

Les infections fongiques

- ▶ Les infections systémiques fongiques sont des maladies graves, dont la fréquence continue de croître.
- ▶ Augmentation due à :
 - mycoses d'importation (multiplication des voyages)
 - augmentation des facteurs de risques
- ▶ Parmi ceux-ci, augmentation des patients immunodéprimés :
 - d'origine pathologique (SIDA...)
 - d'origine iatrogène (traitements anticancéreux, antirejet en transplantation...)

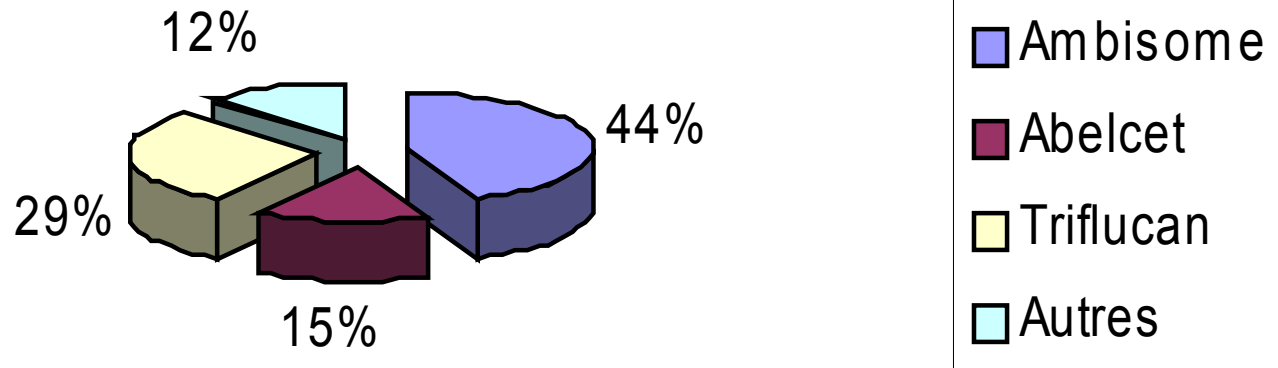
Par ailleurs:

- ▶ Forte mortalité dans certaines situations.
- ▶ Insuffisance d'efficacité des médicaments actuels
- ▶ Toxicité non négligeable de ceux-ci
- ▶ Nouvelles molécules à court terme

Les infections fongiques

- ▶ Les antifongiques peuvent être utilisés sous forme topique (mycoses superficielles) et/ou systémique (mycoses profondes).
- ▶ Les infections topiques sont essentiellement des candidoses, des dermatophyties et des pytirosporoses.

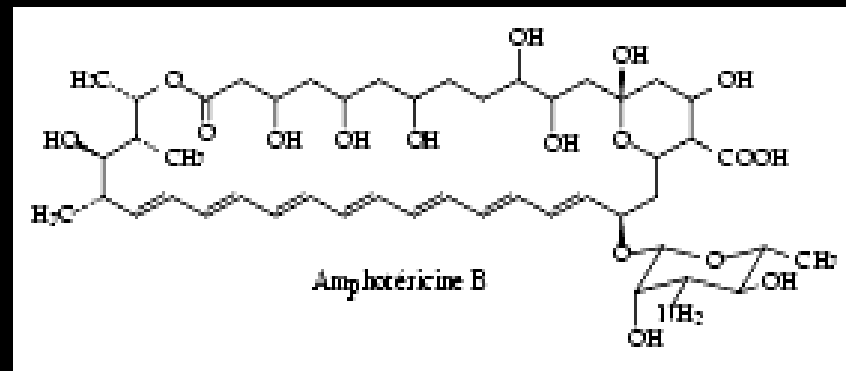
Répartition des consommations hospitalières d'antifongiques CHU de Nice -2002



Antifongiques : polyènes

Les deux principales substances de ce groupe sont l'amphotéricine B et la nystatine.

