l'homme et notamment du tube digestif. *C. albicans* est à l'origine de 60% de toutes les levures isolées chez l'homme. Vient ensuite *C. glabrata*, commensale des voies génito-urinaires et intestinales de l'homme, représentant 20% des isolats.

Sont aussi retrouvées *C. tropicalis*, présente sur la peau saine et les muqueuses, et *C. parapsilosis* commensale de la peau saine (Figure 2).

Avec une incidence moindre, plusieurs autres espèces d'origine alimentaire sont aussi rencontrées en pathologie humaine. C'est le cas de *C. krusei* qui présente la caractéristique d'être naturellement résistante au fluconazole, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. norvegensis* (Moulinier C 2002 ; Collectif ANOFEL 2002).



Figure 1 : *Candida albicans* en MEB (X1000) - Levures et pseudo-hyphes  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))

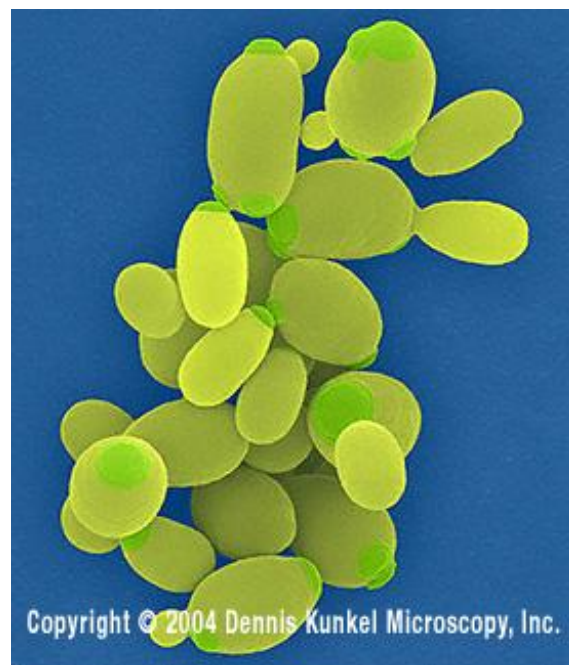


Figure 2 : *Candida parapsilosis* en MEB (X1400)  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))

Cependant, la prévalence de certaines espèces de *Candida* est variable d'une région à l'autre de la planète. En Asie, dans le Pacifique et en Amérique latine, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* sont plus souvent rencontrés en pathologie humaine que *C. glabrata* (Pfaller MA *et al.* 2008).

### 1.3. Clinique

La majorité des candidoses se limitent à une atteinte localisée des muqueuses, de la peau et des phanères et peuvent concerner tout sujet présentant une altération localisée du système immunitaire. Cependant, la proportion de candidoses systémiques et invasives est en nette augmentation, liée à l'incidence croissante des facteurs favorisants (Collectif ANOFEL 2002). Nous ne développerons ici que les candidoses systémiques, celles touchant également les organes internes ainsi que les candidoses cutanéomuqueuses chroniques.

#### 1.3.1. Candidoses du tube digestif

##### 1.3.1.1. La candidose œsophagienne (Figure 3)

Trois symptômes la définissent : dysphagie douloureuse, pyrosis et sensation de brûlure au passage des aliments. L'œsophage est recouvert d'un enduit blanchâtre en plus d'être très inflammatoire. Très fréquente chez le sujet sidéen, elle survient aussi chez le sujet cancéreux (CMIT 2008 ; Chabasse D *et al.* 1999).

##### 1.3.1.2. La candidose gastro-intestinale (Figure 4)

Elle peut concerner l'estomac, l'intestin grêle et le colon, se caractérisant par des ulcérations parfois hémorragiques sur fond blanchâtre. Les selles sont abondantes et liquides, ce qui, chez le nourrisson, induit un fort risque de déshydratation.

*Candida* sp. peut également être à l'origine d'une péritonite postopératoire en cas de perforation des sutures (Collectif ANOFEL 2002 ; Moulinier C 2002).

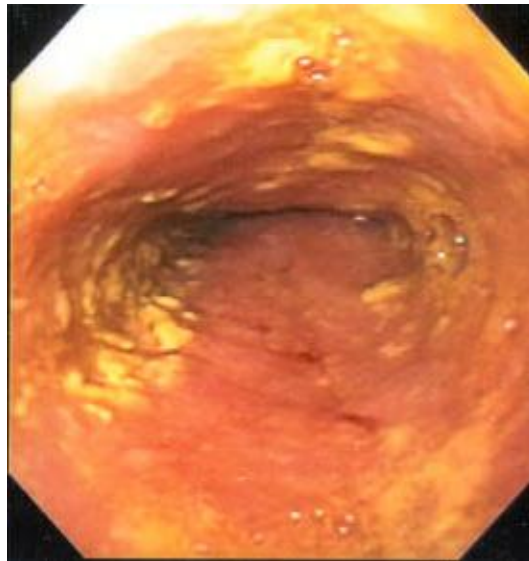


Figure 3 : Candidose œsophagienne  
(<http://www.intermed.med.uottawa.ca>)

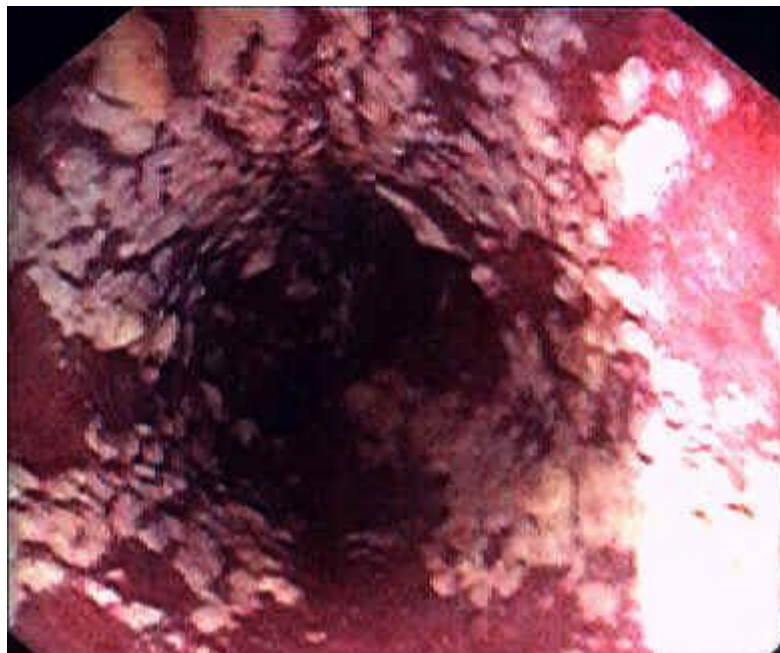


Figure 4 : Candidose gastro-intestinale  
(<http://www.welltellme.com>)



### 1.3.2. Candidose pulmonaire

La pneumopathie à *Candida* sp. d'origine non hématogène est rare. Elle correspond alors à l'extension d'un foyer oro-pharyngé (Collectif ANOFEL 2002).

### 1.3.3. Candidose de l'arbre urinaire

Chez les sujets immunodéprimés ou fragilisés ayant subi une intervention chirurgicale de la sphère abdominale, *Candida* sp. peut provoquer une cholécystite, voire une pyélonéphrite (CMIT 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

### 1.3.4. Candidoses cutanéomuqueuses chroniques

Elles rassemblent les affections chroniques à *Candida* sp. touchant la muqueuse buccale (Figure 5), la muqueuse vaginale, la peau ou les ongles.

Il existe aussi une infection cutanée et unguéale, rare, touchant les jeunes enfants ayant un déficit spécifique de l'immunité cellulaire anti-*Candida*, c'est le granulome à *Candida* sp. Cliniquement il associe un périonyxis et un onyxis très inflammatoire et envahissant, ainsi qu'une atteinte cutanée sous forme de placards à bords surélevés, à surface granulomateuse, recouverts de croûtes cornées jaunâtres agglomérées. Le derme sous-jacent à ces lésions est érythémateux, papillomateux, et hémorragique. Les lésions cutanées se retrouvent le plus habituellement au niveau de la face, du cuir chevelu et des extrémités des membres. Des thérapeutiques antifongiques majeures sont nécessaires (CMIT 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

### 1.3.5. Candidoses systémiques ou invasives

#### 1.3.5.1. Généralités

Elles regroupent les septicémies à *Candida* sp. ou candidémies mais aussi les candidoses viscérales profondes découlant le plus souvent d'une dissémination du champignon par voie hématogène. Généralement elles surviennent en milieu hospitalier, notamment chez les patients en réanimation, les grand brûlés, les transplantés, les cancéreux. Elles peuvent aussi se déclarer chez les héroïnomanes (Collectif ANOFEL 2002 ; Verduyn L *et al.* 1999).

On distingue deux modes d'entrée du *Candida* :

- endogène, le plus souvent à partir d'un foyer digestif. La dissémination se fait par le système porte, et les principaux organes touchés sont alors le foie, la rate, parfois les poumons. La dissémination est facilitée en cas d'altération de la muqueuse digestive (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), en cas de modification de la flore digestive par une antibiothérapie à large spectre, ou en cas de neutropénie prolongée.

- exogène, notamment à partir d'un cathéter intra-vasculaire sur lequel adhère la levure du milieu extérieur, prolifère, avant de disséminer dans l'organisme. Dans ce cas les organes les plus touchés sont les yeux, le cœur et les reins. Ce type de candidémie implique le retrait du cathéter.

Cliniquement la septicémie à *Candida* se caractérise par une fièvre persistante ne répondant pas à une antibiothérapie antibactérienne. Cet état peut parfois se compliquer d'un choc septique ou d'une coagulation intravasculaire disséminée. Tout signe clinique évocateur d'une dissémination doit également être recherché (Collectif ANOFEL 2002).

La candidémie est devenue la 4<sup>ème</sup> cause de septicémie aux Etats-Unis (Kullberg BJ & Oude Lashof AM 2002 ; Pfaller MA *et al.* 2000), la 5<sup>ème</sup> en Europe (Herbrecht R *et al.* 2001). Si auparavant la grande majorité des candidémies étaient causées par *C. albicans*, la fréquence des candidémies dues à des espèces non-*albicans* est désormais en augmentation (Diekema DJ *et al.* 2002). De plus, ces espèces sont plus fréquemment résistantes aux antifongiques traditionnels (Ostrosky-Zeichner L *et al.* 2003). La candidémie induit une mortalité de 30 à 40% (Gudlaugsson O *et al.* 2003).

### 1.3.5.2. Différentes localisations tissulaires d'origine hématogène

#### 1.3.5.2.1. Au niveau cutané

L'atteinte cutanée se caractérise par l'apparition de papules rouges purpuriques à la racine des membres et sur le tronc, pouvant diffuser sur l'ensemble de la surface cutanée (CMIT 2008).

#### 1.3.5.2.2. Au niveau oculaire (Figure 6)

L'atteinte oculaire se manifeste le plus souvent sous forme d'une chorioretinite avec nodules rétiniens. Elle peut parfois être accompagnée d'une hyalite, d'une iridocyclite ou d'une



Figure 5 : Candidose buccale

(*Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005 Sep-Déc; 8(5) : 391-400, Dossier)

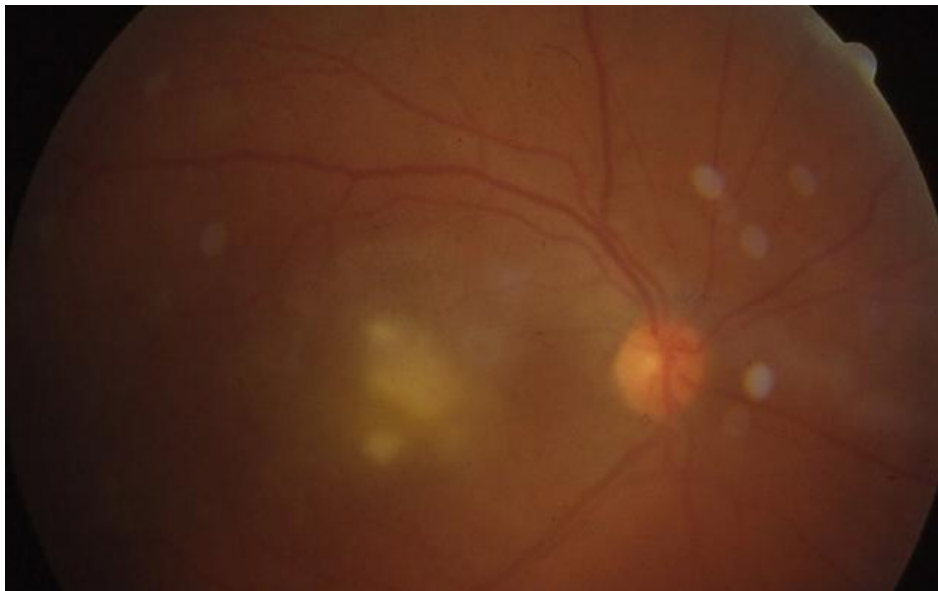


Figure 6 : Chorioretinite à *Candida* sp. issue d'une dissémination septicémique de la levure  
(ANOFEL)

endophtalmie de mauvais pronostic. Chez un patient présentant une septicémie à *Candida* sp., un fond d'œil s'impose donc (CMIT 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

#### 1.3.5.2.3. Au niveau de l'arbre urinaire

Le rein est l'organe le plus fréquemment touché dans les candidoses disséminées. Cliniquement on retrouve des signes évocateurs de cystite, à savoir brûlures mictionnelles et irritations ; cependant les hématuries ne sont pas rares. L'imagerie permet de mettre en évidence l'existence de micro-abcès parenchymateux au niveau des reins (CMIT 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

#### 1.3.5.2.4. Au niveau cardiaque

Le tissu cardiaque le plus fréquemment touché est l'endocarde. La clinique d'une endocardite à *Candida* sp. se rapproche de celle d'une endocardite bactérienne, avec souffle, fièvre, splénomégalie, éventuellement « faux panaris » et purpura. Seule l'échographie permet de déterminer l'origine de l'endocardite, les végétations étant plus volumineuses pour une endocardite à *Candida* sp. L'existence de lésions sur les valves cardiaques, qu'elles soient natives ou greffées, est un facteur favorisant (Collectif ANOFEL 2002).

Le myocarde et le péricarde ne sont que rarement touchés (Chabasse D *et al.* 1999).

#### 1.3.5.2.5. Au niveau neuro-méningé

La méningite à *Candida* sp. d'origine hématogène est rare. Elle ne s'observe quasi-exclusivement qu'en néonatalogie. Le diagnostic est difficile car l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) est souvent normal. Il faut recourir au scanner pour mettre en évidence d'éventuels micro-abcès au niveau du cortex cérébral (CMIT 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

#### 1.3.5.2.6. Au niveau ostéo-articulaire

L'ostéoarthrite à *Candida* sp. est une complication survenant généralement dans les 2 ou 3 mois qui suivent une septicémie à *Candida* sp., principalement chez le nouveau-né. Elle concerne souvent les côtes ou le sternum, voire les vertèbres dorsolombaires (Collectif ANOFEL 2002).

#### 1.3.5.2.7. Au niveau hépatosplénique

*Candida* sp. peut s'installer au niveau du foie et de la rate sous forme de micro-abcès, notamment chez le patient neutropénique recevant des antimétabolites et une antibiothérapie à large spectre. Celui-ci présente alors une hépatosplénomégalie avec élévation des phosphatases alcalines sanguines, mais aussi des troubles digestifs (Collectif ANOFEL 2002 ; Moulinier C 2002).

## **2. Les aspergilloses**

### **2.1. Généralités**

Les aspergilloses sont des mycoses provoquées par les champignons filamenteux à hyphes cloisonnées du genre *Aspergillus*, famille des *Aspergillaceae*, classe des Ascomycètes. Ces affections surviennent chez l'homme comme chez l'animal, elles sont le plus souvent opportunistes, particulièrement fréquentes chez l'immunodéprimé (Collectif ANOFEL 2002). Leur incidence a fortement augmenté à la fin des années 90. Une étude de surveillance américaine a révélé que la mortalité imputable aux aspergilloses s'était accrue de 357% entre 1980 et 1997 (McNeil MM *et al.* 2001).

### **2.2. Agent et pouvoir pathogène**

Le genre *Aspergillus* regroupe plus de 300 espèces. Ces champignons sont présents en abondance dans la nature (air, sol) et se développent plus particulièrement en saprophytes sur les matières organiques en décomposition, notamment les fruits. Leur croissance est favorisée en atmosphère humide, certains d'entre eux présentent une bonne résistance aux températures élevées (Collectif ANOFEL 2002).

*Aspergillus fumigatus* (Figure 7) est l'espèce la plus souvent rencontrée en pathologie humaine, responsable de 80% des aspergilloses humaines. Viennent ensuite par ordre de fréquence décroissant *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. terreus*.

(Figures 8 et 9)

Pour devenir pathogènes chez l'homme, les aspergillus doivent bénéficier de conditions locales ou générales favorables à leur implantation : immunodépression, présence d'une cavité séquellaire de tuberculose, corticothérapie, antibiothérapie à large spectre (Wald A *et al.* 1997).

Le pouvoir pathogène peut se manifester de différentes manières :

- Colonisation de cavités naturelles ou néoformées
- Envahissement d'un ou de plusieurs tissus
- Sensibilisation d'un individu avec symptômes immuno-allergiques
- Ingestion d'aliments contaminés par *Aspergillus* sp. sécrétant des mycotoxines

(Collectif ANOFEL 2002 ; Moulinier C 2002).

La pathogénicité découle de l'inhalation de spores fongiques. Chez un individu sain, ces spores sont rejetées par la barrière muco-ciliaire ou détruites par les macrophages et polynucléaires neutrophiles alvéolaires. En présence de facteurs de risque, les spores ne sont pas éliminées et se développent sous forme de mycélium. Le champignon se fixe sur des protéines de l'hôte comme le collagène avant de les dégrader via des protéases. Ces protéases fongiques interfèrent également avec l'hémostase, ce qui expliquerait les phénomènes hémorragiques dont les aspergillus sont responsables (Moulinier C 2002).

## 2.3. Clinique

### 2.3.1. L'aspergillome (Figure 10)

Cette entité clinique correspond au développement du champignon dans une cavité préexistante en communication avec l'arbre aérien : cavité tuberculeuse, bronchectasie, bulle d'emphysème ou de sarcoïdose, ou cavité résultant d'un carcinome pulmonaire opéré (Aubier M *et al.* 2009 ; Collectif ANOFEL 2002). Il s'agit de la forme la plus simple d'atteinte aspergillaire.

Les hémoptysies ou les crachats hémoptoïques constituent le principal signe clinique et se rencontrent dans 60% des cas. S'y ajoutent une toux chronique, une altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, éventuellement une fièvre et des douleurs pleurales (Collectif ANOFEL 2002).

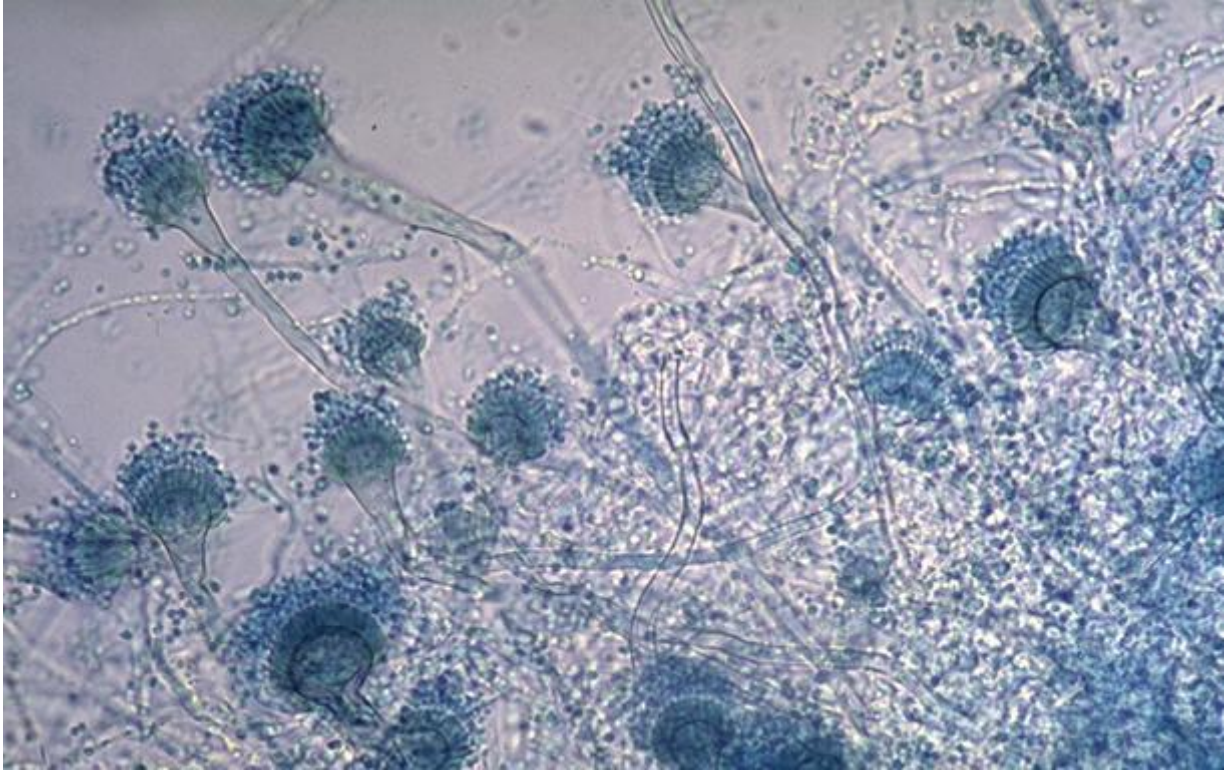


Figure 7 : *Aspergillus fumigatus* en microscopie traditionnelle -  
Conidiophores ou "Têtes aspergillaires" (ANOFEL)

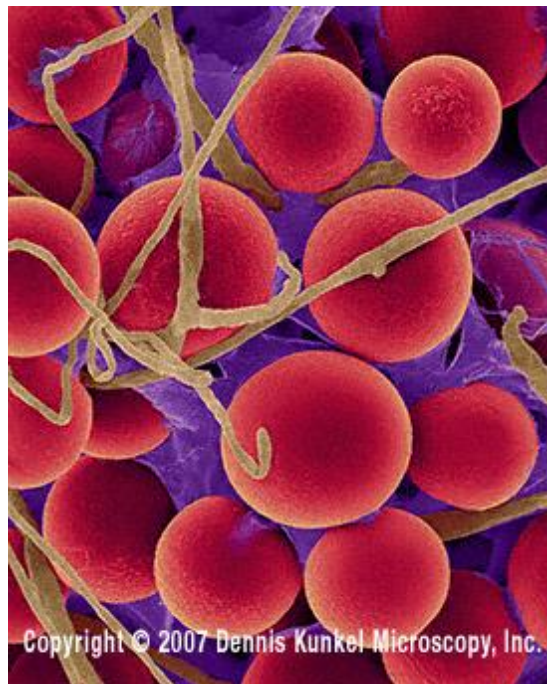


Figure 8 : *Aspergillus nidulans* en MEB (X440) - Hyphes et spores sexuées  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))



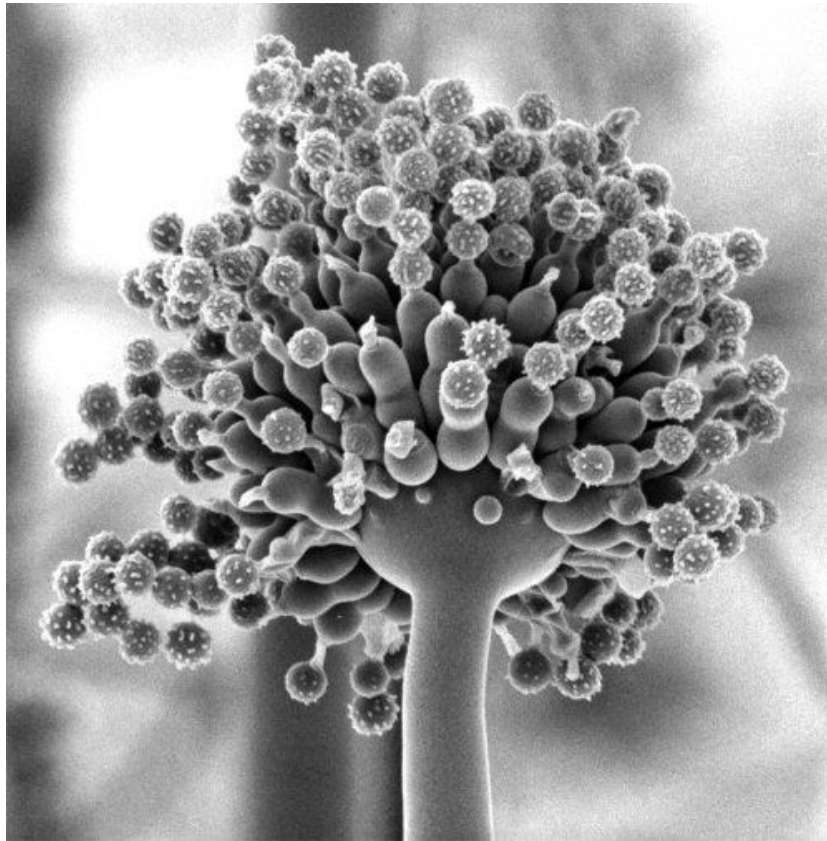


Figure 9 : *Aspergillus niger* en MEB - Conidiophore  
(Fungal Cell Biology Group, University of Edinburgh, Scotland ;  
<http://129.215.156.68/Images/asexual.htm>)

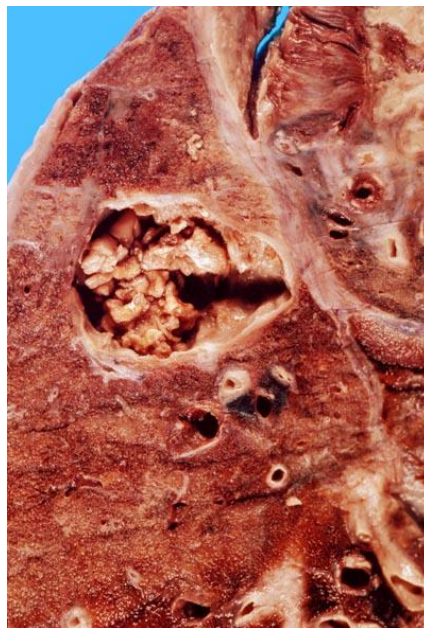


Figure 10 : Coupe pulmonaire laissant apparaître un aspergillome  
(<http://pathhsw5m54.ucsf.edu/case16/aspergilloma.html>)



Dans la majorité des cas il est nécessaire d'effectuer une exérèse chirurgicale, éventuellement couplée à une thérapeutique antifongique. Bien que très rare, la dissémination et l'évolution vers l'aspergillose invasive est possible (Aubier M *et al.* 2009 ; Chabasse D *et al.* 1999).

### 2.3.2. L'aspergillose pulmonaire semi-invasive

Résultant d'une défaillance partielle du système immunitaire, elle correspond à l'infiltration d'*Aspergillus* sp. au niveau du parenchyme pulmonaire, mais de manière limitée. *A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent en cause. On la rencontre chez le sujet souffrant d'une atteinte pulmonaire préexistante (broncho-pneumopathie chronique obstructive), d'un cancer pulmonaire, d'une sarcoïdose, chez l'éthylique, chez le diabétique, chez un patient avec antécédent de tuberculose ou encore chez un patient ayant reçu une corticothérapie au long cours (Couturaud F 2003 ; Collectif ANOFEL 2002).

Le patient présente une toux productive, une dyspnée et une fièvre dans un contexte d'altération de l'état général (Couturaud F 2003).

Le scanner et la recherche d'anticorps précipitants anti-*Aspergillus* sériques permettent de caractériser l'infection (Collectif ANOFEL 2002).

La guérison est obtenue par l'administration d'un traitement antifongique parfois accompagné d'une exérèse chirurgicale si présence de nodules (Chabasse D *et al.* 1999).

### 2.3.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (Figure 11)

Elle correspond à un envahissement massif et rapide du parenchyme pulmonaire et des vaisseaux sanguins associés qui sont alors thrombosés. *A. fumigatus*, et en second rang, *A. flavus* sont les espèces les plus fréquemment impliquées (Chabasse D *et al.* 1999).

Elle touche les patients atteints d'une immunodépression sévère lorsqu'ils sont en phase neutropénique, notamment les leucémiques, les aplasiques, les transplantés, les cancéreux, ou les malades du SIDA en phase terminale. Naturellement, l'administration de traitements corticoïdes, cytotoxiques, immunosuppresseurs ou antibiotiques constitue un facteur favorisant. La réalisation de travaux à proximité de services hospitaliers à risque représente également un danger, car ils conduisent à la mobilisation d'une quantité massive de spores. Certains aliments sont également impliqués, notamment le poivre et les fruits. Les plantes en pot et les fleurs regorgent également d'*Aspergillus* sp. (Chabasse D *et al.* 1999).

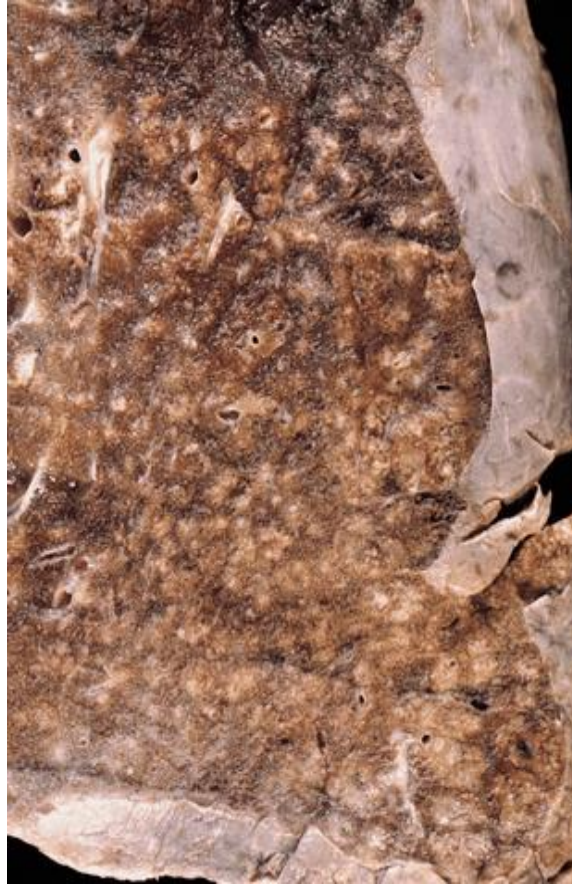


Figure 11 : Coupe pulmonaire à l'autopsie d'un patient ayant reçu une greffe de moelle osseuse - Aspergillose pulmonaire invasive

(<http://imresidents.mhri.org/classroom/noon/labib-Aspergillosis.ppt>)

La clinique simule les tableaux de pneumopathies interstitielles souvent non spécifiques, avec fièvre, douleurs pleurales, dyspnée, et une toux plus ou moins productive. Peuvent s'y ajouter des hémoptysies. Le scanner thoracique constitue un outil diagnostique de premier ordre, permettant de dépister précocément des lésions évocatrices de cette pathologie. Des examens mycologiques (lavage bronchiolo-alvéolaire) et la recherche d'une antigénémie aspergillaire peuvent contribuer à la confirmation du diagnostic (Couturaud F 2003 ; Collectif ANOFEL 2002).

Une dissémination septicémique de l'aspergillose est possible, le champignon peut alors infiltrer le cerveau, les reins, le foie, le cœur et la peau. Malheureusement, la mortalité reste encore très élevée, pouvant aller jusqu'à 80% selon la pathologie sous-jacente (Collectif ANOFEL 2002). Au vu de ce constat, la précocité de mise en route d'un traitement antifongique est capitale.

L'aspergillose invasive est une pathologie dont l'incidence est en constante augmentation. Cette augmentation est longtemps restée corrélée à la multiplication des contextes d'immunodépression mais depuis quelques années il semble que l'utilisation massive des azolés en prophylaxie des candidoses l'aie accélérée (Castón-Osorio JJ *et al.* 2008 ; Lass-Flörl C 2009).

#### 2.3.4. Surinfections aspergillaires des broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Ce type d'affection est désormais fréquemment observé dans les services de pneumologie. Elle touche les patients souffrant de bronchite chronique obstructive (bronchite chronique, asthme sévère...) mais aussi les patients atteints de mucoviscidose (Housset B 2003 ; Collectif ANOFEL 2002). L'implantation d'*Aspergillus* sp. au niveau pulmonaire est liée à une insuffisance du pouvoir d'épuration broncho-pulmonaire. Le champignon est retrouvé de façon inconstante à l'examen cyto bactériologique des crachats, la surveillance sera essentiellement réalisée par sérologie.

Suivant la clinique, un traitement antifongique devra éventuellement être instauré (Collectif ANOFEL 2002).

### 2.3.5. Bronchite aspergillaire

Elle correspond au développement du champignon sur la paroi des grosses bronches et à la formation d'un feutrage mycélien, mais reste rare (Collectif ANOFEL 2002).

Cliniquement le patient souffre d'un syndrome obstructif, avec dyspnée et toux. Une fièvre peut également y être associée. L'expectoration de pseudomembranes ou de véritables moules bronchiques est également caractéristique (Collectif ANOFEL 2002).

## **3. La cryptococcose**

La cryptococcose est une mycose cosmopolite due à *Cryptococcus neoformans*, une levure opportuniste sévissant dans un contexte d'immunodépression. L'incidence de cette affection a véritablement explosé parallèlement à la pandémie de SIDA, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) étant le principal facteur favorisant. On estime que 10 à 30% des sidéens contractent la cryptococcose lorsque leur taux de lymphocytes CD4+ est effondré (Lin X 2009).

### **3.1. Agent pathogène et mode de contamination**

*C. neoformans* (Figure 12) est une levure encapsulée, saprophyte du milieu extérieur, que l'on retrouve dans les fientes d'oiseaux, notamment pigeons et chauve-souris (Lin X 2009).

L'espèce se divise en 2 variétés, *C. neoformans* var. *neoformans* (sérotypes A et D) et *C. neoformans* var. *gattii* (sérotypes B et C), cette dernière prédominant dans les régions subtropicales d'Afrique, d'Asie, mais aussi en Australie (Collectif ANOFEL 2002).

La voie d'entrée du champignon est la voie pulmonaire, plus rarement la voie cutanée à la faveur d'une lésion (Chabasse D *et al.* 1999).

## 3.2. Clinique

La primo-infection au niveau pulmonaire peut rester asymptomatique ou bien s'apparenter à un syndrome pseudo-grippal (Lin X 2009).

La dissémination s'oriente le plus souvent vers une atteinte méningo-encéphalique d'installation progressive. La symptomatologie peut se limiter temporairement à des céphalées et des nausées, avant d'associer troubles du caractère, troubles de la mémoire, insomnie, hypertension intracrânienne, atteinte des nerfs crâniens, fièvre, raideur de la nuque. Le diagnostic se fait alors à partir de la ponction lombaire (Collectif ANOFEL 2002). La peau et les muqueuses peuvent également être la cible d'une dissémination hémotogène, à l'origine de lésions acnéiformes et d'ulcérations (Figure 13). La levure peut en outre disséminer au niveau osseux pour être à l'origine de lésions destructrices, notamment au niveau des os plats et des vertèbres (Lin X 2009).

## 4. Les trichosporonoses

Ces mycoses sont dues à des levures du genre *Trichosporon* (Figure 14), présentes à l'état commensal sur le revêtement cutané humain. Si en général elles sont à l'origine de lésions restant superficielles, on constate une augmentation des atteintes profondes, touchant préférentiellement l'immunodéprimé (Girmania C *et al.* 2005).

Six espèces sont recensées en pathologie humaine, la plus courante étant *T. beigeli*. Trois sont réellement impliquées dans les atteintes profondes, *T. asahii*, *T. mucoides* et *T. inkin* (Madariaga MG *et al.* 2003).

Les *Trichosporon* sp. sont à l'origine de la piedra blanche, affection se traduisant par l'apparition de nodules sur les cheveux et les poils. S'y associent volontiers intertrigos prurigineux, onyxis. À la faveur d'une immunodépression notamment chez le leucémique, l'infection peut disséminer vers différents organes : les poumons, les reins, le foie, le cœur et le cerveau, mais aussi vers d'autres zones cutanées que la région initialement touchée. Le pronostic des formes disséminées reste très mauvais (Girmania C *et al.* 2005).

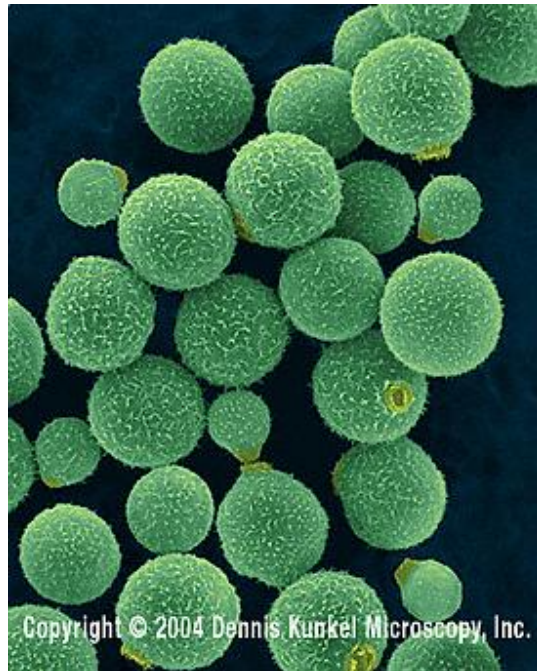


Figure 12 : *Cryptococcus neoformans* en MEB (X1200)  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))



Figure 13 : Dissémination cutanée cryptococcique chez un patient atteint par le VIH  
(*Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. Nov/Dec 2006; 48(6) : 353-358)

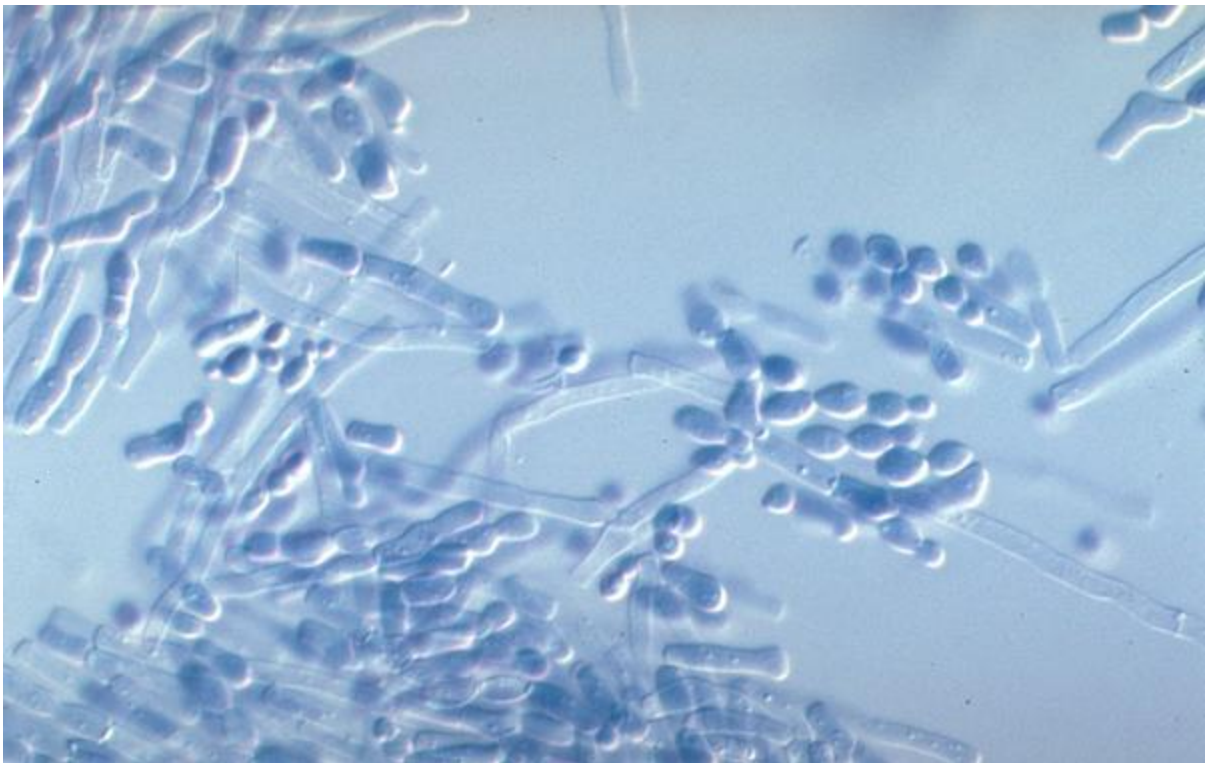


Figure 14 : *Trichosporon cutaneum* en microscopie traditionnelle - Levures bourgeonnantes disposées en chaînes et longs filaments mycéliens (ANOFEL)

## **5. Les rhodotoruloses**

Ce sont des mycoses dues à des levures du genre *Rhodotorula* (Figure 15), de couleur rouge corail. Elles sont présentes dans le milieu aquatique, faisant habituellement partie des eaux de surface. Trois des huit espèces que compte le genre sont également commensales de l'intestin et de la peau chez l'homme (De Almeida GM *et al.* 2008).

Via la colonisation d'un cathéter vasculaire ou via l'ingestion d'aliments contaminés, et dans un contexte d'immunodépression, ces levures peuvent être à l'origine de fongémies non fébriles, entraînant elles-mêmes méningites, endocardites, péritonites, infections urinaires, kératites. Mais elles restent rares (Lunardi LW *et al.* 2006).

## **6. Les hyalohyphomycoses**

Les hyalohyphomycoses sont causées par les hyalohyphomycètes, champignons filamenteux à paroi claire ou hyaline appartenant tous aux Ascomycètes. Les principaux hyalohyphomycètes appartiennent aux genres *Fusarium*, *Scedosporium*, *Pseudallescheria*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Scopulariopsis*, *Beauveria*, *Paecilomyces*, *Chrysosporium* et *Onychocola* (Hocquette A *et al.* 2005).

### **6.1. Les fusarioses**

Occasionnées par *Fusarium* sp., les fusarioses sont cosmopolites, opportunistes, survenant dans un contexte de neutropénie avancée, c'est-à-dire chez des patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) sanguins est inférieur à 100 éléments/mm<sup>3</sup>. Il s'agit notamment de patients atteints d'une hémopathie maligne, ou de patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse. Les sujets atteints par le VIH sont plus rarement touchés (Hocquette A *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).



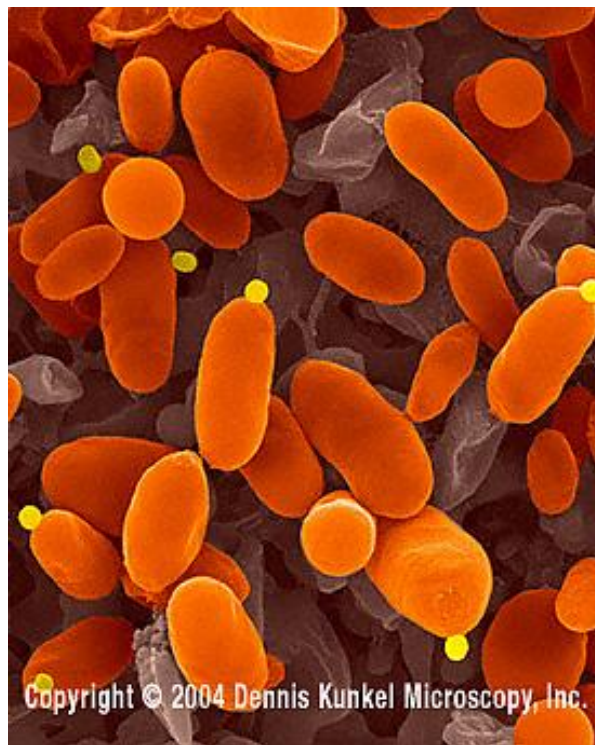


Figure 15 : *Rhodotorula glutinis* en MEB (X1200)  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))

### 6.1.1. Agent pathogène et mode de contamination

Les fusarium sont des moisissures du milieu extérieur que l'on retrouve dans le sol, l'air, l'eau, et sur de nombreux végétaux et céréales (Figures 16 et 17).

*Fusarium solani*, *F. verticilloides* et *F. oxysporum* sont les espèces les plus fréquemment incriminées en pathologie humaine. La contamination se fait généralement par voie pulmonaire, plus rarement par voie cutanée ou transcutanée (Hocquette A *et al.* 2005).

### 6.1.2. Clinique

Les fusarium sont responsables d'atteintes cutanées (surinfections de plaies, d'ulcères ou de brûlures), unguéales et oculaires (kératites). Mais ils peuvent surtout être responsables d'une infection pulmonaire invasive, dont la symptomatologie se rapproche de celle de l'aspergillose invasive. Cependant, les myalgies sont plus fréquentes lors d'une fusariose, tout comme les lésions cutanées issues d'une dissémination hématogène. La dissémination du champignon est également à l'origine d'abcès sous-cutanés, d'ostéomyélites, d'arthrites, de cystites, de péritonites, d'abcès cérébraux, de stomatites, ou encore de lésions aphtoïdes au niveau de la cavité buccale. Le pronostic des fusarioses disséminées reste encore particulièrement sombre (Hocquette A *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

## 6.2. Les scédosporioses

Provoquées par *Scedosporium* sp., les scédosporioses sont cosmopolites et opportunistes. Si l'on observe des formes localisées de scédosporioses chez des sujets immunocompétents, les formes sévères se rencontrent néanmoins sur un tableau d'immunodépression (Collectif ANOFEL 2002).

### 6.2.1. Agent pathogène et mode de contamination

Les scedosporium sont des moisissures saprophytes asexuées, assez répandues dans la nature, notamment dans le sol, les eaux polluées et les débris organiques.

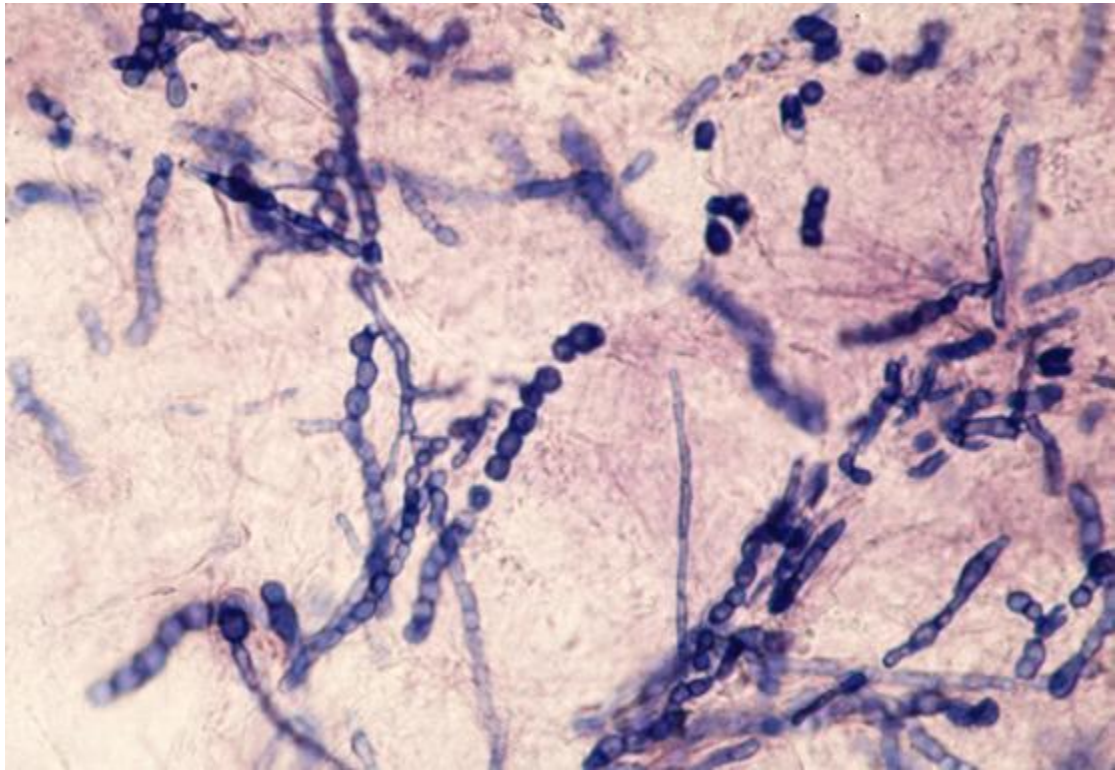


Figure 16 : *Fusarium oxysporum* en microscopie traditionnelle - Filaments mycéliens arthrosporés colorés par le Noir chlorazol (ANOFEL)

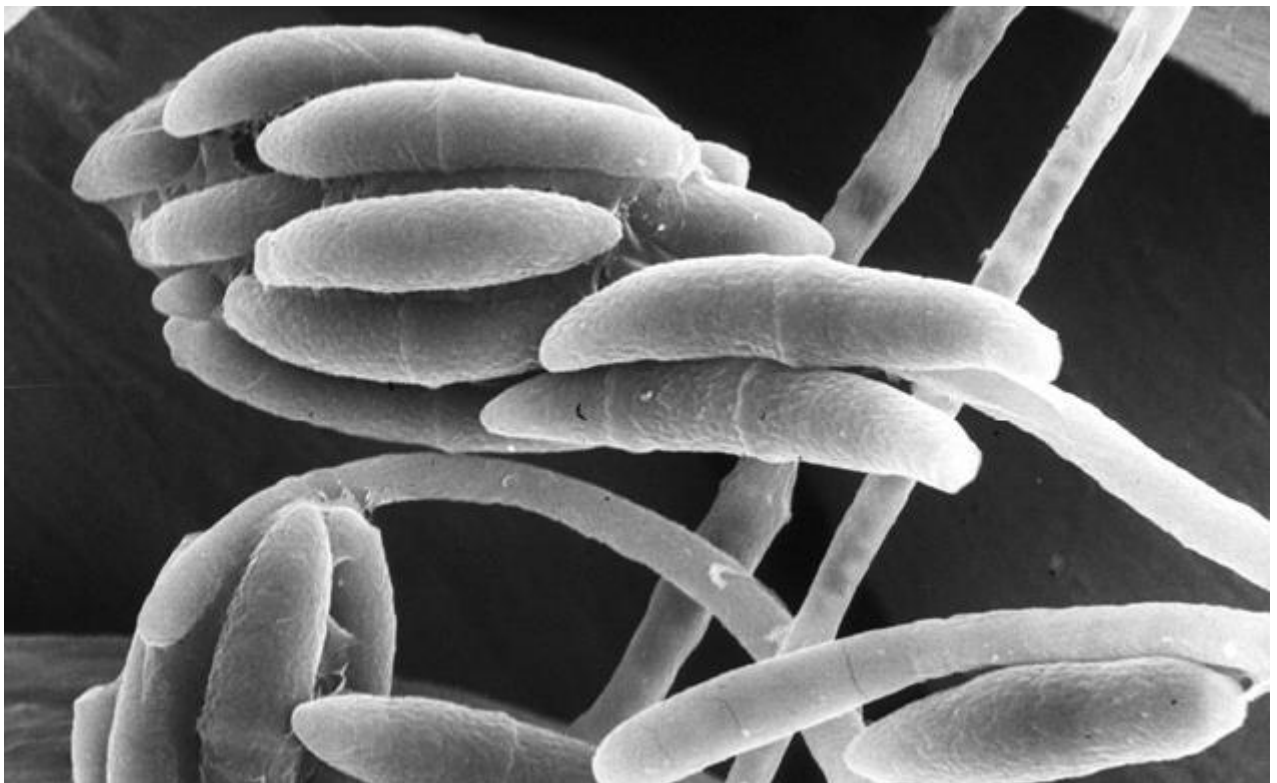


Figure 17 : *Fusarium* sp. en MEB - Macroconidies (ANOFEL)

Deux espèces sont retrouvées en pathologie humaine : *Scedosporium apiospermum* dont la forme sexuée *Pseudallescheria boydii* est également impliquée en pathologie humaine, et *Scedosporium prolificans* dont la forme sexuée est inconnue à ce jour (Figures 18 et 19). La contamination est soit aérienne, soit cutanée ou transcutanée à la faveur d'une effraction de la peau (Hocquette A *et al.* 2005). Suite aux récentes données obtenues par biologie moléculaire, *P. boydii* pourrait à l'avenir être individualisée au rang de nouvelle espèce.

### 6.2.2. Clinique

Si les scedosporium peuvent être à l'origine d'atteintes diverses (mycétomes plantaires correspondant à des pseudotumeurs inflammatoires regorgeant de grains fongiques, ostéomyélites nécrosantes, kératites, sinusites), ils sont aussi et surtout à l'origine d'atteintes broncho-pulmonaires équivalentes aux aspergilloses (Hocquette A *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Les scedosporium peuvent coloniser des cavités néoformées ou séquellaires pour être à l'origine de scédosporiomes dont la symptomatologie est comparable à celle de l'aspergillome. Mais ils peuvent surtout provoquer une atteinte pulmonaire plus ou moins étendue, notamment chez les immunodéprimés et chez les patients atteints de mucoviscidose, là encore avec le même tableau clinique que les aspergilloses (Hocquette A *et al.* 2005).

La dissémination par voie hématogène peut conduire à une atteinte cérébrale sous forme d'abcès. Plus rarement peuvent être atteints les reins, la rate, le foie, la thyroïde et la prostate (Hocquette A *et al.* 2005) (Figure 20).

## 6.3. La pénicilliose

La pénicilliose à *Penicillium marneffeii* est une mycose systémique émergente sévissant surtout en Asie du sud-est, dont l'apparition est liée à la pandémie de SIDA. L'espèce en cause est un champignon dimorphique, le seul du genre *Penicillium*. Ce champignon est un saprophyte du sol mais aussi l'hôte habituel d'un petit rongeur du sud-est asiatique, le rat du bambou (Hocquette A *et al.* 2005) (Figures 21 et 22).

La contamination est probablement aérienne.

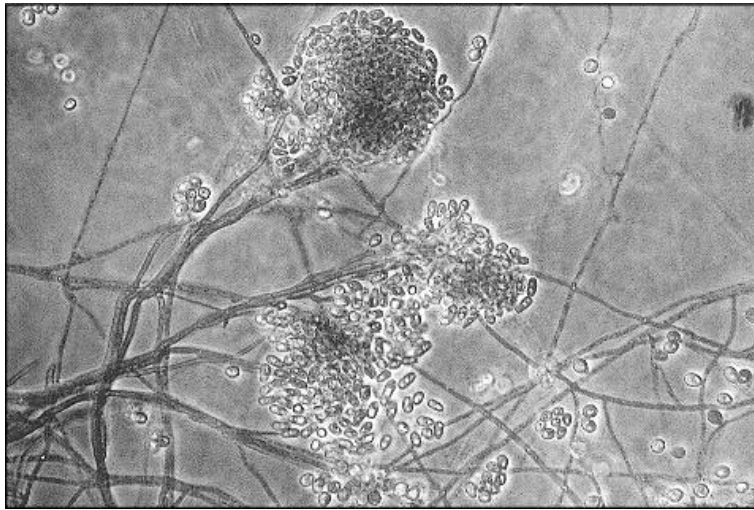


Figure 18 : *Scedosporium apiospermum* (X1000) - Hyphes et conidiophores  
(*European Journal of Dermatology*. 2003 Nov-Dec; 13(6) : 603-5, Clinical report)

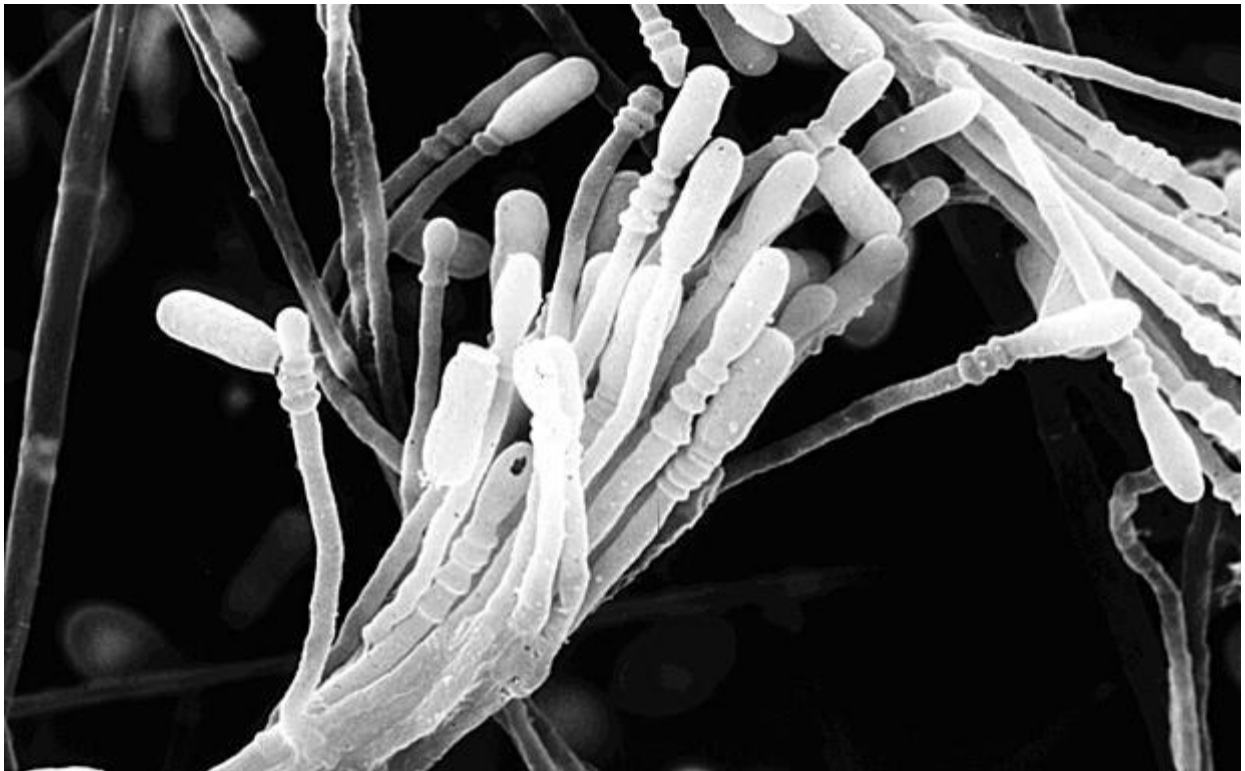


Figure 19 : *Scedosporium apiospermum* en MEB (X2400) - Conidiophore  
(ANOFEL)



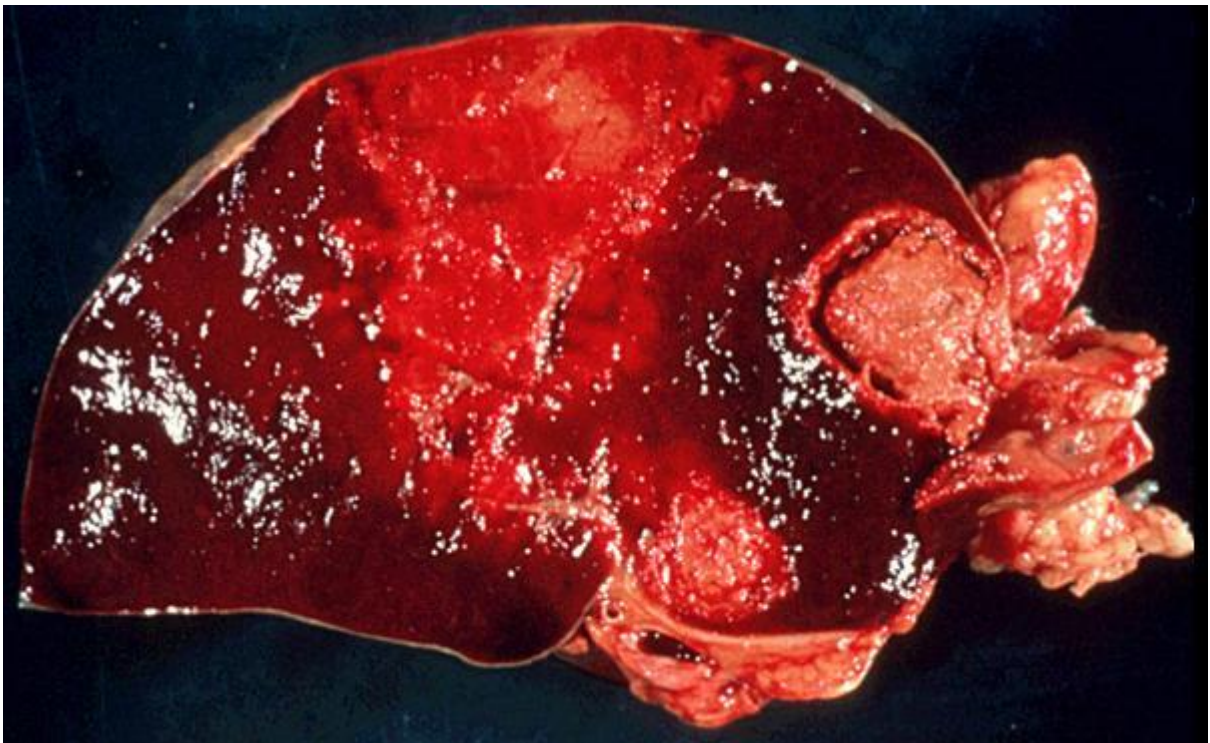


Figure 20 : Scédosporiose disséminée au niveau splénique - Lésion centrale étendue et scédosporiome latéral au sein d'une cavité néoformée (ANOFEL)

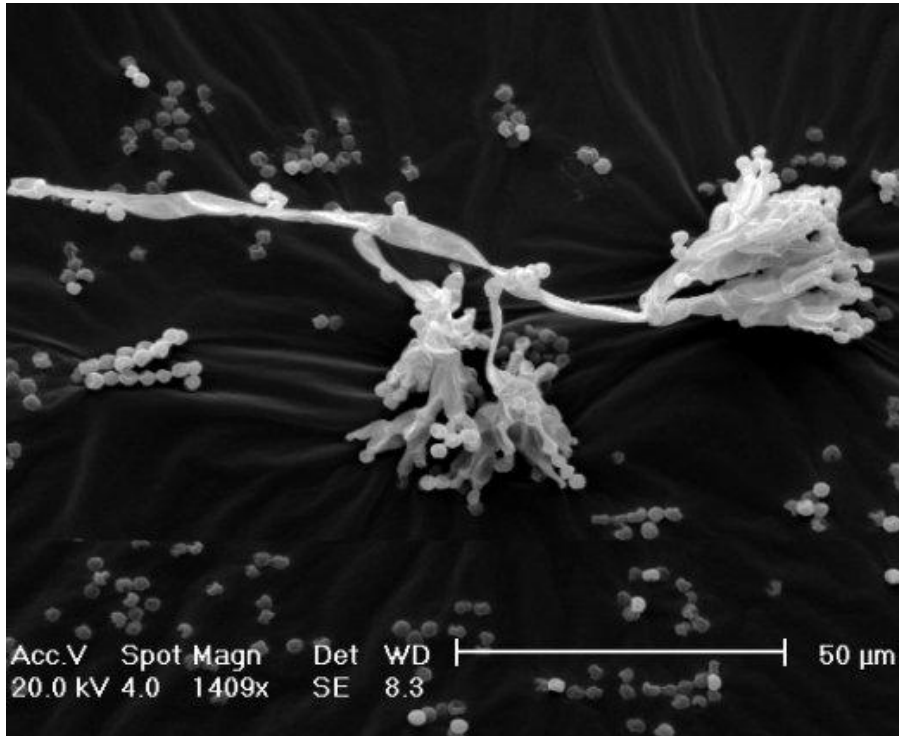


Figure 21 : *Penicillium* sp. en microscopie électronique  
(<http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr>)



Figure 22 : *Penicillium chrysogenum* en MEB  
(<http://www.pnas.org/content/104/10.cover-expansion>)

La pénicilliose se manifeste par une atteinte pulmonaire fébrile couplée à des lésions cutanées d'allure acnéiforme, évoluant ou non vers une atteinte multiviscérale suivant l'état d'immunité.

Le pronostic reste très sombre, avec un taux de mortalité supérieur à 90% (Schinabeck MK & Ghannoum MA 2003 ; Chabasse D *et al.* 1999).

## **7. Les mucormycoses**

Ce sont des mycoses provoquées par les Mucorales, champignons filamenteux appartenant aux Zygomycètes ou champignons à hyphes non cloisonnées. Les Mucorales sont cosmopolites, saprophytes du sol et de substrats végétaux (Roden MM *et al.* 2005).

Les mucormycoses surviennent généralement dans un contexte d'immunodépression. Leur incidence a significativement augmenté durant la dernière décennie (Chayakulkeeree M *et al.* 2006).

### **7.1. Agents pathogènes et mode de contamination**

Une vingtaine d'espèces réparties en une huitaine de genres peuvent être à l'origine des mucormycoses de l'homme et de l'animal, mais seules les espèces thermophiles sont impliquées en pathologie humaine. Citons par exemple *Mucor circinelloides*, *Absidia corymbifera*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor pussillus* (Figure 23).

La contamination est le plus souvent aérienne via les sinus ou l'arbre broncho-pulmonaire, mais elle peut aussi être digestive ou cutanée lorsque le tissu est lésé (Roden MM *et al.* 2005). Nombre de contextes à risque ont été mis en évidence. Tout d'abord l'immunodépression, notamment chez les transplantés et les patients souffrant d'hémopathies malignes. Mais aussi le diabète, l'usage de drogues intraveineuses, la prématurité, les traitements par corticoïdes ou par antibiotiques à large spectre, ou encore les traitements par la déféroxamine (Chayakulkeeree M *et al.* 2006 ; Brown J 2005).





Figure 23 : *Rhizomucor pusillus* en MEB (X160) - Sporangiohores  
(Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc. [www.denniskunkel.com](http://www.denniskunkel.com))

## 7.2. Clinique

Les Mucorales peuvent être à l'origine de différents tableaux cliniques.

Le plus courant est une atteinte rhinocérébrale, survenant dans un contexte de diabète acido-cétosique décompensé ou d'immunodépression. L'infection débute par une nécrose de la muqueuse nasale ou sinusienne, avant de s'étendre à la face, au palais, aux orbites, à la base du crâne et au cerveau. Sont associés des épistaxis parfois purulents, de la fièvre et des douleurs faciales. L'évolution conduit à l'apparition d'escarres nasales ou palatines, à une exophtalmie, ou encore à une paralysie du nerf facial ou du trijumeau. Le pronostic est sombre (Roden MM *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Chez le même type de patients, l'atteinte peut également être pulmonaire. De prime abord elle est alors caractérisée par une fièvre persistante et résistante aux antibiotiques, puis elle évolue vers une broncho-pneumopathie avec des signes pleuraux, suivie d'une dissémination rapide par voie hématogène. Là aussi le pronostic est sombre (Roden MM *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Sur une muqueuse digestive altérée, notamment en cas d'infection intestinale (amibiase, shigellose), de malnutrition (kwashiorkor), et chez les prématurés, les Mucorales peuvent provoquer des ulcérations nécrotiques, dont l'évolution est là encore fatale.

Les formes disséminées se rencontrent le plus souvent chez les immunodéprimés, généralement à partir d'un foyer pulmonaire. Mais de manière plus surprenante elles peuvent aussi toucher des sujets immunocompétents tels les héroïnomanes. La dissémination touche le cerveau, la rate, les reins, le cœur, le foie et le système digestif.

A noter qu'on recense également des primo-infections d'organes profonds, de type atteintes cérébrales secondaires à un traumatisme crânien, endocardites après chirurgie valvulaire, péritonites sous dialyse péritonéale (Roden MM *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

## **8. Les phaeohyphomycoses**

Ces mycoses sont provoquées par des champignons filamenteux de couleur noire ou foncée (Figure 24), dits dématiés, souvent opportunistes et cosmopolites. Ces champignons sont saprophytes du sol et des végétaux en décomposition, ou parasites de plantes.

L'atteinte peut être localisée au niveau cutané, oculaire ou nasal, mais les dématiés peuvent aussi être à l'origine d'atteintes systémiques, notamment cérébrales, chez l'immunocompétent comme chez l'immunodéprimé.

Une soixantaine d'espèces sont impliquées en pathologie humaine, les plus fréquemment incriminées sont celles des genres *Alternaria* et *Exophiala* (Figures 24 et 25). Citons par exemple *Alternaria alternata*, *Exophiala jeanselmei* ou encore *Curvularia geniculata*, *Piedraia hortaea*, *Wangiella dermatitidis*, *Bipolaris spicifera*, *Chaetomium globosum*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladophialophora bantiana*, *Exserohilum rostratum* (Garcia-Diaz JB & Baumgarten K 2002 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Les affections cutanées dues aux dématiés sont regroupées sous le terme de chromomycoses. Au moins 3 espèces sont incriminées, citons *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii*. Ces espèces sont parasites de végétaux.

La chromomycose est typiquement une mycose tropicale, sévissant en Amérique latine, en Afrique équatoriale et surtout à Madagascar avec sur cette île une prévalence de 1/3000 habitants.

La contamination est souvent le résultat d'un traumatisme avec un végétal, en général au niveau du pied ([http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose\\_profonde.htm](http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose_profonde.htm)).

L'atteinte débute par l'apparition d'une lésion unique d'aspect verruqueux. Puis les lésions se multiplient et apparaissent aussi d'autres lésions de type bourgeonnantes ou circinées, et ce sur plusieurs années. L'extension cutanée est fonction de la fragilité du sujet, et, chez le sujet immunodéprimé, l'atteinte viscérale est également possible (Collectif ANOFEL 2002).

## **9. Les géotrichoses**

Ces mycoses sont occasionnées par des champignons filamenteux appartenant au genre *Geotrichum*. Ce genre renferme 3 espèces. *Geotrichum capitulatum* et *G. clavatum* sont des commensaux du tube digestif et des voies respiratoires de l'homme et de nombreux animaux à sang chaud. *G. candidum* (Figure 26) est quant à lui présent dans le sol et dans l'eau, il contamine l'homme par voie alimentaire (Collectif ANOFEL 2002).



Figure 24 : *Exophiala jeanselmei* en culture sur milieu de Sabouraud (ANOFEL)

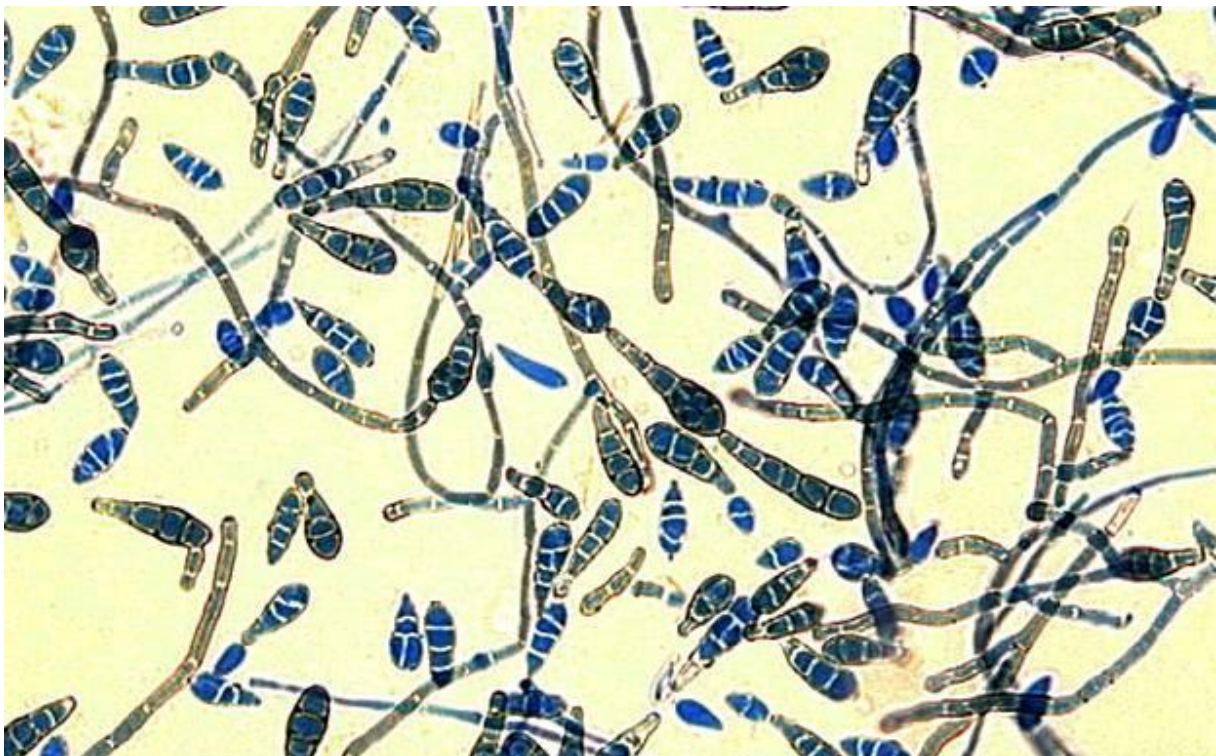


Figure 25 : *Alternaria* sp. en microscopie traditionnelle (X100) - Filaments et conidiophores (ANOFEL)



Figure 26 : *Geotrichum candidum* en microscopie traditionnelle - Chaînes d'arthroconidies issues de la fragmentation d'hyphes indifférenciées

(School of Molecular & Biomedical Science, University of Adelaide, Australia 5005 ; <http://www.mycology.adelaide.edu.au/gallery/photos/geotrichum1.html>)

La géotrichose survient généralement sur fond de thérapeutiques antibiotiques ou immunosuppressives prolongées (Girmania C *et al.* 2005).

L'atteinte peut rester relativement localisée (onychomycose, atteinte cutanée sous forme de lésions circulaires ou d'intertrigos, kératite, atteinte de la cavité buccale). Il peut aussi s'agir d'entérites ou de colites avec hématurie, ou de broncho-pneumopathies avec expectorations muco-sanglantes. Plus grave, la dissémination au foie, à la rate, au cœur ou aux reins est de très mauvais pronostic (Girmania C *et al.* 2005 ; Chabasse D *et al.* 1999).

## **10. Les mycoses induites par des champignons dimorphiques**

### **10.1. L'histoplasmose**

L'agent contaminant est *Histoplasma capsulatum* (Figures 27 et 28), l'histoplasmose peut toucher l'homme comme les animaux. L'espèce est divisée en deux variétés, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* et *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, chacune d'elle ayant sa propre épidémiologie et induisant sa propre symptomatologie (Kauffman CA 2009).

Chez la majorité des sujets, l'infestation reste sans conséquences majeures. Elle n'évolue sérieusement qu'en cas d'infestation massive ou dans un contexte d'immunodépression (Kauffman CA 2009).

#### 10.1.1. L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

Cette forme est endémique sur le continent américain, elle se manifeste de manière plus sporadique en Asie du sud-est et en Afrique.

La contamination se fait par l'inhalation de poussières riches en spores, notamment en milieu rural ou dans des lieux plus insolites tels que les grottes. Par exemple, en juin 1994, 18 cas d'histoplasmose ont été rapportés au cours de la « National Speleological Society Annual Convention » chez des sujets ayant visité des grottes texanes (Ashford DA *et al.* 1999). Plus rarement, la contamination peut être digestive ou cutanée sur un tissu lésé.



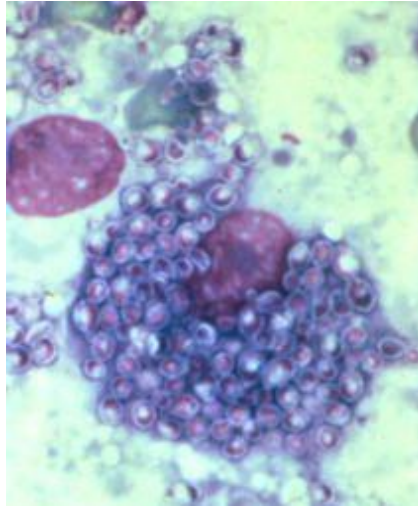


Figure 27 : *Histoplasma capsulatum* (X1000 coloration de Wright) -

Levures à l'intérieur d'un macrophage

([http://www.medvet.umontreal.ca/patclin/banq\\_im/cytologie/histoplasnose.htm](http://www.medvet.umontreal.ca/patclin/banq_im/cytologie/histoplasnose.htm))

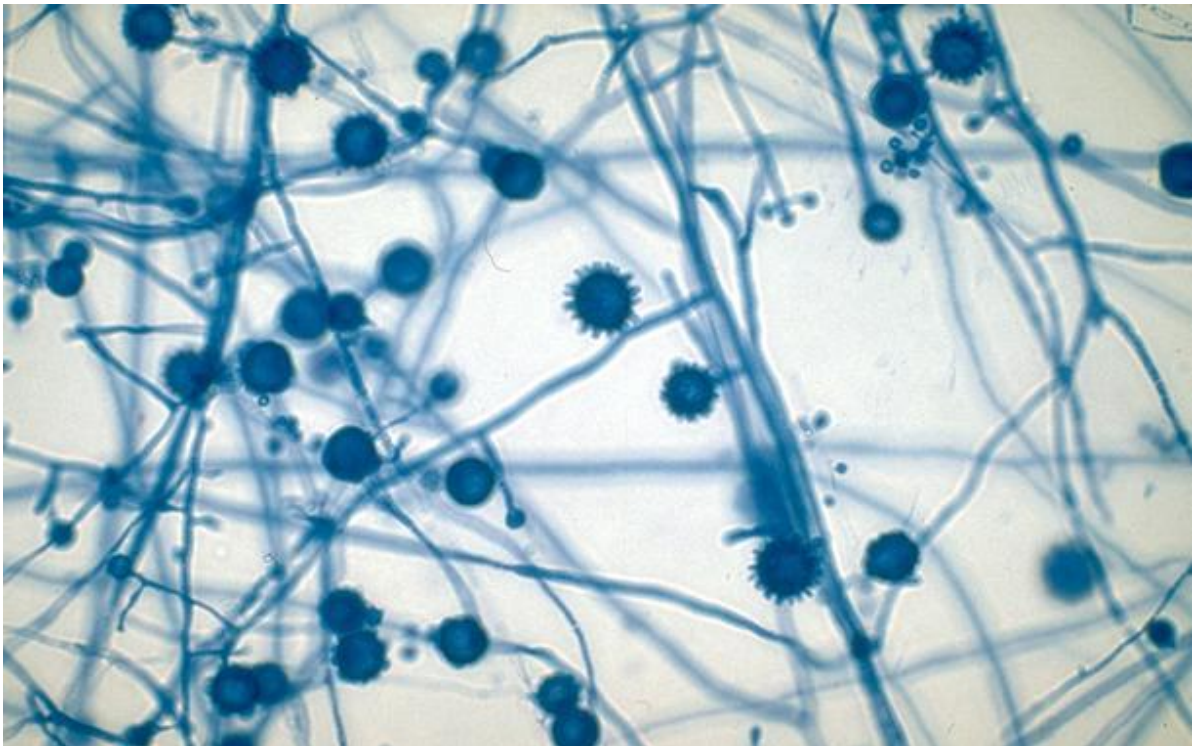


Figure 28 : *Histoplasma capsulatum* en microscopie traditionnelle -

Forme filamenteuse, présence de microconidies et de macroconidies (ANOFEL)

Chez la majorité des sujets infestés, l'infection reste bénigne et se manifeste sous forme d'un banal syndrome pseudo-grippal pouvant aussi ressembler à une primo-infection tuberculeuse ou à une pénicilliose, avec éventuellement dyspnée, hémoptysies et douleurs thoraciques. Cependant, même plusieurs années après l'infestation, l'infection restée latente peut déboucher vers une forme disséminée. Apparaissent alors une fièvre élevée, une hépatosplénomégalie, des adénopathies, ainsi que des lésions cutané-muqueuses, digestives, pulmonaires ou surrénaliennes. L'infection latente peut aussi évoluer vers une atteinte pulmonaire chronique, conduisant à terme à une insuffisance respiratoire de mauvais pronostic (Kauffman CA 2009).

#### 10.1.2. L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*

Elle est exclusivement africaine, et mal connue. Elle touche l'homme et le singe, son mode de contamination est hypothétique mais supposé aérien. L'agent responsable diffère de l'autre variété par la taille de la forme levure retrouvée chez l'homme.

Cliniquement, cette variété est à l'origine de manifestations cutanées, sous-cutanées, ganglionnaires et osseuses. La forme pulmonaire est rare, tout comme la dissémination (Kauffman CA 2009).

### 10.2. La sporotrichose

Survenant chez l'homme et l'animal, cette mycose est provoquée par un champignon dimorphique dont seule la forme asexuée est connue, *Sporothrix schenckii* (Figure 29). Saprophyte de l'environnement, des végétaux, et notamment de ceux à bois valorisable, il se développe sous forme de levures à l'état parasitaire (Morris-Jones R 2002 ; Chabasse D *et al.* 1999). La maladie sévit en Amérique latine, en Asie et en Afrique du Sud.

La contamination est cutanée à la faveur d'une lésion et d'un contact avec un outil, un végétal ou un substrat souillé. Certaines griffures d'animaux seraient également suspectées. Beaucoup plus rarement, la contamination peut être induite par l'inhalation de spores.

La première et la plus fréquente des atteintes est cutané-lymphatique. Sur le site de la lésion apparaît un nodule ulcéreux appelé chancre sporotrichosique. S'en suit l'apparition d'autres nodules ainsi que d'adénopathies (Morris-Jones R 2002).



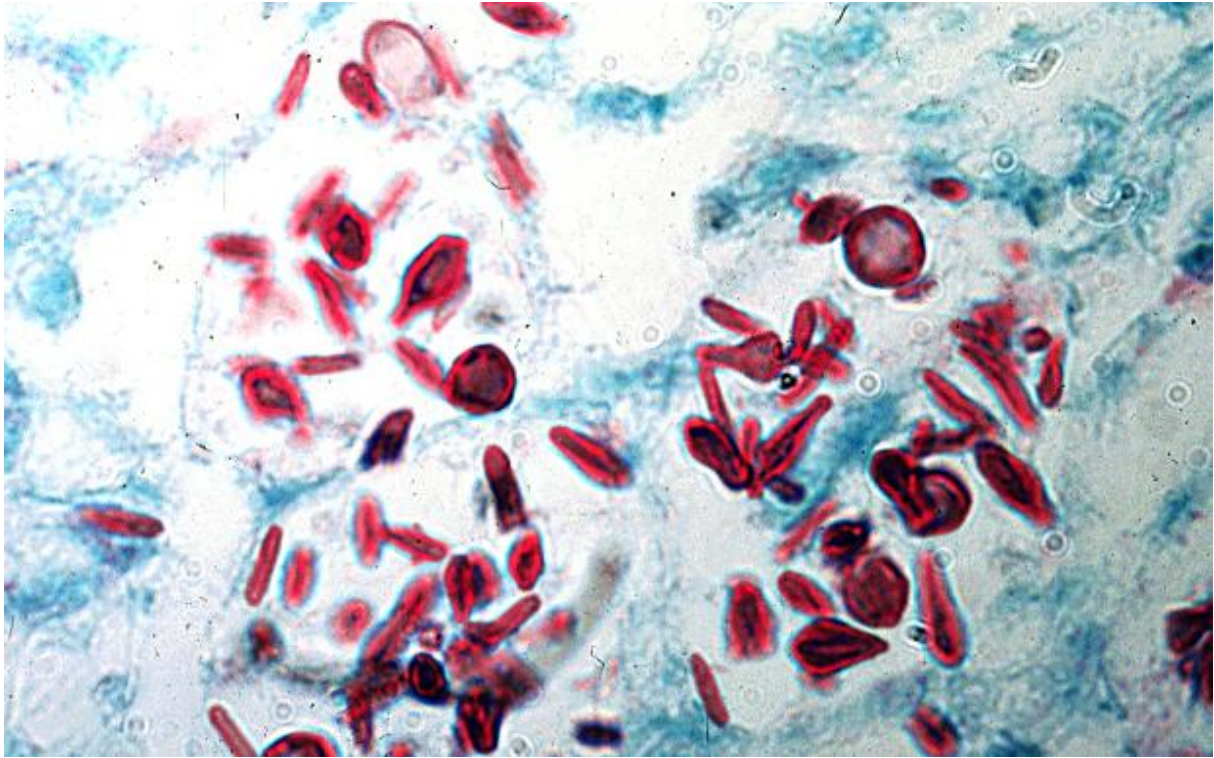


Figure 29 : *Sporothrix schenckii* en MEB (X400 coloration à l'Acide périodique - Schiff) -  
Levures sphériques ou en forme de cigare (ANOFEL)

La forme pulmonaire se rencontre au sein des foyers d'endémie, elle reste le plus souvent asymptomatique. Si ça n'est pas le cas, elle se présente sous forme d'une pneumopathie simulant une tuberculose ou une autre infection fongique systémique comme l'histoplasmosse ou la blastomycose (Morris-Jones R 2002).

Chez les sujets fragilisés (alcoolisme, immunodépression), la maladie peut se généraliser par dissémination hémotogène. Les os, les muscles, le système nerveux central, le foie ou encore la rate peuvent être touchés, des localisations secondaires cutanées peuvent aussi apparaître. Ces formes sont généralement de très mauvais pronostic (Morris-Jones R 2002 ; Collectif ANOFEL 2002).

### 10.3. La blastomycose

Cette mycose est due à un champignon dimorphique dont la forme parasitaire, *Blastomyces dermatitidis* (Figure 30), peut s'attaquer à l'homme, au chien et au cheval. Elle touche essentiellement le continent nord-américain, et l'Afrique dans une moindre mesure (Briand V & Lortholary O 2001).

La contamination est aérienne, plus rarement transcutanée ou digestive. La blastomycose affecte 9 hommes pour 1 femme, et contrairement à la majorité des autres mycoses, l'immunodépression n'apparaît pas être un facteur favorisant (Briand V & Lortholary O 2001).

La maladie débute par une atteinte pulmonaire de type syndrome pseudo-grippal, avec toux sèche, fièvre. L'évolution se fait vers une guérison spontanée ou vers la chronicité. La symptomatologie évoque alors celle d'une tuberculose ou d'un cancer. La dissémination est également possible, en premier lieu au niveau cutanéomuqueux (apparition de lésions verruqueuses sur la face et les extrémités des membres (Figure 31)) mais aussi au niveau osseux (ostéolyses vertébrales et crâniennes). Système nerveux central, foie, rate, rein et appareil génital peuvent aussi être atteints. La mortalité reste encore très élevée pour ces formes disséminées (Briand V & Lortholary O 2001 ; Chabasse D *et al.* 1999).



Figure 30 : *Blastomyces dermatitidis* - Levure bourgeonnante  
(<http://www.pathguy.com/lectures/infect.htm>)



Figure 31 : Lésion verruqueuse caractéristique de blastomycose disséminée (ANOFEL)

## 10.4. La coccidioïdomycose

La forme filamenteuse est un saprophyte du sol, la forme parasitaire est appelée *Coccidioides immitis* et se présente sous forme de sphérules (Figure 32).

Cette mycose sévit quasi exclusivement dans les zones désertiques du continent américain, dont la composition du sol est propice au développement du champignon.

La contamination est aérienne (Briand V & Lortholary O 2001).

Dans la majorité des cas l'infection reste asymptomatique. Lorsqu'elle ne l'est pas, elle se présente sous forme d'un syndrome pseudo-grippal survenant une quinzaine de jours après l'infestation, auquel sont associés des adénopathies hilaires. L'évolution se fait généralement vers la guérison, mais parfois vers la chronicisation sous forme d'une pneumopathie subaiguë chronique avec apparition de cavités bronchiques (Briand V & Lortholary O 2001).

La dissémination est possible, notamment chez les sujets des groupes B ou HLA-A9, et bien entendu chez les porteurs du VIH. Notons d'ailleurs que cette infection est devenue particulièrement fréquente au sein de la population VIH et qu'elle fait partie des infections inaugurant couramment le passage au stade SIDA. Le champignon peut disséminer au niveau cérébral et provoquer une méningite avec évolution vers l'hydrocéphalie. La dissémination peut aussi induire des lésions cutanées verruqueuses et ulcérées, et par fistulisation des lésions ganglionnaires, osseuses et articulaires. Rate, rein, muscles, péricarde, prostate peuvent aussi être touchés. L'évolution est fatale dans la très grande majorité des cas (Briand V & Lortholary O 2001 ; Chabasse D *et al.* 1999).

## 10.5. La paracoccidioïdomycose

Cette mycose ne sévit que sur le continent sud-américain, où elle est devenue la plus fréquente des mycoses systémiques. L'agent en cause est *Paracoccidioides brasiliensis* (Figure 33), forme parasitaire d'un saprophyte tellurique probable, jusqu'ici seulement isolé chez le tatou et dans les fèces de pingouin. La maladie touche 8 hommes pour 2 femmes, la malnutrition et l'immunodépression en sont des facteurs favorisants (Chabasse D *et al.* 1999).

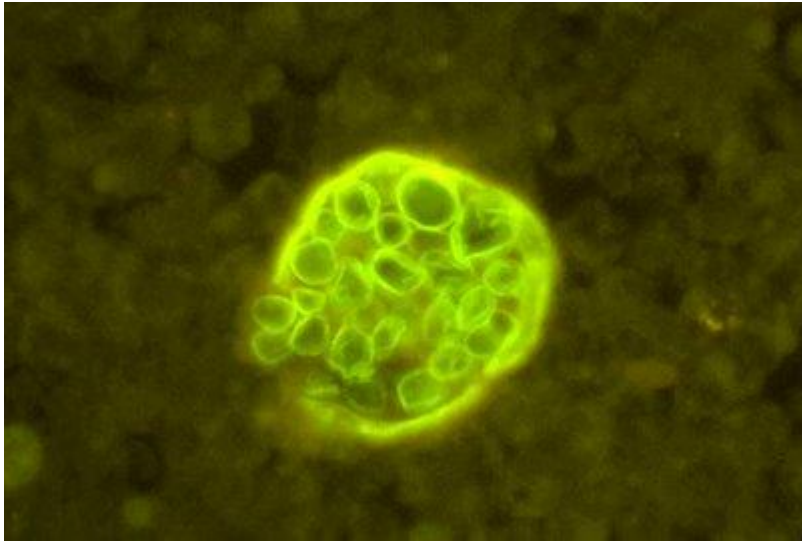


Figure 32 : *Coccidioides immitis* (coloration au Calcofluor) - Sphérule renfermant des endospores (<http://catalog.nucleusinc.com/categories.php>)

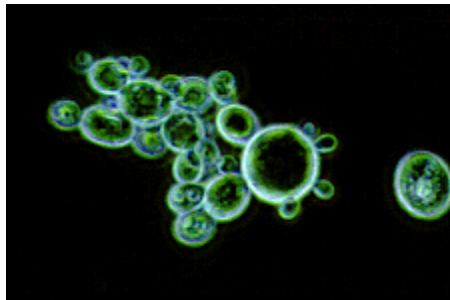


Figure 33 : *Paracoccidioides brasiliensis* en MEB - Forme levure, multiplication par bourgeonnement multiple  
([http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal\\_Descriptions/Dimorphic\\_Pathogens/](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Dimorphic_Pathogens/))

La contamination est aérienne. L'infestation pulmonaire peut soit rester asymptomatique, soit évoluer vers une pneumopathie aiguë, avec éventuellement l'apparition de lésions miliaires, caverneuses, et d'adénopathies hilaires (Chabasse D *et al.* 1999).

Peut s'en suivre une dissémination, atteignant en premier lieu la cavité buccale sous forme de nodules s'ulcérant avec le temps (Figure 34). Les dents peuvent aussi se déchausser, et le palais se nécroser. L'extension à la face n'est pas rare (Figure 35). La dissémination peut également concerner le foie, la rate, les intestins, les glandes surrénales et le système nerveux. Le pronostic est alors sombre (Chabasse D *et al.* 1999).

## **11. La pneumocystose**

### **11.1. Agent pathogène et mode de contamination**

Cette affection est provoquée par l'organisme *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *Pneumocystis carinii*) (Stringer JR *et al.* 2002).

La position taxonomique de *P. jirovecii* est aujourd'hui encore controversée, même si la majorité des scientifiques tendent à placer cet organisme dans le règne des champignons. Il n'en reste pas moins que *P. jirovecii* présente des caractéristiques semblables aux protozoaires, notamment un cycle de développement comparable au leur avec l'alternance d'une forme kystique et d'une forme trophozoïte, et un déplacement amiboïde (Figure 36) (Sidhu GS *et al.* 2003).

En réalité, il existe plusieurs espèces ou souches de *Pneumocystis*, la majorité d'entre elles étant inféodées à un hôte donné. C'est le cas pour *Pneumocystis jirovecii* dont le réservoir est uniquement humain (Chabasse D *et al.* 1999).

La présence de *Pneumocystis jirovecii* est signalée partout dans le monde, son incidence ayant explosé avec la pandémie de SIDA. La pneumocystose est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les sujets porteurs du VIH ne bénéficiant pas d'un traitement prophylactique. Elle peut également toucher les prématurés et les nourrissons kwashiorkor.