L'amphotéricine B interagit avec l'ergostérol présent dans la membrane des levures et des champignons sensibles pour former des pores, canaux perméables aux cations comme le potassium qui sort du cytoplasme



Amphotéricine B

FUNGIZONE* Gélules, Sol buv, Lotion, Inj

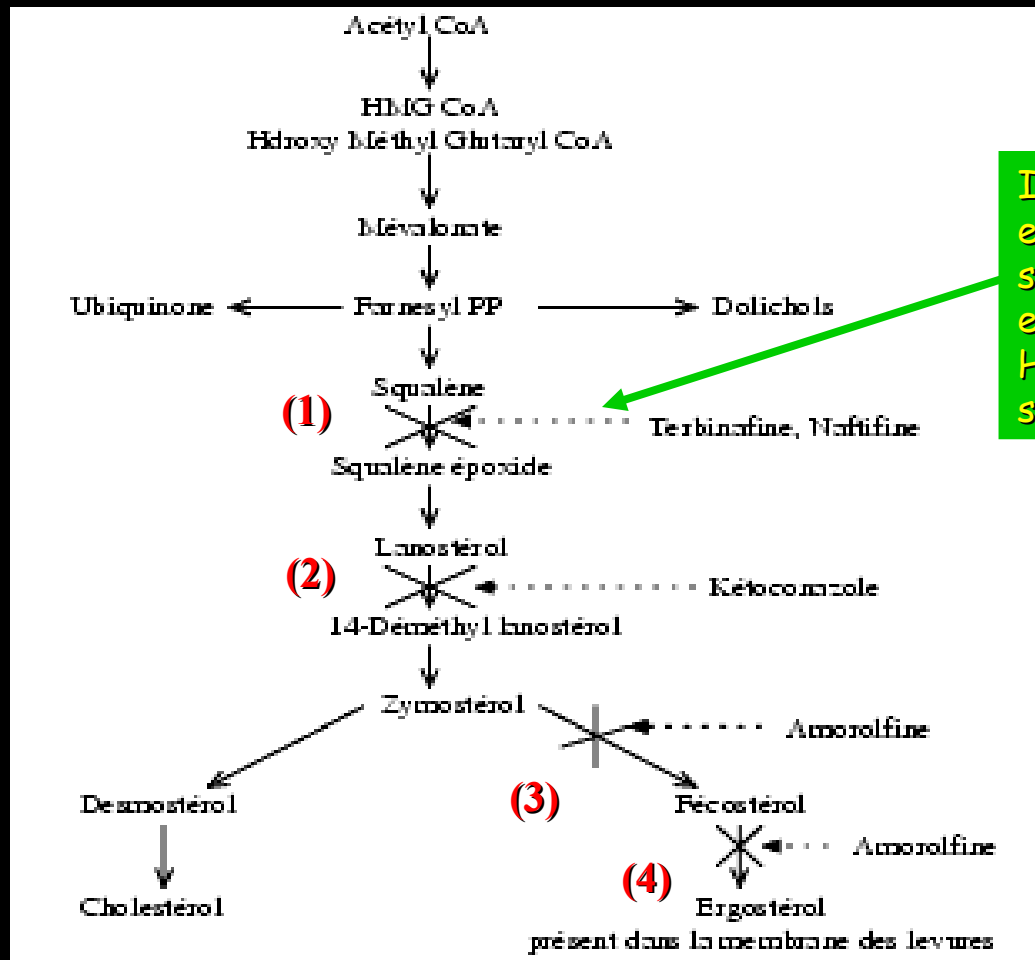
ABL C

ABELCET* Inj

liposomale

AMBISOME* Inj

Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol



Inhib. squalène epoxydase spécificité (x 200) vs enz. Humaine (cholestérol et stéroïdes)

Inhibiteurs de la squalène époxidase

Les inhibiteurs de la squalène époxidase utilisés sont la terbinafine et la naftifine, classées parmi les antifongiques du groupe allylamine.

Étant donné son point d'impact, la terbinafine pourrait inhiber la synthèse de cholestérol chez les mammifères et interférer avec le métabolisme des hormones stéroïdes. En réalité, elle ne le fait pas, car, en raison de sa spécificité d'action, elle inhibe environ 200 fois plus la squalène époxidase des champignons (dermatophytes, levures) que celle des mammifères.