La contamination est probablement aérienne mais aussi interhumaine. (Collectif ANOFEL 2002).



Figure 34 : Paracoccidioïdose - Ulcère palatin

([http://www.mycology.adelaide.edu.au/Mycoses/Dimorphic\\_systemic/](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Mycoses/Dimorphic_systemic/))



Figure 35 : Paracoccidioïdose - Lésions faciales cutanéomuqueuses

([http://www.mycology.adelaide.edu.au/Mycoses/Dimorphic\\_systemic/](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Mycoses/Dimorphic_systemic/))



## 11.2. Clinique

Cliniquement, le début de l'infection se caractérise par l'apparition d'une fièvre associée à une toux sèche et une dyspnée. Puis la maladie évolue vers une insuffisance respiratoire aiguë, à laquelle peut s'ajouter la survenue de pneumothorax. Les images radiologiques montrent alors un « verre dépoli », qui, s'il est déjà très étendu, rend le pronostic très sombre. Chez les immunodéprimés la dissémination est envisageable, notamment au niveau splénique, hépatique, rénal, digestif, médullaire, thyroïdien ou surrénal. L'évolution est mortelle si un traitement efficace n'est pas instauré très tôt (Aubier M *et al.* 2009).





Figure 36 : *Pneumocystis jirovecii* (X16000) - K : Kyste ; T : Trophozoïte  
(<http://www.pathologyimagesinc.com/emhandbook/opport-infections-section/inf-agents-pages/pneumocystis-carnii.html>)

# III) LES ANTIFONGIQUES UTILISÉS PAR VOIE GÉNÉRALE DANS LE TRAITEMENT DES MYCOSES INVASIVES

Les antifongiques sont des molécules naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques, capables de détruire spécifiquement ou de limiter la multiplication des différents champignons impliqués en pathologie humaine.

## 1. L'amphotéricine B

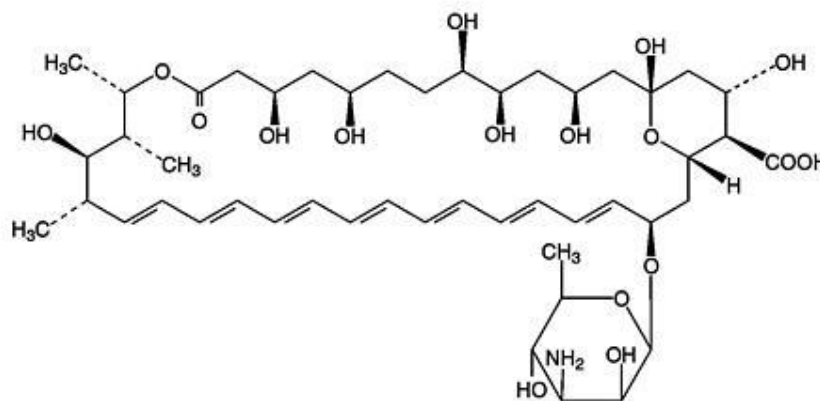


Figure 37 : L'amphotéricine B

Historiquement il s'agit du premier antifongique utilisé par voie générale, sa commercialisation remontant à 1961 sous le nom de Fungizone<sup>®</sup>.

L'amphotéricine B appartient à la famille des polyènes, elle a été isolée puis extraite à partir d'actinomycètes appartenant au genre *Streptomyces*. Aujourd'hui elle reste encore un antifongique de premier choix mais sa toxicité a nécessité la mise au point de nouvelles formulations mieux tolérées (Chabasse D *et al.* 1999).

## 1.1. Mécanisme d'action

Divers mécanismes d'action se complètent pour aboutir à la mort de la cellule fongique.

Tout d'abord, et c'est là le principal mode d'action, l'amphotéricine B se lie à l'ergostérol, composant essentiel de la paroi fongique, pour former ainsi un complexe insoluble. L'intégrité membranaire est alors altérée, ce qui entraîne la fuite d'éléments essentiels hors de la cellule fongique, notamment potassium et magnésium (Ellis D 2002).

De plus, en activant certaines réactions oxydatives, l'amphotéricine B entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène et de la transformation d'ATP en ADP, ce qui induit alors une diminution de la synthèse de composés azotés et glucidiques (Chabasse D *et al.* 1999).

## 1.2. Spectre d'activité

L'amphotéricine B est un antifongique à très large spectre.

Cette molécule est active sur *Candida albicans*, *C. tropicalis*, et dans une moindre mesure sur *C. glabrata* et *C. krusei*. Elle est également active sur *Aspergillus* sp. hormis sur *A. terreus*, elle l'est encore sur *Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula* sp., *Fusarium* sp., *Mucor* sp., *Absidia* sp., *Rhizopus* sp., *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (<http://www.theriaque.org>).

## 1.3. Données pharmacocinétiques

L'amphotéricine B ne franchit pas la barrière intestinale, c'est pourquoi on doit l'administrer par voie intraveineuse (IV) pour avoir un effet systémique. Après administrations répétées de doses correspondant à 0,5 mg/kg/jour chez un individu, le taux sérique s'étend de 0,5 à 2 µg/ml (Vidal 2008).

La fixation aux protéines plasmatiques est très importante, supérieure à 90%. La diffusion au foie, à la rate, aux reins et aux poumons est importante, par contre l'amphotéricine B ne traverse pas la barrière méningée (Chabasse D *et al.* 1999). La demi-vie plasmatique est de 24h, cependant l'excrétion est faible durant les 24 premières heures qui suivent

l'administration, ce qui signifie qu'il existe un important stockage tissulaire et un relargage secondaire prolongé. L'élimination est à la fois rénale et biliaire (Vidal 2008).

## 1.4. Utilisations

L'amphotéricine B reste l'antifongique de référence dans le traitement des mycoses invasives. Par voie IV elle est ainsi utilisée dans le traitement des candidoses profondes, de la cryptococcose pulmonaire et neuroméningée, de l'aspergillose pulmonaire invasive et disséminée, des mucormycoses, et d'autres mycoses invasives à germes sensibles.

Elle est aussi utilisée par voie orale dans le traitement des candidoses oro-pharyngées, œsophagiennes et intestinales.

D'autres utilisations plus marginales en sont faites : en aérosol, en instillation percutanée, en injection intrathécale ou intra-articulaire (Chabasse D *et al.* 1999).

## 1.5. Toxicité

C'est le grand inconvénient de cette molécule, qui en limite son utilisation.

Les réactions immédiates à l'administration du produit ne sont pas rares, elles peuvent intervenir au cours de l'injection elle-même : fièvre, frissons, malaise, nausées, céphalées, flush, myalgies. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration préalable d'antihistaminiques, d'antipyrétiques, d'antiémétiques ou de corticoïdes.

Au cours du traitement peuvent survenir des manifestations dermatologiques, des troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires (arythmie, variations de tension), pulmonaires (dyspnée, bronchospasmes) ou encore neurologiques (acouphènes, troubles de la vision, neuropathies périphériques).

Mais c'est principalement la toxicité rénale de l'amphotéricine B qui est à craindre. Elle s'exerce sur le tubule distal et se traduit par une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hyperuricémie, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale irréversible, surtout si la dose totale administrée est supérieure à 5g. La fonction rénale et la kaliémie doivent donc être surveillées très étroitement (Vidal 2008 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Son utilisation chez la femme enceinte ou allaitante est possible.

## 1.6. Interactions médicamenteuses

Du fait de l'hypokaliémie engendrée par l'administration d'amphotéricine B, il est déconseillé d'administrer concomitamment des médicaments inducteurs de torsades de pointe.

De même il faut rester prudent avec l'utilisation d'autres médicaments hypokaliémiants, notamment avec certains diurétiques, certains laxatifs et avec les corticoïdes.

L'administration d'aminosides ou de ciclosporine génère un risque accru de néphrotoxicité.

L'association de la zidovudine à l'amphotéricine B augmente quant à elle le risque de toxicité médullaire (Vidal 2008).

## 1.7. Nouvelles formulations

Il s'agit de formulations lipidiques au sein desquelles sont insérées les molécules d'amphotéricine B. Ces formulations présentent l'avantage d'être moins toxiques que l'amphotéricine B conventionnelle, tant sur le plan des réactions immédiates qu'au niveau rénal (Chabasse D *et al.* 1999). Il est donc possible d'administrer des doses plus importantes qu'avec l'amphotéricine B conventionnelle.

Malheureusement, le coût de ces nouvelles formulations est très élevé, ce qui invite à une limitation de leur utilisation. Celle-ci est donc restreinte au traitement des mycoses invasives à germes sensibles, chez les sujets présentant une fonction rénale altérée ou ayant développé une insuffisance rénale sous Fungizone<sup>®</sup> (<http://www.theriaque.org>).

### 1.7.1. L'amphotéricine B liposomale

Elle est commercialisée sous le nom d'Ambisome<sup>®</sup>. Dans cette formulation l'amphotéricine B est intégrée à la membrane d'une vésicule close sphérique constituée d'une ou plusieurs bicouches lipidiques. Cette entité est appelée liposome (<http://www.theriaque.org>).

En plus d'être moins toxique ce médicament a l'avantage d'avoir une activité fongicide supérieure à celle de l'amphotéricine B conventionnelle.

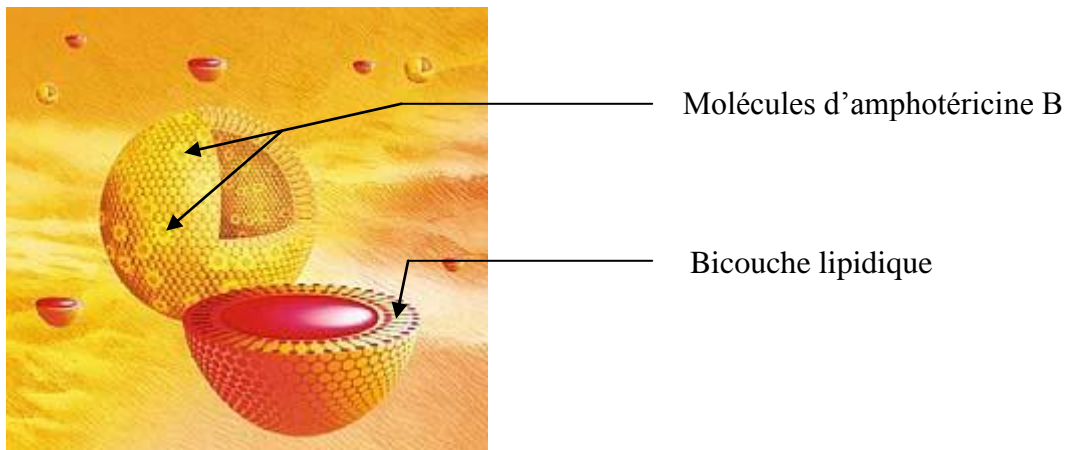


Figure 38 : Ambisome<sup>®</sup> - Liposome incorporant l'amphotéricine B

## 1.7.2. L'amphotéricine B intégrée dans un complexe lipidique

### 1.7.2.1. Ruban lipidique

Dans cette autre formulation commercialisée sous le nom d'Abelcet<sup>®</sup>, l'amphotéricine B est complexée à des phospholipides pour former une structure apparentée à un ruban.

Là encore la toxicité est nettement diminuée par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle, mais le mécanisme de diminution de cette toxicité reste inconnu chez l'homme. Des études chez le chien ont cependant montré qu'à doses équivalentes la fixation d'Abelcet<sup>®</sup> au niveau du rein était 20 fois moindre qu'avec la Fungizone<sup>®</sup>.

### 1.7.2.2. Disque lipidique

L'amphotéricine B est ici associée à des phospholipides de manière à former un disque. Cette formulation n'est pas commercialisée en France

(<http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/ATF-duATBLille2007-lortholary.pdf>).

## 2. La flucytosine ou 5-fluorocytosine ou 5-FC

La flucytosine est un antifongique de synthèse commercialisé sous le nom d'Ancotil<sup>®</sup>. Il s'agit d'une pyrimidine fluorée, antimétabolite de la cytosine avec laquelle elle agit par compétition (Chabasse D *et al.* 1999).

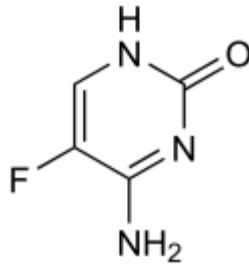


Figure 39 : La flucytosine

### 2.1. Mécanisme d'action

Sous l'influence d'une perméase, la flucytosine traverse la membrane cellulaire des champignons capables de l'absorber. Cette molécule est alors transformée en 5-fluorouracile par une cytosine désaminase spécifique, pour être ensuite incorporée dans les acides ribonucléiques et ainsi stopper leur synthèse (Vidal 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

### 2.2. Spectre d'activité

La 5-FC est active sur *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans* et sur certains agents de chromomycoses. Son activité est minime sur la plupart des *Aspergillus* sp. (Vidal 2008).

### 2.3. Données pharmacocinétiques

Administrée par voie orale, la 5-FC est absorbée à 90%. La concentration plasmatique est alors sensiblement équivalente à celle observée après une administration IV (Vidal 2008).

La flucytosine diffuse très bien dans l'ensemble de l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien et dans l'humeur aqueuse. La liaison aux protéines plasmatiques est très faible, inférieure à 5% (Chabasse D *et al.* 1999).

La demi-vie plasmatique est de 3 à 6 heures. L'élimination est rénale, 90% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée en 48h (Chabasse D *et al.* 1999). En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit donc être adaptée.

### 2.4. Utilisations

Ancotil<sup>®</sup> s'utilise dans le traitement des mycoses générées par les germes précités. Afin d'assurer un meilleur confort au patient, la voie orale est à privilégier. On ne recourt à la voie IV que si l'utilisation de la voie orale est impossible.

Comme le risque de sélection de mutants résistants est important avec cet antifongique, son utilisation en monothérapie est à proscrire. Son association avec l'amphotéricine B est synergique (Vidal 2008). Son association avec les azolés est additive (Chabasse D *et al.* 1999).

### 2.5. Toxicité

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents : nausées et diarrhées, plus rarement vomissements.

Des troubles hématologiques peuvent survenir, l'insuffisance rénale est un facteur favorisant. Si ces troubles restent le plus souvent modérés et transitoires, de rares cas d'aplasies ou d'agranulocytoses mortelles ont cependant été décrits.

Une élévation des enzymes hépatiques peut également survenir, allant rarement jusqu'à la cytolyse, et quoiqu'il en soit réversible à l'arrêt du traitement.

Néanmoins, ces risques potentiels de toxicité hématologique et hépatique imposent une surveillance biologique régulière au cours du traitement (Vidal 2008).



L'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte est formellement contre-indiquée, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée (Vidal 2008).

## 2.6. Interactions

En cas d'association avec d'autres médicaments présentant une toxicité médullaire potentielle, notamment la zidovudine, le risque de toxicité hématologique est majoré. Si l'association est malgré tout maintenue, un contrôle fréquent de l'hémogramme est indispensable (<http://www.theriaque.org>).

## 3. Les azolés

Cette famille d'antifongiques est divisée en 2 sous-familles chimiques :

- les imidazolés dont le seul représentant reste le kétoconazole
- les triazolés, tels le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, ainsi que d'autres molécules en développement.

Les azolés inhibent la biosynthèse de l'ergostérol présent dans la membrane des champignons. Plus précisément ils induisent le blocage de l'enzyme  $14\alpha$ -déméthylase, ce qui provoque alors une accumulation de précurseurs  $\alpha$ -méthylés toxiques pour la cellule fongique, tels le lanostérol. De plus, l'absence d'ergostérol au sein de la membrane altère la fluidité membranaire de la cellule fongique (Collectif ANOFEL 2002 ; Chabasse D *et al.* 1999).

Outre ce mécanisme principal, les azolés interagissent aussi avec les phospholipides membranaires (<http://www.biam2.org>).

Enfin, ils perturbent également la respiration endogène de la cellule fongique en agissant au niveau du métabolisme oxydatif et peroxydatif, induisant alors une accumulation intracellulaire de peroxyde d'hydrogène et donc la mort cellulaire par asphyxie (Chabasse D *et al.* 1999 ; <http://www.biam2.org>).

### 3.1. Le kétoconazole

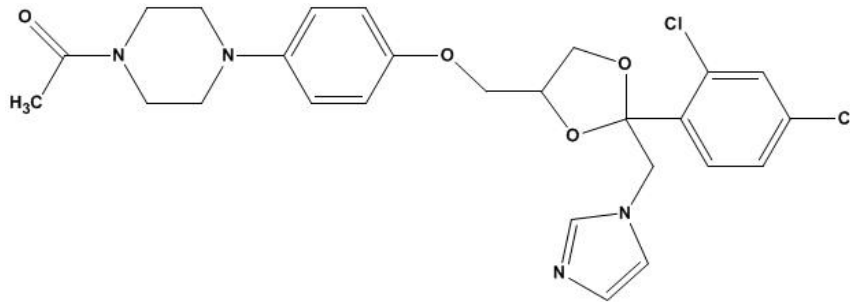


Figure 40 : Le kétoconazole

Il est commercialisé sous le nom de Nizoral<sup>®</sup>.

#### 3.1.1. Spectre d'activité

Cet antifongique est actif sur *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* sp., mais aussi sur des agents dimorphiques tels *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* (Vidal 2008).

#### 3.1.2. Données pharmacocinétiques

L'administration du kétoconazole se fait par voie orale, l'absorption est améliorée en présence d'aliments. Le kétoconazole pénètre bien dans les tissus, notamment au niveau des glandes sébacées, ce qui explique sa bonne efficacité à l'égard des mycoses cutanées (Collectif ANOFEL 2002). La demi-vie d'élimination est d'environ 8h, l'élimination est essentiellement biliaire, peu urinaire (<http://www.theriaque.org>).

#### 3.1.3. Utilisations

Le kétoconazole est utilisé dans le traitement des infections systémiques et viscérales induites par les germes précités, mais aussi pour traiter les infections cutanéomuqueuses pour lesquelles le traitement local a échoué. Chez l'immunodéprimé on l'utilise aussi en prophylaxie (Vidal 2008).

### 3.1.4. Toxicité

La toxicité du kétoconazole est avant tout hépatique avec le risque de cytolyse, plus rarement de cholestase. Même si cette atteinte est réversible à l'arrêt du traitement, ce risque hépatique a conduit à une moindre utilisation de cet antifongique.

Des troubles gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés. Plus rarement des réactions allergiques, des manifestations cutanées, des céphalées et vertiges, des troubles menstruels ou encore des troubles sexuels (Vidal 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

Etant tératogène chez l'animal, son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte (Collectif ANOFEL 2002).

### 3.1.5. Interactions

Le kétoconazole est inhibiteur de certaines enzymes du cytochrome P450. Associé à un certain nombre d'autres molécules, le kétoconazole augmente le risque de torsades de pointes. Une utilisation concomitante du kétoconazole avec l'astémizole, la terfénadine, la mizolastine, le cisapride, le bépridil et le pimozide est donc contre-indiquée (Vidal 2008).

Le kétoconazole modifie également le métabolisme hépatique de nombreuses molécules, en augmentant dans la plupart des cas la concentration plasmatique de la molécule associée.

## 3.2. Le fluconazole

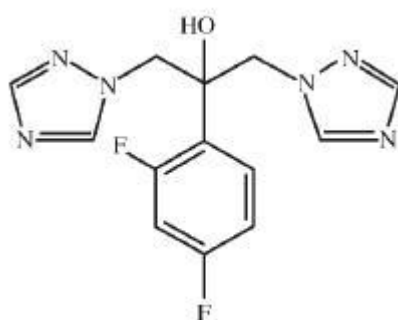


Figure 41 : Le fluconazole

Il est commercialisé sous le nom de Triflucan®.

### 3.2.1. Spectre d'activité

Son spectre est relativement réduit, il n'est actif que sur les levures, c'est-à-dire sur certaines espèces de *Candida* dont *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. lusitaniae*, ainsi que sur *Cryptococcus neoformans* (Vidal 2008). Le fluconazole est inactif sur *Candida krusei*, inconstamment actif sur *C. glabrata*.

### 3.2.2. Données pharmacocinétiques

Que le fluconazole soit administré par voie orale ou IV, sa pharmacocinétique est équivalente. Sa biodisponibilité est de 90% après administration orale (Vidal 2008). Le fluconazole diffuse très bien dans la salive, les sécrétions bronchiques et le LCR (Collectif ANOFEL 2002). Le fluconazole est faiblement métabolisé, seuls 11% de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines. Son élimination est majoritairement urinaire (<http://www.theriaque.org>).

### 3.2.3. Utilisations

Le fluconazole est indiqué dans le traitement des cryptococcoses neuroméningées, notamment chez le sidéen, l'efficacité sur les autres formes de cryptococcoses étant moins bien établie. On l'utilise également en prévention des récurrences de cryptococcose chez ce même type de patient.

Par ailleurs, il est aussi utilisé dans le traitement de toutes les formes de candidoses à *C. albicans*, qu'elles soient localisées ou disséminées. Concernant les candidoses induites par les espèces non-*albicans*, un fongigramme doit être effectué avant tout traitement par fluconazole. Chez l'immunodéprimé, l'utilisation du fluconazole en prophylaxie des infections à *Candida* sp. est également fréquente au sein de certaines populations à risque (Vidal 2008).

### 3.2.4. Toxicité

Comme l'ensemble des azolés, le fluconazole présente une toxicité hépatique parfois mortelle, ce qui implique une surveillance des paramètres hépatiques pendant le traitement. Le fluconazole peut également être à l'origine de troubles cutanés, notamment de toxidermies bulleuses potentiellement graves.

La majorité des effets rapportés sont cependant digestifs. Des céphalées et des troubles hématologiques sont également décrits (Vidal 2008).

### 3.2.5. Interactions

Comme l'ensemble des azolés, le fluconazole interagit avec les enzymes du cytochrome P450.

En raison du risque d'arythmie et de torsades de pointe, l'association du fluconazole au cisapride, au pimozide et à l'halofantrine est contre-indiquée (Vidal 2008).

De même, la co-administration du fluconazole avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite doit être surveillée, il s'agit notamment des anticoagulants oraux, de certains immunosuppresseurs tels la ciclosporine, de certains antiviraux, ou encore des antituberculeux comme la rifampicine et la rifabutine (Vidal 2008).

## 3.3. L'itraconazole

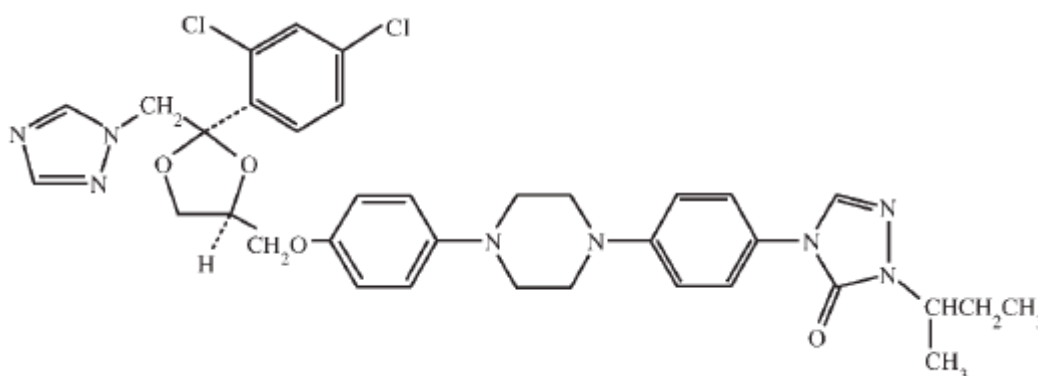


Figure 42 : L'itraconazole

Il s'agit du Sporanox<sup>®</sup>, essentiellement réservé à l'usage hospitalier. Sa délivrance en ville nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle.

### 3.3.1. Spectre d'activité

L'itraconazole est un antifongique à large spectre, ayant à la fois une activité sur les levures et sur les filamenteux. Il est actif sur *Candida albicans* mais également sur certaines espèces non-*albicans*, sur *Cryptococcus neoformans*, et sur *Aspergillus* sp. Il est en outre actif sur un bon nombre d'autres espèces plus rares : *Trichosporon* sp., *Geotrichum* sp., *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii* (Vidal 2008).

Parmi les filamenteux, les espèces résistantes sont celles appartenant aux Zygomycètes, ainsi que celles des genres *Fusarium* et *Scedosporium* (Vidal 2008).

### 3.3.2. Données pharmacocinétiques

La biodisponibilité orale de l'itraconazole est équivalente à celle obtenue par voie parentérale, la voie orale est donc à privilégier. Sporanox<sup>®</sup> se présente en comprimés et en solution buvable.

L'itraconazole diffuse très bien dans les tissus et il présente un fort tropisme cellulaire. Sa concentration dans les poumons, les reins, le cerveau et l'épiderme est 2 à 5 fois plus élevée que le taux sérique (Collectif ANOFEL 2002). Son absorption est diminuée en présence de nourriture, pour autant ça n'est pas à jeûn qu'elle est nécessairement la plus élevée. Suivant la forme, il est soit recommandé d'administrer le Sporanox à jeûn (solution buvable), soit après un repas complet (gélules). L'absorption est également très variable d'un individu à l'autre, influencée notamment par la mycose à traiter ou par la pathologie sous-jacente (SIDA), ce qui justifie donc, pour chaque patient, un ajustement posologique accoué au dosage sérique (Vidal 2008 ; Collectif ANOFEL 2002).

Au niveau hépatique, l'itraconazole est transformé en de nombreux métabolites dont le principal est l'hydroxyitraconazole. Ce dernier présente une activité antifongique comparable à celle de l'itraconazole et son taux plasmatique est 2 fois plus élevé que celui de l'itraconazole. Entre 3 et 18% de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les fèces, respectivement 54% et 35% sont éliminés sous forme de métabolites inactifs dans les fèces et les urines (Vidal 2008).

### 3.3.3. Utilisations

Bien que son principal intérêt réside dans le traitement des mycoses systémiques, il est aussi utilisé dans le traitement de mycoses superficielles rebelles, notamment au niveau cutané et cornéen (Vidal 2008).

L'itraconazole représente surtout un atout essentiel dans le traitement des infections à *Aspergillus* sp., qu'il s'agisse de l'aspergillome, de l'aspergillose broncho-pulmonaire ou de l'aspergillose invasive (Vidal 2008).

On l'utilise aussi dans le traitement des candidoses, notamment oro-pharyngées (Vidal 2008). Néanmoins, son intérêt par rapport à l'amphotéricine B dans le traitement des candidoses disséminées n'est pas clairement démontré.

L'itraconazole est également utilisé dans le traitement d'autres mycoses à germes sensibles.

### 3.3.4. Toxicité

Des cas d'hépatites mortelles ont été recensés avec l'itraconazole, ce qui implique donc une surveillance des paramètres hépatiques notamment en début de traitement.

L'itraconazole entraînant une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, il a induit chez certains patients une insuffisance cardiaque. Son utilisation chez l'insuffisant cardiaque est donc à exclure (Vidal 2008).

Les autres effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale, en particulier dyspepsies, diarrhées, nausées, douleurs abdominales, constipation.

Des cas d'hypokaliémie ont été fréquemment rapportés.

Des effets secondaires de type allergique ont été recensés, allant du simple rash, fréquent, au syndrome de Stevens-Johnson, heureusement rare.

Moins fréquemment ont été rapportés des troubles nerveux (céphalées, vertiges, neuropathies périphériques) ou encore des troubles menstruels (<http://www.theriaque.org>).

### 3.3.5. Interactions

En raison du risque de torsades de pointe, l'association de l'itraconazole est contre-indiquée avec le cisapride, le pimozide, l'halofantrine, le bépripil, la mizolastine, le sertindole.

L'association aux statines est également contre-indiquée, en raison du risque majoré de rhabdomyolyse (Vidal 2008).

Par ailleurs il a été constaté une augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil associé à l'itraconazole, d'où un risque d'hypotension sévère (Vidal 2008).

### 3.4. Le voriconazole

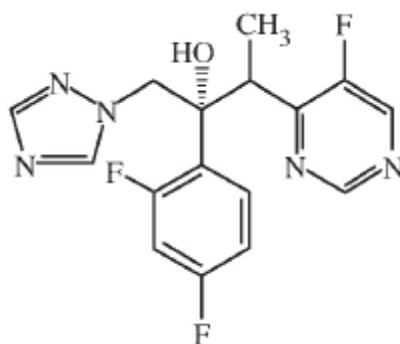


Figure 43 : Le voriconazole

Commercialisé sous le nom de Vfend<sup>®</sup>, il est soumis à prescription hospitalière (Vidal 2008). Il représente désormais un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique.

#### 3.4.1. Spectre d'activité

Le voriconazole a une activité fongicide sur un très grand nombre d'espèces pathogènes chez l'homme. A commencer par les 5 principales espèces d'*Aspergillus* : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* et *A. terreus*. Il a aussi une activité sur les espèces du genre *Candida*, et, fait plus remarquable, sur un certain nombre d'espèces non-*albicans* résistantes à la plupart des autres azolés, c'est-à-dire sur *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*.

Cliniquement il s'est montré efficace dans un bon nombre d'infections à *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* sp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Penicillium* sp. dont *P. marneffeii*, *Trichosporon* sp. y compris les infections à *T. beigelii*. Il s'est encore montré efficace dans certaines infections imputables à des espèces beaucoup plus rares, telles *Geotrichum capitatum*, *Conidiobolus coronatus*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*,



*Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* (Vidal 2008). *In vitro* il a également montré son efficacité sur *Histoplasma capsulatum*.

Le voriconazole est inactif à l'égard des Zygomycètes (Sun QN *et al.* 2002).

### 3.4.2. Données pharmacocinétiques

Après administration orale, le voriconazole est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en 1 à 2h, et la biodisponibilité est de l'ordre de 96%. L'absorption étant limitée par un repas riche en graisses, Vfend® doit se prendre à jeun. La diffusion dans les tissus est importante. Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes des cytochromes hépatiques P450, P2C19, P2C9 et P3A4, sa métabolisation par le CYP2C19 étant à l'origine d'une variabilité interindividuelle. Le principal métabolite est le N-oxydevoriconazole, à l'activité antifongique minime. Le voriconazole est donc principalement éliminé par métabolisation hépatique (Vidal 2008).

### 3.4.3. Utilisations

Le voriconazole représente une grande avancée dans le traitement de nombreuses infections invasives menaçant le pronostic vital. Il est donc indiqué dans le traitement des aspergilloses invasives, dans le traitement des candidoses invasives à *Candida* sp. fluconazole-résistant, et dans le traitement des candidémies chez le patient non neutropénique. Il est encore indiqué dans le traitement des scédosporioses et des fusarioses invasives à l'exception de celle à *Fusarium oxysporum* (<http://www.theriaque.org>).

### 3.4.4. Toxicité

Des cas peu fréquents de réactions hépatiques ont été décrits avec le voriconazole, allant de simples perturbations métaboliques à l'hépatite fulminante parfois fatale, principalement chez des patients présentant une pathologie sous-jacente. L'arrêt du traitement entraîne la réversibilité des troubles (Vidal 2008).

Certains cas de réactions cutanées exfoliatives graves ont été rapportés, de type syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe, d'où la

nécessité d'être vigilant face à toute éruption cutanée naissante (Vidal 2008). Le voriconazole est également inducteur d'une photosensibilisation très importante.

Comme avec d'autres azolés, de rares cas de torsades de pointes ont été signalés chez certains patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

Les effets les plus fréquemment recensés avec une incidence supérieure à 10% sont : troubles transitoires de la vision chez 30% des patients, fièvre, rash, céphalées, œdèmes périphériques, troubles digestifs de tous ordres, troubles hématologiques, troubles métaboliques de type hypoglycémie ou hypokaliémie, troubles neurosensoriels, troubles psychiatriques (anxiété, dépression), affections oculaires (blépharite, névrite optique, sclérite), sinusites, troubles vasculaires, (hypotension, phlébite), troubles respiratoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire), insuffisance rénale aiguë avec hématuries et dorsalgies (Vidal 2008).

### 3.4.5. Interactions

De par sa métabolisation, le voriconazole interfère avec de nombreux médicaments, c'est l'inconvénient majeur de cette molécule.

La rifampicine réduit fortement l'aire sous la courbe (ASC) du voriconazole, le ritonavir la réduit en bonne partie, leur association au voriconazole est donc contre-indiquée. La carbamazépine et le phénobarbital ne doivent pas être associés au voriconazole car ce sont de puissants inducteurs du cytochrome P450.

En raison du risque de torsades de pointes, l'association du voriconazole aux substrats du CYP3A4 est contre-indiquée. Il s'agit de la terféndine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide ou encore de la quinidine.

En raison du risque d'ergotisme, l'association du voriconazole aux dérivés de l'ergot est contre-indiquée.

Le sirolimus voit son ASC augmentée d'un facteur 10 lors d'une co-administration avec le voriconazole, d'où contre-indication. Avec le tacrolimus on doit procéder à une adaptation posologique en divisant par 3 la dose de tacrolimus, la dose de ciclosporine doit être divisée par 2 lors d'une administration concomitante avec le voriconazole.

Le voriconazole interagit avec les anticoagulants et les études ont montré une augmentation du temps de prothrombine. La posologie des anticoagulants doit donc être adaptée.

Elle doit également être adaptée avec les statines et les benzodiazépines, ou encore avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels l'oméprazole.

Lors d'une administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne, le voriconazole augmente l'ASC de la phénytoïne alors que celle du voriconazole est diminuée par la phénytoïne. Une surveillance étroite s'impose donc.

Lors d'une administration concomitante de voriconazole et de rifabutine, cette dernière diminue l'ASC du voriconazole alors que ce dernier augmente celle de la rifabutine d'un facteur 3. L'administration concomitante est donc à éviter, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Il en va de même pour l'association du voriconazole à l'efavirenz.

### 3.5. Le posaconazole

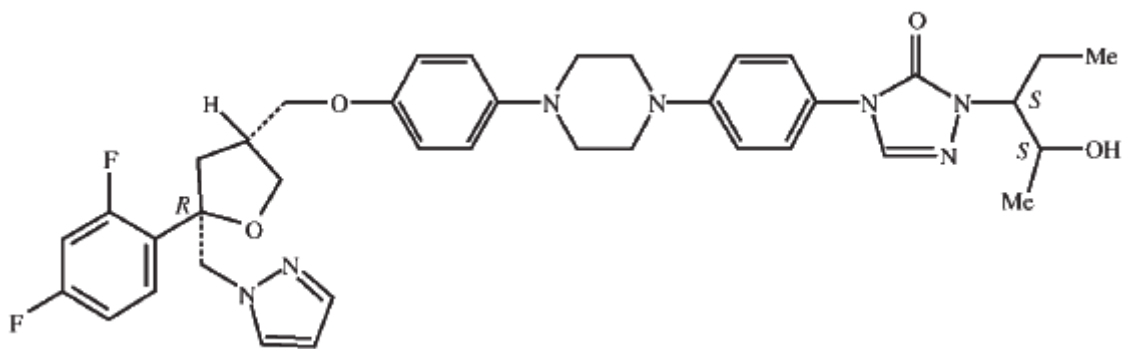


Figure 44 : Le posaconazole

C'est le dernier des azolés commercialisés, sous le nom de Noxafil®.

#### 3.5.1. Spectre d'activité

Le posaconazole est un antifongique à très large spectre. *In vitro* il est actif sur *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. ustus*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*. Il est également actif sur *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* sp. mais encore sur les genres *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* et *Rhizopus* (<http://www.theriaque.org>). Le posaconazole présente une activité importante sur la plupart des champignons dimorphiques et sur bon nombre de dématiés.

### 3.5.2. Données pharmacocinétiques

Le posaconazole s'administre par voie orale sous forme d'une suspension buvable. Administré au cours du repas, son ASC peut être augmentée d'un facteur 4. Globalement le posaconazole est peu métabolisé, seuls 17% de la dose initiale le sont. La demi-vie moyenne du posaconazole est de 35h. L'élimination est fécale à 77% dont 66% de la dose initiale sous forme inchangée, rénale à 14% mais sous formes de métabolites.

Chez l'insuffisant rénal aucune adaptation posologique ne s'avère donc nécessaire (<http://www.theriaque.org>).

### 3.5.3. Utilisations

Le posaconazole est indiqué :

- dans le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole
- dans le traitement des fusarioses chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B
- dans le traitement des coccidioïdomycoses chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, au fluconazole ou à l'itraconazole, ou présentant une intolérance à l'un de ces 3 traitements

Le posaconazole est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez le patient neutropénique.

Il est en outre indiqué dans le traitement d'infections fongiques plus localisées : candidoses oro-pharyngées, chromomycoses ou encore mycétomes (<http://www.theriaque.org>).

### 3.5.4. Toxicité

Comme les autres azolés, le posaconazole peut être à l'origine d'une élévation des paramètres hépatiques, néanmoins réversible à l'arrêt du traitement.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des céphalées, à une fréquence de 6% chez le volontaire sain. Sont encore fréquemment rapportés : troubles gastro-intestinaux, hyposialie, fièvre, rash, neutropénie, déséquilibres électrolytiques, anorexie, troubles neurosensoriels (paresthésies, vertiges). Ont été moins fréquemment rapportés des troubles hématologiques sur les lignées autres que les neutrophiles, un

allongement de l'espace QT, des cas d'insuffisance rénale, des cas de pancréatites (<http://www.theriaque.org>).

### 3.5.5. Interactions

Le posaconazole est métabolisé par UDP-glucuronidation, c'est aussi un substrat de la glycoprotéine P, enzyme responsable de l'efflux des drogues à l'extérieur d'un bon nombre de cellules. D'autre part il est inhibiteur du CYP3A4.

Un certain nombre d'interactions recensées pour le voriconazole sont transposables au posaconazole. En effet, les mêmes relations sériques qu'avec le voriconazole sont observées entre le posaconazole et, la rifabutine, la phénytoïne, le midazolam, la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, les statines, les IPP. L'association du posaconazole à la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide, l'halofantrine et la quinidine est contre-indiquée à cause du risque de torsades de pointe.

Le posaconazole est également susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes, l'association est donc à éviter.

Enfin, l'absorption du posaconazole diminuant avec l'augmentation du pH gastrique, l'administration concomitante de cet azolé avec les antiacides, les antihistaminiques de type 2 et les IPP est à éviter (<http://www.theriaque.org>).

## 3.6. Le ravuconazole

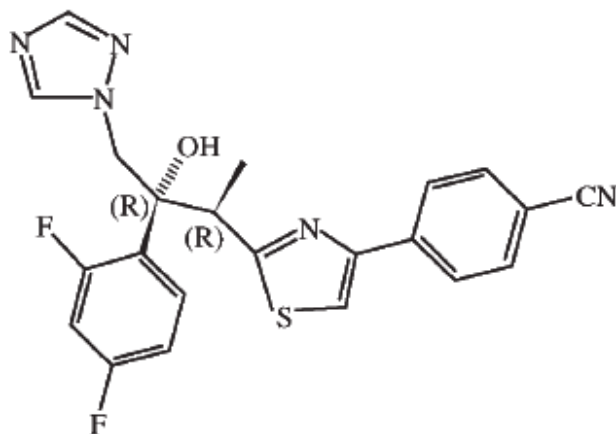


Figure 45 : Le ravuconazole

Le ravuconazole ou BMS-207147 ou ER-30346 est un triazolé actuellement en développement pour utilisation future par voie orale. Une forme intraveineuse est également à l'étude, le dilysinephosphoester de ravuconazole ou BMS-379224.

Chez l'homme, la demi-vie de la forme orale est très longue, de 76 à 202h (Marino MR *et al.* 2001).

### 3.6.1. Spectre d'activité

*In vitro* le ravuconazole présente une activité puissante à l'égard de *Candida* sp., surtout à l'égard de *C. albicans*. Au cours d'une étude menée sur 680 isolats de *C. albicans*, la concentration minimale inhibant 90% des isolats testés était  $\leq 0,008$  µg/ml (CMI<sub>90</sub>  $\leq 0,008$  µg/ml). Le ravuconazole est également actif à l'égard de *Candida* sp. résistants au fluconazole. Son activité est comparable à celle du voriconazole, mais supérieure voire très fortement supérieure à celle de l'amphotéricine B, de la flucytosine, du kétoconazole, du fluconazole et de l'itraconazole (Messer SA *et al.* 2006).

Le ravuconazole est également très actif à l'égard de *Cryptococcus neoformans* (CMI<sub>90</sub> de 0,5 µg/ml sur 53 isolats). Son activité est comparable à celle du voriconazole, supérieure à celle de l'amphotéricine B et de l'itraconazole, 64 fois supérieure à celle du fluconazole (Messer SA *et al.* 2006).

En outre, le ravuconazole présente une activité puissante sur *Aspergillus* sp. Au cours d'une étude sur 575 isolats d'*Aspergillus* sp., les CMI moyennes par espèce se sont étalées entre 0,33 µg/ml pour *A. nidulans* et 0,99 µg/ml pour *A. flavus*. Le taux de résistance était faible, 1,9% pour les 314 isolats d'*A. fumigatus*. L'activité du ravuconazole est comparable à celle de l'amphotéricine B, de l'itraconazole et du voriconazole. (Cuenca-Estrella M *et al.* 2005)

A l'égard des filamenteux non dimorphiques, le ravuconazole est actif sur *Rhizopus* sp., *Rhizomucor* sp. et sur *Exophiala dermatitidis*. Le ravuconazole présente une activité inconstante à l'égard de *Penicillium* sp., *Acremonium* sp. et *Absidia corymbifera*. Sont jugés résistants les *Fusarium* sp., la plupart des *Scedosporium* sp., les *Scopulariopsis* sp. et les *Mucor* sp. (Minassian B *et al.* 2003 ; Cuenca-Estrella M *et al.* 2005).

Le ravuconazole est très actif à l'égard d'*Histoplasma capsulatum*.

Malheureusement, le ravuconazole ne va pas échapper aux phénomènes de résistances croisées entre azolés. Des souches de *C. glabrata* ou d'*A. fumigatus* multirésistantes à plusieurs azolés y compris au ravuconazole ont déjà été recensées (Alves SH *et al.* 2006 ; Howard SJ *et al.* 2006).

### 3.6.2. Efficacité chez l'animal

L'efficacité *in vivo* du ravuconazole a été établie sur différents modèles expérimentaux chez l'animal.

Tout d'abord sur un modèle murin de candidose disséminée. Mais aussi sur un modèle murin de candidose muqueuse pour lequel le ravuconazole s'est montré plus efficace que le fluconazole à la même posologie (Hata K *et al.* 1996).

Chez le cobaye neutropénique, le ravuconazole oral a également été évalué sur un modèle d'aspergillose invasive. Le ravuconazole s'est montré aussi efficace que l'itraconazole dans la réduction de la mortalité, et suivant les différents schémas posologiques il s'est montré tout aussi voire plus efficace dans la réduction de la charge fongique à la fois au niveau pulmonaire et au niveau cérébral (Kirkpatrick WR *et al.* 2002). Sur un modèle de lapin neutropénique souffrant d'aspergillose disséminée, la formulation IV du ravuconazole a présenté une efficacité comparable à celle de l'amphotéricine B dans la réduction de la charge fongique (Petraitiene R *et al.* 2004).

Sur un modèle murin de cryptococcose intracrânienne, le ravuconazole oral s'est montré aussi efficace que le fluconazole, et supérieur à l'itraconazole (Clemons KV & Stevens DA 2001).

Enfin, le ravuconazole s'est encore montré efficace sur un modèle murin d'histoplasmosse (Clemons KV *et al.* 2002).

### 3.6.3. Efficacité chez l'homme

Chez l'homme, dans le traitement de la candidose œsophagienne, un essai de phase II a d'ores-et-déjà montré que le ravuconazole avait une efficacité comparable au fluconazole. D'autres études de phases II et III sont attendues.

### 3.6.4. Toxicité - Interactions

Le profil de tolérance du ravuconazole semble relativement bon (Beale M *et al.* 2001).

Le ravuconazole est un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P3A, certaines interactions médicamenteuses sont donc à prévoir. Cependant, comme son potentiel inhibiteur est moins puissant que les autres triazolés, un meilleur profil d'interactions médicamenteuses est attendu (Mummaneni V *et al.* 2000).

Quoiqu'il en soit, il a déjà été déterminé que le ravuconazole diminuait l'exposition plasmatique au nelfinavir (Yan JH *et al.* 2006), et que l'exposition au ravuconazole était diminuée de 50% par la rifampicine (Beale M *et al.* 2001).

### 3.7. L'isavuconazole et l'isavuconazonium

L'isavuconazole ou BAL 4815 (dont la prodrogue hydrosoluble est l'isavuconazonium ou BAL 8557) est un autre triazolé en cours de développement. La structure de l'isavuconazole est très proche de celle du ravuconazole. L'isavuconazole peut s'administrer par voie orale ou IV.

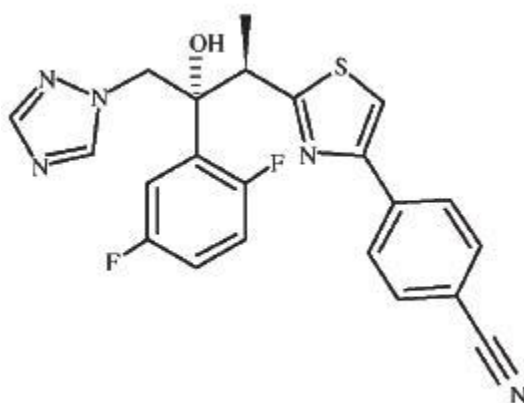


Figure 46 : L'isavuconazole

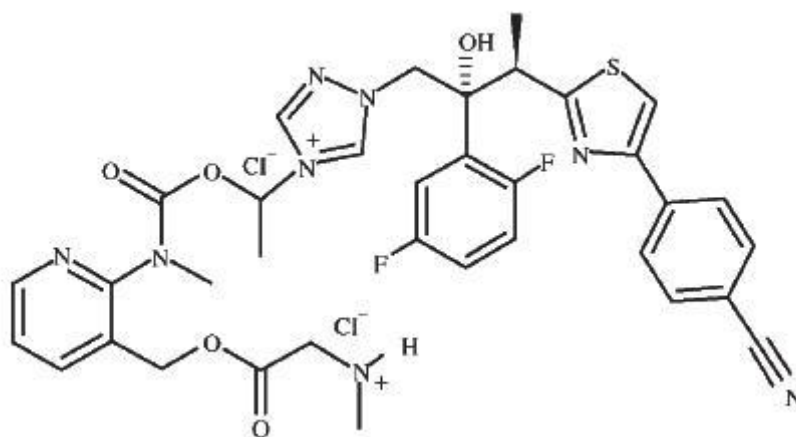


Figure 47 : L'isavuconazonium



### 3.7.1. Spectre d'activité

*In vitro*, l'isavuconazole possède une puissante activité à l'égard de *Candida* sp. (Mouton JW *et al.* 2005 ; Ghannoum M & Isham N 2005a). Au cours d'une étude portant sur 296 isolats de *Candida* sp., la concentration minimale inhibant 50% des isolats (CMI<sub>50</sub>) était de 0,004 µg/ml pour l'isavuconazole. Elle était inférieure à celle de l'amphotéricine B (0,5 µg/ml), de l'itraconazole (0,008 µg/ml), du voriconazole (0,03 µg/ml), de la flucytosine (0,125 µg/ml) et du fluconazole (8 µg/ml) (Ghannoum M & Isham N 2005a).

L'isavuconazole présente aussi une importante activité sur *Aspergillus* sp. Néanmoins il semble moins actif que l'amphotéricine B, l'itraconazole, le voriconazole ou la caspofungine. Son activité fongicide est moins constante (Warn PA *et al.* 2006a).

A l'égard des Zygomycètes, l'isavuconazole présente une activité supérieure à celles de l'itraconazole, du voriconazole et du ravuconazole (Warn P *et al.* 2006b).

Par contre, ce nouveau triazolé possède une activité réduite à l'égard de *Sporothrix schenckii* et de *Fusarium* sp. (Ghannoum M & Isham N 2005b).

### 3.7.2. Efficacité chez l'animal

*In vivo*, l'activité de l'isavuconazole a été confirmée sur un modèle murin d'aspergillose invasive à *A. flavus*, et ce par l'administration d'isavuconazonium. Cette activité a été comparable à celle de l'itraconazole et du voriconazole administrés par voie orale, tout comme à celle de la caspofungine (Warn PA *et al.* 2006c).

### 3.7.3. Efficacité chez l'homme

Chez l'homme, un essai clinique de phase II a déjà confirmé l'efficacité de l'isavuconazonium et donc de l'isavuconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne, l'efficacité de l'isavuconazonium a été comparable à celle du fluconazole (Villjoen JJ *et al.* 2005). Des essais cliniques de phase III sont déjà engagés.

### 3.7.4. Toxicité - Interactions

Si l'isavuconazole semble bien toléré, sa co-administration avec d'autres médicaments requiert de futures études. Il a déjà été mis en évidence que la rifampicine administrée

concomitamment à l'isavuconazole réduisait la  $C_{max}$  de ce dernier d'un facteur 4, son ASC d'un facteur 40 et sa clairance d'un facteur 35 (Schmitt-Hoffman A *et al.* 2006).

### 3.8. L'albaconazole

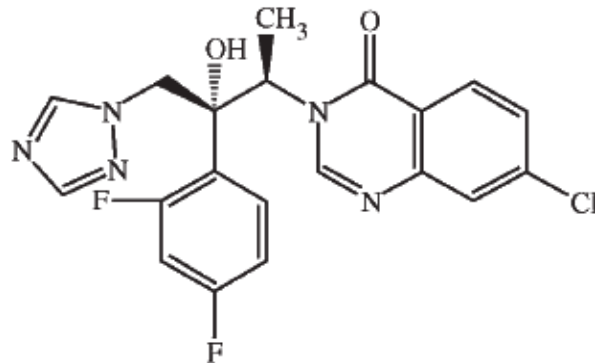


Figure 48 : L'albaconazole

L'albaconazole ou UR-9825 est encore un autre triazolé à l'étude. Sa biodisponibilité orale est excellente, près de 80% chez le rat et 100% chez le chien (Pasqualotto AC & Denning DW 2008). Chez l'homme, l'albaconazole présente une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant de 5 à 80 mg, non linéaire au-delà. La demi-vie est longue, 30 à 56h (Izquierdo I *et al.* 2000).

#### 3.8.1. Spectre d'activité

*In vitro*, l'albaconazole présente une activité très puissante à l'égard de *Candida* sp. Une étude sur 283 isolats a rapporté des valeurs de CMI<sub>90</sub> par espèce comprises entre  $\leq 0,0002$  et 0,12  $\mu\text{g/ml}$ . L'albaconazole s'est montré plus actif que le fluconazole et l'itraconazole, même à l'égard de la majorité des souches présentant une sensibilité réduite au fluconazole (CMI  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ) (Ramos G *et al.* 1999).

A l'égard d'*Aspergillus* sp., l'albaconazole présente aussi une puissante activité, supérieure à celle de l'amphotéricine B (Capilla J *et al.* 2001).

De même, l'albaconazole est très actif sur *Cryptococcus neoformans*, y compris à l'égard des souches résistantes au fluconazole (CMI  $\geq$  64  $\mu\text{g/ml}$ ). En moyenne il s'est montré 100 fois plus puissant que le fluconazole (Miller JL *et al.* 2004).

L'albaconazole est également actif à l'égard de ce genre émergent qu'est *Chaetomium* sp. (CMI comprises entre 0,12 et 1  $\mu\text{g/ml}$ ) (Serena C *et al.* 2003).

Par contre, l'albaconazole est inactif à l'égard de *Fusarium* sp. (CMI comprises entre 16 et 32  $\mu\text{g/ml}$ ) (Ortoneda M *et al.* 2004).

### 3.8.2. Efficacité chez l'animal

*In vivo*, l'activité de l'albaconazole s'est révélée comparable à celle du fluconazole sur un modèle murin de candidose systémique (Vericat ML *et al.* 1997).

Sur un modèle de cryptococcose neuroméningée chez le lapin, l'albaconazole administré à différentes posologies ne s'est pas montré supérieur au fluconazole, possiblement en raison d'un faible passage dans le LCR (Miller JL *et al.* 2004). Son utilisation dans le traitement de la cryptococcose semble donc compromise.

Sur un modèle de scédosporiose disséminée à *Scedosporium prolificans*, là encore chez le lapin, l'albaconazole a induit une amélioration du taux de survie comparable à celle observée avec l'amphotéricine B, mais uniquement aux posologies les plus élevées (Capilla J *et al.* 2003).

### 3.8.3. Toxicité

Chez l'animal, le profil de tolérance apparaît correct (Izquierdo I *et al.* 2000). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours des premiers essais de phase I menés chez l'homme (Bartroli J *et al.* 1998).

## **4. Les échinocandines**

Le mode d'action des échinocandines est totalement différent de celui des polyènes ou des azolés, elles agissent en inhibant une enzyme intervenant dans la synthèse de la paroi fongique : la  $\beta(1-3)$ -D-glucane synthase.

Elles représentent un atout nouveau dans la prise en charge des mycoses invasives. C'est à cette nouvelle classe d'antifongiques qu'appartient l'anidulafungine.

#### 4.1. La caspofungine

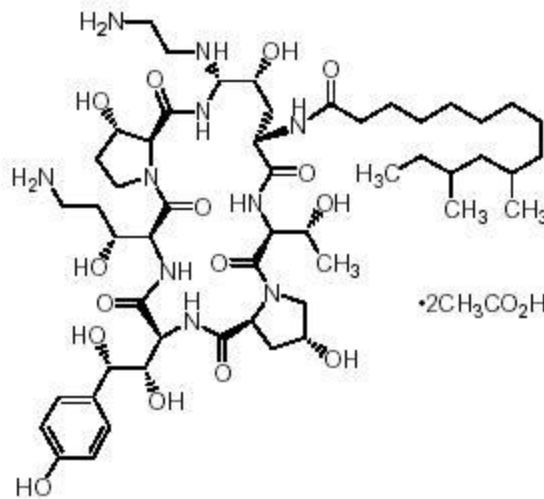


Figure 49 : L'acétate de caspofungine

La forme commercialisée de la caspofungine est l'acétate de caspofungine, sous le nom de Cancidas<sup>®</sup>. Elle est soumise à prescription hospitalière.

##### 4.1.1. Spectre d'activité

La caspofungine présente une activité fongicide à l'égard de *Candida* sp. *In vitro* il a été démontré une activité sur *C. albicans*, mais aussi sur de nombreuses espèces non-*albicans* à savoir *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa* et *C. lipolytica*. Concernant *C. parapsilosis*, un certain nombre de souches présentent d'emblée une sensibilité *in vitro* réduite (Pfaller MA *et al.* 2008). La caspofungine présente également une activité sur les isolats ayant acquis des mutations de résistance multiples et sur ceux ayant une résistance acquise ou intrinsèque au fluconazole, à l'amphotéricine B et/ou à la flucytosine. À ce jour, aucune résistance à la caspofungine n'a été relevée pour les candida,

seuls des mutants de sensibilité amoindrie ont été détectés chez des patients traités par Cancidas<sup>®</sup> (Vidal 2008).

A l'égard d'*Aspergillus* sp., la caspofungine entraîne la lyse et la mort de l'extrémité des filaments mycéliens et des sites où se produisent la croissance et la division des cellules. *In vitro* la caspofungine est active vis-à-vis d'*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus* et *A. candidus* (Vidal 2008). *In vitro* comme *in vivo*, même si l'expérience clinique est encore limitée, aucune résistance à la caspofungine n'a jusqu'alors été observée concernant les aspergillus.

La caspofungine est inactive à l'égard de *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Scedosporium* sp., tout comme à l'égard des Zygomycètes (Espinel-Ingroff A 2003).

#### 4.1.2. Données pharmacocinétiques

La caspofungine est dégradée au niveau digestif, son utilisation est donc exclusivement intraveineuse.

Un traitement par caspofungine doit être initié par l'administration d'une dose de charge de 70 mg le premier jour, relayée par une administration quotidienne de 50 mg. Cependant, chez les patients pesant plus de 80 kg, la dose quotidienne recommandée est de 70 mg.

La caspofungine se lie fortement aux protéines plasmatiques, de 92% à 96% suivant le statut du patient.

La caspofungine subit une dégradation spontanée en un composé cyclique ouvert, avant d'être métabolisée par hydrolyse peptidique et N-acétylation.

L'élimination est partagée entre les urines et les fèces. L'excrétion et la biotransformation de la caspofungine sont faibles durant les 30 premières heures qui suivent l'administration. Hormis une courte phase d'élimination immédiatement après l'administration, l'excrétion est lente et la demi-vie globale est d'environ une quinzaine de jours.

L'ASC est augmentée de 75% en cas d'insuffisance hépatique modérée. Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance modérée à grave, et la dose quotidienne conseillée est alors de 35 mg (Vidal 2008).

### 4.1.3. Utilisations

La caspofungine est indiquée dans le traitement des infections fongiques invasives, qu'elles soient établies ou présumées notamment chez le patient neutropénique fébrile.

Elle est tout d'abord indiquée dans le traitement des candidoses invasives. Elle l'est aussi dans le traitement des aspergilloses invasives chez les patients en situation d'échec préalablement traités par une ou plusieurs formes d'amphotéricine B et/ou par l'itraconazole.

Le traitement doit durer au minimum 14 jours. Il doit être poursuivi au moins 3 jours après la résolution d'une éventuelle neutropénie. De manière générale il est recommandé de poursuivre le traitement au moins pendant 14 jours après la dernière culture positive.

### 4.1.4. Toxicité

Nombre d'effets secondaires liés au mode d'administration ont été rapportés. La pyrexie est très fréquente. Ont été rapportés fréquemment : douleurs, érythème, brûlures, démangeaisons, suppurations, frissons, mais aussi phlébites à proximité du point d'injection.

Des réactions anaphylactiques ont aussi été signalées, ou encore des réactions allergiques de gravité moindre avec rash, œdème du visage, prurit, sensation de chaleur ou bronchospasme.

Au cours du traitement, ont été fréquemment rapportés des troubles gastro-intestinaux, des troubles cardiaques (tachycardie), des céphalées, une élévation des paramètres hépatiques, une élévation de la créatininémie, des cas de cytopénies touchant les différentes lignées sanguines, des troubles électrolytiques de type hypokaliémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hyponatrémie.

### 4.1.5. Interactions

Le métabolisme de la caspofungine a été étudié *in vitro*. La caspofungine n'inhibe aucune des enzymes du cytochrome P450 et n'est pas inductrice des enzymes du cytochrome P3A4. De plus, la caspofungine n'est pas un substrat de la glycoprotéine P et ne constitue qu'un substrat médiocre des enzymes du cytochrome P450, elle est donc peu sensible à l'effet d'autres médicaments sur ces enzymes.

Certaines interactions ont néanmoins été relevées. Tout d'abord avec les immunosuppresseurs. Administrée concomitamment à la ciclosporine, la caspofungine voit son ASC augmentée de 35%, ce qui peut engendrer une légère augmentation des



Même si aucune valeur de CMI n'a été clairement retenue comme valeur limite pour établir la sensibilité d'une souche fongique à la micafungine, beaucoup tendent à proposer la valeur de 2 µg/ml.

Selon ce critère, sont considérées comme étant fréquemment sensibles :

- *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. stellatoidea* et *C. zeylanoides*.

- *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. versicolor*.

- Les formes mycéliennes de champignons dimorphiques tels *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (Vidal 2009).

Jusqu'alors aucune espèce fongique n'a développé de résistance acquise.

Sont résistants à la micafungine : *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria* sp., *Scedosporium* sp., *Fusarium* sp., *Trichosporon* sp., ainsi que les Zygomycètes (Vidal 2009).

#### 4.2.2. Données pharmacocinétiques

Chez l'homme, la pharmacocinétique de la micafungine administrée par voie IV est linéaire. À la différence de la caspofungine, l'administration d'une dose de charge n'est pas requise en début de traitement. L'état d'équilibre est atteint en 4 à 5 jours. La micafungine est liée aux protéines plasmatiques à plus de 99%, essentiellement à l'albumine. Elle est rapidement distribuée dans les tissus. La micafungine est métabolisée en plusieurs composés inactifs, elle est aussi un substrat du cytochrome P3A. Sa demi-vie d'élimination est de 10 à 17h, l'élimination est majoritairement biliaire (Vidal 2009 ; <http://www.theriaque.org>).

#### 4.2.3. Utilisations

Chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte, la micafungine est indiquée dans le traitement de la candidose invasive, mais également dans la prévention des candidoses chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez qui une neutropénie (nombre de PN plasmatiques < 500/mm<sup>3</sup>) est attendue pendant une durée d'au moins 10 jours. Chez l'adolescent de plus de 16 ans, l'adulte et le sujet âgé, la micafungine est indiquée dans le traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est nécessaire.



Dans le traitement de la candidose invasive, la posologie recommandée est de 100 mg/jour chez l'adulte mais elle peut être doublée en cas de réponse insuffisante au traitement. Le traitement doit durer au minimum 14 jours et doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après négativation des hémocultures.

En prévention des candidoses chez le sujet neutropénique, la micafungine doit être administrée à raison de 50 mg/jour chez l'adulte. Dans le traitement de la candidose œsophagienne, la posologie recommandée est de 150 mg/jour chez l'adulte (Vidal 2009).

#### 4.2.4. Toxicité

Chez le rat, l'administration de micafungine sur une durée de 3 mois a induit des foyers d'altérations hépatocytaires ainsi que des tumeurs hépatocellulaires. L'exposition plasmatique au seuil présumé de développement des tumeurs se situait dans la même fourchette que l'exposition clinique. La micafungine doit donc être utilisée avec très grande prudence chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique chronique pouvant correspondre à un état précancéreux (fibrose, cirrhose, hépatite virale). Toute augmentation importante et persistante des taux sanguins d'enzymes hépatiques doit conduire à l'arrêt du traitement.

Un effet indésirable d'ordre hépatique a été recensé chez 8,6% des patients, la majorité étant légers à modérés. Des cas d'altération importante de la fonction hépatique (taux plasmatiques des enzymes hépatiques > 3 fois la normale) ont été rapportés chez volontaires sains et patients. Chez 0,4% des patients, des cas plus graves d'atteinte de la fonction hépatique parfois mortelle ont été rapportés.

De rares cas d'hémolyse ont par ailleurs été recensés, y compris hémolyse intravasculaire aiguë ou anémie hémolytique. Face à ce type de troubles, le traitement doit être réévalué en terme de bénéfice-risque.

Des réactions anaphylactoïdes avec parfois état de choc ont aussi été recensées, nécessitant l'arrêt du traitement.

Le profil de tolérance a été étudié sur 3028 patients, 32,2% d'entre eux ont présenté au moins 1 effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (2,8% des patients), une augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques (2,7%), une phlébite (2,5%), des vomissements (2,5%) et une augmentation de l'aspartate aminotransférase plasmatique ou ASAT (2,3%). Ont également été rapportés avec une fréquence  $\geq 1\%$  : fièvre, frissons, céphalées, diarrhée, douleurs abdominales, leucopénie,

neutropénie, anémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, réactions cutanées de type allergique.

#### 4.2.5. Interactions

La micafungine étant métabolisée par les enzymes du cytochrome P3A, des interactions potentielles sont envisageables. Chez le volontaire sain, l'administration concomitante de la micafungine a été étudiée avec : le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus, la prednisolone, le sirolimus, la nifédipine, le fluconazole, le ritonavir, la rifampicine, l'itraconazole, le voriconazole et l'amphotéricine B. La pharmacocinétique de la micafungine n'a pas été modifiée; cependant, la micafungine a augmenté l'ASC de la nifédipine, du sirolimus et de l'itraconazole. Une surveillance et une adaptation posologique éventuelle sont nécessaires lorsque la micafungine est administrée avec l'une de ces 3 molécules (Vidal 2009 ; <http://www.theriaque.org>).

### 4.3. L'anidulafungine

Cette molécule étant l'objet principal de cette thèse, nous la développerons en partie IV).

### 4.4. L'aminocandine

L'aminocandine ou HMR-3702 ou IP-960 est actuellement en cours de développement. Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique d'un produit de fermentation d'*Aspergillus sydowi* (Pasqualotto AC & Denning DW 2008).

Chez l'homme, la demi-vie de l'aminocandine est de 48 à 58h, ce qui, par rapport aux autres échinocandines, pourrait présenter un intérêt en terme de rythme d'administration (Turner MS *et al.* 2006).

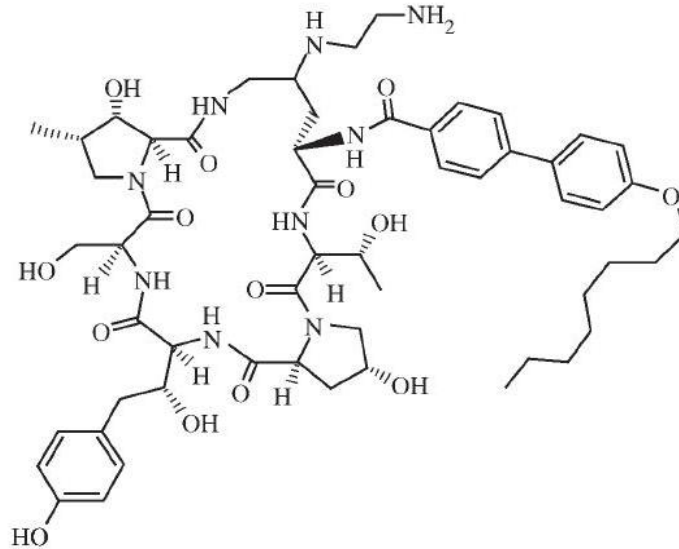


Figure 51 : L'aminocandine

#### 4.4.1. Spectre d'activité

L'aminocandine présente une activité *in vitro* à la fois sur les candida et les aspergillus.

Au cours d'une étude sur 110 isolats de *Candida* sp., l'activité de l'aminocandine a été comparable à celle de l'amphotéricine B et supérieure à celle du fluconazole. Les CMI moyennes de ces 3 molécules étaient respectivement de 0.02, 0.03 et 8.6 µg/ml (Moore CB & Denning DW 2001).

Une étude sur 80 isolats d'*Aspergillus* sp. incluant des isolats itraconazole-résistants a révélé que l'aminocandine avait une activité comparable à celle de l'amphotéricine B et de l'itraconazole. C'est à l'égard d'*A. flavus* et d'*A. niger* que l'aminocandine s'est montrée la moins active (Warn P *et al.* 2001a).

Par contre, l'aminocandine semble présenter une activité réduite à l'égard d'autres filamenteux comme *Scedosporium* sp., *Fusarium* sp. ou les Mucorales (CMI<sub>90</sub> respectives de 8, >256 et >16 µg/ml) (Isham N & Ghannoum MA 2006).

#### 4.4.2. Efficacité *in vivo*

Chez la souris, l'activité antifongique de l'aminocandine a été confirmée sur des modèles expérimentaux d'aspergillose disséminée et de candidose invasive (Warn P *et al.* 2001b ; Warn PA *et al.* 2005 ; Ghannoum MA *et al.* 2007).

De futurs essais cliniques sont attendus pour évaluer l'efficacité de l'aminocandine chez l'homme.

## 5. Synthèse

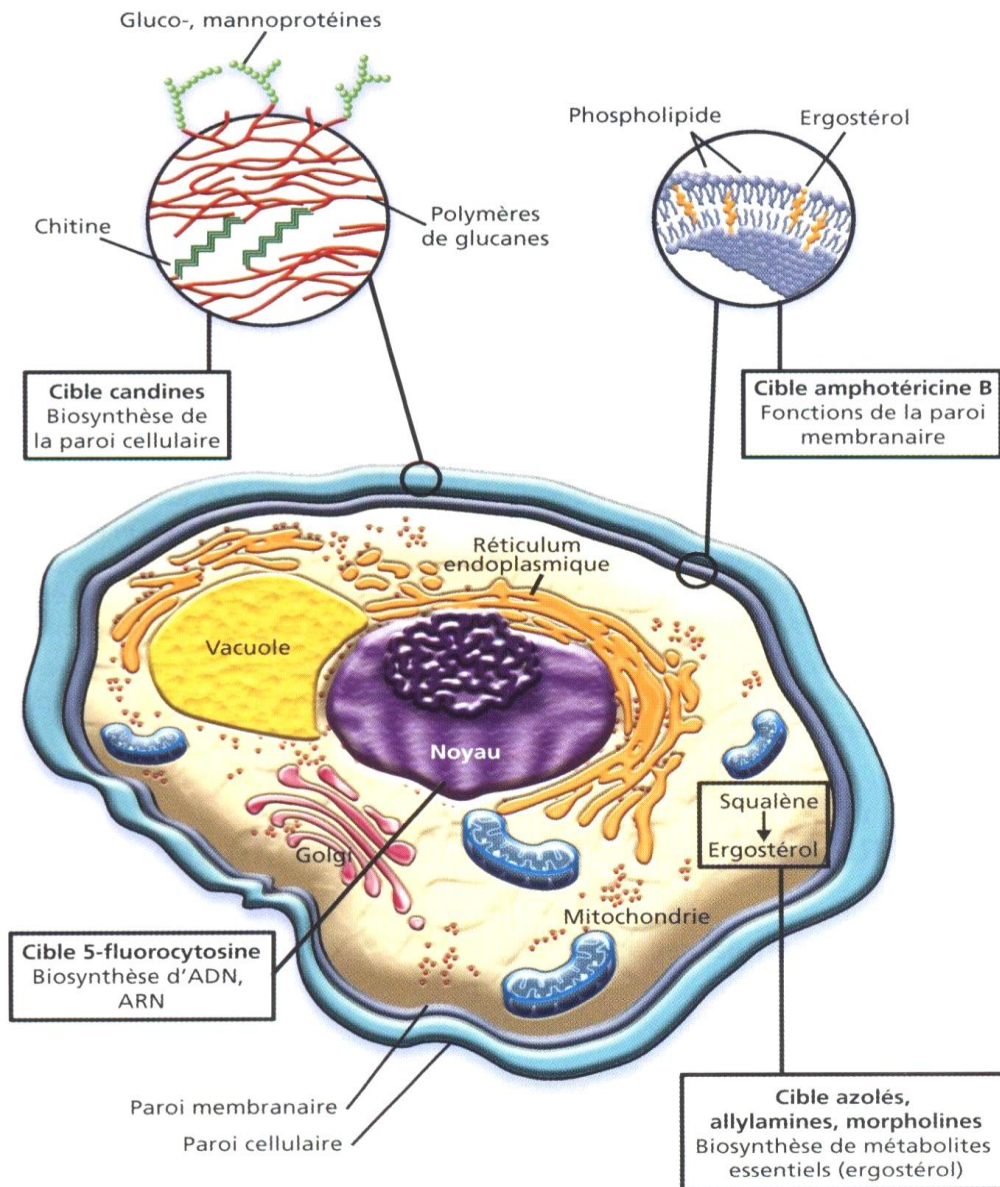


Figure 52 : Mécanismes d'action des différentes classes d'antifongiques utilisés dans le traitement des mycoses invasives (Dr Garo B. ; « Les antifongiques ? » ; CLIN, CHU Brest)

Le tableau I rassemble les spectres d'activité des différents antifongiques commercialisés dont l'utilisation est généralisée. Le spectre d'activité du kétonoconazole n'y est pas rapporté, l'usage de cet azolé dans le traitement des mycoses invasives étant désormais marginal en raison de son importante toxicité hépatique.

Tableau I : Spectre d'activité des antifongiques commercialisés

	AMB	5-FC	FLU	ITR	VOR	POS	CAS
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	I	S	Inconstant	Inconstant	Inconstant	Inconstant	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	SDD	Inconstant	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	Inconstant	S	S	S	S	S	I
<i>C. krusei</i>	I	I	R	SDD	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	Inconstant	SDD	SDD	S	S	I
<i>C. lusitaniae</i>	Inconstant	Inconstant	S	S	S	S	S
<i>Aspergillus fumigatus</i>	S	R	R	Inconstant	S	S	S
<i>A. flavus</i>	S	R	R	S	S	S	S
<i>A. terreus</i>	R	R	R	S	S	S	S
<i>A. niger</i>	S	R	R	S	S	S	S
<i>Cryptococcus</i> sp.	S	S	S	S	S	S	R
<i>Fusarium</i> sp.	S	R	R	R	Inconstant	S	R
<i>Scedosporium</i> sp.	Inconstant	R	R	R	S	Inconstant	R
<i>Penicillium marneffei</i>	S	NC	SDD	S	S	S	R
<i>Trichosporon</i> sp.	R	NC	SDD	S	S	S	R
<i>Geotrichum</i> sp.	S	NC	SDD	S	S	NC	S
Mucorales	S	R	R	R	R	S	R
Champignons dématiés	R	S	Inconstant	S	S	S	Inconstant
Champignons dimorphiques	S	Inconstant	R	S	Inconstant	S	R
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	R	NC	R	R	R	NC	I

AMB : Amphotéricine B ; 5-FC : Flucytosine ; FLU : Fluconazole ; ITR : Itraconazole ;

VOR : Voriconazole ; POS : Posaconazole ; CAS : Caspofungine

S : Sensible ; SDD : Sensible dose-dépendant (la guérison est obtenue chez le patient en utilisant une posologie supérieure à la posologie habituelle) ; I : Intermédiaire ; R : Résistant

NC : Non connu

## **IV) L'ANIDULAFUNGINE**

# 1. Généralités – Historique

L'anidulafungine appartient à la classe des échinocandines, initialement dénommées « pneumocandines » à cause de leur activité sur *Pneumocystis jirovecii* (Arathoon EG 2001). Les échinocandines commercialisées jusqu'ici sont des dérivés semi-synthétiques d'un lipopeptide naturel produit par le champignon filamenteux *Aspergillus nidulans*, l'échinocandine B (Hof H & Dietz A 2008).

Cette échinocandine B a été isolée en 1974, et de par ses propriétés antifongiques néanmoins relatives, elle a rapidement suscité l'intérêt. Par modification structurale, les chimistes ont alors élaboré différents dérivés aux propriétés antifongiques majorées, mais également aux propriétés hémolytiques amoindries par rapport à celles de l'échinocandine B (Hof H & Dietz A 2008).

Le premier dérivé de l'échinocandine B fut la cilofungine ou LY121019, molécule qui présentait une excellente activité *in vitro* à l'égard de *Candida* sp., et dont l'efficacité clinique avait été démontrée sur des modèles animaux de candidose disséminée. Néanmoins, en raison d'une toxicité importante et d'une mauvaise solubilité, son développement fut stoppé (De la Torre P *et al.* 2008 ; Petraitiene R *et al.* 1999).

Une préparation orale de l'anidulafungine fut ensuite élaborée, là encore son développement fut interrompu en raison d'une biodisponibilité inférieure à 5% (Gumbo T *et al.* 2006 ; Dowell JA *et al.* 2004a).

Il aura donc fallu attendre l'avènement des formes intraveineuses de la caspofungine, de la micafungine et de l'anidulafungine pour aboutir à une commercialisation.

L'anidulafungine fut initialement développée par Eli Lilly & Co en collaboration avec Vicuron Pharmaceuticals Inc. (ex Versicor Inc. of King of Prussia) à qui Eli Lilly & Co avait délégué la prise en charge des essais précliniques et cliniques. La molécule fut par la suite cédée à Pfizer (Sabol K & Gumbo T 2008 ; Hawser S 1999).

L'anidulafungine est connue sous différentes appellations : LY303366, V-echinocandin, VEC, VER 002, VER-02, ECB.

## 2. Chimie

L'anidulafungine est la 1-[(4R,5R)4,5-dihydroxy-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]échinocandine B. La formule empirique de l'anidulafungine est  $C_{58}H_{73}N_7O_{17}$ . Son poids moléculaire est de 1140,3 daltons. A la différence des autres échinocandines, l'anidulafungine est insoluble dans l'eau (Pfizer Inc. 2007).

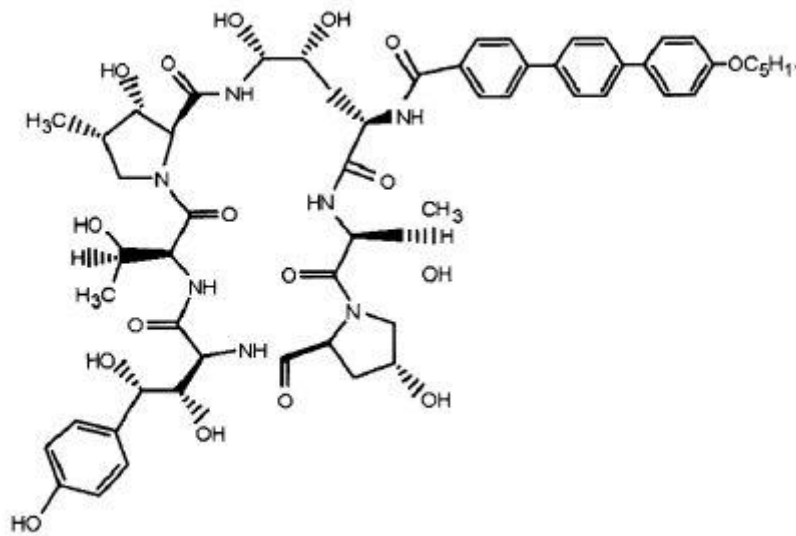


Figure 53 : L'anidulafungine

## 3. Mécanisme d'action

L'anidulafungine, tout comme les autres échinocandines, agit par inhibition non compétitive de la  $\beta(1,3)$ -D-glucane synthase, une enzyme présente chez la plupart des champignons pathogènes. Cette enzyme assure la polymérisation de l'uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) en  $\beta(1,3)$ -D-glucanes, constituants essentiels de la paroi des champignons avec la chitine et les mannoprotéines (Bartlett MS *et al.* 1996 ; Graybill JR 2001)

La  $\beta(1,3)$ -D-glucane synthase n'existe pas chez les mammifères, ce qui présageait d'un profil de tolérance favorable pour l'homme.



La  $\beta(1,3)$ -D-glucane synthase est formée de 2 sous-unités : une sous-unité régulatrice Rho1p codée par le gène RHO1, et une sous-unité catalytique Fks. La sous-unité régulatrice, elle-même activée par le guanosine triphosphate ou GTP, a pour but d'activer la sous-unité catalytique à l'origine de la synthèse de  $\beta(1,3)$ -D-glucanes. Il existe au moins 2 sous-unités catalytiques homologues codées par 2 gènes différents : Fks1p codée par le gène FKS1 et Fks2p codée par le gène FKS2, identiques à 88% (Mazur P *et al.* 1995 ; Douglas CM 2001 ; Lesage G *et al.* 2004). Une 3<sup>ème</sup> sous-unité catalytique aurait été découverte récemment chez *Saccharomyces cerevisiae*, codée par le gène FKS3 (Ishihara S *et al.* 2007).

Fks1p serait active durant la phase de croissance du champignon, Fks2p le serait durant la phase de sporulation (Douglas CM 2001 ; Mazur P *et al.* 1995).

L'anidulafungine et plus largement les échinocandines exercent une action fongistatique et/ou fongicide. En bloquant la synthèse de la paroi, elles réduisent la croissance fongique, c'est l'effet fongistatique. En empêchant le renouvellement moléculaire de la paroi, elles induisent une altération de son intégrité, la paroi ne peut résister à la pression osmotique intracellulaire, la cellule est lysée, c'est l'effet fongicide (Turner MS *et al.* 2006).

Comme les autres échinocandines, l'anidulafungine exerce une activité fongicide sur *Candida* sp., elle exerce une activité fongistatique sur les champignons filamenteux tels *Aspergillus* sp. (Quindós G & Eraso E 2008 ; Turner MS *et al.* 2006).

Concernant les champignons filamenteux, les échinocandines agissent sélectivement sur les extrémités des filaments mycéliens au niveau desquels s'effectue la croissance fongique et donc la synthèse de paroi. Les cellules les plus anciennes, qui ne renouvellent pas leur paroi et donc ne produisent pas de matériel destiné à l'élaboration de celle-ci, ne sont pas affectées par les échinocandines et restent viables (Graybill JR 2001).

## **4. Activité antifongique *in vitro***

### **4.1. Sur les levures**

#### 4.1.1. Sur *Candida* sp.

Les premières études destinées à évaluer l'efficacité *in vitro* de l'anidulafungine à l'égard du genre *Candida* ont été réalisées à la fin des années 1990 et au début des années 2000 (Pfaller MA *et al.* 1997 ; Uzun O *et al.* 1997 ; Marco F *et al.* 1998 ; Chavez M *et al.* 1999 ; Marco F *et al.* 2003 ; Arevalo MP *et al.* 2003).

Pour toutes ces études, les auteurs ont eu recours à la méthode de microdilution M27-A recommandée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), correspondant à une adaptation de la méthode de macrodilution M27-T. Les tests ont donc été réalisés dans les conditions suivantes : mise en contact du champignon et de l'antifongique dans un milieu RPMI 1640, incubation à 35°C, évaluation de la sensibilité du champignon vis-à-vis de l'antifongique après 48h d'incubation (24h d'incubation pour Uzun O *et al.*).

Tous les auteurs ont évalué l'activité de l'anidulafungine en déterminant la CMI 100, concentration minimale en antifongique inhibant 100% de la croissance fongique par rapport au témoin. Cependant, les études de pharmacodynamie ont montré que l'utilisation de la CMI 100 devait sous-estimer l'activité de l'anidulafungine et plus généralement des échinocandines (Klepser ME 1997a ; Ernst EJ & Klepser ME 1999). A partir des années 2000, les laboratoires ont donc choisi une autre référence : la CMI 50 ou concentration minimale en antifongique inhibant 50% de la croissance fongique par rapport au témoin (Krisher K *et al.* 2004). Des études comparatives ont montré que la CMI 100 était de 1 à 2 dilution(s) supérieure(s) à cette nouvelle CMI de référence déterminée après 24h d'incubation.

En résumé, compte-tenu des nouvelles recommandations préconisées, les études précitées destinées à déterminer la CMI 100 ne sont pas rapportées ici. En outre elles ne portaient que sur de petites collections de *Candida* sp.

Une étude a été réalisée sur 2000 isolats de *Candida* sp. issus d'hémocultures, dans le but de comparer l'activité de 9 antifongiques dont l'anidulafungine (Ostrosky-Zeichner L *et al.* 2003). Les échantillons sanguins ont été collectés entre 1995 et 1999 auprès de 39 centres hospitaliers des Etats-Unis. Comme recommandé par le NCCLS, c'est la méthode M27-A2 qui a été utilisée, avec les paramètres suivants : inoculum fongique de  $1.10^3$  à  $5.10^3$  UFC/ml, incubation à 35°C, détermination de la CMI par lecture spectrophotométrique (570nm) après 24h d'incubation pour l'amphotéricine B, et après 48h d'incubation pour les autres antifongiques. La CMI déterminée correspondait à la CMI 100 pour l'amphotéricine B et à la CMI 50 pour les autres antifongiques. Les résultats obtenus pour chaque antifongique sont rapportés dans le tableau II.

L'anidulafungine présente donc une activité puissante sur le genre *Candida*.

A l'égard de *C. albicans* et de *C. krusei*, sur les 9 antifongiques évalués l'anidulafungine est celui pour lequel la CMI<sub>90</sub> était la plus faible, c'est donc le plus actif des 9 antifongiques. A l'égard de *C. glabrata* et de *C. tropicalis*, l'anidulafungine est l'antifongique le plus actif après la micafungine. L'anidulafungine présente une activité puissante à l'égard de *C. glabrata*, espèce ayant une sensibilité réduite aux azolés (FLU, ITR, POS). De même à l'égard de *C. krusei*, espèce intrinsèquement résistante au fluconazole et ayant une sensibilité réduite à la flucytosine.

Par contre, l'activité de l'anidulafungine à l'égard de *C. parapsilosis* et de *C. guilliermondii* est moins importante qu'à l'égard des autres espèces. La moindre activité de l'anidulafungine à l'égard de *C. parapsilosis* ne présage pas nécessairement d'une résistance *in vivo*. En effet, au cours de ce type d'étude il a été mis en évidence un phénomène dit de « traîne », c'est-à-dire une augmentation brutale de la CMI entre 24 et 48h après la mise en contact de l'antifongique et du champignon. Même si ce phénomène semble n'être qu'un artéfact de la méthode, pour les souches en question il en découle une moindre corrélation entre l'activité d'un antifongique *in vitro* et son efficacité *in vivo* (Marr KA *et al.* 1999 ; St Germain G 2001). Concernant l'anidulafungine, ce phénomène de « traîne » tel que défini ici par les auteurs (augmentation de la CMI d'un facteur 8 entre 24 et 48h) a été mis en évidence pour 16% des isolats de *C. parapsilosis*.

L'influence d'un milieu additionné en glucose sur l'activité de ces antifongiques a en outre été évaluée. L'anidulafungine a vu ses valeurs de CMI augmenter en présence de glucose.

Tableau II : Activité *in vitro* de neuf antifongiques à l'égard de 2000 isolats de *Candida* sp.

(ANI: Anidulafungine ; AMB: Amphotéricine B ; 5FC: Flucytosine ; FLU: Fluconazole ; ITR: Itraconazole ; POS: Posaconazole ; VOR: Voriconazole ; CAS: Caspofungine ; MFG: Micafungine)

Espèce fongique (n)	CMI	ANI	AMB	5FC	FLU	ITR	POS	VOR	CAS	MFG
<i>C. albicans</i> (733)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,03</b>	0,06	0,13	0,25	0,06	0,03	0,03	0,5	0,03
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,03</b>	0,25	1	2	0,5	0,13	0,06	0,5	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,03</b>	0,13	0,13	8	1	1	0,25	0,5	0,03
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,13</b>	0,5	0,13	32	4	2	1	1	0,06
<i>C. parapsilosis</i> (391)	CMI <sub>50</sub>	<b>2</b>	0,13	0,13	1	0,13	0,03	0,03	2	1
	CMI <sub>90</sub>	<b>2</b>	0,5	0,13	2	0,25	0,13	0,06	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,03</b>	0,13	0,13	0,5	0,13	0,06	0,06	0,5	0,03
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,13</b>	0,5	0,5	16	1	1	2	1	0,06
<i>C. krusei</i> (50)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,06</b>	0,25	4	32	0,5	0,5	0,5	1	0,13
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,13</b>	0,5	32	>64	1	0,5	1	2	0,25
<i>C. lusitaniae</i> (20)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,06</b>	0,13	0,13	0,5	0,06	0,03	0,03	1	0,06
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,25</b>	0,5	0,13	2	0,25	0,13	0,06	2	2
<i>C. dubliniensis</i> (18)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,03</b>	0,03	0,13	0,13	0,03	0,03	0,03	0,5	0,03
	CMI <sub>90</sub>	<b>0,06</b>	0,13	0,13	0,5	0,06	0,06	0,03	0,5	0,03
<i>C. guilliermondii</i> (9)	CMI <sub>50</sub>	<b>1</b>	0,06	0,13	4	0,5	0,06	0,06	1	0,5
	Valeurs extrêmes	<b>0,06 – 2</b>	0,03 – 0,25	0,13 – 64	0,25 – 8	0,03 – 2	0,03 – 0,25	0,03 – 0,13	0,5 – 2	0,06 – 0,5
<i>C. rugosa</i> (7)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,03</b>	0,13	0,25	4	0,06	0,03	0,03	2	0,06
	Valeurs extrêmes	<b>0,03 – 0,04</b>	0,03 – 0,5	0,13 – 0,25	1 – 16	0,03 – 1	0,03 – 0,1	0,03 – 0,25	1 – 2	0,03 – >64
<i>C. kefyr</i> (4)	CMI <sub>50</sub>	<b>0,06</b>	0,5	0,13	1	0,13	0,06	0,03	0,5	0,06
	Valeurs extrêmes	<b>0,03 – 0,5</b>	0,13 – 0,5	0,13	0,13 – 1	0,03 – 0,5	0,06 – 0,25	0,03	0,5 – 1	0,06 – 0,5
<i>C. lipolytica</i> (2)	Valeurs de CMI	<b>0,03 – 1</b>	1	2 – 4	2 – 16	0,06 – 2	0,03 – 0,25	0,03 – 0,06	0,5 – 2	0,13 – 0,5
<i>C. sphaerica</i> (1)	CMI	<b>0,13</b>	0,13	0,13	4	0,13	0,13	0,03	2	0,25

Au cours d'une autre étude, l'activité des 3 premières échinocandines a été évaluée sur 5346 isolats de *Candida* sp. obtenus à partir d'hémocultures, ou à partir d'échantillons de liquides ou tissus en temps normal stériles chez des patients souffrant de candidose invasive (Pfaller MA *et al.* 2008). Les échantillons ont été collectés dans 91 hôpitaux à travers le monde, sur 4 continents (Asie, Amérique latine, Europe, Amérique du Nord), du 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2006. Pour chaque isolat, la CMI 50 a été déterminée selon le protocole M27-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Antifungal Subcommittee (anciennement NCCLS), avec les paramètres suivants : milieu RPMI 1640, inoculum fongique de  $0,5 \cdot 10^3$  à  $2,5 \cdot 10^3$  cellules/ml, incubation à 35°C, détermination visuelle de la CMI après 24h d'incubation. Le tableau III rapporte les CMI<sub>90</sub> et les valeurs extrêmes obtenues pour chaque échinocandine vis-à-vis des différentes espèces de *Candida* testées.

Tableau III : Comparaison de l'activité de l'anidulafungine à celles de la caspofungine et de la micafungine sur 5346 isolats de *Candida* sp.

Espèce fongique	Nombre d'isolats	CMI <sub>90</sub> (valeurs extrêmes de CMI)		
		Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine
<i>C. albicans</i>	2869	0,06 (0,007 – 2)	0,06 (0,007 – 0,5)	0,03 (0,007 – 1)
<i>C. parapsilosis</i>	759	2 (0,03 – 4)	1 (0,015 – 4)	2 (0,015 – 2)
<i>C. glabrata</i>	747	0,12 (0,015 – 4)	0,06 (0,015 – ≥8)	0,015 (0,07 – 1)
<i>C. tropicalis</i>	625	0,06 (0,07 – 2)	0,06 (0,007 – ≥8)	0,06 (0,07 – 1)
<i>C. krusei</i>	136	0,06 (0,015 – 0,5)	0,25 (0,015 – 1)	0,12 (0,015 – 0,25)
<i>C. guilliermondii</i>	61	2 (0,12 – 4)	1 (0,03 – ≥8)	1 (0,015 – 2)
<i>C. lusitaniae</i>	58	0,5 (0,06 – 1)	0,5 (0,03 – 1)	0,25 (0,03 – 1)
<i>C. kefyr</i>	37	0,12 (0,015 – 0,12)	0,015 (0,007 – 0,03)	0,06 (0,015 – 0,06)
<i>C. famata</i>	24	2 (0,015 – 2)	1 (0,015 – 2)	1 (0,015 – 2)
<i>Candida</i> sp.	30	1 (0,07 – ≥8)	0,25 (0,015 – 0,5)	0,5 (0,015 – 0,5)

L'activité de l'anidulafungine est donc globalement comparable à celle des 2 autres échinocandines. Les quelques différences d'activité observées pourraient être atténuées *in vivo*. En effet, des tests *in vitro* similaires à ceux-ci mais réalisés dans un milieu additionné de sérum ont permis de mettre en évidence une uniformisation du degré d'activité des 3 échinocandines (Paderu P *et al.* 2007).

La moindre activité de l'anidulafungine sur *C. parapsilosis* a été confirmée par cette étude : seuls 27,9% des 759 isolats avaient une CMI ≤ 1 µg/ml, la majorité avait donc une CMI

comprise entre 1 et 2 µg/ml. Concernant la caspofungine et la micafungine, respectivement 98,6% et 79,3% des isolats avaient une CMI  $\leq$  1 µg/ml, elles ont donc une activité un peu plus élevée que l'anidulafungine sur *C. parapsilosis*. Précisons au passage que deux espèces très proches de *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* et *C. metapsilosis*, présentent également une sensibilité diminuée aux échinocandines (Garcia-Effron G *et al.* 2008).

La moindre activité de l'anidulafungine et par extension des échinocandines sur *C. parapsilosis* s'explique au moins partiellement par une modification chimique de la sous-unité Fks1p de la glucane synthase, plus précisément par le remplacement d'un acide aminé proline par un acide aminé alanine en position 660 (P660A). Ce changement d'acide aminé a également été détecté pour des souches de *C. albicans* et de *C. glabrata* présentant une sensibilité réduite aux échinocandines (Garcia-Effron G *et al.* 2008 ; Park S *et al.* 2005 ; Park S *et al.* 2006).

Par ailleurs, la moindre activité de l'anidulafungine sur *C. guilliermondii* et *C. famata* a également été confirmée par l'étude de Pfaller MA *et al.*, tout comme pour les 2 autres échinocandines.

Il est donc possible de distinguer 2 groupes au sein du genre *Candida* sp. Un premier groupe d'espèces sur lesquelles l'anidulafungine a une activité très importante, et un deuxième groupe d'espèces sur lesquelles l'anidulafungine a une activité moins importante.