La terbinafine

La naftifine

Inhibiteurs de la 14-déméthylase (I)

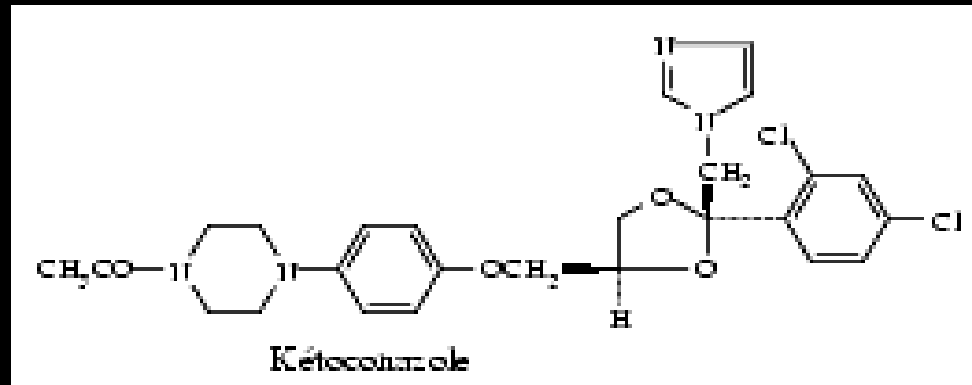
Ces inhibiteurs dérivent de l'**imidazole** ou du **triazole** et ont des propriétés antifongiques. Ils inhibent la stérol 14-déméthylase, enzyme dépendante du **cytochrome P-450**, qui permet la synthèse d'ergostérol nécessaire au maintien de la structure de la membrane cytoplasmique de certains germes, en particulier des champignons. Ils provoquent, de plus, une accumulation de 14-méthyl-stérols qui **altèrent la membrane**.

On peut distinguer, parmi les antifongiques, ceux qui sont utilisés par voie générale et éventuellement locale, et ceux qui ne sont utilisés qu'en traitement local.

Les antifongiques à effet systémique sont le **miconazole** et le **kétoconazole**, dérivés de l'imidazole, et le **fluconazole** et l'**itraconazole**, dérivés triazolés. Le miconazole, sous forme orale, a une biodisponibilité variable et faible et n'est prescrit que pour traiter des candidoses digestives.

Ils sont indiqués dans le traitement des infections à *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Trichophyton*, *Cryptococcus neoformans*.

Inhibiteurs de la 14-déméthylase (II)



Miconazole	DAKTARIN* Cp, Inj, Gel, Lotion, Poudre, Gel buccal GYNO DAKTARIN* Ovules
Kétoconazole	NIZORAL Cp, Sol buv KETODERM* Crème, Gel
Fluconazole	TRIFLUCAN* Gélules, Inj
Itraconazole	SPORANOX* Gélules

Le kétoconazole est tératogène chez l'animal et donc formellement contre-indiqué chez la femme enceinte

Inhibiteurs de la 14-déméthylase (III)

Effets indésirables :

- **Inhibition de la synthèse des hormones stéroïdiennes**, testostérone, estradiol et cortisol, dont la concentration diminue dans le plasma, entraînant des irrégularités du cycle menstruel, gynécomastie, impuissance, diminution de la libido, oligospermie.
- **Augmentation des concentrations de déoxy-corticostérone**, corticostérone et 11-déoxycortisol, pouvant favoriser une rétention liquidienne avec des œdèmes et une élévation de la tension artérielle.
- **Inhibition du métabolisme d'autres médicaments**, comme l'astémizole, le cisapride et la ciclosporine, le triazolam et le midazolam, pouvant augmenter leur toxicité. Mais on peut théoriquement tirer profit de cette inhibition pour réduire la posologie d'un médicament coûteux comme la ciclosporine. En cas de prise concomitante, l'itraconazole peut aussi augmenter la concentration plasmatique de digoxine.

Inhibiteurs de la 14-déméthylase (IV)

Préparations dermatologiques ou ovules gynécologiques (tioconazole, isoconazole, fenticonazole).