D'après Pfaller MA *et al.*, le CLSI Antifungal Subcommittee a récemment choisi la valeur de 2 µg/ml comme valeur limite de CMI pour conclure à la sensibilité d'une souche de *Candida* sp. à l'égard de l'une des 3 échinocandines. Selon ce critère, 98,8%, 99,9% et 100% des isolats de cette étude peuvent être considérés comme respectivement sensibles à l'anidulafungine, à la caspofungine et à la micafungine.

Au cours d'une précédente étude réalisée par les mêmes auteurs et selon la même méthode, l'activité de l'anidulafungine a été évaluée sur 315 souches de *Candida* sp. résistants au fluconazole (CMI  $\geq$  64 µg/ml) (Pfaller MA *et al.* 2005). Ces 315 isolats ont été rassemblés entre 2001 et 2004, ils étaient issus d'échantillons sanguins ou tissulaires, ou de liquides extracellulaires provenant de patients souffrant de candidose invasive. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Activité de l'anidulafungine sur 315 isolats de *Candida* sp. résistants au fluconazole (CMI  $\geq$  64  $\mu\text{g/ml}$ )

Espèce fongique (n)	Valeurs extrêmes de CMI	CMI <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i> (41)	0,007 – 1	0,06
<i>C. glabrata</i> (110)	0,007 – 0,25	0,12
<i>C. krusei</i> (146)	0,007 – 0,5	0,12
<i>Candida</i> sp. (18)	0,007 – 2	2

L'activité de l'anidulafungine à l'égard de ces isolats a donc été équivalente à celle qu'elle présente à l'égard des souches non résistantes au fluconazole. Pour la totalité des isolats de *C. glabrata* et *C. krusei*, la CMI était  $\leq$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

L'activité de l'anidulafungine sur 18 isolats de *C. glabrata* de sensibilité réduite ou nulle à la caspofungine a également été évaluée (Cota J *et al.* 2006). Concernant les 14 isolats dont la CMI 50 était de 1  $\mu\text{g/ml}$  pour la caspofungine, la CMI 50 a été comprise entre 0,125 et 0,25  $\mu\text{g/ml}$  pour l'anidulafungine. Concernant les 4 isolats dont les CMI 50 étaient respectivement de 2, 2, 4 et 64  $\mu\text{g/ml}$  pour la caspofungine, les CMI 50 obtenues pour l'anidulafungine ont été de 0,5, 1, 1 et 2  $\mu\text{g/ml}$ . L'anidulafungine a donc présenté une activité plus puissante que la caspofungine à l'égard de l'ensemble des isolats de *C. glabrata*, même pour ceux ayant une sensibilité réduite ou nulle à la caspofungine (CMI  $\geq$  2  $\mu\text{g/ml}$ ).

De plus, les concentrations minimales fongicides (CMF) des 2 échinocandines ont été déterminées à l'égard des 18 isolats, la CMF étant la concentration minimale permettant d'obtenir une réduction  $\geq$  99,9% de l'inoculum initial en UFC (Cota J *et al.* 2006). Les valeurs de CMF étaient comprises entre 1 et  $\geq$ 128  $\mu\text{g/ml}$  pour la caspofungine. Excepté pour 1 isolat, elles étaient inférieures pour l'anidulafungine, comprises entre 0,25 et 8  $\mu\text{g/ml}$ . Pour 14 des 18 isolats, la CMF de l'anidulafungine était inférieure d'au moins 2 dilutions à celle de la caspofungine, c'est-à-dire au moins d'un facteur 4.

Dans la mesure où des souches de *Candida* sp. de sensibilité réduite ou nulle à la caspofungine ont déjà commencé à émerger, et que des cas d'échecs thérapeutiques ont déjà été rapportés (Hakki M *et al.* 2006 ; Hernandez S *et al.* 2004 ; Krogh-Madsen M *et al.* 2006), les résultats obtenus par Cota J *et al.* sont prometteurs, car l'anidulafungine conserve une activité puissante à l'égard de la majorité de ces souches.

L'association de l'anidulafungine à d'autres antifongiques a également été évaluée *in vitro* à l'égard de 18 isolats de *Candida* sp. issus de patients ayant présenté une candidémie (Karlowsky JA *et al.* 2006).

Ont été étudiées les associations de l'anidulafungine au fluconazole, au kétoconazole, à l'itraconazole, à l'amphotéricine B et à la flucytosine. L'étude a porté sur 4 *C. albicans*, 4 *C. glabrata*, 4 *C. tropicalis*, 4 *C. parapsilosis* et 2 *C. krusei*. Deux *C. albicans*, 2 *C. glabrata*, 2 *C. tropicalis* et les 2 *C. krusei* présentaient une sensibilité réduite ou nulle au fluconazole.

Pour évaluer les 90 interactions, les auteurs ont eu recours à la méthode du « chequerboard », avec les conditions suivantes : milieu RPMI 1640, température d'incubation 35°C, inoculum fongique compris entre  $5.10^2$  et  $2,5.10^3$  UFC/ml. Pour chaque combinaison de 2 molécules, la concentration fractionnaire inhibitrice (CFI) de chaque molécule a tout d'abord été déterminée, il s'agissait de la concentration minimale induisant 100% d'inhibition de la croissance fongique. Puis, pour chaque combinaison, l'addition des CFI de chacune des 2 molécules a permis d'obtenir l'indice de concentration fractionnaire inhibitrice ou ICFI. L'interprétation des ICFI s'est faite comme suit : synergie pour un  $ICFI \leq 0,5$  ; additivité pour un ICFI compris entre 0,5 et 1 ; indifférence pour un ICFI compris entre 1 et 4 ; antagonisme pour un  $ICFI \geq 4$ .

Pour 85 des 90 interactions étudiées, incluant celles mettant en jeu les *Candida* sp. de sensibilité réduite ou nulle au fluconazole, il a été observé soit une additivité (43 combinaisons) soit une indifférence (42 combinaisons).

L'additivité a été constatée pour l'ensemble des 18 combinaisons de l'anidulafungine avec l'amphotéricine B (ICFI compris entre 0,56 et 1). Ces résultats sont corroborés par ceux d'une autre étude au cours de laquelle il a été mis en évidence une additivité d'action entre la caspofungine et l'amphotéricine B à l'égard de *C. albicans* (Hossain MA *et al.* 2003). L'additivité entre l'amphotéricine B et au moins 2 des 3 échinocandines offre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques d'avenir.

A l'égard des 4 isolats de *C. glabrata*, l'additivité a été constatée pour la combinaison anidulafungine-fluconazole, même pour les 2 isolats de sensibilité réduite au fluconazole (CMI = 32 µg/ml). Pour les 2 *C. albicans* sensibles au fluconazole, il y a aussi eu additivité entre l'anidulafungine et le fluconazole. Pour les 12 isolats restants il y a eu indifférence. Lors d'une autre étude mettant en jeu l'association de l'anidulafungine avec le fluconazole, l'indifférence avait été constatée vis-à-vis de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. tropicalis* (Roling EE *et al.* 2002).



Enfin, au cours de la présente étude, un seul cas de synergie a été mis en évidence, il s'agit de l'association anidulafungine-itraconazole à l'égard d'un isolat de *C. glabrata*. A l'inverse, l'association de l'anidulafungine au kétoconazole a produit un antagonisme pour les 4 *C. tropicalis*, bien qu'ayant conduit à l'additivité pour 3 des 4 *C. glabrata*. Quoiqu'il en soit, l'usage du kétoconazole reste marginal dans le traitement des candidoses invasives.

En résumé, l'anidulafungine présente donc une puissante activité *in vitro* à l'égard de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa*, *C. kefyr*, y compris à l'égard des souches ayant une sensibilité réduite ou nulle au fluconazole voire à la caspofungine. Concernant cependant *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, l'activité *in vitro* de l'anidulafungine à l'égard de la majorité des souches est amoindrie.

*In vitro*, l'association de l'anidulafungine à l'amphotéricine B induit une additivité d'action à l'égard de *Candida* sp.

#### 4.1.2. Sur *Cryptococcus neoformans*

L'activité de l'anidulafungine sur 15 isolats de *Cryptococcus neoformans* a été évaluée à l'aide de la méthode de macrodilution M27-T du NCCLS, et selon les conditions suivantes : milieu RPMI 1640, inoculum fongique compris entre  $0,5 \cdot 10^3$  et  $2,5 \cdot 10^3$  UFC/ml, incubation de 72h à 35°C (Zhanell GG *et al.* 1997). Vis-à-vis des 15 isolats, la CMI était  $> 10,24 \mu\text{g/ml}$  pour l'anidulafungine.

Au cours d'une autre étude, l'activité de l'anidulafungine a également été évaluée sur 15 souches de *Cryptococcus neoformans* à l'aide de la méthode de macrodilution M27-A appliquée dans les mêmes conditions (Krishnarao TV & Galgiani JN 1997). Pour l'ensemble des 15 souches, la CMI de l'anidulafungine et de la caspofungine était  $> 8,0 \mu\text{g/ml}$ , alors que la CMI<sub>90</sub> du fluconazole était de  $1 \mu\text{g/ml}$ .

L'inactivité de l'anidulafungine et plus largement des échinocandines sur cette levure s'explique par la faible proportion de  $\beta(1,3)$ -D-glucanes au sein de la paroi (Bartizal K *et al.* 1997).

L'anidulafungine n'a donc pas d'activité *in vitro* à l'égard de *Cryptococcus neoformans*.

### 4.1.3. Sur *Trichosporon beigelii*

L'activité de l'anidulafungine a été déterminée sur 3 isolats de *Trichosporon beigelii* à l'aide de la méthode de microdilution M27-T du NCCLS. Pour les 3 isolats, après 24h d'incubation la CMI 100 était > 16 µg/ml (Uzun O *et al.* 1997).

Une autre étude a été réalisée sur 5 isolats de *Trichosporon beigelii* à l'aide de la méthode M27-A et en déterminant la CMI par spectrophotométrie à 490 nm (Espinel-Ingroff A 1998). La CMI était la concentration minimale permettant d'obtenir une densité optique réduite de 90% par rapport au témoin. Après 24 et 48h d'incubation, la CMI obtenue était > 16 µg/ml pour les 5 isolats.

L'anidulafungine n'a donc pas d'activité <i>in vitro</i> sur <i>Trichosporon beigelii</i> .
---

## 4.2. Sur les champignons filamenteux

### 4.2.1. Sur *Aspergillus* sp.

Les premières études visant à évaluer l'activité *in vitro* de l'anidulafungine sur *Aspergillus* sp. n'ont pas été réalisées selon une méthode standardisée (Zhanell GG *et al.* 1997 ; Pfaller MA *et al.* 1998 ; Espinel-Ingroff A 1998 ; Oakley KL *et al.* 1998).

Ce n'est qu'en 2003 que le NCCLS a élaboré un protocole standardisé pour l'évaluation de l'activité des antifongiques sur les champignons filamenteux, le protocole M38-A (NCCLS 2002).

Par ailleurs, compte-tenu du mode d'action très particulier des échinocandines à l'égard des champignons filamenteux, la CMI n'apparaissait pas être le critère le mieux prédictif de l'efficacité *in vivo* (Verweij PE *et al.* 1998).

Un nouveau paramètre a donc été proposé pour évaluer l'efficacité des échinocandines à l'égard des filamenteux : la concentration minimale effective ou CME. En effet, en présence d'une échinocandine, la croissance des hyphes d'un champignon filamenteux devient anormale et conduit à l'apparition de courtes ramifications, on passe d'une croissance

filamenteuse à une croissance non filamenteuse. D'un point de vue macroscopique, la masse dense d'un champignon filamenteux cède la place à de microcolonies subsphériques dépourvues de paroi fongique, mais néanmoins viables, et qui en l'absence d'antifongique resynthétisent à nouveau de la paroi. La CME correspond à la concentration minimale d'antifongique pour laquelle il se produit cette transition morphologique caractéristique, avec l'apparition dans le milieu de culture de microcolonies visibles à l'œil nu (Oakley KL *et al.* 1998 ; Arikan S *et al.* 2001 ; Rennie R *et al.* 1997).

Sur des modèles animaux d'aspergillose disséminée, il a été démontré que la CME était mieux corrélée à l'efficacité que la CMI (Kurtz MB *et al.* 1994).

L'activité de l'anidulafungine a été étudiée sur 51 *Aspergillus* sp. selon la méthode M38-A et dans les conditions suivantes : milieu de culture RPMI 1640, température d'incubation 35°C (Messer SA *et al.* 2004).

La CME a été déterminée pour l'anidulafungine, la CMI 100 pour l'amphotéricine B, l'itraconazole et le voriconazole, et la CMI 50 pour la flucytosine, le fluconazole et le kétoconazole. La CME ou la CMI ont été déterminées à la fois après 24 et 48h d'incubation.

L'activité de l'anidulafungine n'a été comparée aux antifongiques existants que pour les 30 isolats d'*Aspergillus fumigatus*. Le tableau V présente les résultats obtenus après 48h d'incubation.

Tableau V : Activité *in vitro* de 7 antifongiques à l'égard de 30 isolats d'*A. fumigatus*

Antifongique	Valeurs extrêmes	CME <sub>50</sub> ou CMI <sub>50</sub>	CME <sub>90</sub> ou CMI <sub>90</sub>
Anidulafungine (CME)	≤0,008 – 8	0,016	0,03
Amphotéricine B (CMI 100)	0,5 – 2	1	2
Flucytosine (CMI 50)	4 – >64	>64	>64
Fluconazole (CMI 50)	128 – >256	256	>256
Itraconazole (CMI 100)	0,25 – 2	0,5	2
Kétoconazole (CMI 50)	1 – 8	4	8
Voriconazole (CMI 100)	0,12 – 1	0,5	0,5

L'anidulafungine est donc le plus puissant des antifongiques testés sur ces 30 isolats d'*A. fumigatus*, avec une CME<sub>90</sub> de 0,03 µg/ml.

Par ailleurs, l'anidulafungine a montré une puissante activité sur les autres espèces d'*Aspergillus* sp. évaluées au cours de la même étude. Le tableau VI rapporte les résultats.

Tableau VI : Distribution des souches d'*Aspergillus* sp. en fonction de leur sensibilité à l'anidulafungine

Espèce fongique (n)	CME		
	≤0,008	0,016	0,03
<i>A. flavus</i> (7)	2	4	1
<i>A. niger</i> (6)	4	1	1
<i>A. terreus</i> (4)	2	1	1
<i>A. nidulans</i> (2)	-	1	1
<i>A. versicolor</i> (2)	1	1	-

Pour l'ensemble des 21 souches d'*Aspergillus non-fumigatus* testées, la CME était ≤ 0,03 µg/ml, l'anidulafungine présente donc une puissante activité *in vitro* à l'égard des espèces en question.

Au cours d'une autre étude, l'activité de l'anidulafungine a aussi été évaluée sur 68 isolats d'*Aspergillus* sp. en utilisant la méthode de microdilution M38-P du NCCLS (Serrano MC *et al.* 2003). Les 68 *Aspergillus* sp. se décomposaient ainsi : 28 *A. fumigatus*, 19 *A. flavus*, 9 *A. niger*, 8 *A. glaucus*, 2 *A. terreus* et 2 *A. flavipes*.

L'activité de l'anidulafungine a de plus été comparée à d'autres antifongiques. Si pour la caspofungine c'est la CME qui a été déterminée, étonnamment c'est la CMI 100 qui a été choisie pour évaluer l'activité de l'anidulafungine. Pour l'amphotéricine B c'est la CMI 100 qui a été déterminée, pour l'itraconazole et le voriconazole c'est la CMI 50.

Après incubation à 35°C pendant 48h, la CMI de l'anidulafungine était ≤ 0,03 µg/ml pour l'ensemble des 68 *Aspergillus* sp. Incontestablement c'est l'anidulafungine qui a présenté l'activité la plus puissante à l'égard d'*Aspergillus* sp., puisque les CMI<sub>90</sub> de l'itraconazole, du voriconazole et de l'amphotéricine B étaient respectivement de 0.12, 0.12 et 1 µg/ml. La CME<sub>90</sub> de la caspofungine était de 0.25 µg/ml.

Au cours d'une autre étude utilisant un protocole différent (méthode NCCLS M27-A ; concentration de l'inoculum comprise entre  $0,4 \cdot 10^4$  et  $5 \cdot 10^4$  UFC/ml ; détermination de la CMI correspondant à 75% d'inhibition de la croissance fongique, à la fois après 48 et 72h d'incubation à 35°C), des résultats du même ordre ont pourtant été obtenus sur 24 *Aspergillus* sp. : 12 *A. fumigatus*, 10 *A. flavus*, 1 *A. niger* et 1 *A. nidulans* (Pfaller MA *et al.* 1998).

Là encore l'anidulafungine s'est montrée plus active que l'amphotéricine B, l'itraconazole, la flucytosine et la caspofungine, avec une CMI<sub>90</sub> de 0,06 µg/ml pour *A. fumigatus*, de 0,03 µg/ml pour *A. flavus*, et une CMI de 0,06 µg/ml pour les 2 autres *Aspergillus* sp.

Concernant l'anidulafungine, précisons que les CMI étaient les mêmes pour la majorité des isolats que ce soit après 48 ou 72h d'incubation.

Une autre étude a été menée avec une méthode de microdilution propre aux auteurs, pour évaluer l'activité de l'anidulafungine sur 60 *Aspergillus* sp. et la comparer à celle de l'amphotéricine B et de l'itraconazole (Oakley KL *et al.* 1998).

Dans un premier temps, Oakley KL *et al.* ont réalisé leurs propres tests afin de mettre en évidence l'inoculum et le milieu les plus adéquats pour mener à bien leur étude. Suite à ces tests, c'est l'inoculum fongique de  $2 \cdot 10^3$  conidies/ml qui a été choisi pour l'anidulafungine, car c'est celui-ci qui permettait de caractériser au mieux la CME. Un inoculum de  $10^6$  conidies/ml a été choisi pour les 2 autres antifongiques. L'inoculum de  $2 \cdot 10^3$  conidies/ml induisant une faible croissance fongique en milieu RPMI 1640, 2 autres milieux ont été choisis pour évaluer l'anidulafungine (ANI) : un milieu dit « antibiotic medium 3 » ou AM3, et un milieu dit « casitone » ou CAS, ces 2 milieux permettant une détermination optimale de la CME, d'après les auteurs. L'itraconazole (ITR) et l'amphotéricine B (AMB) ont quant à eux été évalués dans un milieu RPMI 1640. La détermination de la CME pour l'anidulafungine, ou de la CMI 100 pour l'amphotéricine B et l'itraconazole, a eu lieu après 48h d'incubation à 37°C. Le tableau VII rapporte les résultats obtenus.

Tableau VII : Activité *in vitro* de l'anidulafungine, de l'amphotéricine B et de l'itraconazole à l'égard de 60 *Aspergillus* sp.

Espèce fongique (n)	ANI dans AM3		ANI dans CAS		AMB		ITR	
	Valeurs extrêmes	CME <sub>90</sub>	Valeurs extrêmes	CME <sub>90</sub>	Valeurs extrêmes	CMI <sub>90</sub>	Valeurs extrêmes	CMI <sub>90</sub>
<i>A. fumigatus</i> (35)	0,0018 – 0,015	0,0075	0,0018 – 0,015	0,0075	0,5 – 2	2	0,25 – >16	2
<i>A. flavus</i> (8)	0,015 – >0,5	1	0,075 – >0,5	1	2 – 16	4	0,5 – 8	4
<i>A. terreus</i> (8)	0,0018 – 0,003	0,003	0,003 – 0,0075	0,0075	4 – 8	8	0,125 – 0,25	0,25
<i>A. niger</i> (8)	0,0018 – 0,003	0,003	0,0075 – 0,015	0,0075	0,25 – 1	1	0,5 – >16	8
<i>A. nidulans</i> (1)	0,003	-	0,0075	-	2	-	0,125	-
Total (60)	0,0018 – >0,5	0,015	0,0018 – >0,5	0,015	0,25 – 16	4	0,125 – >16	8

Pour l'anidulafungine évaluée dans le milieu AM3, la CME moyenne était de 0,039 µg/ml. Elle était de 0,008 µg/ml pour l'anidulafungine dans le milieu CAS.

C'est à l'égard d'*A. flavus* que l'anidulafungine a été la moins active, avec des CME allant de 0,015 à >0,5 µg/ml.

A l'inverse, l'activité de l'anidulafungine à l'égard d'*A. niger* semble beaucoup plus puissante que pour les autres espèces, car aux valeurs annoncées dans le tableau VII, l'état d'inhibition complète (absence de microcolonies subsphériques ou CMI 100) a été obtenu pour 5 des 8 isolats dans AM3, et pour 2 des 8 isolats dans CAS.

D'après cette étude, l'anidulafungine possède donc une puissante activité à l'égard d'*Aspergillus* sp., bien supérieure à celle de l'amphotéricine B et de l'itraconazole. Néanmoins, la grande différence d'activité observée est à considérer avec précaution, car les auteurs ont eu recours à un inoculum quantitativement plus élevé pour l'amphotéricine B et l'itraconazole.

Deux autres études là encore menées avec d'autres méthodes d'évaluation ont conduit aux mêmes conclusions, puisque l'anidulafungine a présenté une puissante activité *in vitro* à l'égard de respectivement 20 et 26 isolats d'*Aspergillus* sp. (Zhanell GG *et al.* 1997 ; Espinel-Ingroff A 1998).

Quelle que soit la méthode utilisée, quel que soit le paramètre utilisé pour évaluer son efficacité (CME ou CMI), l'anidulafungine possède donc une puissante activité *in vitro* à l'égard d'*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. flavipes* et *A. versicolor*. En outre, l'anidulafungine se révèle plus active que l'ensemble des antifongiques déjà commercialisés.

#### 4.2.2. Sur *Fusarium* sp.

L'activité de l'anidulafungine a été évaluée sur 6 isolats de *Fusarium oxysporum* et 6 isolats de *F. solani* (Espinel-Ingroff A 1998). La détermination de la CMI 50 a été réalisée dans les conditions suivantes : milieu RPMI 1640, inoculum fongique compris entre  $0,9 \cdot 10^4$  et  $4,7 \cdot 10^4$  UFC/ml, incubation à 35°C pendant 24 à 72h. Pour l'ensemble des isolats testés, la CMI 50 était  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ .

Une autre équipe a étudié l'activité de l'anidulafungine sur 13 isolats de *Fusarium* sp., soit 5 *F. oxysporum*, 5 *F. solani* et 3 *Fusarium* sp. selon la méthode M27-A du NCCLS qui, précisons-le, n'est plus la référence actuelle (Pfaller MA *et al.* 1998). Contrairement à la précédente étude, l'inoculum utilisé était compris entre  $0,4 \cdot 10^4$  et  $5 \cdot 10^4$  UFC/ml, le temps d'incubation était de 72h, et la CMI déterminée était la CMI 75, c'est-à-dire la concentration minimale induisant 75% d'inhibition par rapport au témoin. Pour les 13 isolats testés, la CMI était  $> 2 \mu\text{g/ml}$ , cette valeur de  $2 \mu\text{g/ml}$  étant la concentration maximale évaluée pour l'anidulafungine au cours de cette étude. Les résultats de ces 2 études sont donc concordants.

En résumé, l'activité de l'anidulafungine à l'égard de *Fusarium* sp. est nulle.

#### 4.2.3. Sur d'autres champignons filamenteux

L'activité de l'anidulafungine a été évaluée sur 74 isolats de champignons filamenteux autres qu'*Aspergillus* sp., collectés aux Etats-Unis (Odabasi Z *et al.* 2004). A titre comparatif, l'activité de l'amphotéricine B et du voriconazole sur ces 74 isolats a également été évaluée.

C'est la méthode M38-A préconisée par le NCCLS qui a été utilisée, dans les conditions suivantes : milieu AM3 pour l'amphotéricine B, milieu RPMI 1640 pour les autres antifongiques, température d'incubation 35°C. Pour l'anidulafungine c'est la CMI 50 qui a été déterminée, pour l'amphotéricine B et le voriconazole c'est la CMI 100.

S'agissant des Zygomycètes ayant une croissance rapide, comme recommandé par le protocole M38-A, la CMI a été déterminée à la fois après 24 et 48h d'incubation. Pour les autres espèces fongiques, elle l'a été à la fois après 48 et 72h d'incubation, sauf pour *Madurella mycetomatis* ayant une croissance très lente (120h). Le tableau VIII rapporte les résultats obtenus. Précisons que pour les espèces concernées, la majorité des CMI étant similaires après 48 et 72h d'incubation, seuls les résultats obtenus après 48h d'incubation ont été retenus.

L'anidulafungine exerce donc une activité puissante à l'égard de *Phialophora verrucosa* (CMI comprises entre 0,03 et 0,125 µg/ml), supérieure à l'amphotéricine B et au voriconazole. Elle exerce aussi une activité importante sur *Exophiala jeanselmei* (CMI comprises entre 0,125 et 2 µg/ml), là encore supérieure aux 2 autres antifongiques évalués.

L'activité de l'anidulafungine est modérée ou inconstante à l'égard de *Bipolaris spicifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces* sp., *Penicillium marneffeii*, *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii* et *Wangiella dermatitidis*.

L'anidulafungine présente une activité *in vitro* faible à nulle sur *Acremonium* sp., *Alternaria alternata*, *Scedosporium apiospermum*, *S. prolificans* et *Scopulariopsis brevicaulis*, tout comme sur les Zygomycètes que sont *Absidia corymbifera*, *Basidiobolus ranarum*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor* sp., *Rhizomucor pusillus* et *Rhizopus* sp. Ceci peut s'expliquer par la faible présence de  $\beta(1,3)$ -D-glucanes au sein de la paroi fongique.

Au cours d'une étude similaire, la caspofungine a démontré un spectre d'activité comparable. Elle s'est montrée active à l'égard d'*Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Paecilomyces variotii* et *Scedosporium apiospermum*, mais inactive à l'égard de *Rhizopus arrhizus*, *Paecilomyces lilacinus* et *Scedosporium prolificans* (Del Poeta M *et al.* 1997).

Au cours d'une autre étude déjà évoquée au chapitre 4.2.1., bien qu'une méthode différente ait été utilisée, les résultats obtenus concordent avec ceux des précédentes études.



Tableau VIII : Activité *in vitro* de l'anidulafungine, de l'amphotéricine B et du voriconazole sur 74 isolats de champignons filamenteux

Espèce fongique (n)	Temps d'incubation (h)	Anidulafungine		Amphotéricine B		Voriconazole	
		Valeurs extrêmes	CMI <sub>50</sub>	Valeurs extrêmes	CMI <sub>50</sub>	Valeurs extrêmes	CMI <sub>50</sub>
<i>Absidia corymbifera</i> (2)	24	2 – 8	NA	2 – 4	NA	>16	NA
	48	8 – 16	NA	4 – 8	NA	>16	NA
<i>Acremonium</i> sp. (3)	48	1 – >16	>16	2 – >16	>16	0,25 – 1	1
<i>Alternaria alternata</i> (2)	48	16	NA	8	NA	>16	NA
<i>Basidiobolus ranarum</i> (1)	24	16	NA	>16	NA	0,5	NA
	48	>16	NA	>16	NA	0,5	NA
<i>Bipolaris spicifera</i> (4)	48	0,5 – 4	2,5	1 – 2	1,5	2 – 16	2
<i>Cunninghamella bertholletiae</i> (5)	24	0,25 – >16	>16	1 – 4	2	>16	>16
	48	0,25 – >16	>16	4 – 16	4	>16	>16
<i>Exophiala jeanselmei</i> (5)	48	<b>0,125 – 2</b>	0,125	2 – 8	2	0,5 – 2	0,5
<i>Fonsecaea pedrosoi</i> (4)	48	0,5 – 2	1,5	1 – 4	1,5	0,06 – 0,25	0,25
<i>Madurella mycetomatis</i> (3)	120	<b>1</b>	1	ND	ND	4 – 8	4
<i>Mucor</i> sp. (3)	24	0,25 – 16	8	1	1	>16	>16
	48	>16	>16	2	2	>16	>16
<i>Paecilomyces</i> sp. (5)	48	0,03 – >16	8	8 – >16	>16	0,25 – 16	1
<i>Penicillium marneffei</i> (3)	48	0,5 – 2	2	0,5 – 8	8	0,03 – 0,06	0,03
<i>Phialophora verrucosa</i> (5)	48	<b>0,03 – 0,125</b>	0,06	2 – 4	2	0,125 – 1	0,5
<i>Pseudallescheria boydii</i> (5)	48	2 – 4	4	>16	>16	0,25 – 1	0,5
<i>Rhizomucor pusillus</i> (2)	24	4 – 8	NA	1 – 2	NA	>16	NA
	48	8	NA	4	NA	>16	NA
<i>Rhizopus</i> sp. (2)	24	>16	NA	1 – 2	NA	8 – >16	NA
	48	>16	NA	1 – 2	NA	16 – >16	NA
<i>Scedosporium apiospermum</i> (5)	48	2 – >16	4	4 – >16	>16	0,5 – >16	0,5
<i>Scedosporium prolificans</i> (5)	48	8 – 16	8	>16	>16	>16	>16
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (1)	48	<b>8</b>	NA	>16	NA	>16	NA
<i>Sporothrix schenckii</i> (3)	48	2	2	0,5 – 2	0,5	16 – >16	>16
<i>Wangiella dermatitidis</i> (5)	48	0,5 – 2	2	2 – >16	4	0,5 – 2	0,5

NA : Non applicable (n < 3)

ND : Non déterminé

L'anidulafungine a montré une activité modérée à l'égard de *Pseudallescheria boydii* (CMI = 1 µg/ml pour les 5 isolats) et de *Paecilomyces* sp. (CMI = 2 µg/ml pour 1 isolat). Elle a montré une bonne activité à l'égard de l'isolat d'*Acremonium* sp. testé (CMI = 0,5 µg/ml) (Pfaller MA *et al.* 1998).

Au cours d'une autre étude elle aussi déjà évoquée au chapitre 4.2.1., l'activité de l'anidulafungine a été évaluée à l'aide de la méthode M38-A (Messer SA *et al.* 2004). L'anidulafungine a exercé une puissante activité sur 6 *Penicillium* sp. (CME comprises entre ≤0,008 et 0,12 µg/ml ; CME<sub>50</sub> de 0,03 µg/ml) et une activité importante sur 2 *Curvularia* sp. (CME de 0,12 et 0,5 µg/ml). Par contre, l'anidulafungine s'est montrée inactive sur *Rhizopus* sp. (CME ≥ 8 µg/ml).

Dans son étude, Espinel-Ingroff A. a évalué l'activité de l'anidulafungine sur certains filamenteux en déterminant la CMI 50 et la CMF des isolats testés, cette dernière étant la concentration pour laquelle la croissance fongique est totalement inhibée par rapport au tube témoin, ou pour laquelle il se forme moins de 3 colonies fongiques (Espinel-Ingroff A 1998). La CMI 50 a été déterminée après 24 à 72h d'incubation pour la majorité des isolats, ou après 5 jours d'incubation pour *Cladophialophora bantiana* et *Phialophora verrucosa*. Les résultats sont rapportés dans le tableau IX.

Tableau IX : Activité de l'anidulafungine sur différentes espèces de champignons filamenteux

Espèce fongique (n)	Valeurs de CMI 50 (µg/ml)	CMI moyenne (µg/ml)	Valeurs de CMF (µg/ml)
<i>Acremonium strictum</i> (1)	>16	ND	ND
<i>Bipolaris</i> sp.* (6)	1,0 – 4	2,7	NR
<i>Cladophialophora bantiana</i> (5)	1,0 – 4	2	8 – >16
<i>Phialophora</i> sp.** (5)	1,0 – >16	9	>16
<i>Pseudallescheria boydii</i> (6)	2 – 4	2,5	>16
<i>Scedosporium prolificans</i> (2)	4	ND	NR
<i>Rhizopus arrhizus</i> (5)	>16	>16	NR

\* *Bipolaris hawaiiensis* et *Bipolaris spicifera*

\*\* *Phialophora parasitica*, *Phialophora repens* et *Phialophora verrucosa*

ND : Non déterminé

NR : Non réalisé

L'activité de l'anidulafungine à l'égard de *Bipolaris* sp. et de *Pseudallescheria boydii* est donc modérée, conformément aux résultats d'Odabasi Z *et al.* Il en est de même pour *Cladophialophora bantiana*.

De même, l'activité de l'anidulafungine est faible à l'égard de *Scedosporium prolificans*, nulle à l'égard d'*Acremonium strictum* et du Zygomycète *Rhizopus arrhizus*.

Pour *Phialophora* sp., les valeurs de CMI 50 sont étendues. Ce résultat est en contradiction avec celui d'Odabasi Z *et al.* obtenu sur 5 isolats de *Phialophora verrucosa*.

L'activité de la caspofungine et du posaconazole a également été évaluée. Si la caspofungine a présenté une activité sensiblement équivalente à celle de l'anidulafungine, le posaconazole s'est montré beaucoup plus actif à l'égard de la majorité des filamenteux testés.

En résumé, l'anidulafungine présente une puissante activité *in vitro* sur *Penicillium* sp. mais avec une activité un peu moins importante à l'égard de *Penicillium marneffeii* qu'à l'égard des autres espèces du genre. L'anidulafungine possède une activité importante à l'égard de *Curvularia* sp. et d'*Exophiala jeanseilmei*. L'anidulafungine exerce une activité modérée ou inconstante sur *Acremonium* sp., *Bipolaris spicifera*, *Bipolaris hawaiiensis*, *Cladophialophora bantiana*, *Fonseca pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces* sp., *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii* et *Wangiella dermatitidis*. L'anidulafungine présente une activité *in vitro* faible à nulle sur *Alternaria alternata*, *Scedosporium apiospermum*, *S. prolificans* et *Scopulariopsis brevicaulis*, ainsi que sur les Zygomycètes que sont *Absidia corymbifera*, *Basidiobolus ranarum*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor* sp., *Rhizomucor pusillus* et *Rhizopus* sp. L'activité de l'anidulafungine à l'égard de *Phialophora* sp. est incertaine.

### 4.3. Sur les champignons dimorphiques

A. Espinel-Ingroff a également étudié l'activité de l'anidulafungine sur les champignons dimorphiques (Espinel-Ingroff A 1998). Les résultats sont présentés dans le tableau X.

Tableau X : Activité de l'anidulafungine sur différentes espèces de champignons dimorphiques

Espèce fongique (n)	Valeurs de CMI 50 (µg/ml)	CMI moyenne (µg/ml)
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (5)	2 – 8	4
<i>Histoplasma capsulatum</i> (5)	2 – 4	3,6
<i>Sporothrix schenckii</i> (5)	0,25 – >16	3,9

L'activité de l'anidulafungine sur les espèces dimorphiques est donc très faible.

Une autre étude a été menée sur 29 isolats de *Blastomyces dermatitidis* au stade levure, selon la méthode M27-T du NCCLS (Zhanel GG *et al.* 1997). La CMI a été déterminée après 96 à 120h d'incubation à 30°C, pour l'anidulafungine il s'agissait de la CMI 100. Le tableau XI présente les résultats obtenus.

Tableau XI : Valeurs de CMI et CMI<sub>90</sub> (µg/ml) de 5 antifongiques à l'égard de 29 isolats de *Blastomyces dermatitidis* au stade levure

	Anidulafungine	Amphotéricine B	Flucytosine	Fluconazole	Kétoconazole
Valeurs extrêmes	4 – 64	≤0,0313 – 0,25	64	2 – 32	≤0,0039 – 0,25
CMI <sub>90</sub>	16	0,25	>64	16	0,125

L'anidulafungine est donc inactive à l'égard de la forme levure de *B. dermatitidis*, à la différence de l'amphotéricine B et du kétoconazole.

Si l'anidulafungine présente une bonne activité *in vitro* à l'égard des formes mycéliennes des champignons dimorphiques (Kim R *et al.* 2007), au vu des résultats ci-dessus son activité à l'égard des formes levures est faible à nulle. Or malheureusement, ce sont généralement ces formes levures que l'on retrouve chez le patient.

L'inactivité de l'anidulafungine à l'égard de la forme levure de *B. dermatitidis*, et plus largement des échinocandines à l'égard des formes levures des champignons dimorphiques, s'explique par le faible taux de β-D-glucanes au sein de la paroi fongique de ces organismes (Kim R *et al.* 2007).

L'anidulafungine est active à l'égard des formes mycéliennes des champignons dimorphiques, inactive à l'égard de leurs stades levures.

#### 4.4. Sur *Pneumocystis jirovecii*

Pour évaluer l'activité d'une molécule sur *Pneumocystis jirovecii*, il est nécessaire d'évaluer son activité sur les 2 formes de cet organisme : la forme kystique et la forme trophozoïte. Les premières études réalisées suggéraient que les échinocandines n'agissaient que sur la forme kystique de *P. jirovecii* (Schmatz DM *et al.* 1992).

L'activité d'un analogue phosphaté de l'anidulafungine, le LY 307853, a été évaluée *in vitro* sur la forme trophozoïte de *P. jirovecii*. Précisons que chez la souris comme chez le rat, le LY 307853 subit une transformation rapide en anidulafungine après administration IV, et qu'une heure après administration, seule l'anidulafungine est détectée au niveau sanguin (Bartlett MS *et al.* 1996).

Au cours de cette étude, l'efficacité du LY 307853 a d'abord été étudiée sur des cultures de fibroblastes pulmonaires embryonnaires d'origine humaine sur lesquelles ont été répandues  $7.10^5$  trophozoïtes par ml, puis 0,1 µg/ml de LY 307853. Une semaine plus tard, il a été constaté une inhibition de la croissance fongique > 50% par rapport à la culture témoin. Puis, en ayant recours à la coloration de Giemsa, le nombre d'organismes de chaque culture a été quantifié. Pour la culture traitée par le LY 307853 à 0,1 µg/ml,  $4,3 \pm 0,75$  organismes ont été recensés pour 1000 unités de surface, contre  $9,1 \pm 0,81$  concernant la culture témoin. Comme la forme trophozoïte prédomine sur ce type de culture à court terme, il en a été déduit que le LY 307853 et donc l'anidulafungine étaient actifs sur la forme trophozoïte de *P. jirovecii*.

Le même type d'expérimentation a été réitéré pour déterminer d'éventuelles modifications morphologiques de la forme trophozoïte de *P. jirovecii* en présence de LY 307853. Au bout de 4 jours, par microscopie électronique à transmission (MET), les auteurs ont observé à l'intérieur du cytoplasme des éléments tubulaires qui en temps normal s'étendent au-delà de la membrane plasmique. Comme ceci n'a pas été observé pour la culture témoin, il en a été déduit que le LY 307853 provoquait une modification structurale de la cellule en empêchant l'externalisation d'éléments tubulaires. Ce type d'altérations morphologiques a été confirmé *in vivo* pour l'anidulafungine.

L'anidulafungine exerce donc une activité importante à l'égard de la forme trophozoïte de *Pneumocystis jirovecii*. Son activité à l'égard de la forme kystique reste à déterminer.

#### 4.5. Synthèse sur l'activité *in vitro* de l'anidulafungine

L'anidulafungine possède donc une puissante activité *in vitro* à l'égard de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa*, *C. kefyr*, y compris à l'égard des souches ayant une sensibilité réduite ou nulle au fluconazole voire à la caspofungine. Il en est de même à l'égard d'*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. flavipes*, *A. versicolor*. Ou encore à l'égard de *Penicillium* sp. mais avec une activité moindre sur *P.marneffeii*.

L'anidulafungine présente une activité importante à l'égard de *Curvularia* sp. et d'*Exophiala jeanselmei*, mais également sur la forme trophozoïte de *Pneumocystis jirovecii*.

L'anidulafungine possède une activité modérée ou inconstante à l'égard de *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *Acremonium* sp., *Bipolaris spicifera*, *Bipolaris hawaiiensis*, *Cladophialophora bantiana*, *Fonsecea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces* sp., *Pseudallescheria boydii*, *Wangiella dermatitidis*. Il en est de même à l'égard des formes filamenteuses des champignons dimorphiques comme *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*.

L'anidulafungine est faiblement active ou inactive à l'égard de *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigeli*, *Fusarium* sp. dont *Fusarium oxysporum* et *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Alternaria alternata*, ainsi qu'à l'égard des Zygomycètes que sont *Absidia corymbifera*, *Basidiobolus ranarum*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor* sp., *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus* sp. Elle est encore inactive à l'égard des formes levures des champignons dimorphiques tels *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*.

Pour un certain nombre d'espèces fongiques, la résistance à l'anidulafungine s'explique par un déficit en  $\beta(1,3)$ -D-glucanes au niveau de la paroi. La moindre sensibilité observée pour certaines espèces ou souches semble imputable à l'expression d'une sous-unité Fks1p modifiée au sein de la  $\beta(1-3)$ -D-glucane synthase. La surexpression d'une protéine de transport Sbe2p au niveau de la paroi cellulaire est également suggérée, tout comme l'existence d'une pompe rejetant certains médicaments en dehors de la cellule fongique (Kim R *et al.* 2007).

## **5. Activité antifongique *in vivo* : études chez l'animal**

### **5.1. Modèles expérimentaux de candidoses**

#### 5.1.1. Modèle de candidose oro-pharyngée et œsophagienne

Après immunodépression, des lapins ont reçu une souche de *C. albicans* résistante au fluconazole (CMI > 64  $\mu\text{g/ml}$ ). Huit jours plus tard et ce pour une durée de 7 jours, les lapins ont été traités soit par l'anidulafungine à raison de 1, 2.5, ou 5 mg/kg/jour (ANI1, ANI2.5 et ANI5), soit par l'amphotéricine B à raison de 0,3 mg/kg/jour (AMB), dosage utilisé dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et œsophagienne (COPO). A la fin de l'expérimentation, certains fragments (langue, oropharynx, œsophage, estomac et duodénum) ont été mis en culture afin d'en évaluer la charge fongique en UFC/g de tissu. (Petraitis V *et al.* 2001).

Concernant la langue et l'oropharynx, pour l'anidulafungine il a été constaté une réduction significative de la charge fongique, dose-dépendante. La charge fongique du groupe ANI5 a été réduite d'un facteur  $> 10^4$  par rapport au groupe témoin. L'amphotéricine B a également induit une réduction de la charge fongique au sein de ces organes, mais bien moindre que celle observée pour les groupes ANI2.5 et ANI5.

Concernant l'œsophage, il a été constaté une éradication complète (groupe ANI5) ou une réduction significative de la charge fongique (groupe ANI2.5). Pour les groupes ANI1 et AMB il n'a pas été constaté de réduction significative par rapport au groupe témoin.

Enfin, concernant l'estomac et le duodénum, une éradication du champignon a été mise en évidence pour les groupes ANI2.5 et ANI5, et une réduction significative pour le groupe ANI1. A l'inverse, il n'y a pas eu de réduction significative pour le groupe AMB.

Ces résultats concordent avec les dosages d'antifongiques réalisés au niveau de l'œsophage et de la salive, à l'état d'équilibre : concernant l'anidulafungine, 30 fois la CMI pour l'œsophage et  $\geq$  à la CMI pour la salive ; concernant l'amphotéricine B, les concentrations relevées étaient  $<$  à la CMI pour l'œsophage et jugées indétectables pour la salive.

L'anidulafungine représente donc une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne. L'anidulafungine exerce une activité fongicide dose-dépendante à l'égard de *C. albicans*. Administrée à une dose  $\geq 2,5$  mg/kg/jour chez le lapin, son efficacité est supérieure à celle de l'amphotéricine B utilisée à dose modérée (0,3 mg/kg/jour).

### 5.1.2. Modèles de candidose disséminée

Dans une première étude, des lapins neutropéniques ont reçu par voie IV du *Candida albicans* (Petraitien R *et al.* 1999). Puis, 24h après l'infestation, les groupes de lapins ont été traités pendant 10 jours par 0.1, 0.25, 0.5 ou 1 mg/kg/jour d'anidulafungine (ANI0.1, ANI0.25, ANI0.5 et ANI1), 1 mg/kg/jour d'amphotéricine B (AMB1) ou 10 mg/kg/jour de fluconazole (FLU10), afin d'évaluer le degré de réduction de la charge fongique au sein des 6 organes ou tissus suivants : le foie, la rate, les reins, les poumons, la veine cave et le cerveau.

Pour les groupes ANI0.5, ANI1, AMB1 et FLU10, une éradication complète du champignon au sein de tous les organes et tissus précités a été mise en évidence. Pour le groupe ANI0.25, une diminution significative de la charge fongique a été obtenue par rapport au groupe témoin, et ce dans tous les organes et tissus sauf le cerveau. Une éradication du champignon a même été constatée au niveau de la rate. Pour expliquer ceci les auteurs mettent en avant deux hypothèses : soit une accumulation de l'anidulafungine au niveau splénique, soit une efficacité plus importante des macrophages spléniques par rapport aux autres populations de macrophages à l'égard de *C. albicans*.

Pour le groupe ANI0.1, excepté au niveau de la rate il n'y a pas eu de diminution significative de la charge fongique au sein des organes et tissus étudiés.



Une seconde étude a eu pour but de comparer l'efficacité de l'anidulafungine à celle de l'amphotéricine B et du fluconazole dans le traitement de la candidose disséminée à *Candida glabrata* chez la souris neutropénique, en utilisant la diminution de la charge fongique rénale comme critère d'efficacité (Gumbo T *et al.* 2006).

Trois souches de *C. glabrata* ont été utilisées, dont une résistante à l'amphotéricine B (souche 3 : CMI de 2 µg/ml) et deux résistantes au fluconazole (souches 2 et 3 : CMI respectives de 32 et 128 µg/ml). Une dose unique d'antifongique a été administrée par voie péritonéale 4h après l'inoculation du champignon. L'anidulafungine a été administrée à 12 dosages différents (0 à 20 mg/kg), le fluconazole l'a été à 10 dosages (0 à 50 mg/kg), l'amphotéricine B à 12 dosages (0 à 20 mg/kg).

Le tableau XII présente la réduction maximale de la charge fongique rénale ( $\log_{10}$  UFC/g) obtenue pour chaque antifongique 24h après l'administration.

Tableau XII : Réduction maximale de la charge fongique rénale en fonction de la souche de *Candida glabrata* et de l'antifongique ( $\log_{10}$  UFC/g)

Souche de <i>C. glabrata</i>	Anidulafungine	Amphotéricine B	Fluconazole
1	1,67	4,12	1,33
2	1,38	Non exécuté	0
3	1,87	0	0

Même si l'amphotéricine B a induit la réduction maximale de la charge fongique rénale, l'anidulafungine a présenté une activité importante, supérieure à celle du fluconazole y compris sur la souche fluconazole-sensible. Il faut également préciser que la dose d'amphotéricine B administrée pour obtenir le meilleur résultat, soit 15,5 mg/kg, induirait une toxicité si elle était transposée à l'homme. Tandis que, par ailleurs, les résultats obtenus avec l'anidulafungine l'ont été pour des doses comprises entre 4 et 4,5 mg/kg.