Bifonazole	AMYCOR*
Econazole	PÉVARYL*
Omoconazole	FONGAMIL*
Sulconazole	MYK*
Tioconazole	TROSYD*
Isoconazole	FAZOL*
Fenticonazole	LOMEXIN*
Sertaconazole	MONAZOL

Inhibiteur des dernières étapes de la synthèse d'ergostérol

L'**amorolfine** est un dérivé de la morpholine, donc chimiquement différent des dérivés imidazolés et triazolés, qui inhibe deux enzymes intervenant dans la transformation du zymostérol en ergostérol. Elle s'oppose ainsi à la biosynthèse d'ergostérol et au développement de divers champignons comme les dermatophytes (trichophyton), les levures (*Candida albicans*), et diverses moisissures.

La Griséofulvine

- Dérivé de la pénicilline, spectre d'activité étroit (dermatophytes), activité fongistatique.
- Inhibition des microtubules intracellulaires, empêche la division des spores.
- Biodisponibilité orale variable (27 à 100%), améliorée par l'alimentation ou la micronisation, mais diminue après prise répétée
- La liaison aux protéines est de 84% (albumine), métabolisme par déméthylation, puis excrétion rénale, $T_{1/2} = 9$ à 22 h.

Le kétoconazole

- Premier azolé actif par voie orale, fongistatique, spectre d'action assez large (dermatophytes, candidas). Agit en bloquant les CYP-450 humains et fongiques impliqués dans la méthylation de l'ergostérol (indispensable à la synthèse de la membrane cellulaire des champignons)
- Absorption orale bonne améliorée par prise alimentaire et réduite par jeûn ou l'achlorydrie.
- Important métabolisme hépatique (effet de premier passage hépatique) par voie oxydative (o-déalkylation et hydroxylation). Puissant inhibiteur des CYP-450.
- Elimination essentiellement biliaire. $T_{1/2}$ environ 8 h. PK dose-dépendante.

Nouveaux antifongiques

Usage hospitalier, infections sévères

Le Voriconazole

Dernier né des triazolés, actif sur *Aspergillus* et sur les *Candidas* résistants. Activité fongicide par très forte affinité sur 14 α déméthylase fongique. Biodisponibilité élevée (96%) améliorée par repas et par acidité gastrique. Grand Vd (4 à 5 L/kg), LP = 58 %. Fortement métabolisé par CYP 2C19, 2C9 et 3A4. Inhibiteur enzymatique... Interactions. Subit effet des inducteurs et des inhibiteurs.

Élimination rénale, avec demi-vie dose dépendante. Adaptation poso chez insuffisants hépatiques et IV (véhicule) contre-indiquée chez insuffisant rénal.

Surveillance de la fonction hépatique.

La caspofungine

Ce médicament est le 1^{er} représentant d'une nouvelle classe : les echinocandines avec un mécanisme d'action original. A ce jour, on ne note aucune résistance croisée avec les autres antifongiques.

Son spectre d'activité inclut les *aspergillus* et les *candida*, il est peu actif sur *Cryptococcus neoformans*. Il est disponible uniquement en forme injectable sous 2 dosages .

Ce médicament semble avoir un bon profil de tolérance, cependant une attention particulière doit être portée sur la surveillance des enzymes hépatiques.

Les interactions médicamenteuses concernent le tacrolimus et les inducteurs enzymatiques (Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, efavirenz, nevirapine)

Voriconazole

- **Metabolisme et excrétion**
- • **Metabolisé dans le foie : cytochrome P450**
- – **Isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4**
- • **CYP2C19 : polymorphisme génétique**
- • **CYP3A4 / Interactions**
- – **Inducteurs /Inhibiteurs**
- • **Metabolite toxique non actif**
- • **< 2% de la dose éliminée inchangée dans les**
- **urines**

Pharmacocinétique Voriconazole : facteurs de variabilité

- CYP2C19 génotype
- Race
- Sexe, âge chez adultes
- Enfants (2 - < 12 years) : 4 mg /Kg /12h (IV)
- Poids : $\frac{1}{2}$ dose orale de relais si < 40kg
- Insuffisance hépatique : $\frac{1}{2}$ dose
- Insuffisance rénale: per os si créat > 25 mg/ml

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

liées au métabolisme par les isoenzymes à
CYP450 (inhibiteurs ou inducteurs)

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

- sirolimus
- rifampicine
- carbamazépine, phénobarbital
- terfénadine, astémizole
- cisapride
- pimozide
- quinidine
- alcaloïdes de l'ergot de seigle

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

- **ciclosporine, tacrolimus**
- **inhibiteurs des protéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse**
- **warfarine**
- **vincristine, vinblastine**

- **rifabutine**
- **oméprazole**
- **statines , sulfonyles**
- **benzodiazépines, phénytoïne**

CONCLUSION

- ✓ **Renforce l'arsenal thérapeutique**
Spectre large *Aspergillus émergents*
Forme orale et parentérale
Bon passage de la BHE
Toxicité faible
- ✓ **Nombreuses IM (immunosuppresseurs et antiprotéases)**
Effets indésirables, troubles visuels

Les nouveaux anti-fongiques

<i>Famille</i>	<i>DCI</i>	<i>Remarques</i>
<i>Triazoles</i>	<i>Voriconazole</i> <i>Vfend</i> °	<i>AMM Mars 2002</i>
	<i>Posaconazole</i> <i>Ravuconazole</i>	Études Phase 2 et 3 résultats encourageants
<i>Echinocandins</i>	<i>Caspofungine</i> <i>Cancidas</i> * <i>Mycafungin</i> <i>Anidulafungin</i>	ATU payante 02/12/2001, Puis AMM
<i>Nystatin liposomale</i> <i>Sordarins,</i> <i>Nyckomycins</i>	<i>Nyotran</i> °	<i>Non disponible en France</i> <i>Anti-levures sauf Cn</i> <i>Anti- dimorphiques</i>

Nouveaux anti-fongiques

- Spectre plus large
- Meilleure tolérance
- Moins d'interactions
- Cibles différentes :
 - Association bénéfique
 - Activité fongicide

Les Antifongiques Systémiques

ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES (1)

- 1- Polyènes : amphotéricine B (Fungizone®)
amphotéricine B lipid complex (Abelcet®)
amphotéricine B liposomale (Ambisome®)
- 2- Azolés : kétoconazole (Nizoral®)
fluconazole (Triflucan®)
itraconazole (Sporanox®)
voriconazole (Vfend®)

posaconazole
ravuconazole

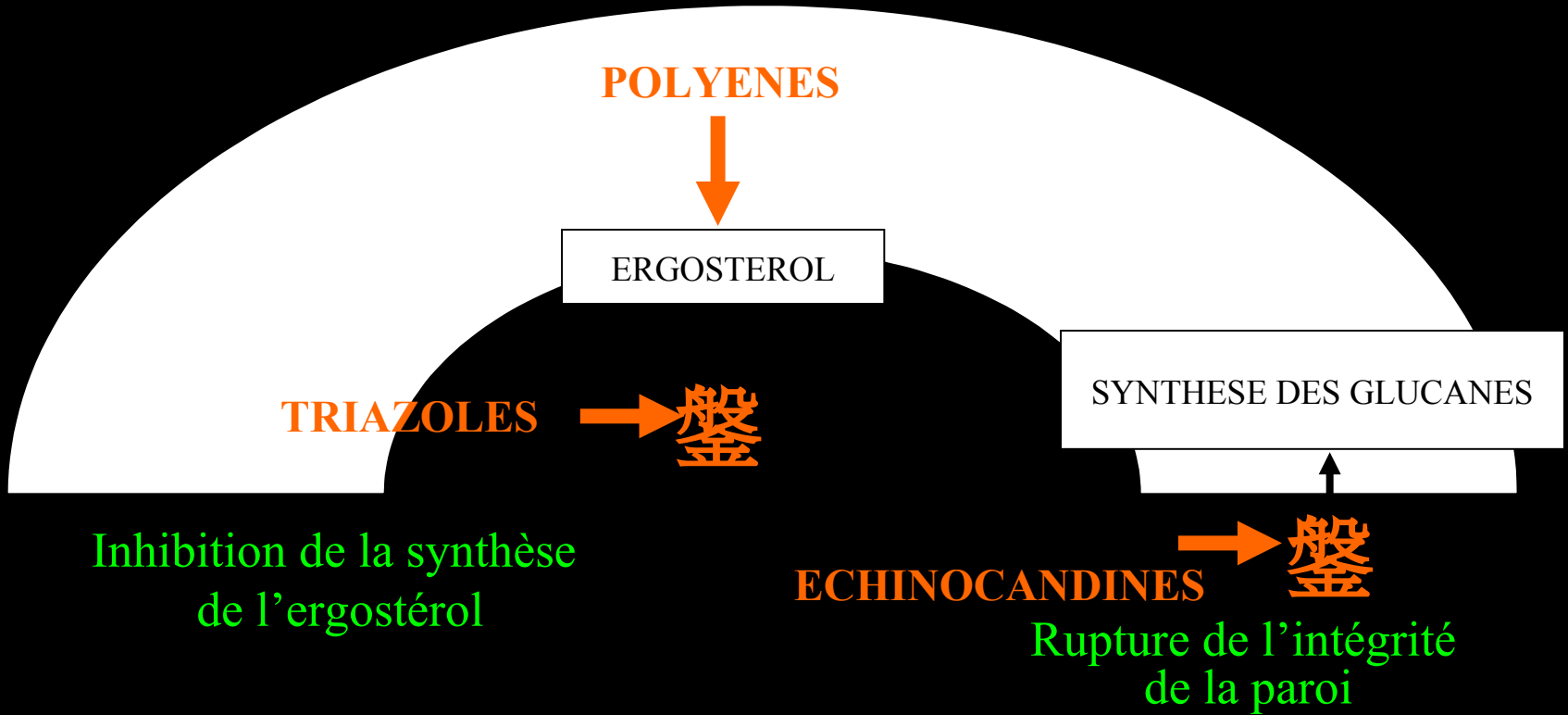
ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES (2)