Une dernière étude similaire à la seconde a été menée pour comparer l'efficacité de l'anidulafungine à celle de la caspofungine sur le même type de modèle expérimental, en utilisant là aussi le même critère d'efficacité (Wiederhold NP *et al.* 2007b). La durée de traitement était cependant plus longue (7 jours), la dose d'antifongique utilisée variait entre

0,5 et 10 mg/kg/jour. Deux souches de *C. glabrata* ont été utilisées, l'une d'entre elles était résistante à la caspofungine (CMI 100 > 32 µg/ml).

Pour les souris inoculées par la souche sensible aux deux échinocandines, la caspofungine s'est montrée plus efficace que l'anidulafungine, induisant une réduction significative de la charge fongique rénale dès la dose de 0,5 mg/kg/jour contre 5 mg/kg/jour pour l'anidulafungine. Pour les souris inoculées par la souche résistante à la caspofungine, les deux échinocandines ont présenté un profil d'efficacité comparable, induisant une réduction significative de la charge fongique rénale à 5 et 10 mg/kg/jour. Précisons ainsi que la caspofungine possède la capacité de maintenir son activité *in vivo* sur une souche de *Candida glabrata* de moindre sensibilité *in vitro*.

Dans le traitement de la candidose disséminée à *C. albicans*, l'anidulafungine administrée à 0,5 ou 1 mg/kg/jour permet d'obtenir une éradication fongique tissulaire, au même titre que l'amphotéricine B administrée à 1 mg/kg/jour ou le fluconazole à 10 mg/kg/jour.

Dans le traitement de la candidose disséminée à *C. glabrata*, l'anidulafungine réduit significativement la charge fongique rénale lorsqu'elle est administrée à 5 ou 10 mg/kg/jour. Son efficacité semble comparable à celle de la caspofungine mais supérieure à celle du fluconazole.

## 5.2. Modèles expérimentaux d'aspergilloses

### 5.2.1. Modèle d'aspergillose pulmonaire invasive

Des lapins ont reçu un inoculum d'*Aspergillus fumigatus* par voie endotrachéale, puis ont été traités par 1, 5, 10 ou 20 mg/kg/jour d'anidulafungine (ANI1, ANI5, ANI10 et ANI20), ou 1 mg/kg/jour d'amphotéricine B (AMB1). Le traitement a été initié au lendemain de l'inoculation, et a duré au maximum 12 jours (Petraitis V *et al.* 1998).

Le tableau XIII présente les résultats obtenus en terme de survie post-inoculation pour les différents groupes.

Tableau XIII : Survie moyenne, médiane de survie et valeurs extrêmes pour chaque groupe de souris en fonction de l'antifongique administré

Survie (jours)	Groupe témoin (n = 16)	ANI1 (n = 8)	ANI5 (n = 8)	ANI10 (n = 16)	ANI20 (n = 16)	AMB1 (n = 8)
Moyenne de survie	7,12	9,62	8,50	9,75	7,06	8,38
Médiane de survie	6,5	10,0	8,5	10,5	6,0	8,0
Valeurs extrêmes	2 – 13	4 – 13	7 – 10	5 – 13	5 – 10	6 – 13

Une amélioration du taux de survie a été constatée pour les groupes ANI1, ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin, légèrement supérieure à celle enregistrée pour le groupe AMB1. L'absence d'amélioration du taux de survie pour le groupe ANI20 est probablement révélatrice d'une toxicité à cette dose.

Par ailleurs, une diminution des paramètres suivants a été constatée pour l'ensemble des groupes ANI versus témoin : score hémorragique pulmonaire moyen, poids pulmonaire moyen, et infiltration tissulaire fongique évaluée par scanner. Ces résultats ont été comparables à ceux du groupe AMB1.

D'autre part, l'examen microscopique des poumons a révélé une altération de la structure des hyphes fongiques au sein des groupes traités par l'anidulafungine, altération allant du raccourcissement des hyphes à leur vacuolisation en fonction de la dose. Néanmoins, ces dommages cellulaires n'ont pas semblé compromettre la viabilité des cellules fongiques et notamment leur capacité de multiplication. En effet, à la fin de l'expérimentation, les poumons des lapins ont été mis en culture afin d'évaluer quantitativement la charge fongique en UFC/g de tissu. Si pour le groupe AMB1, antifongique fongicide, une diminution très significative de la charge fongique a été constatée par rapport au groupe témoin, aucune différence significative n'a été relevée entre l'ensemble des groupes ANI et le groupe témoin. La même tendance a été enregistrée lors de l'évaluation de la charge fongique par lavage broncho-alvéolaire ; si pour le groupe AMB1 la stérilisation du prélèvement a été obtenue, aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe témoin et les 4 groupes ANI.

Dans un second volet de l'étude, l'activité potentielle de l'anidulafungine en prophylaxie de l'aspergillose pulmonaire a été évaluée. Le protocole a été le même, excepté une administration d'antifongique débutant 4 jours avant l'inoculation endotrachéale d'*Aspergillus fumigatus*, et se poursuivant jusqu'à 12 jours après l'inoculation.

Une amélioration de la survie et une diminution de l'atteinte tissulaire ont été constatées pour les 4 groupes ANI. Cependant, une augmentation de la charge pulmonaire fongique au sein des 4 groupes ANI a été constatée par rapport au groupe témoin.

Deux études très récentes ont été menées pour évaluer l'éventuel bénéfice de l'association du voriconazole (VOR) à l'anidulafungine (ANI) par rapport à une utilisation du voriconazole en monothérapie dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive (API) expérimentale (Van de Sande WW *et al.* 2009 ; Petraitis V *et al.* 2009).

Lors de la première étude menée chez le rat, les deux antifongiques ont été administrés à des doses permettant d'obtenir une ASC comparable à l'ASC recherchée chez l'homme, sur une période de 10 jours : pour le voriconazole, dose biquotidienne croissante en partant de 7,5 mg/kg pour aboutir à 17,5 mg/kg à partir du 4<sup>ème</sup> jour ; pour l'anidulafungine, dose de charge de 20 mg/kg puis dose quotidienne de 5 mg/kg (Van de Sande WW *et al.* 2009). Le taux de survie du groupe (VOR + ANI) (67%) n'a pas été significativement supérieur à celui du groupe VOR (50%), ni bien entendu à celui du groupe ANI (22%).

Lors de la seconde étude menée chez le lapin, l'anidulafungine a été administrée à 5 ou 10 mg/kg/jour (ANI5 et ANI10), le voriconazole l'a été à 10 mg/kg toutes les 8h (VOR) (Petraitis V *et al.* 2009). Les taux de survie des différents groupes ont été respectivement de 60% (ANI5 + VOR), 50% (VOR), 27% (ANI10 + VOR), 22% (ANI5) et 18% (ANI10). Le taux de survie du groupe (ANI5 + VOR) n'a pas été significativement supérieur à celui du groupe VOR. Le faible taux de survie du groupe (ANI10 + VOR) serait imputable à un antagonisme entre les deux antifongiques lorsque l'anidulafungine est administrée à dose élevée, en l'occurrence 10 mg/kg/jour.

Ces deux études en arrivent à la même conclusion : l'association de l'anidulafungine au voriconazole, molécule de référence dans le traitement de l'API, n'améliore pas significativement l'efficacité thérapeutique, et notamment le taux de survie.

Dans l'aspergillose pulmonaire invasive expérimentale, l'anidulafungine administrée à 1, 5 ou 10 mg/kg/jour améliore la survie, diminue l'atteinte tissulaire, sans pour autant réduire la charge fongique tissulaire contrairement à l'amphotéricine B. En association au voriconazole, elle n'améliore pas significativement l'efficacité thérapeutique par rapport à une utilisation du voriconazole en monothérapie.

Par ailleurs, une utilisation de l'anidulafungine en prophylaxie de l'aspergillose pulmonaire invasive ne paraît pas envisageable.

### 5.2.2. Modèles d'aspergillose disséminée

Une première étude a été menée sur un modèle murin immunodéprimé d'aspergillose disséminée, dans le but d'évaluer l'efficacité de l'anidulafungine et de la comparer à celle de l'amphotéricine B (Verweij PE *et al.* 1998).

Deux souches d'*Aspergillus fumigatus* ont été utilisées, l'une sensible à l'amphotéricine B (souche AF 65), l'autre présentée comme résistante à l'amphotéricine B (AF 210), car issue d'un patient chez qui le traitement par l'amphotéricine B n'avait pas eu d'efficacité clinique. Deux groupes d'étude ont été constitués en fonction de la souche d'*A. fumigatus* inoculée, ces deux groupes étant eux-mêmes divisés en sous-groupes en fonction du traitement conduit : soit l'anidulafungine à raison de 1, 2.5, 10 ou 25 mg/kg/jour par voie intraveineuse, soit l'amphotéricine B par voie intrapéritonéale, à raison de 0.5, 2, 5 mg/kg/jour ou de 5 mg/kg en 4 doses aux 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, et 7<sup>ème</sup> jours suivant l'inoculation fongique. Le traitement a été initié 18h après l'inoculation et poursuivi 10 jours pour les groupes recevant une administration quotidienne. Pour chaque sous-groupe de souris, le taux de survie a été évalué, les résultats sont présentés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Médiane de survie (jours) pour chaque groupe de souris en fonction de la souche d'*A. fumigatus* inoculée et du traitement reçu

Souche d' <i>A. fumigatus</i>	Témoin intra-veineux	Témoin intra-péritonéal	Anidulafungine (intraveineuse)				Amphotéricine B (intrapéritonéale)			
			1 mg/kg/jour	2.5 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	25 mg/kg/jour	0.5 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	5 mg/kg en 4 doses	5 mg/kg/jour
AF 210	3	3	5,5	11	11	11	5	11	11	11
AF 65	3	3,5	5	11	11	11	4	4	3	3

Pour l'ensemble des groupes traités par l'anidulafungine il a été observé une amélioration du taux de survie par rapport au groupe témoin. Pour chacun des groupes traités par l'anidulafungine à 2.5, 10 ou 25 mg/kg/jour, et ce quelle que soit la souche, plus de la moitié des souris ont survécu à l'ensemble de l'expérimentation, c'est-à-dire 11 jours. Il en a été de même pour les groupes traités par l'amphotéricine B à 2 ou 5 mg/kg/jour, ou à 5 mg/kg en 4 doses, mais seulement pour les sous-groupes ayant reçu un inoculum d'*A. fumigatus* sensible à l'amphotéricine B.

Dans l'amélioration de la survie, l'anidulafungine s'est donc montrée tout aussi efficace à l'égard de la souche résistante à l'amphotéricine B qu'à l'égard de la souche amphotéricine B - sensible.

En outre, par la mise en culture de prélèvements pulmonaires et rénaux, l'évolution de l'infiltration tissulaire fongique a été évaluée. Pour la souche AF210, si l'anidulafungine et l'amphotéricine B ont démontré une efficacité équivalente dans la réduction de la charge fongique pulmonaire par rapport aux groupes témoins, l'amphotéricine B à 5 mg/kg/jour ou à 5 mg/kg en 4 doses s'est montrée supérieure à l'anidulafungine dans la réduction de la charge fongique rénale.

Une étude similaire mais plus approfondie a été conduite chez le lapin immunodéprimé (Roberts J *et al.* 2000). L'anidulafungine a non seulement été comparée à l'amphotéricine B mais aussi à ce nouvel azolé en développement qu'est le ravuconazole. En plus des critères utilisés lors des précédentes études, la détermination de l'efficacité des antifongiques a également reposé sur l'évolution du taux d'antigènes aspergillaires sériques. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas eu recours à 2 souches d'*Aspergillus* sp. différentes mais à 2 types d'inoculum aux conséquences physiopathologiques différentes : soit un inoculum de  $10^6$  conidies dit « létal », soit un inoculum de  $10^5$  conidies dit « sublétal ».

Les lapins ont été traités par 5 ou 10 mg/kg/jour d'anidulafungine (ANI5 et ANI10) ou 1 mg/kg/jour d'amphotéricine B (AMB1). Une expérimentation comparable a été menée pour évaluer l'efficacité du ravuconazole par voie orale à 30 mg/kg/jour (RAV30), versus témoin et AMB1. Chacun des groupes traités a été divisé en 2 sous-groupes en fonction de l'inoculum administré, « létal » ou « sublétal ». Le traitement antifongique a ensuite été initié au lendemain de l'inoculation fongique, et ce pour une durée de 6 jours.

Le taux de survie au 9<sup>ème</sup> jour post-inoculation a été déterminé, les résultats sont présentés dans le tableau XV.

Tableau XV : Pourcentage de survie (Nombre de lapins vivants / Nombre de lapins initiaux) pour chaque groupe de lapins en fonction du traitement administré

Type d'inoculum	Groupe témoin	Groupes d'étude			Groupe témoin	RAV30
		ANI5	ANI10	AMB1		
Létal 10 <sup>6</sup>	0% (0/4)	100% (7/7)	100% (8/8)	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (10/10)
Sublétal 10 <sup>5</sup>	25% (1/4)	100% (8/8)	100% (7/7)	100% (4/4)	50% (2/4)	100% (10/10)

Tous les lapins des groupes ANI5, ANI10, AMB1 et RAV30 ont survécu. L'amélioration du taux de survie est donc très significative par rapport au groupe témoin.

Des échantillons de foie, de poumon, de rein et de cerveau ont également été mis en culture, soit après l'autopsie pour les lapins décédés au cours de l'expérimentation, soit au 11<sup>ème</sup> jour post-inoculation pour les lapins euthanasiés à la fin de l'expérimentation. Les résultats sont présentés dans les tableaux XVI et XVII.

Tableau XVI : Positivité des cultures d'organes en fonction du traitement administré

Type d'inoculum	Groupe étudié (nombre de cultures réalisées)	Nombre de cultures positives / Nombre total de cultures			
		Foie	Poumons	Reins	Cerveau
Létal	Témoin (4)	4/4	4/4	4/4	4/4
	ANI5 (7)	7/7	5/7	4/7	3/7
	ANI10 (8)	8/8	7/8	6/8	5/8
	AMB1 (3)	0/3	1/3	0/3	1/3
Sublétal	Témoin (4)	4/4	3/4	2/4	3/4
	ANI5 (8)	5/8	6/8	5/8	2/8
	ANI10 (7)	1/7	5/7	4/7	1/7
	AMB1 (3)	0/3	1/3	1/3	0/3

Tableau XVII : Charge fongique moyenne pour chaque organe en fonction du traitement administré (en  $\log_{10}$ (UFC/g de tissu))

Type d'inoculum	Groupe étudié (nombre de cultures réalisées)	Charge fongique moyenne ( $\log_{10}$ (UFC/g de tissu))			
		Foie	Poumons	Reins	Cerveau
Létal	Témoin (4)	3,36	2,11	2,78	1,66
	ANI5 (7)	2,30	1,86	1,60	0,92
	ANI10 (8)	2,72	2,64	2,10	1,10
	AMB1 (3)	0	0,75	0,26	0
Sublétal	Témoin (4)	3,25	1,71	1,88	1,27
	ANI5 (8)	2,10	2,01	1,69	1,41
	ANI10 (7)	1,60	1,42	1,56	0,90
	AMB1 (3)	0,10	0,20	0	0,95

Pour les groupes ayant reçu un inoculum létal, le nombre de cultures positives a été équivalent entre les groupes ANI5, ANI10 et le groupe témoin. Cependant, pour les groupes ANI5 et ANI10, une réduction de la charge fongique a malgré tout été observée au niveau du foie, des reins et des poumons, bien que non significative. Concernant le cerveau, il n'y a pas eu de réduction significative de la charge fongique pour les groupes ANI5 et ANI10.

Pour les groupes ayant reçu un inoculum sublétal, le nombre de cultures positives a été significativement réduit pour les groupes ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin. Une réduction de la charge fongique a été constatée pour le foie. Par contre, il n'y a pas eu de réduction significative de la charge fongique pour le cerveau.

Face à ces résultats mitigés, il faut mettre en avant les résultats obtenus avec l'amphotéricine B. En effet, pour chacun des 2 groupes d'étude, le groupe ayant reçu un inoculum létal et celui ayant reçu un inoculum sublétal, 10 des 12 mises en cultures se sont avérées négatives. Pour le groupe ayant reçu un inoculum létal, l'amphotéricine B a induit une réduction de la charge fongique pour l'ensemble des organes analysés, cette réduction a été jugée significative pour le foie et le rein. Pour le groupe ayant reçu un inoculum sublétal, une éradication fongique a même été obtenue au niveau rénal. Ces résultats sont donc supérieurs à ceux obtenus avec l'anidulafungine.



Lors de l'expérimentation parallèle menée avec le ravuconazole, celui-ci a induit une stérilisation de l'ensemble des cultures d'organes chez 9 des 10 lapins des 2 sous-groupes, « létal » et « sublétal ». Au sein de tous les organes, la réduction de la charge fongique a été comparable à celle obtenue avec l'amphotéricine B.

En outre, à l'aide de la technique ELISA, l'évolution du taux d'antigènes (Ag) aspergillaires sériques au cours de l'expérimentation a été étudiée, les résultats sont présentés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Taux d'antigènes (Ag) aspergillaires plasmatiques pour les différents groupes de lapins

Type d'inoculum	Groupe étudié	Nombre de lapins avec un taux d'Ag aspergillaires > 50 ng/ml / Nombre de lapins évalués		Médiane du taux d'Ag aspergillaires en ng/ml (valeurs extrêmes)	
		Jour 5 <sup>a</sup>	Jour 9 <sup>b</sup>	Jour 5 <sup>a</sup>	Jour 9 <sup>b</sup>
Létal	Témoin	4/4	4/4	1325 (149 – 6560)	1325 (400 – 6560)
	ANI5	1/4	1/7	12 (0 – 55)	13 (0 – 65)
	ANI10	4/8	0/8	49 (14 – 105)	22,5 (0 – 50)
	AMB1	0/3	0/4	20 (0 – 33)	37,5 (0 – 44)
Sublétal	Témoin	4/4	4/4	350 (110 – 700)	385 (350 – 1300)
	ANI5	2/8	2/8	11,5 (0 – 150)	34 (0 – 63)
	ANI10	3/7	0/7	29 (0 – 80)	11 (0 – 40)
	AMB1	0/4	0/4	2 (0 – 12)	4,5 (0 – 11)

<sup>a</sup> Le jour 5 indique que la médiane du taux d'antigènes aspergillaires sériques a été calculée à partir des prélèvements effectués au 3<sup>ème</sup> jour de traitement

<sup>b</sup> Le jour 9 indique que la médiane du taux d'antigènes aspergillaires sériques a été calculée à partir des prélèvements effectués à la fin de l'expérimentation

Le taux d'antigènes aspergillaires circulants a donc été beaucoup plus faible pour les groupes ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin, ces résultats sont proches de ceux obtenus pour le groupe AMB1. Avec le ravuconazole, la médiane du taux d'Ag aspergillaires a été de 0 pour chacun des 2 sous-groupes, « létal » et « sublétal ».

Second versant de l'étude, l'activité potentielle de l'anidulafungine a été étudiée en prophylaxie de l'aspergillose invasive. Pour cela, l'administration de l'antifongique a été

débutée 48h avant l'inoculation et s'est poursuivie jusqu'au 6<sup>ème</sup> jour post-inoculation. Comparativement à l'étude curative, les mêmes tendances ont été observées, à savoir :

- Une nette amélioration du taux de survie pour les groupes ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin
- Une diminution non significative de la charge tissulaire fongique pour les groupes ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin, sans commune mesure avec celle observée pour le groupe AMB1
- Une diminution significative du taux d'Ag aspergillaires circulants au sein des groupes ANI5 et ANI10 par rapport au groupe témoin.

Les deux études rapportées (Verweij PE *et al.* 1998 ; Roberts J *et al.* 2000) ont abouti aux mêmes conclusions. Chez la souris comme chez le lapin, dans le traitement ou en prophylaxie de l'aspergillose disséminée, l'anidulafungine à 5 ou 10 mg/kg/jour induit une amélioration clinique mais elle ne conduit pas à l'éradication fongique tissulaire tel qu'il est possible de l'obtenir avec l'amphotéricine B à 1 mg/kg/jour ou le ravuconazole à 30 mg/kg/jour. Son utilisation future chez l'homme dans cette pathologie apparaît donc très incertaine, même si elle pourrait éventuellement présenter un intérêt dans le traitement des aspergilloses disséminées réfractaires à l'amphotéricine B ou à d'autres antifongiques.

### 5.3. Modèle expérimental murin de pneumocystose pulmonaire

Complémentaire à l'étude *in vitro* précitée au chapitre 4.4., l'activité du LY 307853, analogue phosphaté de l'anidulafungine, a été étudiée sur un modèle murin de pneumocystose pulmonaire (Bartlett MS *et al.* 1996). Ces souris ont été au préalable immunodéprimées par de la dexaméthasone (groupe DEX) ou par l'injection d'anticorps anti-lymphocytes 3T4+ (groupe L3T4+), avant de recevoir un inoculum de *Pneumocystis jirovecii* par voie endotrachéale. Les souris ont ensuite été traitées pendant 3 semaines par le LY 307853 à 2,5 mg/kg/jour.

A la fin du traitement, les poumons ont été examinés, et, à l'aide de techniques de coloration, l'évolution quantitative de l'infection fongique entre les groupes traités et les groupes témoins a été comparée. Pour cela, un score dérivé du nombre d'organismes par unités de surface a été

établi, selon le barème présenté au tableau XIX. Les résultats de l'étude sont présentés au tableau XX. La coloration au Giemsa permet de quantifier l'ensemble des formes de *P. jirovecii* : trophozoïtes, prékystes et kystes. La coloration Grocott permet seulement de quantifier les kystes.

Tableau XIX : Barème du score infectieux (SI) destiné à évaluer la charge fongique pulmonaire

Nombre d'organismes (Nb O) / 1000 unités de surface	$\geq 100$	$11 \leq \text{Nb O} \leq 100$	$1 \leq \text{Nb O} \leq 10$	$2 \leq \text{Nb O} \leq 9$ pour 10 X 1000 unités de surface	< 1 pour 10 X 1000 unités de surface	Aucun organisme pour 50 X 1000 unités de surface
Score infectieux (SI)	$\geq 5$	$4 \leq \text{SI} \leq 5$	$3 \leq \text{SI} \leq 4$	$2 \leq \text{SI} \leq 3$	$1 \leq \text{SI} \leq 2$	0

Tableau XX : Score infectieux moyen pour chaque groupe de souris en fonction du type d'immunosuppression, avec ou sans traitement antifongique

Traitement administré	Groupe DEX		Groupe L3T4+	
	Score « Giemsa »	Score « Grocott »	Score « Giemsa »	Score « Grocott »
Aucun	5,0	3,9	4,6	2,5
LY 307853	3,6	1,6	1,3	0,5

Pour les souris du groupe DEX, la diminution du score « Giemsa » implique une réduction de la charge fongique globale  $\geq 90\%$ . Pour les souris du groupe L3T4+, la réduction est  $\geq 99\%$ . Le LY 307853, et donc par analogie l'anidulafungine, possède une activité *in vivo* très importante à l'égard des formes kystiques et trophozoïtes de *P. jirovecii*.

Une expérimentation additionnelle a été conduite par Bartlett MS *et al.*, afin d'évaluer l'activité de l'anidulafungine sur un groupe de rats immunodéprimés (n = 8) ayant reçu  $10^6$  organismes de *P. jirovecii* par voie endotrachéale. Les rats ont été traités quotidiennement par 2,5 mg/kg d'anidulafungine. Aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> jours, l'euthanasie de 2 rats a été réalisée pour examiner leurs poumons. Après 4 jours de traitement, les mêmes résultats que ceux rapportés au chapitre 4.4. ont été obtenus concernant les formes trophozoïtes, avec

l'apparition d'anomalies histologiques observables en MET. En outre, une éradication quasi-complète de la forme kystique a été constatée.

Sur un modèle murin de pneumocystose pulmonaire, l'anidulafungine induit donc une importante réduction tissulaire fongique sur les deux formes de *Pneumocystis jirovecii*, la forme trophozoïte et la forme kystique. En terme d'amélioration clinique, son efficacité reste à définir.

## **6. Pharmacocinétique**

### **6.1. Absorption**

La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été étudiée sur un modèle expérimental de lapin (Petraitiene R *et al.* 1999). L'administration d'une dose unique d'anidulafungine allant de 0,1 à 1 mg/kg a permis, au regard de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et de l'ASC s'étalant de 0 à 4h après l'administration ( $ASC_{0-4h}$ ), de déduire que la pharmacocinétique était linéaire. Chez l'homme sain, l'administration de doses uniques allant de 35 à 100 mg a également révélé une pharmacocinétique linéaire. La  $C_{max}$  allait de 1,7 à 3,8 µg/ml, l' $ASC_{0-\infty}$  de 37,5 à 104,8 mg.h/L (Rajman I *et al.* 1997). L'administration d'une dose de charge du double de la dose d'entretien permet d'atteindre l'équilibre plasmatique dès le premier jour (Dowell JA *et al.* 2004a ; Benjamin DK Jr *et al.* 2005).

### **6.2. Distribution**

La liaison aux protéines plasmatiques est de 99% chez l'homme (Pfizer Inc. 2007).

Le volume de distribution ( $V_d$ ) est élevé, 30 à 50 L, soit environ 0,6 L/kg. Ce volume de distribution correspond au volume total des liquides corporels (Dowell JA *et al.* 2004a).

La diffusion tissulaire est excellente, les concentrations tissulaires sont comparables ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Les concentrations maximales tissulaires sont généralement atteintes bien après la  $C_{max}$  plasmatique.

Chez le rat, après l'injection d'une dose de 5 mg/kg d'anidulafungine sur une durée de 5 min, la  $C_{max}$  est atteinte 5 min après l'injection, la concentration tissulaire maximale est atteinte 30 min après l'injection. Au niveau du foie, des poumons, de la rate et des reins, l'exposition à l'anidulafungine peut être de 9 à 12 fois supérieure à l'exposition plasmatique (Damle B *et al.* 2008).

Une étude chez la souris a montré que l'anidulafungine persistait longtemps dans les tissus après une administration unique (Gumbo T *et al.* 2006).

Précisons que l'anidulafungine est partiellement dégradée par les enzymes salivaires, ce qui limite donc son action au niveau buccal (Kelley K *et al.* 2006).

### 6.3. Métabolisation

A la différence de la caspofungine et de la micafungine, l'anidulafungine n'est pas métabolisée au niveau hépatique (Stogniew M *et al.* 2003).

### 6.4. Elimination

Le mécanisme d'élimination de l'anidulafungine est unique au sein de la classe des échinocandines (Estes KE *et al.* 2009). L'anidulafungine est éliminée au niveau plasmatique par une lente dégradation chimique non enzymatique. Le noyau central subit une ouverture et la molécule devient alors un peptide linéaire. Celui-ci est ensuite fragmenté par des peptidases plasmatiques non spécifiques (Sabal K & Gumbo T 2008 ; Stogniew M *et al.* 2003).

Une étude chez des volontaires sains âgés de 16 à 65 ans a montré que moins de 10% de la dose initiale était éliminée dans les fèces sous forme inchangée, 90% l'étant sous forme de produits de dégradation. Moins de 1% de la dose initiale est excrétée dans les urines.

La clairance (Cl) de l'anidulafungine est d'environ 1 L/h. La demi-vie d'élimination initiale est d'environ 24h (26,5h chez l'adulte d'après Dowell JA *et al.* 2004a, 20h chez l'enfant d'après Benjamin DK Jr *et al.* 2005), ce qui autorise une administration quotidienne (Dowell JA *et al.* 2004a). L'anidulafungine a également une demi-vie terminale d'environ 40h. La demi-vie des produits de dégradation est d'environ 4 jours (Stogniew M *et al.* 2003).

## 6.5. Variabilité interindividuelle

### 6.5.1. Selon diverses caractéristiques démographiques (sexe, âge, ethnie), morphologiques (poids), et selon l'infection à traiter

Une méta-analyse sur 4 études de phase II/III a été réalisée, les conclusions de cette étude ont été les suivantes : la Cl de l'anidulafungine augmente avec le poids, elle est augmentée chez les sujets de sexe masculin, et elle est augmentée de 30% chez les patients traités pour une candidose invasive. Néanmoins, ces variables n'interviennent que pour moins de 20% dans la variabilité interindividuelle, ce qui n'est pas cliniquement significatif. Il n'est donc pas utile d'adapter la posologie en fonction du sexe, ni en fonction du poids pour un adulte (Dowell JA *et al.* 2004a).

Par ailleurs, une étude a été menée chez 24 enfants et adolescents neutropéniques. Après une dose de charge du double de la dose d'entretien, les 12 enfants âgés de 2 à 11 ans ont reçu 0,75 mg/kg/jour d'anidulafungine (ANI0.75), les 12 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont reçu 1,5 mg/kg/jour (ANI1.5). Au total ils ont reçu entre 5 et 28 doses d'anidulafungine. Entre les 2 groupes, l'exposition à l'anidulafungine a été proportionnelle à la dose. Les concentrations plasmatiques ont été comprises entre 0,5 et 3 µg/ml pour le groupe ANI0.75 et entre 1 et 5 µg/ml pour le groupe ANI1.5. Les profils concentration-temps de ces 2 groupes ont été respectivement similaires à ceux d'adultes recevant 50 ou 100 mg/jour. Le poids influe sur la Cl et le  $V_d$ , il est le seul paramètre à prendre en compte pour induire chez l'enfant une concentration plasmatique comparable à celle de l'adulte, il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'âge (Benjamin DK Jr *et al.* 2005).

L'origine ethnique n'influe pas sur la pharmacocinétique de la molécule (Pfizer Inc. 2007).

### 6.5.2. Insuffisance hépatique

Douze patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont reçu une dose unique de 50 mg d'anidulafungine. Les valeurs de  $C_{max}$  et la demi-vie ont été comparables à celles d'un groupe de volontaires sains (Thye D *et al.* 2001a). Par contre, 5 patients présentant une insuffisance hépatique sévère ont vu leurs paramètres pharmacocinétiques différer par rapport à ceux d'un groupe témoin de 6 volontaires sains. Leur  $C_{max}$  moyenne était inférieure ( $1,57 \pm 0,37$  versus  $2,87 \pm 0,71$  µg/ml), la Cl était supérieure ( $1,23 \pm 0,3$  versus  $0,74 \pm 0,15$

L/h), le  $V_d$  également ( $55,6 \pm 14,1$  versus  $28,5 \pm 6,5$  L), néanmoins la demi-vie était identique. Quoiqu'il en soit, la diminution de la  $C_{max}$  était dans les limites des estimations de population observées chez les volontaires sains (Thye D *et al.* 2002a ; Estes KE *et al.* 2009).

Au cours d'une autre étude, des résultats similaires ont été obtenus sur un groupe de patients ou volontaires sains ayant reçu une dose de 50 mg d'anidulafungine. Pour les 12 patients présentant une insuffisance hépatique légère ( $n = 6$ ) à modérée ( $n = 6$ ) (respectivement classes Child Pugh A et B), le profil pharmacocinétique a été comparable à celui du groupe témoin ( $n = 6$ ). Par contre, pour les 6 patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe Child Pugh C), il a été constaté une diminution significative de l'ASC et de la  $C_{max}$  par rapport au groupe témoin. L'ASC moyenne était inférieure de 33% à celle du groupe témoin ( $46,6 \pm 14,1$  mg.h/L contre  $70,0 \pm 13,4$  mg.h/L), la  $C_{max}$  moyenne était inférieure de 36% ( $1,8 \pm 0,8$  µg/ml contre  $2,9 \pm 0,7$  µg/ml). Cependant, ces variations restant incluses dans les écarts de valeurs relevés chez les volontaires sains, elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. D'autant plus que chez ces sujets, l'exposition à l'anidulafungine reste significativement supérieure aux CMI<sub>90</sub> de beaucoup d'espèces fongiques (Dowell JA *et al.* 2007a).

Chez l'insuffisant hépatique, aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

### 6.5.3. Insuffisance rénale

Dix-huit patients présentant soit une insuffisance rénale légère ( $Cl_{créatinine}$  de 51 à 70 ml/min), modérée ( $Cl_{créatinine}$  de 31 à 50 ml/min) ou sévère ( $Cl_{créatinine} \leq 30$  ml/min) ont reçu une dose unique de 50 mg d'anidulafungine. En parallèle, 8 volontaires dont la fonction rénale était normale ont reçu la même dose. Les profils pharmacocinétiques ont été comparés entre les 2 groupes, les valeurs de  $C_{max}$ , ASC, Cl et  $V_d$  ont été similaires entre les 2 groupes (Estes KE *et al.* 2009 ; Thye D *et al.* 2002b).

Au cours d'une autre étude, 6 patients sous dialyse présentant une insuffisance rénale terminale ont reçu 50 mg d'anidulafungine. Leurs valeurs de  $C_{max}$ , ASC, Cl et  $V_d$  ont là aussi été comparables à celles d'un groupe de volontaires sains. De plus, l'anidulafungine a été indétectable au sein du dialysat. Par conséquent, l'anidulafungine peut être administrée avant, pendant ou après une séance d'hémodialyse. En cas de surdosage éventuel, l'hémodialyse n'aurait aucun intérêt (Estes KE *et al.* 2009 ; Thye D *et al.* 2002c).

Ces résultats sont en concordance avec la très faible élimination rénale de l'anidulafungine.

Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez l'insuffisant rénal.

## **7. Pharmacodynamie**

Pour mettre en évidence la dose quotidienne optimale et la fréquence d'administration, des études de corrélation pharmacocinétique-pharmacodynamie ont été menées.

L'anidulafungine exerce une activité concentration-dépendante et non pas temps-dépendante. Pour l'anidulafungine comme pour les autres échinocandines, c'est avant tout la concentration tissulaire qui conditionne l'effet antifongique, et non la concentration plasmatique. L'anidulafungine persistant plusieurs jours dans les tissus, c'est donc le paramètre ASC/CMI qui est le mieux corrélé à l'effet antifongique (Sabol K & Gumbo T 2008). A l'égard de *Candida* sp., l'anidulafungine, tout comme les autres échinocandines, exerce un effet post-antifongique prolongé. Cet effet est supérieur à 12h vis-à-vis de *Candida* sp. lorsque la concentration est supérieure à la CMI du champignon (Kim R *et al.* 2007 ; Ernst J *et al.* 2000).

Une étude a été réalisée sur un groupe de souris neutropéniques candidémiques pour déterminer le ratio ASC/CMI produisant un effet antifongique optimal (Gumbo T *et al.* 2006). Le résultat obtenu correspond à une exposition facilement atteinte par l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg chez l'homme, compte-tenu de la CMI<sub>90</sub> du genre *Candida* (Sabol K & Gumbo T 2008). Chez les patients présentant une candidose œsophagienne, le succès thérapeutique est conditionné par une ASC > 35 mg.h/L, cette exposition est nettement dépassée par l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg chez l'homme, puisque l'ASC est alors de 110 mg.h/L (Dowell JA *et al.* 2003a ; Sabol K & Gumbo T 2008).



## **8. Efficacité clinique chez l'homme**

### **8.1. Candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes**

#### 8.1.1. Etude comparative entre l'anidulafungine et le fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne

##### 8.1.1.1. Méthode

###### a) Etude, patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, en double-faux, multicentrique, multinationale a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité clinique de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose œsophagienne (CO), mais surtout dans l'espoir d'établir sa non-infériorité par rapport à cette molécule de référence qu'est le fluconazole (Krause DS *et al.* 2004a).

Etaient éligibles des patients adultes pour lesquels le diagnostic de CO était clairement établi d'un point de vue clinique, endoscopique et microbiologique.

Etaient exclus des patients présentant des lésions œsophagiennes ulcéreuses, ou encore des patients dont l'espérance de vie était inférieure à 2 mois.

###### b) Traitement

Deux groupes d'étude ont été constitués. Le premier groupe a reçu l'anidulafungine par voie IV, 100 mg le premier jour puis 50 mg les jours suivants, mais également un placebo par voie orale. Le second groupe a reçu le fluconazole par voie orale, 200 mg le premier jour puis 100 mg les jours suivants, ainsi qu'un placebo administré par voie IV. Le traitement devait être poursuivi au moins 7 jours après la résolution des symptômes, avec pour durée totale un minimum de 14 jours et un maximum de 21 jours.

### c) Evaluation

Le premier axe d'évaluation de l'efficacité a consisté à mesurer l'évolution du score endoscopique en fin de traitement. L'évaluation endoscopique résidait dans l'analyse de l'atteinte mucosale avec l'attribution d'un score en fonction de la sévérité de l'atteinte : 0 pour un mucus d'apparence normale, 1 pour l'existence de plaques fongiques de diamètre  $\leq 2$  mm, 2 pour l'existence de plaques de diamètre  $> 2$  mm, 3 pour l'existence de plaques confluentes ou la mise en évidence d'une friabilité mucosale accrue. Le traitement a été considéré comme efficace si le score endoscopique est retombé à 0 ou est descendu d'au moins 1 palier suite au traitement.

Le second axe a consisté à évaluer les réponses clinique et microbiologique à la fin du traitement. Le traitement a été jugé efficace cliniquement s'il a permis une amélioration ou une disparition des symptômes. La réponse clinique a été déterminée par l'évolution des symptômes et signes cliniques liés à la pathologie, à savoir odynophagie/dysphagie et douleur rétrosternale.

D'un point de vue microbiologique, il a été jugé efficace s'il a permis une éradication prouvée ou présumée du *Candida* sp. Le second axe a également inclus l'évaluation des réponses endoscopique, clinique et microbiologique lors de la visite de contrôle 2 semaines après la fin du traitement.

Pour mener à bien l'évaluation, n'ont été retenus que les patients pour lesquels la durée de traitement a été  $\geq 10$  jours.

#### 8.1.1.2. Résultats

##### a) Caractéristiques des deux groupes d'étude

L'étude a été menée sur 601 patients. Trois cents ont été traités par l'anidulafungine (groupe ANI), 301 l'ont été par le fluconazole (groupe FLU). Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnie) étaient très proches d'un groupe à l'autre. La majorité des patients étaient atteints par le VIH, 74,3% dans le groupe ANI et 77,4% dans le groupe FLU. Si seuls quelques patients étaient déjà sous traitement antirétroviral à l'initiation de l'étude, 58 patients du groupe FLU ont débuté un traitement antirétroviral au cours de l'étude, contre seulement 26 patients du groupe ANI.

Les caractéristiques de la candidose œsophagienne avant l'initiation du traitement sont présentées dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Caractéristiques cliniques et endoscopiques des deux groupes d'étude

		Nombre de patients (% du nombre de patients du sous-groupe)	
		Groupe ANI (n = 300)	Groupe FLU (n = 301)
Symptômes	Odynophagie / Dysphagie	293 (97,7)	292 (97,0)
	Douleur rétrosternale	239 (79,7)	231 (76,7)
Score endoscopique	1	61 (20,3)	53 (17,6)
	2	112 (37,3)	101 (33,6)
	3	127 (42,4)	147 (48,8)

Au niveau microbiologique, une culture positive a été obtenue pour 442 patients. Pour 401 d'entre eux il s'agissait de *Candida albicans* en tant qu'unique pathogène, pour 7 autres il s'agissait de *C. glabrata*, pour 10 autres d'un *Candida* sp. Les autres patients étaient infectés par 2 *Candida* sp.

#### b) Evaluation de l'efficacité

Un total de 504 patients a été retenu pour l'évaluation de l'efficacité du traitement (population évaluable), soit 83,8% des patients sélectionnés au départ. Pour le groupe ANI 249 patients ont été retenus, 255 l'ont été pour le groupe FLU.

Le tableau XXII présente les résultats obtenus.

Les taux de succès thérapeutiques enregistrés au cours de cette étude ont donc été très élevés pour les 2 groupes d'étude. La réponse endoscopique a été jugée positive pour 97,2% des patients du groupe ANI, contre 98,8% des patients du groupe FLU. La réponse clinique a été favorable pour 98,8% des patients du groupe ANI contre 99,6% des patients du groupe FLU. La différence est non significative.

Tableau XXIII : Réponses endoscopique, clinique et microbiologique favorables pour le groupe ANI et le groupe FLU

		Nombre de patients avec réponse favorable / Nombre de patients retenus pour l'évaluation (%)	
		Groupe ANI	Groupe FLU
Réponse endoscopique favorable		<b>242/249 (97,2)</b>	<b>252/255 (98,8)</b>
	Guérison complète (score endoscopique 0)	219/249 (88,0)	238/255 (93,3)
	Amélioration	23/249 (9,2)	14/255 (5,5)
Réponse clinique favorable		<b>246/249 (98,8)</b>	<b>254/255 (99,6)</b>
	Disparition complète des symptômes	242/249 (97,2)	250/255 (98,0)
	Amélioration des symptômes	4/249 (1,6)	4/255 (1,6)
Réponse microbiologique favorable		<b>156/180 (86,7)</b>	<b>169/186 (90,9)</b>

Si l'on se base désormais sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose d'antifongique, les résultats endoscopiques et cliniques ont été similaires. Le taux de réponse endoscopique favorable a été de 86,7% pour le groupe ANI et de 88,0% pour le groupe FLU. Deux semaines après la fin du traitement, 462 patients ont subi une endoscopie de contrôle. Pour le groupe ANI, 35,6% (83/233) des patients présentaient une rechute, contre seulement 10,5% (24/229) des patients du groupe FLU. Lors d'une étude similaire comparant la caspofungine au fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne, un taux de rechute plus élevé avait aussi été constaté dans le groupe traité par la caspofungine (Villanueva A *et al.* 2002). Cependant, il faut noter qu'au sein du groupe FLU, un nombre plus important de patients a débuté un traitement antirétroviral au cours de l'étude, ce qui a pu concourir à minimiser le risque de rechute pour ce groupe.

Au vu de cette étude, l'anidulafungine répond donc au critère de non-infériorité par rapport au fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne.

### 8.1.2. Efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne de sensibilité amoindrie au fluconazole voire à d'autres azolés

La non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole étant donc établie dans le traitement de la candidose œsophagienne, à travers cette autre étude il s'agit de se focaliser sur l'efficacité potentielle de l'anidulafungine dans le traitement des formes résistantes aux azolés de candidose oro-pharyngée et/ou de candidose œsophagienne (Vazquez JA *et al.* 2008).

#### 8.1.2.1. Méthode

##### a) Etude, patients, critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude de phase II en ouvert, non comparative et multicentrique. Etaient éligibles les patients d'un âge  $\geq 12$  ans, présentant une candidose oro-pharyngée (COP) et/ou œsophagienne (CO). Ces patients devaient avoir été traités dans le mois précédant l'étude, soit

par du fluconazole à dose quotidienne  $\geq 200$  mg, soit par du voriconazole, et ce pour une durée d'au moins 14 jours.

#### b) Traitement

Les patients ont reçu 100 mg d'anidulafungine le 1<sup>er</sup> jour, puis 50 mg quotidiennement à partir du 2<sup>ème</sup> jour, et ce pour une durée totale allant de 14 à 21 jours. Lorsqu'une disparition complète des symptômes était observée au 14<sup>ème</sup> jour, le traitement était arrêté. Dans le cas contraire, il était poursuivi jusqu'au 21<sup>ème</sup> jour. Les patients qui rechutaient dans les 90 jours après la fin du traitement étaient de nouveau éligibles pour être éventuellement réinclus dans l'étude.

#### c) Evaluation

Le premier axe d'évaluation de l'efficacité a consisté à évaluer la réponse clinique au traitement pour les patients souffrant de COP, et à évaluer la réponse clinique et endoscopique au traitement pour les patients atteints de CO.

Le second axe a consisté à évaluer la réponse clinique en post-thérapeutique, lors de la visite de contrôle intervenant 10 à 14 jours après la fin du traitement, mais aussi à évaluer la réponse microbiologique à la fin du traitement et en post-thérapeutique.

La réponse clinique a été déterminée par l'évolution des symptômes et signes cliniques liés à la pathologie, à savoir perte de goût pour la COP, dysphagie et/ou odynophagie pour les 2 formes de candidoses étudiées. A la différence de la précédente étude, la douleur rétrosternale n'a pas été retenue comme symptôme à prendre en compte. Pour la COP, l'évaluation de la sévérité des lésions orales venait compléter la démarche clinique. La réponse clinique était jugée positive en cas de diminution voire de disparition des symptômes et signes cliniques.

Concernant la CO, l'évaluation endoscopique a été réalisée selon l'échelle de Krause DS *et al.* rapportée au chapitre 8.1.1.1.

Enfin, la réponse microbiologique était jugée positive en cas de stérilisation des cultures ou en cas d'absence de culture associée à une réponse clinique positive, l'éradication étant alors présumée.

### 8.1.2.2. Résultats

#### a) Groupe étudié

Dix-neuf patients ont été retenus au sein de 11 centres différents. Dix-huit d'entre eux sont restés dans l'essai jusqu'à la visite de contrôle post-thérapeutique.

Dix-huit patients présentaient une COP, 12 patients présentaient une CO, 11 d'entre eux présentaient donc les 2 formes de candidoses, soit 58% du total des patients. Le tableau XXIII rapporte la distribution des patients en fonction de la sévérité de la pathologie.

Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction de la sévérité de leur(s) pathologie(s)

	Grade des lésions pour les patients présentant une COP (n = 18)				Score endoscopique pour les patients présentant une CO (n = 12)			
	0	I	II	III	0	I	II	III
Nombre de patients (%)	0	1 (5,5%)	7 (39%)	10 (55,5%)	0	0	2 (17%)	10 (83%)

Dix-sept des 19 patients étaient infectés par le VIH, et 13 d'entre eux avaient un taux sérique de lymphocytes CD4+  $\leq 50/\text{mm}^3$ .

Tous les patients avaient eu auparavant au moins 1 épisode de COP et/ou de CO. Onze patients avaient eu plus de 3 épisodes de COP et/ou de CO.

Tous avaient été traités au moins une fois par le fluconazole, 8 l'avaient été par l'itraconazole, 4 par le voriconazole, 3 par l'amphotéricine B, 2 par l'amphotéricine B liposomale, 2 par la caspofungine et 1 par le kétoconazole. Tous étaient cliniquement réfractaires aux azolés.

Au niveau microbiologique, 18 des 19 patients étaient infectés par *Candida albicans* et pour 14 d'entre eux il s'agissait du seul germe retrouvé. Le 19<sup>ème</sup> était infecté par *Candida glabrata* seul. Trois patients souffrant de CO étaient co-infectés par *C. albicans* et *C. glabrata*. Un patient présentant une COP était co-infecté par *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*.

La plupart des patients (88%) avaient un ou des isolats de sensibilité réduite ou nulle au fluconazole. Pour 53% des patients, la CMI pour leur(s) isolat(s) était comprise entre 16 et 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , pour 35% des patients la CMI était  $\geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$ , ces derniers étaient donc jugés résistants au fluconazole. La CMI<sub>90</sub> au fluconazole était de 128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pour 17 isolats testés.

Concernant l'anidulafungine, les CMI 100 déterminées pour les isolats testés s'étaient de 0,03 à 0,5 µg/ml.

#### b) Traitement

La durée moyenne de traitement a été de 19 jours. Quatre patients ont été traités une 2<sup>ème</sup> fois au cours de l'étude.

#### c) Evaluation de l'efficacité

Le tableau XXIV présente les taux de réponses clinique et endoscopique positives en fonction de la pathologie initiale.

Tableau XXIVV : Réponses clinique et endoscopique à la fin du traitement

	COP (n = 18)		CO (n = 12)		Réponse endoscopique positive
	Réponse clinique positive		Réponse clinique positive		
	Guérison	Amélioration	Guérison	Amélioration	
Nombre de patients (%)	11 (61)	6 (33)	9 (75)	2 (17)	11 (92)
Totaux	17 (94)		11 (92)		11 (92)

La réponse au traitement a été jugée positive pour 18 des 19 patients, pour la majorité d'entre eux la guérison complète a été obtenue. L'échec thérapeutique n'a été constaté que pour un seul patient, présentant concomitamment une COP et une CO. Ce patient atteint par le VIH avait eu par le passé de multiples épisodes de COP et 2 épisodes de CO, au cours desquels il n'avait pas répondu à l'itraconazole et à l'amphotéricine B orale.

Pour tous les patients infectés par un ou des *Candida* sp. de sensibilité moindre ou nulle au fluconazole, la réponse clinique a été positive.

Lors de la visite de contrôle post-thérapeutique, il a été observé un maintien du succès clinique pour 8 des 18 patients (44%) qui souffraient de COP, et pour 6 des 12 patients (50%) qui souffraient de CO. La réponse clinique a été de nouveau favorable pour les 4 patients traités une seconde fois par l'anidulafungine.



A la fin du traitement, la réponse microbiologique a été jugée positive pour 37% des patients. Elle l'a été pour 32% des patients lors de la visite de contrôle. A la fin du traitement, une éradication microbiologique a été observée pour 7 des 18 *C. albicans* et pour 2 des 5 *C. glabrata*.

Le taux élevé de rechute n'a rien de surprenant, il était attendu pour ces pathologies sévères que sont la COP et la CO, notamment au sein d'une population sévèrement immunodéprimée telle que celle de cette étude. Des taux de rechute similaires ont été obtenus au cours d'études précédentes destinées à évaluer d'autres échinocandines, notamment la caspofungine (Kartsonis N *et al.* 2002).

Dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou de la candidose œsophagienne réfractaire(s) aux azolés voire à d'autres antifongiques, l'anidulafungine représente donc une nouvelle alternative thérapeutique potentielle.

### 8.1.3. Synthèse sur l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne

Chez l'homme, l'anidulafungine représente donc une nouvelle option de choix dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne. L'efficacité de l'anidulafungine est comparable à celle de l'une des molécules de référence dans le traitement de ces 2 pathologies : le fluconazole. Même si son administration intraveineuse obligatoire en limitera probablement l'usage, l'anidulafungine devrait représenter un intérêt majeur dans le traitement de ces pathologies lorsque celles-ci sont réfractaires aux antifongiques préexistants.

## 8.2. Candidoses invasives

La candidose invasive reste une pathologie induisant un fort taux de mortalité, de l'ordre de 30 à 40%. Si le fluconazole reste le traitement de référence, de nouvelles molécules s'avèrent nécessaires notamment face au taux élevé d'échecs thérapeutiques.

## 8.2.1. Efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose invasive et notamment de la candidémie

### 8.2.1.1. Méthode

#### a) Etude, patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Cette étude de phase II, randomisée, multicentrique, a eu pour but d'évaluer l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement de la candidose invasive et plus particulièrement de la candidémie, chez l'adulte (Krause DS *et al.* 2004b).

Etaient exclus les patients ayant reçu un traitement antifongique curatif au-delà d'une dose cumulée donnée dans les 7 jours précédant le recrutement, à moins d'un échec avéré à ce traitement.

#### b) Traitement

Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de la dose quotidienne d'anidulafungine administrée : 50, 75 ou 100 mg. Le premier jour, les patients ont tous reçu une dose de charge du double de la dose de maintien. Le traitement devait être poursuivi 2 semaines après la résolution de l'infection confirmée par la stérilisation de la ou des culture(s) ou par une stérilisation présumée. Dans tous les cas la durée totale du traitement ne pouvait excéder 42 jours.

#### c) Evaluation de l'efficacité

Une population de patients dite « évaluable » a été définie à partir du groupe initial. La population évaluable a regroupé l'ensemble des patients pour lesquels la candidose avait été confirmée microbiologiquement, ayant reçu au moins 10 doses d'anidulafungine sans bénéficier d'un autre traitement antifongique concomitant, et pour lesquels les réponses clinique et microbiologique ont pu être déterminées. Ont aussi été inclus les patients en échec thérapeutique ayant reçu au moins 5 doses d'anidulafungine.

La détermination de l'efficacité de l'anidulafungine a reposé sur l'évaluation de la réponse globale des patients, comprenant à la fois la réponse clinique et la réponse microbiologique. La réponse globale était considérée comme positive si elle incluait à la fois un succès clinique

et un succès microbiologique. La réponse clinique a été jugée positive en cas de disparition des signes cliniques et symptômes, ou alors face à une diminution significative des signes cliniques et symptômes offrant la possibilité d'instaurer un traitement antifongique oral en relais de l'anidulafungine. Etaient évalués des symptômes ou signes cliniques tels une inflammation sur le site de l'infection, une température corporelle élevée ou anormalement basse, une tension artérielle systolique abaissée.

La réponse microbiologique a été jugée positive en cas d'éradication prouvée ou présumée du champignon.

L'évaluation de la réponse globale a été réalisée à 2 moments précis, tout d'abord à la fin du traitement (FT), mais aussi 2 semaines après la fin du traitement au cours d'un examen de suivi (ES).

#### 8.2.1.2. Résultats

##### a) Groupe étudié

La population initiale de référence (PIR) a regroupé 120 patients ayant reçu au moins une dose d'anidulafungine. Pour 116 d'entre eux il a été retrouvé au moins une souche de *Candida* sp. en culture, soit 127 isolats. A la fin du traitement, 83 patients ont été jugés évaluables, 68 l'étaient encore lors de la visite de contrôle 2 semaines après la fin du traitement.

Les caractéristiques démographiques et morphologiques (âge, poids, sexe) ont été sensiblement équivalentes entre les 3 groupes d'étude, hormis une proportion plus importante de femmes (68%) dans le groupe traité quotidiennement par 50 mg d'anidulafungine (ANI50). Cependant, la moyenne du score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), score indicatif du niveau de santé d'un patient, était plus élevée pour les groupes recevant quotidiennement 75 mg (ANI75) et 100 mg (ANI100) d'anidulafungine. Par contre, une proportion plus importante de patients du groupe ANI50 (18%) présentaient un taux sérique de PN < 500 unités/mm<sup>3</sup>, contre respectivement 13% et 10% des patients pour les groupes ANI75 et ANI100.

Sur les 120 patients de la PIR, 24% présentaient un score APACHE II  $\geq$  20, et 30% présentaient un diabète non insulino-dépendant.

La majorité des patients (94%) présentaient une candidémie. *Candida albicans* a été retrouvé chez 53% des patients, *C. glabrata* chez 31% des patients. *Candida parapsilosis* a été retrouvé en proportion plus importante chez les patients du groupe ANI50 : *C. parapsilosis* représentait 14% des isolats du groupe ANI50, contre respectivement 9% et 2% des isolats des groupes ANI75 et ANI100. Pour 9 patients il a été isolé 2 espèces de *Candida* sp., pour un patient il en a été isolé 3.

Une étude microbiologique complémentaire a été menée (Pfaller MA *et al.* 2005). Pour 114 des 127 isolats du début de l'essai, les CMI d'anidulafungine ont été déterminées, dans le but de mettre en lumière une éventuelle corrélation entre la CMI et la réussite du traitement. En suivant les recommandations du protocole M27-A2, Pfaller MA *et al.* ont déterminé la CMI 100 après 48h d'incubation, aujourd'hui considérée comme l'ancienne référence pour évaluer l'activité *in vitro* des échinocandines (cf chapitre 4.1.1.).

Pour chaque espèce de *Candida*, les valeurs extrêmes et la CMI<sub>90</sub> obtenues ont été équivalentes aux résultats rapportés dans notre chapitre 4.1.1., en tenant compte de la correction à apporter par la différence de référence. Les CMI obtenues pour les 11 *C. parapsilosis* se sont étalées entre 4 et 8 µg/ml, alors que la CMI médiane pour l'ensemble des 114 isolats retenus a été de 0,25 µg/ml. Les 4 *C. krusei*, 16 des 31 *C. glabrata* et 2 des 59 *C. albicans* ont été jugés résistants au fluconazole (CMI > 8 µg/ml).

#### b) Evaluation de l'efficacité

Le tableau XXV présente les résultats obtenus en terme de réponse thérapeutique pour chacun des 3 groupes.

A la fin du traitement, la réponse thérapeutique globale a été jugée favorable pour une majorité de patients au sein des 3 groupes. Cependant, un taux plus élevé de réponse globale favorable a été obtenu pour les groupes ANI75 et ANI100, respectivement 90 et 89% contre 84% pour le groupe ANI50. Lors de l'examen de suivi 2 semaines après la fin du traitement, la différence observée était encore plus importante.

Tableau XXVV : Réponses globale, clinique et microbiologique pour chaque groupe d'étude

Type de réponse thérapeutique	Référence temporelle	Nombre de patients avec réponse favorable / Nombre de patients du sous-groupe (%)		
		ANI50	ANI75	ANI100
Réponse globale	FT	21/25 ( <b>84</b> )	27/30 ( <b>90</b> )	25/28 ( <b>89</b> )
	ES	13/18 ( <b>72</b> )	22/26 ( <b>85</b> )	20/24 ( <b>83</b> )
Réponse clinique	FT	22/25 (88)	27/30 (90)	25/28 (89)
	ES	13/18 (72)	22/26 (85)	20/24 (83)
Réponse microbiologique	FT	21/25 (84)	28/30 (93)	25/28 (89)
	ES	14/18 (78)	22/26 (85)	21/24 (88)

Le taux de succès global obtenu dans cette étude a été plus élevé que celui observé au cours d'essais cliniques avec l'amphotéricine B ou la caspofungine, respectivement 79% et 81% (Mora-Duarte J *et al.* 2002 ; Rex JH *et al.* 2003). Néanmoins, en l'absence de groupe témoin n'ayant pas reçu de thérapie antifongique, il n'est pas à exclure que d'autres facteurs aient pu contribuer à l'amélioration observée chez certains patients de cette étude, comme par exemple le retrait d'un cathéter ou la résolution de la pathologie sous-jacente.

Les résultats obtenus en terme de réponse clinique sont équivalents à ceux obtenus pour la réponse globale.

Que ce soit à la fin du traitement ou 2 semaines après la fin du traitement, le taux de réponse microbiologique positive a été plus élevé pour les groupes ANI75 et ANI100 par rapport au groupe ANI50. A la fin du traitement, 2 patients étaient considérés en échec microbiologique prouvé avec persistance de cultures positives, 7 en échec microbiologique présumé.

Au sein de la population évaluable lors de l'examen de suivi, les taux d'éradication de *Candida* sp. ont été respectivement de 74, 85, et 89% pour les groupes ANI50, ANI75 et ANI100. Au sein de cette population, 61 des 73 isolats de départ ont été éradiqués (49) ou présumés éradiqués (12).

Les tableaux XXVI et XXVII regroupent les résultats microbiologiques en fonction de la dose d'anidulafungine d'une part, et de l'espèce fongique ou de la CMI d'autre part.

Tableau XXVI : Taux d'éradication prouvée ou présumée pour les espèces de *Candida* les plus fréquemment recensées au cours de l'étude

Espèce fongique (nombre d'isolats / nombre total d'isolats (%))	Nombre d'isolats éradiqués / Nombre total d'isolats (%)			
	ANI50	ANI75	ANI100	Totaux
<i>C. albicans</i> (34 (47))	5/6 ( <b>83</b> )	12/14 ( <b>86</b> )	11/14 ( <b>79</b> )	28/34 (82)
<i>C. glabrata</i> (21 (29))	6/7 ( <b>86</b> )	4/4 (100)	10/10 (100)	20/21 (95)
<i>C. parapsilosis</i> (7 (9,6))	2/3 ( <b>67</b> )	3/3 (100)	1/1 (100)	6/7 (86)
<i>C. tropicalis</i> (6 (8,2))	0/1 ( <b>0</b> )	3/3 (100)	2/2 (100)	5/6 (83)

Tableau XXVIII : Taux de succès thérapeutique global en fonction de la CMI et en fonction de la dose administrée

CMI (µg/ml)	Nombre d'isolats (n) et Pourcentage de succès global (% S)							
	ANI50		ANI75		ANI100		Totaux	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
0,03			1	0			1	0
0,06			2	100	2	100	4	100
0,12	3	<b>66</b>	7	<b>71</b>	7	100	17	<b>82</b>
0,25	10	<b>70</b>	8	<b>88</b>	13	<b>77</b>	31	<b>77</b>
0,5	1	100	1	100	1	0	3	<b>66</b>
1								
2			1	100	1	100	2	100
4	2	<b>50</b>	2	100	2	100	6	<b>83</b>
8	1	100					1	100
Indéterminé	2	100	5	100	2	100	9	100

Pour chacun des 3 sous-groupes, le taux d'éradication de *Candida* sp. a été similaire aux taux de réponse clinique positive et de réponse globale positive. Au vu de cette étude, il semble ne pas y avoir de corrélation stricte *in vitro-in vivo*, c'est-à-dire de corrélation stricte entre le taux d'éradication de *Candida* sp. et la CMI. Le tableau XXVII confirme cette tendance, puisque la grande majorité des isolats pour lesquels il n'y a pas eu de succès thérapeutique global avaient une CMI  $\leq 0,25$  µg/ml. De même, 6 des 7 isolats de *C. parapsilosis* pour lesquels les CMI d'anidulafungine allaient de 4 à 8 µg/ml ont pourtant été éradiqués.

Néanmoins, étant donné le petit nombre d'isolats de cette étude, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette tendance.

Chez l'homme, dans le traitement de la candidose invasive, l'efficacité de l'anidulafungine administrée aux posologies comprises entre 50 et 100 mg/jour apparaît donc indiscutable. Avec un taux de succès thérapeutique global de 90%, l'efficacité de l'anidulafungine semble un peu plus importante pour une posologie de 75 ou 100 mg/jour par rapport à une posologie de 50 mg/jour. Même si, étant donné la petite taille de la population d'étude, ce résultat reste à confirmer.

Comparativement à d'autres études similaires, le taux de succès global obtenu avec l'anidulafungine semble plus élevé d'environ 10 points que celui obtenu avec la caspofungine ou l'amphotéricine B. Même si, en l'absence de groupe témoin pour notre étude, cette différence en faveur de l'anidulafungine est à considérer avec prudence.

## 8.2.2. Etude comparative entre l'anidulafungine et le fluconazole dans le traitement de la candidose invasive

Une autre étude, cette fois-ci comparative par rapport à l'un des antifongiques de référence dans le traitement de la candidose invasive, le fluconazole, a été menée sur un plus grand nombre de patients que la précédente étude (Reboli AC *et al.* 2007). Concernant l'anidulafungine, c'est ici la posologie de 100 mg/jour qui a été retenue après administration d'une dose double le premier jour. Les conditions entourant la durée du traitement ont été les mêmes que dans la précédente étude, tout comme les critères d'évaluation de l'efficacité.

### 8.2.2.1. Méthode

#### a) Etude, patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, visant à démontrer la non-infériorité de l'anidulafungine (ANI) par rapport au fluconazole (FLU) dans le traitement de la candidémie et d'autres formes de candidose invasive.

Etaient éligibles les patients âgés de plus de 16 ans pour lesquels le diagnostic de candidose invasive était affirmé microbiologiquement et cliniquement.

Étaient entre autres exclus les patients ayant reçu une prophylaxie antifongique par azolé d'une durée supérieure ou égale à une semaine, et ce dans les 30 jours précédant le recrutement. L'étaient aussi ceux qui présentaient une candidose réfractaire, une infection à *Candida krusei* intrinsèquement résistant au fluconazole, une ostéomyélite, une endocardite ou encore une méningite à *Candida sp.*

#### b) Traitement

Les patients ont reçu par voie IV, soit l'anidulafungine à la posologie précitée, soit le fluconazole à raison de 800 mg le 1<sup>er</sup> jour et de 400 mg les jours suivants.

Le traitement devait être poursuivi pendant au moins 14 jours après la stérilisation des cultures sanguines et l'amélioration des signes cliniques et symptômes, la durée maximale du traitement étant néanmoins de 42 jours.

En cas d'amélioration clinique après au moins 10 jours de fluconazole par voie IV, une poursuite du traitement par voie orale était proposée au patient.

#### c) Evaluation

Dans un premier temps, l'efficacité du traitement a été évaluée en analysant la réponse thérapeutique globale à la fin du traitement par voie IV, selon la même méthodologie que celle de la précédente étude. Seule différence, la réponse microbiologique a ici été déterminée lors de la visite de contrôle.

L'efficacité a également été évaluée en analysant la réponse thérapeutique globale à la fin de l'ensemble du traitement (intraveineux puis oral), et aussi lors des visites de contrôle 2 semaines et 6 semaines après la fin du traitement.

La réponse microbiologique a aussi été catégorisée en fonction des espèces de *Candida*.

L'échec thérapeutique a été décrété en l'absence d'amélioration significative des signes cliniques et symptômes, en cas de résurgence de l'infection fongique après le traitement, en cas de décès imputable ou non à la candidose invasive, ou encore en cas de non présentation du patient lors des visites de suivi.



## 8.2.2.2. Résultats

### a) Population d'étude

Sur les 261 patients inclus, 245 ont été retenus pour l'évaluation de l'efficacité : 127 patients traités par l'anidulafungine (groupe ANI), 118 par le fluconazole (groupe FLU).

Les caractéristiques démographiques, la majorité des caractéristiques morbides et des facteurs de risque étaient similaires entre les 2 groupes.

Ne différaient que :

- la proportion de patients présentant un diabète non insulino-dépendant, respectivement 35% pour le groupe ANI contre 25% pour le groupe FLU

- la proportion de patients ayant subi auparavant une thérapie immunosuppressive, respectivement 14% pour le groupe ANI contre 23% pour le groupe FLU

Pour 116 (91%) patients du groupe ANI et pour 103 (87%) patients du groupe FLU, la candidose invasive correspondait à une candidémie. Les autres sites d'infection étaient le péritoine, certains viscères abdominaux, le liquide pleural, le pelvis et le pancréas.

La répartition des isolats par espèce était conforme aux données épidémiologiques existantes, quasi-équivalente entre les 2 groupes si ce n'est une incidence un peu plus importante de *Candida glabrata* chez les patients du groupe FLU par rapport à ceux du groupe ANI (25% contre 16%).

L'activité *in vitro* de l'anidulafungine et du fluconazole à l'égard de l'ensemble des 242 isolats fongiques de l'étude a également été évaluée. Concernant les 44 isolats de *C. glabrata*, comme attendu la CMI<sub>90</sub> du fluconazole était plus élevée que celles obtenues pour les autres espèces fongiques les plus fréquemment recensées, 16 µg/ml contre 1 µg/ml. Cependant, excepté pour 10 isolats, 5 du groupe ANI et 5 du groupe FLU, la CMI du fluconazole était < 16 µg/ml ; 95% des 242 isolats pouvaient donc être considérés comme sensibles au fluconazole.

### b) Traitement

La durée moyenne du traitement intraveineux a été sensiblement similaire entre les 2 groupes (13,5 jours pour le groupe ANI contre 12,1 pour le groupe FLU). Dans chaque groupe, 33

patients ont bénéficié d'un relais par le fluconazole oral, respectivement 26% des patients du groupe ANI et 28% du groupe FLU.

### c) Efficacité clinique

Le tableau XXVIII présente les résultats obtenus en terme de succès thérapeutique global aux différents temps de l'étude.

Tableau XXVIII : Taux de succès thérapeutique global à la fin du traitement et en post-thérapeutique

	Nombre de patients avec une réponse globale positive (%)		Différence absolue entre les groupes (Intervalle de confiance à 95%)
	Groupe ANI (n = 127)	Groupe FLU (n = 118)	
Fin du traitement intraveineux	96 ( <b>75,6</b> )	71 ( <b>60,2</b> )	<b>15,4</b> [3,9 - 27,0]
Fin de l'ensemble du traitement	94 ( <b>74,0</b> )	67 ( <b>56,8</b> )	<b>17,2</b> [5,5 - 29,0]
2 semaines après la fin de l'ensemble du traitement	82 (64,6)	58 (49,2)	15,4 [3,1 - 27,7]
6 semaines après la fin de l'ensemble du traitement	71 (55,9)	52 (44,1)	11,8 [-0,6 - 24,3]

A la fin du traitement intraveineux, la réponse thérapeutique globale a été jugée positive pour 96 des 127 patients du groupe ANI (75,6%), et pour 71 des 118 patients du groupe FLU (60,2%). Non seulement l'anidulafungine a donc répondu au critère de non-infériorité, mais en outre elle a induit une réponse thérapeutique globale significativement supérieure, d'après les critères préétablis par les auteurs. De plus, un ajustement de ces chiffres a été réalisé en tenant compte des différences d'incidence observées entre les 2 groupes pour les éléments suivants : thérapie immunosuppressive, diabète, antécédent de thérapie antifongique par azolé, présence de *Candida glabrata*, retrait du cathéter central. Et, malgré ces ajustements, la réponse thérapeutique globale est restée significativement supérieure pour le groupe ANI.

Pour les patients ne présentant qu'une candidémie, le succès thérapeutique global a été enregistré chez 88 des 116 patients du groupe ANI (75,9%) contre 63 des 103 patients du

groupe FLU (61,2%), là encore l'anidulafungine a été significativement plus efficace que le fluconazole pour ce sous-groupe d'étude.

Concernant les patients pour lesquels le score APACHE II était  $\leq 20$ , la réponse thérapeutique globale a été positive pour 82 des 101 patients du groupe ANI (81,2%), contre 60 des 98 patients du groupe FLU (61,2%). Pour ceux dont le score APACHE II était  $> 20$ , les taux de succès thérapeutique ont été similaires entre les 2 groupes.

A la fin de l'ensemble du traitement (intraveineux et oral), mais aussi 2 semaines après la fin du traitement, la proportion de patients en succès thérapeutique est restée significativement supérieure pour le groupe ANI. Il en a été de même 6 semaines après la fin du traitement, mais de manière non significative.

D'un point de vue microbiologique, 88,1% des isolats du groupe ANI ont été éradiqués ou présumés éradiqués, contre 76,2% des isolats du groupe FLU. Concernant les isolats de *Candida parapsilosis*, en conformité avec les tests de susceptibilité *in vitro*, le taux d'éradication par l'anidulafungine a été plus faible que pour les autres espèces. Au sein du groupe ANI, les taux d'éradication n'ont pas été influencés par la variabilité de la sensibilité des isolats au fluconazole.

Enfin, le taux de mortalité a été plus faible pour le groupe ANI (29/127 ; 22,8%) que pour le groupe FLU (37/118 ; 31,4%).

Dans le traitement de la forme candidémique de la candidose invasive chez l'homme, l'anidulafungine administrée à 100 mg/jour s'avère significativement plus efficace que le fluconazole administré à 400 mg/jour, avec un taux de succès thérapeutique global de 76% contre 60%, avec un taux de succès microbiologique de 88% contre 76%, et surtout avec un taux de mortalité plus faible, 23% contre 31%. Cette différence d'efficacité est probablement le résultat d'une différence d'effet pharmacodynamique entre les 2 molécules. *In vitro* comme *in vivo*, l'anidulafungine possède une activité fongicide à l'égard de la plupart des espèces de *Candida*, alors que le fluconazole n'a qu'un effet fongistatique (Klepser ME *et al.* 1997b ; Lewis RE *et al.* 1998).

### 8.2.2.3. Critique

La posologie du fluconazole utilisée dans cette étude a été remise en cause par un groupe de chercheurs qui la jugeaient trop faible (Aberegg SK & O'Brien JM Jr 2007). Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) recommande l'utilisation du fluconazole à 400 mg/jour dans le traitement de la candidose invasive. Une posologie plus élevée n'est suggérée que si la CMI du *Candida* sp. incriminé est comprise entre 16 et 32 µg/ml. Or, seuls 5 *Candida* sp. de l'étude ont présenté une CMI  $\geq 16$  µg/ml. De plus, le taux de succès thérapeutique du groupe FLU a été similaire à celui d'une étude au cours de laquelle le fluconazole avait été administré à raison de 800 mg/jour (Rex JH *et al.* 2003).

### 8.2.2.4. Analyses complémentaires

Complétement à l'étude de Reboli AC *et al.*, une analyse *post hoc* a été spécifiquement dirigée envers les patients qui, lors de l'inclusion, présentaient une défaillance d'organe avancée ou dont l'état de santé était critique (Shorr AF *et al.* 2007). Concernant ces patients, la réponse globale a été positive pour 68,5% des patients ANI contre 57,5% des patients FLU. Mieux, la différence a été encore plus importante pour les patients qui présentaient plusieurs défaillances d'organe lors de leur inclusion à l'étude : la réponse globale a été positive pour 64,3% des patients ANI contre 37,5% des patients FLU.

De plus, pour les patients hospitalisés en unité de soins intensifs et/ou qui présentaient une défaillance d'organe lors de l'inclusion, le taux de mortalité à 14 jours s'est avéré plus faible pour les patients ANI par rapport aux patients FLU.

Une autre analyse complémentaire a été menée en se focalisant sur les patients qui, lors de leur inclusion à l'étude, étaient hospitalisés en unité de soins intensifs (USI), c'est-à-dire 63 des 245 patients (Kett DH *et al.* 2008a).

Pour les patients ayant été traités par l'anidulafungine, le temps d'hospitalisation en USI a été plus court que pour les patients traités par le fluconazole (23,4 contre 29,3 jours), tout comme le temps total d'hospitalisation (32,6 contre 39,3 jours).

Cinquante-quatre des 63 patients étaient toujours en vie 2 semaines après la fin du traitement. Concernant ces patients, le temps d'hospitalisation en USI a été plus court pour les patients

traités par l'anidulafungine que pour ceux traités par le fluconazole (24,8 contre 34,9 jours), de même que le temps total d'hospitalisation (34,9 contre 47,3 jours).

Au vu de ces résultats, l'anidulafungine présenterait donc un potentiel intéressant en vue d'une prise en charge plus efficace de la candidose invasive chez les patients dont l'état de santé est jugé critique et qui présentent une ou plusieurs défaillance(s) d'organe. Dans le traitement de la candidose invasive, les auteurs de l'étude recommandent l'utilisation de l'anidulafungine en 1<sup>ère</sup> intention chez ce type de patients à haut risque, avant un éventuel relais oral par azolé, fluconazole ou voriconazole (Kett DH & Cubillos GF 2008b).

### 8.2.3. Synthèse sur l'efficacité de l'anidulafungine dans la candidose invasive

Si notre première étude, non comparative, affichait déjà un taux de succès très élevé pour l'anidulafungine dans le traitement de la candidose invasive, la seconde étude, comparative par rapport à cette molécule de référence qu'est le fluconazole, affinée statistiquement, valide définitivement l'intérêt que représente l'anidulafungine pour la prise en charge de cette pathologie. La supériorité de l'anidulafungine sur le fluconazole ayant été établie au travers de cette étude, qui plus est pour les patients les plus critiques, ce nouvel antifongique offre de nouveaux espoirs dans l'amélioration de la prise en charge de la candidose invasive.

## **9. Effets indésirables et toxicité**

Le profil de tolérance évalué à travers plusieurs études cliniques s'annonce favorable, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

Une analyse combinée de 4 essais de phase II et III a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi de l'anidulafungine sur un grand nombre de patients, soit 473 patients. Au cours de ces essais, l'efficacité de l'anidulafungine avait été évaluée chez des patients souffrant de candidose muqueuse, de candidose invasive ou d'aspergillose invasive. Cette analyse a révélé

un faible taux d'effets indésirables imputables à l'anidulafungine. Concernant plus précisément les effets indésirables liés à l'injection, sur 6712 doses d'anidulafungine administrées, 14 effets de ce type ont été recensés chez 6 des 456 patients souffrant de candidose et chez 3 des 17 patients souffrant d'aspergillose. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée. L'effet le plus fréquemment rapporté, l'hypotension, ne l'a été qu'à une fréquence de 0,8% (Schranz J *et al.* 2003).

Au cours d'une étude sur 10 volontaires sains ayant reçu une dose de charge de 260 mg suivie de 130 mg/jour d'anidulafungine pendant 10 jours, 3 volontaires ont présenté une élévation transitoire des enzymes hépatiques, de l'ordre du double des valeurs normales. La posologie de 130 mg/jour était néanmoins élevée (Thye D *et al.* 2001b).

Dowell JA *et al.* ont mené une étude visant à évaluer l'administration concomitante de l'anidulafungine et du voriconazole en élaborant différents schémas pharmacologiques à titre comparatif. Chez 17 volontaires sains ils ont administré un placebo oral simulant le voriconazole, ainsi que l'anidulafungine en intraveineux, à raison de 200 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis de 100 mg/jour jusqu'au 4<sup>ème</sup> jour. Seuls 5 patients ont rapporté des effets indésirables, qui plus est mineurs : un patient a rapporté des céphalées, et 4 autres ont présenté une réaction au point d'injection (Dowell JA *et al.* 2005b).

Concernant l'étude de Krause DS *et al.* portant sur 601 patients atteints de candidose œsophagienne, seuls 9,3% des 300 patients du groupe ANI ont déclaré au moins 1 effet secondaire lié au traitement, contre 12% des 301 patients du groupe FLU.

Pour le groupe ANI, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été recensé chez plus de 2% des patients. Un patient a rapporté une réaction de flush suite à l'injection, pourtant aucun autre type de réaction d'ordre histaminique n'a été rapporté. Les effets liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe ANI ont été : 4 cas de phlébite et/ou thrombophlébite (1,3% des patients), 4 cas de céphalées, 3 cas de nausées (1% des patients), 2 cas de fièvre (0,7% des patients), 2 cas de vomissements, 1 cas de dyspepsies (0,3%). Une élévation légère de certains paramètres hépatiques et/ou sanguins a été observée chez certains patients : 3 cas de neutropénie et 2 cas de leucopénie ont été recensés, 4 patients ont vu leur taux de  $\gamma$ -glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) augmenter (soit 1,3%), de même pour la valeur de l'ASAT chez 1 patient (soit 0,3%), par contre aucun patient traité par l'anidulafungine n'a vu son ALAT augmenter. Aucune modification de l'intervalle QT n'a été enregistrée.

Deux effets secondaires sérieux potentiellement liés au traitement ont été rapportés dans le groupe ANI : un rash maculopapulaire chez un patient, et un dysfonctionnement multiviscéral chez un autre patient présentant cependant plusieurs comorbidités associées (Krause DS *et al.* 2004a).

Au cours de l'étude de Krause DS *et al.*, 5% des 120 patients souffrant de candidose invasive ont déclaré au moins un effet indésirable. Pour chacun des 3 sous-groupes de 40 patients (ANI50, ANI75 et ANI100), au maximum 2 patients par groupe ont déclaré un effet indésirable imputable au traitement, à l'exception de l'hypokaliémie qui a été retrouvée chez 4 patients du groupe ANI50. Seuls 3 effets indésirables sérieux possiblement liés à la molécule ont été rapportés : une fièvre non neutropénique d'évolution favorable chez 1 patient, et un épisode de malaise/hypotension chez 2 patients ayant cependant plusieurs comorbidités associées. Enfin, 8 cas d'hypokaliémie, 3 cas d'hypomagnésémie et 3 cas d'augmentation des  $\gamma$ -GT ont été recensés. Sur 1700 doses administrées, aucun événement de type allergique ou anaphylactique n'a été recensé (Krause DS *et al.* 2004b).

Au cours de l'étude de Reboli AC *et al.* portant sur 256 patients souffrant de candidose invasive, 32 des 131 patients (24,4%) du groupe ANI ont présenté au moins 1 effet indésirable lié au traitement, pour un total de 59 effets indésirables. Trente-trois patients du groupe FLU ont déclaré au moins 1 effet indésirable, pour un total de 64 effets indésirables.

Pour le groupe ANI, les effets secondaires les plus fréquents liés au traitement ont été : diarrhée chez 4 patients (3,1%), élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques chez 2 patients (1,5%). Deux patients du groupe ANI ont présenté un effet secondaire sérieux lié au traitement : l'un a présenté des troubles du rythme (fibrillation atriale), l'autre a souffert d'une crise d'hypotension (Reboli AC *et al.* 2007).

Concernant l'étude de Vazquez JA *et al.*, 4 des 19 patients ont présenté un effet indésirable probablement lié au traitement. Une hypokaliémie a été recensée chez 2 patients, 1 patient a présenté un rash maculopapulaire diffus au niveau des extrémités et du tronc, réversible à l'arrêt du traitement, et 1 patient a présenté un flush modéré. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée pour les 4 patients traités une seconde fois par l'anidulafungine au cours de l'essai (Vazquez JA *et al.* 2008).

Brielmaier BD *et al.* rapportent une étude sur 35 patients transplantés d'organe ou présentant une neutropénie. Tous ont reçu au moins une dose d'anidulafungine. Seuls ont été rapportés un cas de dyspnée possiblement liée à l'injection d'anidulafungine, et un cas d'élévation des enzymes hépatiques ASAT et ALAT secondaire à un choc septique (Brielmaier BD *et al.* 2008).

Au cours de leur étude chez 24 enfants et adolescents neutropéniques, Benjamin DK Jr *et al.* ont enregistré 4 effets indésirables potentiellement liés au traitement : un cas de malaise/hypotension, un cas d'érythème facial, un cas d'hyperuricémie, et un cas de fièvre (Benjamin DK Jr *et al.* 2006).

Le tableau XXIX regroupe les effets secondaires rapportés dans l'ensemble des études précitées hormis ceux de la méta-analyse réalisée par Schranz J *et al.*

Pour ce qui est des réactions liées à l'injection (flush, érythème) et des réactions de type allergique (rash, urticaire, prurit, dyspnée, hypotension), leur incidence a été minimisée lors des essais au cours desquels la vitesse d'injection était  $< 1,1$  mg/min (Estes KE *et al.* 2009).

Au cours de l'ensemble des essais cliniques menés chez l'adulte et l'enfant, les principaux effets secondaires recensés ont donc été : hypokaliémie, élévation des ASAT/ALAT, élévation des  $\gamma$ -GT, céphalées, réaction au point d'injection, fièvre, malaise/hypotension, diarrhée, phlébite/thrombophlébite. Sur l'ensemble des essais cliniques, seuls quelques cas d'effets secondaires sérieux imputables au traitement ont été recensés, de type rash diffus ou crise hypotensive.

L'anidulafungine présente donc une excellente sécurité d'emploi.



Tableau XXIX : Effets secondaires recensés au cours des études cliniques

Troubles cliniques		Troubles biologiques	
Céphalées	5	Hypokaliémie	10
Réaction au point d'injection	4	Elévation des ASAT/ALAT	7
Fièvre	4	Elévation des $\gamma$ -GT	7
Malaise / Hypotension	4	Neutropénie	3
Diarrhée	4	Hypomagnésémie	3
Phlébite / Thrombophlébite	4	Leucopénie	2
Flush / Erythème facial	3	Hyperuricémie	1
Nausées	3		
Rash	2		
Vomissements	2		
Dyspnée	1		
Troubles du rythme	1		
Défaillance multiviscérale	1		
Dyspepsies	1		

## **10. Grossesse et Allaitement**

Au cours de certaines études chez l'animal, l'anidulafungine, tout comme les 2 autres échinocandines, a induit des malformations fœtales (Bennett JE 2006).

Des études ont été menées chez les rats et les lapins en leur administrant des doses d'anidulafungine allant jusqu'à 20 mg/kg/jour. Proportionnellement à la surface corporelle, cette posologie équivaut pour le rat à 2 fois la dose de 100 mg administrée à l'homme, et pour le lapin à 4 fois cette dose. Chez le rat, l'anidulafungine traverse la barrière placentaire et elle est détectée dans le plasma fœtal. L'anidulafungine a induit des malformations osseuses : ossification incomplète de certains os, déformations costales et notamment mauvais alignement des côtes. Ces effets n'ont pas été dose-dépendants. Chez le lapin, il a été observé une légère réduction du poids fœtal au sein du groupe ayant reçu la dose maximale d'anidulafungine, dose ayant également induit une toxicité maternelle (Pfizer Inc. 2007).

La FDA place l'anidulafungine dans la catégorie C de sa classification sur l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte, ce qui signifie qu'elle ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus (Bennett JE 2006).

Chez le rat, l'anidulafungine a été retrouvée dans le lait de femelles allaitantes (Pfizer Inc. 2007).

Dans l'attente de nouvelles données, l'utilisation de l'anidulafungine est donc fortement déconseillée chez la femme enceinte et chez la femme allaitante.

## **11. Interactions médicamenteuses**

L'anidulafungine n'est pas métabolisée par les isoenzymes des cytochromes hépatiques et n'est pas un substrat de la glycoprotéine P. Il apparaît donc improbable que la cinétique de l'anidulafungine soit influencée par l'administration concomitante d'autres médicaments.

### 11.1. Avec la ciclosporine

Une étude a été menée en ouvert sur 12 volontaires sains âgés de 18 à 50 ans (Dowell JA *et al.* 2005a). Ces volontaires ont reçu par voie IV une dose de charge de 200 mg d'anidulafungine le 1<sup>er</sup> jour, suivie de 100 mg/jour du 2<sup>ème</sup> au 8<sup>ème</sup> jour. A partir du 5<sup>ème</sup> jour et jusqu'au 8<sup>ème</sup> jour, ils ont également reçu deux fois par jour une solution orale de ciclosporine à raison de 1,25 mg/kg/prise. Aucun effet indésirable sérieux n'a été constaté au cours de l'étude. Une légère augmentation (22%) de l'ASC de l'anidulafungine a été mise en évidence à la fin du protocole, 127,6 mg.h/L en administration concomitante contre 104,5 mg.h/L en monothérapie. Cependant, cette différence n'a pas été considérée comme potentiellement significative au niveau clinique. La  $C_{max}$  de l'anidulafungine est quant à elle restée similaire.

L'administration concomitante de l'anidulafungine et de la ciclosporine est donc envisageable et ne requiert aucun ajustement posologique.

### 11.2. Avec le tacrolimus

Une étude en ouvert a été menée chez le volontaire sain (Dowell JA *et al.* 2007b). Aux 1<sup>er</sup> et 13<sup>ème</sup> jours de l'étude, les volontaires ont reçu 5 mg de tacrolimus par voie orale. L'anidulafungine leur a été administrée par voie IV, à raison de 200 mg le 4<sup>ème</sup> jour, et de 100 mg du 5<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus lors de l'administration concomitante des deux molécules ( $C_{max}$ , ASC, temps de demi-vie, Cl,  $V_d$ ) ont été confrontés aux paramètres pharmacocinétiques préétablis pour chacune des deux molécules administrées seules. Pour les principaux paramètres pharmacocinétiques de référence, les ratios moyens (valeur obtenue en administration concomitante / valeur obtenue en monothérapie) ont été compris entre 0,8 et 1,25 ce qui implique l'absence d'interaction entre les deux molécules. Le ratio a été de 101,6 pour l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du tacrolimus, il a été de 107,2 pour l'anidulafungine. Aucun effet indésirable sérieux lié aux traitements n'a été rapporté.

La co-administration de l'anidulafungine et du tacrolimus est donc envisageable.

### 11.3. Avec l'amphotéricine B liposomale

Trente patients âgés de 21 à 79 ans et souffrant d'aspergillose invasive ont été traités concomitamment par l'anidulafungine à 100 mg/jour et l'amphotéricine B liposomale à 5 mg/kg/jour. Le traitement a été administré jusqu'à résolution des symptômes et/ou signes cliniques, ou pour une durée maximale de 90 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour l'anidulafungine (ASC, temps de demi-vie, Cl,  $V_d$  à l'état d'équilibre) ont été similaires à ceux obtenus chez un groupe de malades présentant une candidose invasive et traités par l'anidulafungine en monothérapie. Les effets indésirables sérieux rapportés au cours de l'étude étaient attendus, aucun effet indésirable nouveau lié à l'administration concomitante des deux molécules n'a été relevé (Dowell JA *et al.* 2004b).

La co-administration de l'anidulafungine et de l'amphotéricine B liposomale est donc possible, et comme une additivité des effets des 2 molécules a été constatée *in vitro* sur certaines espèces de *Candida*, il est envisageable qu'elle soit mise en œuvre dans la prise en charge des mycoses invasives réfractaires.

### 11.4. Avec le voriconazole

Une étude visant à évaluer l'administration concomitante de l'anidulafungine et du voriconazole a été menée sur 17 volontaires sains âgés de 20 à 40 ans (Dowell JA *et al.* 2005b). Ces volontaires ont reçu successivement et dans un ordre aléatoire les 3 schémas médicamenteux suivants, s'étalant chacun sur 4 jours :

- l'anidulafungine en intraveineux (200 mg le 1<sup>er</sup> jour, 100 mg du 2<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> jour) et le voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures du 2<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> jour)
- l'anidulafungine selon le schéma posologique précité et un placebo oral
- le voriconazole selon le schéma posologique précité et un placebo intraveineux

Pour chacune des deux molécules, les paramètres pharmacocinétiques obtenus lors de l'administration concomitante ont été similaires à ceux obtenus lors de leur administration en monothérapie. Les ratios moyens (ASC en administration concomitante / ASC en

monothérapie) ont été les suivants : 0,974 pour l'anidulafungine tout comme pour le voriconazole, 0,994 pour le métabolite N-oxydé du voriconazole.

De plus, aucun effet indésirable sérieux n'est survenu au cours de l'étude. Les effets indésirables répertoriés lors de l'administration concomitante ont été les mêmes que ceux déjà connus pour chacune des molécules, la majorité étant imputable au voriconazole.

L'administration concomitante de ces 2 nouveaux antifongiques majeurs que sont l'anidulafungine et le voriconazole est donc envisageable.

### 11.5. Avec les glucocorticoïdes

En 2000, une étude visant à évaluer l'administration concomitante d'un glucocorticoïde et de l'anidulafungine a été conduite sur un modèle murin d'aspergillose pulmonaire (Clemons KV *et al.* 2000). Pour les groupes de souris ayant reçu une dose unique de glucocorticoïde suivie d'un traitement de 10 jours par l'anidulafungine à dose  $\geq 12,5$  mg/kg/jour, ils ont constaté une mortalité accrue par rapport aux groupes de souris ayant uniquement reçu l'anidulafungine.

Cependant, en réitérant leur expérimentation sur une cohorte de souris d'une autre souche (CD-1 au lieu de DBA/2), aucune des 40 souris CD-1 n'est décédée. Ce résultat suggère donc une toxicité potentiellement associée à la souche murine. Par ailleurs, les doses de glucocorticoïdes utilisées au cours de l'étude étaient très élevées. Citons pour exemple la dose d'acétate de cortisone administrée chez certaines souris, 5 mg, dose qui rapportée à l'homme apparaîtrait démesurément élevée.

Une étude plus récente réalisée chez le lapin n'a pas révélé de toxicité liée à l'administration concomitante de l'anidulafungine et de glucocorticoïdes (Dowell JA *et al.* 2003b).

Les essais cliniques menés chez l'homme jusqu'à ce jour vont également dans ce sens.

Au vu de ces derniers éléments, l'administration concomitante de l'anidulafungine et de glucocorticoïdes apparaît donc envisageable, mais elle nécessite une surveillance accrue dans l'attente de nouvelles données.

## 11.6. Avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Aucune interaction avec les substrats, les inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques n'a été constatée, notamment avec la rifampicine, l'efavirenz et la névirapine (Dowell JA *et al.* 2004a ; Stogniew M *et al.* 2004 ; Vehreschild JJ *et al.* 2007).

Chez l'homme, l'anidulafungine n'interagit pas avec la ciclosporine, le tacrolimus, l'amphotéricine B liposomale, le voriconazole, la rifampicine, l'efavirenz, la névirapine. Cette absence d'interactions offre donc de nouvelles perspectives intéressantes pour la prise en charge des infections fongiques invasives chez les transplantés d'organe(s) ou les sidéens, mais également chez les patients pour qui une bithérapie antifongique s'avère nécessaire.

## 12. Autorisations de mise sur le marché et données économiques

En février 2006, la FDA a autorisé la mise sur le marché de l'anidulafungine sous le nom d'Eraxis<sup>®</sup>, et ce pour les indications suivantes :

- Candidoses invasives : candidémies, abcès intra-abdominaux, péritonites
- Candidoses œsophagiennes

(Vehreschild JJ *et al.* 2007 ; De la Torre P *et al.* 2008).

Fin 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a autorisé la mise sur le marché de l'anidulafungine sous le nom d'Ecalta<sup>®</sup>, avec pour seule indication le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique. Cependant, l'AFSSAPS précise qu'Ecalta<sup>®</sup> a essentiellement été évalué chez des patients présentant une candidémie, et que son efficacité a été peu évaluée ou ne l'a pas été chez les patients souffrant de certaines formes de candidoses profondes (endocardites, ostéomyélites, méningites, péritonites ou abcès intra-abdominaux à *Candida* sp.).

Ecalta<sup>®</sup> se présente sous forme d'un flacon de poudre blanche lyophilisée renfermant 100 mg d'anidulafungine. La reconstitution est à réaliser avec le solvant fourni, 30 ml d'éthanol anhydre à 20% (m/m) dans de l'eau pour préparation injectable. Le produit reconstitué doit exclusivement être dilué avec 250 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml ou avec 250 ml de glucose pour perfusion à 50 mg/ml. La concentration de la solution obtenue est alors de 0,36 mg/ml. Il est recommandé d'administrer Ecalta<sup>®</sup> à une vitesse de perfusion n'excédant pas 1,1 mg/min soit 3,0 ml/min (Pfizer Inc. 2007 ; Vidal 2009).

Le traitement doit être initié par l'administration d'une dose de charge de 200 mg le premier jour, suivie d'une dose quotidienne de 100 mg les jours suivants. La durée du traitement est fonction de la réponse clinique, de la ou des pathologie(s) sous-jacente(s), et d'un recouvrement éventuel de l'immunité. Quoiqu'il en soit, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive.

Le coût d'un traitement de 20 jours par l'anidulafungine a été estimé aux environs de 3000 à 4000 US\$. A titre comparatif, le coût d'un traitement intraveineux par un générique du fluconazole est compris entre 2000 et 5000 US\$ en fonction de la dose, le coût d'un traitement par la caspofungine avoisine les 7000 à 8000 US\$ (Bennett JE 2006).

## V) CONCLUSION

Face à la multiplication des contextes d'immunodépression depuis les années 1980, les services hospitaliers du monde entier sont confrontés à un accroissement de l'incidence des mycoses invasives, pour lesquelles le taux de mortalité reste aujourd'hui encore élevé.

Même si l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de ces mycoses s'est enrichi au cours des 10 dernières années, face à l'émergence de résistances et face à la diversification des pathogènes incriminés, la mise au point de nouvelles molécules antifongiques s'avère indispensable. C'est dans ce cadre que l'anidulafungine appartenant à la classe des échinocandines a été mise au point et qu'elle vient désormais renforcer l'arsenal thérapeutique préexistant.

*In vitro*, l'anidulafungine présente une activité puissante à l'égard de *Candida* sp. avec néanmoins une activité moindre sur *C. parapsilosis*, son activité est également puissante à l'égard d'*Aspergillus* sp. Elle présente une activité importante à l'égard de la forme trophozoïte de *Pneumocystis jirovecii*. Son activité à l'égard de certains champignons dématiés est intéressante et demande à être explorée, tout comme à l'égard de certains hyalohyphomycètes tels *Acremonium* sp., *Paecilomyces* sp., *Pseudallescheria boydii* ou *Penicillium marneffei*.

Au cours des études cliniques chez l'animal, l'anidulafungine a présenté une efficacité intéressante dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne. Mieux encore, dans le traitement de la candidose invasive elle a démontré une efficacité comparable à celle de l'amphotéricine B, et comparable voire supérieure à celle du fluconazole. Cependant, elle s'est révélée décevante en prophylaxie et dans la prise en charge de l'aspergillose pulmonaire invasive et de l'aspergillose disséminée, ne conduisant pas à l'éradication fongique obtenue avec l'amphotéricine B.

Au cours des essais cliniques chez l'homme, l'anidulafungine a présenté une efficacité comparable au fluconazole dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne, elle trouvera probablement sa place dans la prise en charge de ces pathologies chez les patients multi-réfractaires aux autres antifongiques. Et, point essentiel, elle a présenté une efficacité supérieure au fluconazole dans la prise en charge de la candidose invasive, ce qui ouvre donc de nouvelles perspectives pour la prise en charge de cette pathologie grave.

A travers l'octroi d'autorisations de mise sur le marché, son utilisation a donc été validée dans le traitement de la candidose invasive et notamment de la candidémie, mais également dans le



traitement de la candidose œsophagienne pour certains pays. Son utilisation future dans le traitement de l'aspergillose invasive et/ou disséminée apparaît malheureusement improbable. L'anidulafungine présente l'avantage d'être très bien tolérée, et, à la différence des autres échinocandines, aucune interaction médicamenteuse n'a jusqu'à ce jour été mise en évidence. Elle représente donc un atout nouveau dans la prise en charge des infections fongiques chez les transplantés et les sidéens bien souvent polymédicamentés.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Candida albicans</i> en MEB (X1000) - Levures et pseudo-hyphes .....	13
Figure 2 : <i>Candida parapsilosis</i> en MEB (X1400) .....	13
Figure 3 : Candidose œsophagienne.....	15
Figure 4 : Candidose gastro-intestinale .....	15
Figure 5 : Candidose buccale .....	18
Figure 6 : Chorioretinite à <i>Candida</i> sp. issue d'une dissémination septicémique de la levure	18
Figure 7 : <i>Aspergillus fumigatus</i> en microscopie traditionnelle - Conidiophores ou "Têtes aspergillaires" .....	22
Figure 8 : <i>Aspergillus nidulans</i> en MEB (X440) - Hyphes et spores sexuées .....	22
Figure 9 : <i>Aspergillus niger</i> en MEB - Conidiophore.....	23
Figure 10 : Coupe pulmonaire laissant apparaître un aspergillome .....	23
Figure 11 : Coupe pulmonaire à l'autopsie d'un patient ayant reçu une greffe de moelle osseuse - Aspergillose pulmonaire invasive.....	25
Figure 12 : <i>Cryptococcus neoformans</i> en MEB (X1200) .....	29
Figure 13 : Dissémination cutanée cryptococcique chez un patient atteint par le VIH .....	29
Figure 14 : <i>Trichosporon cutaneum</i> en microscopie traditionnelle - Levures bourgeonnantes disposées en chaînes et longs filaments mycéliens .....	30
Figure 15 : <i>Rhodotorula glutinis</i> en MEB (X1200) .....	32
Figure 16 : <i>Fusarium oxysporum</i> en microscopie traditionnelle - Filaments mycéliens arthrosporés colorés par le Noir chlorazol .....	34
Figure 17 : <i>Fusarium</i> sp. en MEB - Macroconidies.....	34
Figure 18 : <i>Scedosporium apiospermum</i> (X1000) - Hyphes et conidiophores .....	36
Figure 19 : <i>Scedosporium apiospermum</i> en MEB (X2400) - Conidiophore.....	36
Figure 20 : Scédosporiose disséminée au niveau splénique - Lésion centrale étendue et scédosporiome latéral au sein d'une cavité néoformée .....	37
Figure 21 : <i>Penicillium</i> sp. en microscopie électronique .....	38
Figure 22 : <i>Penicillium chrysogenum</i> en MEB .....	38
Figure 23 : <i>Rhizomucor pusillus</i> en MEB (X160) - Sporangiohores .....	40
Figure 24 : <i>Exophiala jeanselmei</i> en culture sur milieu de Sabouraud.....	43
Figure 25 : <i>Alternaria</i> sp. en microscopie traditionnelle (X100) - Filaments et conidiophores .....	43
Figure 26 : <i>Geotrichum candidum</i> en microscopie traditionnelle - Chaînes d'arthroconidies issues de la fragmentation d'hyphes indifférenciées.....	44
Figure 27 : <i>Histoplasma capsulatum</i> (X1000 coloration de Wright) - Levures à l'intérieur d'un macrophage .....	46
Figure 28 : <i>Histoplasma capsulatum</i> en microscopie traditionnelle - Forme filamenteuse, présence de microconidies et de macroconidies .....	46
Figure 29 : <i>Sporothrix schenckii</i> en MEB (X400 coloration à l'Acide périodique - Schiff) - Levures sphériques ou en forme de cigare .....	48
Figure 30 : <i>Blastomyces dermatitidis</i> - Levure bourgeonnante.....	50
Figure 31 : Lésion verruqueuse caractéristique de blastomycose disséminée .....	50
Figure 32 : <i>Coccidioides immitis</i> (coloration au Calcofluor) - Sphérule renfermant des endospores.....	52
Figure 33 : <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> en MEB - Forme levure, multiplication par bourgeonnement multiple.....	52

Figure 34 : Paracoccidioïdose - Ulcère palatin .....	54
Figure 35 : Paracoccidioïdose - Lésions faciales cutanéomuqueuses.....	54
Figure 36 : <i>Pneumocystis jirovecii</i> (X16000) - K : Kyste ; T : Trophozoïte .....	56
Figure 37 : L'amphotéricine B .....	57
Figure 38 : Ambisome® - Liposome incorporant l'amphotéricine B.....	61
Figure 39 : La flucytosine .....	62
Figure 40 : Le kétoconazole .....	65
Figure 41 : Le fluconazole.....	66
Figure 42 : L'itraconazole .....	68
Figure 43 : Le voriconazole .....	71
Figure 44 : Le posaconazole.....	74
Figure 45 : Le ravuconazole.....	76
Figure 46 : L'isavuconazole.....	79
Figure 47 : L'isavuconazonium.....	79
Figure 48 : L'albaconazole.....	81
Figure 49 : L'acétate de caspofungine .....	83
Figure 50 : La micafungine .....	86
Figure 51 : L'aminocandine .....	90
Figure 52 : Mécanismes d'action des différentes classes d'antifongiques utilisés dans le traitement des mycoses invasives.....	91
Figure 53 : L'anidulafungine.....	95

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Spectre d'activité des antifongiques commercialisés .....	92
Tableau II : Activité <i>in vitro</i> de neuf antifongiques à l'égard de 2000 isolats de <i>Candida</i> sp.	99
Tableau III : Comparaison de l'activité de l'anidulafungine à celles de la caspofungine et de la micafungine sur 5346 isolats de <i>Candida</i> sp.....	100
Tableau IV : Activité de l'anidulafungine sur 315 isolats de <i>Candida</i> sp. résistants au fluconazole (CMI $\geq$ 64 $\mu$ g/ml) .....	102
Tableau V : Activité <i>in vitro</i> de 7 antifongiques à l'égard de 30 isolats d' <i>A. fumigatus</i> .....	106
Tableau VI : Distribution des souches d' <i>Aspergillus</i> sp. en fonction de leur sensibilité à l'anidulafungine .....	107
Tableau VII : Activité <i>in vitro</i> de l'anidulafungine, de l'amphotéricine B et de l'itraconazole à l'égard de 60 <i>Aspergillus</i> sp.....	109
Tableau VIII : Activité <i>in vitro</i> de l'anidulafungine, de l'amphotéricine B et du voriconazole sur 74 isolats de champignons filamenteux.....	112
Tableau IX : Activité de l'anidulafungine sur différentes espèces de champignons filamenteux .....	113
Tableau X : Activité de l'anidulafungine sur différentes espèces de champignons dimorphiques.....	115
Tableau XI : Valeurs de CMI et CMI <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) de 5 antifongiques à l'égard de 29 isolats de <i>Blastomyces dermatitidis</i> au stade levure.....	115
Tableau XII : Réduction maximale de la charge fongique rénale en fonction de la souche de <i>Candida glabrata</i> et de l'antifongique ( $\log_{10}$ UFC/g).....	120
Tableau XIII : Survie moyenne, médiane de survie et valeurs extrêmes pour chaque groupe de souris en fonction de l'antifongique administré .....	122
Tableau XIV : Médiane de survie (jours) pour chaque groupe de souris en fonction de la souche d' <i>A. fumigatus</i> inoculée et du traitement reçu.....	124
Tableau XV : Pourcentage de survie (Nombre de lapins vivants/Nombre de lapins initiaux) pour chaque groupe de lapins en fonction du traitement administré.....	126
Tableau XVI : Positivité des cultures d'organes en fonction du traitement administré.....	126
Tableau XVII : Charge fongique moyenne pour chaque organe en fonction du traitement administré (en $\log_{10}$ (UFC/g de tissu)) .....	127
Tableau XVIII : Taux d'antigènes (Ag) aspergillaires plasmatiques pour les différents groupes de lapins.....	128
Tableau XIX : Barème du score infectieux (SI) destiné à évaluer la charge fongique pulmonaire.....	130
Tableau XX : Score infectieux moyen pour chaque groupe de souris en fonction du type d'immunosuppression, avec ou sans traitement antifongique.....	130
Tableau XXI : Caractéristiques cliniques et endoscopiques des deux groupes d'étude .....	138
Tableau XXII : Réponses endoscopique, clinique et microbiologique favorables pour le groupe ANI et le groupe FLU .....	139
Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction de la sévérité de leur(s) pathologie(s)	142
Tableau XXIV : Réponses clinique et endoscopique à la fin du traitement.....	143
Tableau XXV : Réponses globale, clinique et microbiologique pour chaque groupe d'étude .....	148
Tableau XXVI : Taux d'éradication prouvée ou présumée pour les espèces de <i>Candida</i> les plus fréquemment recensées au cours de l'étude .....	149

Tableau XXVII : Taux de succès thérapeutique global en fonction de la CMI et en fonction de la dose administrée .....	149
Tableau XXVIII : Taux de succès thérapeutique global à la fin du traitement et en post-thérapeutique .....	153
Tableau XXIX : Effets secondaires recensés au cours des études cliniques.....	160

# BIBLIOGRAPHIE

## A

**- Aberegg SK, O'Brien JM Jr.**

Anidulafungin and fluconazole for candidiasis.  
*N Engl J Med.* 2007 Sep; 357(13) : 1347; author reply 1348.

**- Alves SH, Da Matta DA, Azevedo AC, Loreto ES, Boff E, Santurio JM, Guarro J.**

In vitro activities of new and conventional antimycotics against fluconazole-susceptible and non-susceptible brazilian *Candida* spp. isolates.  
*Mycoses* 2006; 49 : 220-5.

**- Arathoon EG.**

Clinical efficacy of the echinocandin antifungals.  
*Curr Opin Infect Dis.* 2001; 14(6) : 685-691.

**- Arevalo MP, Carrillo-Munoz AJ, Salgado J, Cardenes D, Brio S, Quindos G, and Espinel-Ingroff A.**

Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: A comparative study with M27-A microdilution method.  
*J Antimicrob Chemother.* 2003; 51 : 163-166.

**- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH.**

In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 : 327-330.

**- Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF, Kaufman L, Hutwagner L, McNeil MM.**

Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994.  
*Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60(6) : 899-903.

**- Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H.**

Traité de pneumologie.  
Ed. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, 1077p., St-Just la Pendue.

## B

**- Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, Flattery AM, Kong L, Scott PM, Smith JG, Leighton CE, Bouffard A, Dropinski JF, Balkovec J.**

In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872).  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 : 2326-2332.

- **Bartlett MS, Current WL, Goheen MP, Boylan CJ, Lee CH, Shaw MM, Queener SF, Smith JW.**

Semisynthetic echinocandins affect cell wall deposition of *Pneumocystis carinii* in vitro and in vivo.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(8) : 1811-6.

- **Beale M, Queiroz-Telles F, Banhegyi D, Li N, Pierce PF.**

Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis.

Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001; J-1621. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

- **Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, Clark K, Dowell JA, Schranz J, Walsh TJ.**

Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Feb; 50(2) : 632-8.

- **Bennett JE.**

Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia.

*N Engl J Med.* 2006 Sep; 355(11) : 1154-9.

- **Bourée P.**

Aide-Mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale  
Ed. Médecine-Sciences Flammarion, 2001, 414p., Paris.

- **Briand V, Lortholary O.**

Endemic mycotic infections.

*Rev Prat.* 2001 Apr 15; 51(7) : 747-51.

- **Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzeborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ.**

Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center.  
*Pharmacotherapy.* 2008 Jan; 28(1) : 64-73.

- **Brown J.**

Zygomycosis: an emerging fungal infection.

*Am J Health Syst Pharm.* 2005 Dec 15; 62(24) : 2593-6.

## C

- **Capilla J, Ortoneda M, Pastor FJ, Guarro J.**

In vitro antifungal activities of the new triazole UR-9825 against clinically important filamentous fungi.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 : 2635-7.

- **Capilla J, Yustes C, Mayayo E, Fernández B, Ortoneda M, Pastor FJ, Guarro J.**  
Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbits.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47 : 1948-51.
  
- **Castón-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J.**  
Epidemiology of invasive fungal infection.  
*Int J Antimicrob Agents.* 2008 Nov; 32 Suppl 2 : S103-9.
  
- **Chabasse D, Guiguen CI, Contet-Audonneau N.**  
Abrégés de Mycologie médicale.  
Ed. Masson, 1999, 324p., Paris.
  
- **Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez MJ, Quindós G, Mazuelos EM.**  
In vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients.  
*J Antimicrob Chemother.* 1999; 44 : 697-700.
  
- **Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR.**  
Zygomycosis: the re-emerging fungal infection.  
*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Apr; 25(4) : 215-29.
  
- **Clemons KV, Sobel RA, Stevens DA.**  
Toxicity of LY303366, an echinocandin antifungal, in mice pretreated with glucocorticoids.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 : 378-81.
  
- **Clemons KV, Stevens DA.**  
Efficacy of ravuconazole in treatment of mucosal candidosis in SCID mice.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 : 3433-6.
  
- **Clemons KV, Martinez M, Calderon L, Stevens DA.**  
Efficacy of ravuconazole in treatment of systemic murine histoplasmosis.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 : 922-4.
  
- **CMIT.**  
E. Pilly, Maladies infectieuses et tropicales.  
Ed. Vivactis, 2008, 736p., Paris.
  
- **Collectif ANOFEL.**  
Parasitologie Mycologie. 7<sup>ème</sup> édition.  
Ed. Masson Format Utile, 2002, 492p., Paris.
  
- **Cota J, Carden M, Graybill JR, Najvar LK, Burgess DS, Wiederhold NP.**  
In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Nov; 50(11) : 3926-8. Epub 2006 Aug 28.
  
- **Couturaud F.**  
Aspergillus et poumon.  
*Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2004; 44(1) : 83-88.



- **Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Garcia-Effron G, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL.**

In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 : 5136-8.

## **D**

- **Damle B, Stogniew M, Dowell J.**

Pharmacokinetics and tissue distribution of anidulafungin in rats.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jul; 52(7) : 2673-6. Epub 2008 Apr 28.

- **De Almeida GM, Costa SF, Melhem M, Motta AL, Szeszs MW, Miyashita F, Pierrotti LC, Rossi F, Burattini MN.**

*Rhodotorula* spp. isolated from blood cultures: clinical and microbiological aspects.

*Med Mycol.* 2008 Sep; 46(6) : 547-56.

- **De la Torre P, Meyer DK, Reboli AC.**

Anidulafungin: a novel echinocandin for *Candida* infections.

*Future Microbiol.* 2008 Dec; 3(6) : 593-601.

- **Del Poeta M, Schell WM, Perfect JR.**

In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 : 1835-1836.

- **Denning DW.**

Invasive aspergillosis.

*Clin Infect Dis.* 1998 Apr; 26(4) : 781-803.

- **Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA.**

Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study.

*J Clin Microbiol.* 2002; 40 : 1298-302.

- **Douglas CM.**

Fungal  $\beta(1,3)$ -D-glucan synthesis.

*Med Mycol.* 2001; 39 Suppl 1 : 55-66.

- **Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T.**

Anidulafungin (ANID) pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) correlation: Treatment of esophageal candidiasis.

43<sup>rd</sup> Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2003a; Abstract A-1578.

**- Dowell JA, Pu F, Lee J, Stogniew M, Krause D, Henkel T.**

A clinical mass balance study of anidulafungin (ANID) showing complete fecal elimination. 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2003b; Abstract A-1576 and poster.

**- Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T.**

Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004a; 44 : 590-598.

**- Dowell J, Schranz J, Stogniew M.**

Assessment of the pharmacokinetics of anidulafungin in patients with invasive aspergillosis receiving concomitant liposomal amphotericin.

14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic. 2004b; Abstract 1036.

**- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE.**

Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine.

*J Clin Pharmacol.* 2005a; 45 : 227-33.

**- Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G.**

Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin.

*J Clin Pharmacol.* 2005b; 45 : 1373-82.

**- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B.**

Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment.

*J Clin Pharmacol.* 2007a Apr; 47(4) : 461-70.

**- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B.**

Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus.

*J Clin Pharmacol.* 2007b Mar; 47(3) : 305-14.

## **E**

**- Ellis D.**

Amphotericin B: spectrum and resistance.

*J Antimicrob Chemother.* 2002 Feb; 49 Suppl 1 : 7-10.

**- Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME, Messer SA, Pfaller MA.**

In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods.

*Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 1999; 33 : 75-80.

**- Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA.**

Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr; 44(4) : 1108-11.

**- Espinel-Ingroff A.**

Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts.

*J Clin Microbiol.* 1998; 36 : 2950-2956.

**- Espinel-Ingroff A.**

In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature.

*Rev Iberoam Micol.* 2003; 20 : 121-36.

**- Estes KE, Penzak SR, Calis KA, Walsh TJ.**

Pharmacology and antifungal properties of anidulafungin, a new echinocandin.

*Pharmacotherapy.* 2009 Jan; 29(1) : 17-30.

## G

**- Garcia-Diaz JB, Baumgarten K.**

Phaeohyphomycotic infections in solid organ transplant patients.

*Semin Respir Infect.* 2002 Dec; 17(4) : 303-9.

**- Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS.**

A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jul; 52(7) : 2305-12. Epub 2008 Apr 28.

**- Ghannoum M, Isham N.**

Antifungal activity of BAL4815, a novel azole against dermatophytes and emerging non-dermatophyte fungi including Zygomycetes.

Abstracts of the Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA. 2005a; Abstract M-1623.

**- Ghannoum M, Isham N.**

Antifungal activity of BAL4815, a novel azole, against dermatophytes.

Trends in Medical Mycology (TIMM), Berlin, Germany. 2005b; Abstract no. P-009.

**- Ghannoum MA, Kim HG, Long L.**

Efficacy of aminocandin in the treatment of immunocompetent mice with haematogenously disseminated fluconazole-resistant candidiasis.

*J Antimicrob Chemother.* 2007; 59 : 556-9.

**- Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, Martino P, and the GIMEMA Infection Program.**  
Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature.

*J Clin Microbiol.* 2005 Apr; 43(4) : 1818-1828.

**- Graybill JR.**

Hitting a new target with echinocandins. Why chase something else?

*Curr Opin Investig Drugs.* 2001 Apr; 2(4) : 468-71.

**- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekma D.**

Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited.

*Clin Infect Dis.* 2003; 37 : 1172-1177.

**- Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Ma L, Deziel MR, Drusano MF, Louie A.**  
Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 : 3695-700.

## H

**- Hakki M, Staab JF, Marr KA.**

Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 : 2522-2524.

**- Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K.**

Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40 : 2243-7.

**- Hawser S.**

Anidulafungin (Eli Lilly & Co).

*IDrugs.* 1999 Dec; 2(12) : 1327-35.

**- Herbrecht R, Zamfir A, Letscher-Bru V.**

Visceral candidiasis.

*Rev Prat.* 2001 Apr; 51(7) : 725-30.

**- Hernandez S, Lopez-Ribot JL, Najvar LK, McCarthy DI, Bocanegra R, Graybill JR.**  
Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 : 1382-1383.

**- Hocquette A, Grondin M, Bertout S, Mallié M.**

Les champignons des genres *Acremonium*, *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Onychocola*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scedosporium* et *Scopulariopsis* responsables de hyalohyphomycoses.

*Journal de Mycologie Médicale*. 2005 Sep; 15(3) : 136-149.

**- Hof H, Dietz A.**

Antifungal activity of anidulafungin, a product of *Aspergillus nidulans*, against *Aspergillus nidulans*.

*Int J Antimicrob Agents*. 2009 Mar; 33(3) : 285-6. Epub 2008 Nov 20.

**- Housset B.**

Pneumologie.

Ed. Masson, 2003, 473p., Paris.

**- Hossain MA, Reyes GH, Long LA, Mukherjee PK, Ghannoum MA.**

Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*.

*J Antimicrob Chemother*. 2003; 51 : 1427-9.

**- Howard SJ, Webster I, Moore CB, Gardiner RE, Park S, Perlin DS, Denning DW.**

Multi-azole resistance in *Aspergillus fumigatus*.

*Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 : 450-3.

## I

**- Isham N, Ghannoum MA.**

Determination of MICs of aminocandin for *Candida* spp. and filamentous fungi.

*J Clin Microbiol*. 2006; 44 : 4342-4.

**- Ishihara S, Hirata A, Nogami S, Beauvais A, Latge JP, Ohya Y.**

Homologous subunits of 1,3-beta-glucan synthase are important for spore wall assembly in *Saccharomyces cerevisiae*.

*Eukaryot Cell*. 2007 Feb; 6(2) : 143-56. Epub 2006 Dec 8.

**- Izquierdo I, Lurigados C, Perez I, Turmo E, Ramis J.**

First administration into man of UR-9825: a new triazole class of antifungal agent.

Abstracts of the Sixth Congress of the European Confederation of Medical Mycology Societies (ECMM), Barcelona, Spain. 2000; Abstract P2-004.

## K

**- Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG, Goldstein BP.**

In vitro interactions of anidulafungin with azole antifungals, amphotericin B and 5-fluorocytosine against *Candida* species.

*Int J Antimicrob Agents*. 2006 Feb; 27(2) : 174-7. Epub 2006 Jan 18.

- Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA.**  
Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole.  
*J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31 : 183-187.
- Kauffman CA.**  
Histoplasmosis.  
*Clinics in Chest Medicine.* 2009; 30(2) : 217-225.
- Kelley K, Chapman S, Cleary J.**  
Digestion of Echinocandins.  
46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA. 2006; Abstract M-366.
- Kett DH, Reboli A, Rotstein C, Shorr AF, Gasper S, Schlamm H.**  
An evaluation of hospital length of stay in intensive care patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin versus fluconazole.  
*Clin Microbiol Infect.* 2008a; 14 Suppl 7 : S278. Abstract P1026.
- Kett DH, Cubillos GF.**  
Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis.  
*Int J Antimicrob Agents.* 2008b Nov; 32 Suppl 2 : S99-S102. Review.
- Kim R, Khachikian D, Reboli AC.**  
A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins.  
*Expert Opin Pharmacother.* 2007 Jul; 8(10) : 1479-92.
- Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF.**  
Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis.  
*J Antimicrob Chemother.* 2002; 49 : 353-7.
- Klepser ME, Ernst EJ, Ernst ME, Pfaller MA.**  
Growth medium effect on the antifungal activity of LY 303366.  
*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997 Dec; 29(4) : 227-31.
- Klepser ME, Wolfe EJ, Jones RN, Nightingale CH, Pfaller MA.**  
Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B tested against *Candida albicans*.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1997b; 41 : 1392-5.
- Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, Wible M, Henkel T.**  
A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis.  
*Clin Infect Dis.* 2004a Sep; 39(6) : 770-5. Epub 2004 Aug 27.
- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, Henkel T; Anidulafungin invasive candidiasis study group.**  
Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2004b Jun; 48(6) : 2021-4.

**- Krisher K, Brown SD, Traczewski MM.**

Quality control parameters for broth microdilution tests of anidulafungin.  
*J Clin Microbiol.* 2004 Jan; 42(1) : 490.

**- Krishnarao TV, Galgiani JN.**

Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Sep; 41(9) : 1957-60.

**- Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD.**

Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient.  
*Clin Infect Dis.* 2006; 42 : 938-944.

**- Kullberg BJ, Oude Lashof AM.**

Epidemiology of opportunistic invasive mycoses.  
*Eur J Med Res.* 2002; 7 : 183-191.

**- Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C.**

Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)-beta-D-glucan synthase.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38 : 1480-1489.

## L

**- Lass-Flörl C.**

The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe.  
*Mycoses.* 2009 May; 52(3) : 197-205.

**- Lesage G, Sdicu AM, Ménard P, Shapiro J, Hussein S, Bussey H.**

Analysis of beta-1,3-glucan assembly in *Saccharomyces cerevisiae* using a synthetic interaction network and altered sensitivity to caspofungin.  
*Genetics.* 2004 May; 167(1) : 35-49.

**- Lewis RE, Lund BC, Klepser ME, Ernst EJ, Pfaller MA.**

Assessment of antifungal activities of fluconazole and amphotericin B administered alone and in combination against *Candida albicans* by using a dynamic in vitro mycotic infection model.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 : 1382-6.

**- Lin X.**

*Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution.  
*Infect Genet Evol.* 2009; 9(4) : 401-416

**- Lunardi LW, Aquino VR, Zimmerman RA, Goldani LZ.**

Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital.  
*Clin Infect Dis.* 2006 Sep; 43(6) : e60-3. Epub 2006 Aug 8.

## M

**- Madariaga MG, Tenorio A, Proia L.**

*Trichosporon inkin* peritonitis treated with caspofungin.  
*J Clin Microbiol.* 2003 Dec; 41(12) : 5827-9.

**- Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN.**

Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp.  
*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 31 : 33-37.

**- Marco F, Danes C, Almela M.**

Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001).  
*Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 46 : 259-264.

**- Marino MR, Mummanai V, Norton J, Hadjilambris OW, Pierce P.**

Ravuconazole exposure-response relationship in HIV-patients with oropharyngeal candidiasis.  
Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001; Abstract J-1622.

**- Marr KA, Rustad TR, Rex JH, White TC.**

The trailing end point phenotype in antifungal susceptibility testing is pH dependent.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43 : 1383-1386.

**- Mazur P, Morin N, Baginsky W, El-Sherbeini M, Clemas JA, Nielsen JB, Foor F.**

Differential expression and function of two homologous subunits of yeast 1,3-beta-D-glucan synthase.  
*Mol Cell Biol.* 1995 Oct; 15(10) : 5671-81.

**- McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW.**

Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997.  
*Clin Infect Dis.* 2001 Sep; 33(5) : 641-7. Epub 2001 Jul 30.

**- Messer SA, Kirby JT, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN.**

Initial results from a longitudinal international surveillance programme for anidulafungin (2003).  
*J Antimicrob Chemother.* 2004 Dec; 54(6) : 1051-6. Epub 2004 Nov 25.

**- Messer SA, Jones RN, Fritsche TR.**

International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.  
*J Clin Microbiol.* 2006; 44 : 1782-7.



**- Miller JL, Schell WA, Wills EA, Toffaletti DL, Boyce M, Benjamin DK Jr, Bartroli J, Perfect JR.**

In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 : 384-7.

**- Minassian B, Huczko E, Washo T, Bonner D, Fung-Tomc J.**

In vitro activity of ravuconazole against Zygomycetes, *Scedosporium* and *Fusarium* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9 : 1250-2.

**- Moore CB, Denning DW.**

In vitro activity of HMR3270 against *Candida* spp.

Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001; Abstract F-2147.

**- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, and Perfect J, for the Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group.**

Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.

*N Engl J Med.* 2002; 347 : 2020-2029.

**- Morris-Jones R.**

Sporotrichosis.

*Clin Exp Dermatol.* 2002 Sep; 27(6) : 427-31.

**- Moulinier C.**

Parasitologie et mycologie médicales: Eléments de morphologie et de biologie.

Ed. Médicales Internationales, 2002, 796p., Lassay les Châteaux.

**- Mouton JW, Verweij PE, Warn P, Denning D, Heep M, Isham N, Ghannoum M.**

In vitro activity of a new triazole BAL4815 against *Candida* isolates with decreased fluconazole susceptibility.

Trends in Medical Mycology (TIMM), Berlin, Germany. 2005; Poster no. P-021.

**- Mummaneni V, Gerald M, Hadjilambris OW, Ouyang Z, Uderman H, Marino MR.**

Effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of simvastatin in healthy subjects.

Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. 2000; Abstract A 841. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

## N

**- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002).**

Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved standard M38-A.

NCCLS, Wayne, PA, USA. 2002.

## O

**- Oakley KL, Moore CB, Denning DW.**

In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 : 2726-2730.

**- Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L.**

In vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2004 May; 48(5) : 1912-5.

**- Ortoneda M, Capilla J, Javier Pastor F, Pujol I, Guarro J.**

In vitro interactions of licensed and novel antifungal drugs against *Fusarium* spp.  
*Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 48 : 69-71.

**- Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, Powderly WG, Hyslop N, Kauffman CA, Cleary J, Mangino JE, Lee J.**

Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream *Candida* isolates in the United States.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Oct; 47(10) : 3149-54.

## P

**- Paderu P, Garcia-Effron G, Balashov S, Delmas G, Park S, Perlin DS.**

Serum differentially alters the antifungal properties of echinocandin drugs.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 : 2253-2256.

**- Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu MJ, Register E, Li W, Vyas V, Fan H, Abruzzo G, Flattery A, Gill C, Chrebet G, Parent SA, Kurtz M, Tepler H, Douglas CM, Perlin DS.**

Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 : 3264-73.

**- Park S, Paderu P, Perlin DS.**

Amino acid polymorphisms in Fks1 from *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis* and *C. orthopsilosis* strains account for intrinsic reduced susceptibility to echinocandin drugs.  
Program and Abstracts of the 46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA. September 27-30, 2006.

**- Pasqualotto AC, Denning DW.**

New and emerging treatments for fungal infections.  
*J Antimicrob Chemother.* 2008 Jan; 61 Suppl 1 : i19-30. Review.

**- Petraitiene R, Petraitis V, Groll A, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman CA, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ.**

Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43 : 2148-55.

**- Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Groll AH, Mickiene D, Peter J, Bacher J, Roussillon K, Hemmings M, Armstrong D, Avila NA, Walsh TJ.**

Efficacy, safety, and plasma pharmacokinetics of escalating dosages of intravenously administered ravuconazole lysine phosphoester for treatment of experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 : 1188-96.

**- Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Bell A, Callender DP, Sein T, Schaufele RL, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ.**

Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Nov; 42(11) : 2898-905.

**- Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Lyman CA, Francesconi A, Bacher J, Piscitelli SC, Walsh TJ.**

Dosage-dependent antifungal efficacy of V-echinocandin (LY303366) against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Feb; 45(2) : 471-9.

**- Petraitis V, Petraitiene R, Hope WJ, Meletiadis J, Mickiene D, Hughes JE, Cotton MP, Stergiopoulou T, Kasai M, Francesconi A, Schaufele RL, Sein T, Avila NA, Bacher J, Walsh TJ.**

Combination therapy of voriconazole and anidulafungin improves outcome of experimental pulmonary aspergillosis.

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA. 2006 (abstract M-882).

**- Petraitis V, Petraitiene R, Hope WW, Meletiadis J, Mickiene D, Hughes JE, Cotton MP, Stergiopoulou T, Kasai M, Francesconi A, Schaufele RL, Sein T, Avila NA, Bacher J, Walsh TJ.**

Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlations of the concentration- and dose- dependent interactions between anidulafungin and voriconazole by Bliss independence drug interaction analysis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jun; 53(6) : 2382-91.

**- Pfaller MA, Messer SA, Coffman S.**

In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 : 763-766.

**- Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN.**

In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi.

*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30 : 251-255.

**- Pfaller MA, Jones RN, Doern SG, Sader HS, Messer SA, Houston A, Coffman S, Hollis RJ.**

Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 : 747-751.

- **Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Goldstein BP.** Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Nov; 49(11) : 4795-7.

- **Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ.** In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008 Jan; 46(1) : 150-6. Epub 2007 Nov 21.

- **Pfizer Inc.**  
Anidulafungin (Eraxis™). Prescribing information.  
Pfizer, New York, NY, USA. 2007.

## Q

- **Quindós G, Eraso E.**  
In vitro antifungal activity of anidulafungin.  
*Rev Iberoam Micol.* 2008 Jun; 25(2) : 83-91.

## R

- **Rajman I, Desante K, Hatcher B, Hemingway J, Lachno R, Brooks S, Turik M.** LY303366 single intravenous dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA. 1997; Abstract no. A-1576.

- **Ramos G, Cuenca-Estrella M, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL.**  
In-vitro comparative activity of UR-9825, itraconazole and fluconazole against clinical isolates of *Candida* spp.  
*J Antimicrob Chemother.* 1999; 44 : 2 83-6.

- **Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ, Anidulafungin Study Group.** Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis.  
*N Engl J Med.* 2007 Jun; 356(24) : 2472-82.

- **Rennie R, Sand C, Sherburne R.**  
Electron microscopic evidence of the effect of LY303366 on *Aspergillus fumigatus*.  
Program and abstracts of the 13<sup>th</sup> Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Parma, Italy. 2007; Abstract P-451.

**- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, Brass C, Vazquez JA, Chapman SW, Horowitz HW, Zervos M, McKinsey D, Lee J, Babinchak T, Bradsher RW, Cleary JD, Cohen DM, Danziger L, Goldman M, Goodman J, Hilton E, Hyslop NE, Kett DH, Lutz J, Rubin RH, Scheld WM, Schuster M, Simmons B, Stein DK, Washburn RG, Mautner L, Chu TC, Panzer H, Rosenstein RB, and Booth J for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.**

A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects.

*Clin Infect Dis.* 2003; 36 : 1221-1228.

**- Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole VT.**

Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Dec; 44(12) : 3381-8.

**- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ.**

Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases.

*Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1; 41(5) : 634-53.

**- Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA.**

Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods.

*Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 43 : 13-7.

## S

**- Sabol K, Gumbo T.**

Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections.

*Ther Clin Risk Manag.* 2008 Feb; 4(1) : 71-8.

**- Schmatz DM, Powles MA, McFadden DC, Pittarelli L, Balovec J, Hammond M, Zambias R, Liberator P, Anderson J.**

Antipneumocystis activity of water-soluble lipopeptide L-693,989 in rats.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36 : 1964-1970.

**- Schmitt-Hoffman A, Roos B, Sauer J, Maares J, Spickermann J, Iersel MP, Heep M.**

Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of BAL4815 at steady state after multiple oral daily doses of BAL8557 (WSA) and rifampicin.

Abstracts of the Sixteenth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Paris, France. 2006; Abstract P-0319.

**- Schranz J, Krause D, Henkel T.**

Lack of infusion-related adverse events with anidulafungin.

Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, San Antonio, TX, USA. May 25-29, 2003; Abstract 399.4.

**- Schinabeck MK, Ghannoum MA.**

Human hyalohyphomycoses: a review of human infections due to *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., and *Scopulariopsis* spp.  
*J Chemother.* 2003 Nov; 15 Suppl 2 : 5-15.

**- Serena C, Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Sutton DA, Rinaldi MG, Guarro J.**

In vitro activities of new antifungal agents against *Chaetomium* spp. and inoculum standardization.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47 : 3161-4.

**- Shorr AF, Kett DH, Sanchez S, Gasper S.**

Outcomes in patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin or fluconazole: comparison of response to treatment in ICU patients and/or patients with end-organ dysfunction.  
*Crit Care Med.* 2007; 35(Suppl) : Abstract 889.

**- Sidhu GS, Cassai ND, Pei Z.**

*Pneumocystis carinii*: an update.  
*Ultrastruct Pathol.* 2003; 27(2) : 115-22.

**- St-Germain G.**

Impact of endpoint definition on the outcome of antifungal susceptibility tests with *Candida* species: 24- versus 48-h incubation and 50 versus 80% reduction in growth.  
*Mycoses.* 2001; 44 : 37-45.

**- Stogniew M, Pu F, Henkel T, Dowell J.**

Anidulafungin biotransformation in humans is by degradation not metabolism.  
*Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(Suppl) : 291.

**- Stogniew M, Dowell JA, Krause D, Henkel T.**

Population pharmacokinetics confirms absence of anidulafungin drugdrug interactions. 14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic. 2004; Abstract No 1035.

**- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE.**

A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans.  
*Emerg Infect Dis.* 2002 Sep; 8(9) : 891-6.

**- Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR.**

In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2002 May; 46(5) : 1581-2.

## T

**- Turner MS, Drew RH, Perfect JR.**

Emerging echinocandins for treatment of invasive fungal infections.  
*Expert Opin Emerg Drugs.* 2006 May; 11(2) : 231-50.

**- Thye D, Kilfoil T, White RJ, Lasseter K.**

Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects with mild and moderate hepatic impairment. Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. December 16-19, 2001a; Abstract A-34. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

**- Thye D, Shepherd B, White RJ, Weston IE, Henkel T.**

Anidulafungin: A phase 1 study to identify the maximum tolerated dose in healthy volunteers. Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001b; Abstract A-36. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

**- Thye D, Kilfoil G, Kilfoil T, Henkel T.**

Anidulafungin: pharmacokinetics (PK) in subjects with severe hepatic impairment (HI). Program and abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA. 2002a; Abstract A-1392. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

**- Thye D, Marbury T, Kilfoil G, Kilfoil T, Henkel T.**

Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects with renal impairment. Program and abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA. 2002b; Abstract A-1391. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

**- Thye D, Marbury T, Kilfoil G, Kilfoil T, Henkel T.**

Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects receiving hemodialysis. Program and abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA. 2002c; Abstract A-1390. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

## U

**- Urbina JA, Payares G, Sanoja C, Lira R, Romanha AJ.**

In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease.

*Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21 : 27-38.

**- Uzun O, Kocagöz S, Cetinkaya Y, Arikan S, Unal S.**

In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against yeast isolates.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 : 1156-1157.

## V

- **Van de Sande WW, Mathot RA, ten Kate MT, van Vianen W, Tavakol M, Rijnders BJ, Bakker-Woudenberg IA.**

Combination therapy of advanced invasive pulmonary aspergillosis in transiently neutropenic rats using human pharmacokinetic equivalent doses of voriconazole and anidulafungin.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May; 53(5) : 2005-13.

- **Vazquez JA, Schranz JA, Clark K, Goldstein BP, Reboli A, Fichtenbaum C.**

A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis.

*J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Jul; 48(3) : 304-9.

- **Vericat ML, Algueró M, Merlos M, Pérez LL, Araño A, Forn J.**

UR-9825, a novel broad spectrum triazole for treatment of fungal infections: oral activity in systemic mycoses.

*Trends in Invasive Fungal Infections*, Barcelona, Spain. 1997; Abstract P-94.

- **Vehreschild JJ, Kümmerle T, Karthaus M, Cornely OA.**

Anidulafungin - state of affairs from a clinical perspective.

*Mycoses.* 2007; 50 Suppl 1 : 38-43.

- **Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A.**

Nosocomial fungal infections: candidemia.

*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999 Jul; 34(3) : 213-20.

- **Verweij PE, Oakley KL, Morrissey J, Morrissey G, Denning DW.**

Efficacy of LY303366 against amphotericin B-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* in a murine model of invasive aspergillosis.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Apr; 42(4) : 873-8.

- **Vidal 2008.**

84<sup>ème</sup> édition, 2632p.

- **Vidal 2009.**

85<sup>ème</sup> édition, 3024p.

- **Viljoen JJ, Mitha I, Heep M, Ghannoum M.**

Efficacy, safety, and tolerability of three different dosing regimens of BAL8557 vs fluconazole in a double-blind, randomized, multicenter trial for the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised adults.

Abstracts of the Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, USA. 2005; Abstract LB2-32. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.



- **Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA.**

A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis.

*Am J Med.* 2002 Sep; 113(4) : 294-9.

## W

- **Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA.**

Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation.

*J Infect Dis.* 1997 Jun; 175(6) : 1459-66.

- **Warn P, Sharp A, Denning DW.**

In vitro activity of the echinocandin HMR3270 against *Aspergillus* spp.

Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001a; Abstract J-114. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

- **Warn P, Sharp A, Denning DW.**

The in vivo activity of HMR3270 in temporarily neutropenic murine models of disseminated infection caused by *Aspergillus fumigatus* (2 strains).

Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA. 2001b; Abstract J-1618. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

- **Warn PA, Sharp A, Morrissey G, Denning DW.**

Activity of aminocandin (IP960) compared with amphotericin B and fluconazole in a neutropenic murine model of disseminated infection caused by a fluconazole-resistant strain of *Candida tropicalis*.

*J Antimicrob Chemother.* 2005; 56 : 590-3.

- **Warn PA, Sharp A, Denning DW.**

In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp.

*J Antimicrob Chemother.* 2006a; 57 : 135-8.

- **Warn P, Sharp A, Denning DW.**

In vitro activity of BAL4815 against zygomycetes.

16<sup>th</sup> Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Paris, France. 2006b; Poster no. P-0158.

- **Warn PA, Sharp A, Mosquera J, Spickermann J, Schmitt-Hoffmann A, Heep M, Denning DW.**

Comparative in vivo activity of BAL4815, the active component of the prodrug BAL8557, in a neutropenic murine model of disseminated *Aspergillus flavus*.

*J Antimicrob Chemother.* 2006c; 58(6) : 1198-207.

**- Wiederhold NP, Lewis JS 2nd.**

The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety.

*Expert Opin Pharmacother.* 2007a Jun; 8(8) : 1155-66.

**- Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Molina D, Olivo M, Graybill JR.**

In vivo efficacy of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* and association with in vitro potency in the presence of sera.

*Antimicrob Agents Chemother.* 2007b May; 51(5) : 1616-20. Epub 2007 Feb 16.

## Y

**- Yan JH, Marino MR, Smith RA, Kanamaluru V, O'Mara EM, Grasela DM.**

The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers.

*J Clin Pharmacol.* 2006; 46 : 193-200.

## Z

**- Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GAJ, Balko TV, Zelenitsky SA, Friesen M, Kabani A, Turik M, Hoban DJ.**

In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species.

*Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 : 863-865.

## SOURCES INTERNET

[http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose\\_profonde.htm](http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose_profonde.htm)

<http://www.theriaque.org>

<http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/ATF-duATBLille2007-lortholary.pdf>

<http://www.biam2.org>

**Nom-Prénoms :** COGNÉE Grégory, René, Robert  
**Titre de la thèse :** L'Anidulafungine : Nouvel antifongique de la classe des échinocandines

---

**Résumé de la thèse :** Depuis une trentaine d'années, l'incidence des mycoses invasives a fortement augmenté parallèlement à la multiplication des contextes d'immunodépression. Face au petit nombre d'antifongiques disponibles et face à l'émergence des résistances, il s'est avéré indispensable d'identifier de nouvelles cibles fongiques et de développer de nouvelles molécules. L'anidulafungine, 3<sup>ème</sup> d'une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines, s'inscrit donc dans ce cadre.

Premièrement nous avons passé en revue l'ensemble des études *in vitro* réalisées au sujet de l'anidulafungine, démontrant sa puissante activité sur les candida et les aspergillus, et une activité importante sur *Pneumocystis jirovecii*. Puis nous avons répertorié l'ensemble des études réalisées sur des modèles animaux. Ainsi, l'anidulafungine a montré une efficacité intéressante dans le traitement de la candidose oro-pharyngée et/ou œsophagienne, et dans le traitement de la candidose invasive ; à l'inverse, comparativement aux antifongiques existants elle s'avère décevante dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive et de l'aspergillose disséminée. Enfin, nous avons explicité les études cliniques réalisées chez l'homme desquelles il ressort deux notions importantes : l'efficacité de l'anidulafungine est comparable à celle du fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne, elle lui est supérieure dans le traitement de la candidose invasive.

L'anidulafungine a donc été validée dans le traitement de la candidose invasive, et certaines autorités de santé l'ont également validée dans la prise en charge de la candidose œsophagienne. Se démarquant des autres échinocandines par un mode de dégradation original, son excellent profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses lui confère une place de choix dans l'arsenal des antifongiques.

---

**Mots clés :**

- |                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| - MYCOSE INVASIVE | - CANDIDOSE     |
| - ASPERGILLOSE    | - ECHINOCANDINE |
| - ANIDULAFUNGINE  | - ANTIFONGIQUE  |
- 

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie,  
Faculté de pharmacie de Nantes  
**ASSESEURS :** M. Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie et de  
Mycologie médicale, Faculté de pharmacie de Nantes  
M. Jean-Luc POUCHUS, Pharmacien  
6 rue de la Ville-en-Pierre, 44000 Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** 30 bis rue Jean Moulin, 44980 Sainte-Luce-sur-Loire