- 3- Analogues nucléosidiques :

5 fluorocytosine ou flucytosine (Ancotil®)
griséofulvine (Griséfuline®)
- 4- Allylamines : terbinafine (Lamisil®)
- 5- Pneumocandines : caspofungine, micafungine

MECANISMES D'ACTION

Altération du fonctionnement
de la membrane cellulaire



Nouveaux antifongiques

Usage hospitalier, infections sévères

Le Voriconazole

Dernier né des triazolés, actif sur *Aspergillus* et sur les *Candidas* résistants. Activité fongicide par très forte affinité sur 14 α déméthylase fongique. Biodisponibilité élevée (96%) améliorée par repas et par acidité gastrique. Grand Vd (4 à 5 L/kg), LP = 58 %. Fortement métabolisé par CYP 2C19, 2C9 et 3A4. Inhibiteur enzymatique... Interactions. Subit effet des inducteurs et des inhibiteurs.

Élimination rénale, avec demi-vie dose dépendante. Adaptation poso chez insuffisants hépatiques et IV (véhicule) contre-indiquée chez insuffisant rénal.

Surveillance de la fonction hépatique.

La caspofungine

Ce médicament est le 1^{er} représentant d'une nouvelle classe : les echinocandines avec un mécanisme d'action original. A ce jour, on ne note aucune résistance croisée avec les autres antifongiques.

Son spectre d'activité inclut les *aspergillus* et les *candida*, il est peu actif sur *Cryptococcus neoformans*. Il est disponible uniquement en forme injectable sous 2 dosages .

Ce médicament semble avoir un bon profil de tolérance, cependant une attention particulière doit être portée sur la surveillance des enzymes hépatiques.

Les interactions médicamenteuses concernent le tacrolimus et les inducteurs enzymatiques (Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, efavirenz, nevirapine)

Les Antifongiques Systémiques

AZOLES SYSTEMIQUES (1)

1ère génération : miconazole (Daktarin®)

2ème génération: kétoconazole (Nizoral®)

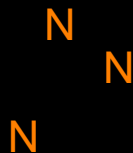
TRIAZOLES :

3ème génération : fluconazole (Triflucan®)
itraconazole (Sporanox®)

4ème génération : voriconazole (Vfend®)
posaconazole (SCH 56592)

LES TRIAZOLES

LA SECONDE GENERATION



POSACONAZOLE analogue de l'itraconazole
RAVUCONAZOLE analogue du fluconazole
2004 en phase III

Les Antifongiques Systémiques

TRIAZOLES SYSTEMIQUES (4)

Mécanismes d'action (1) :

- Inhibition préférentielle des enzymes
du cytochrome P450 de la cellule fongique :
14 α déméthylase \rightarrow accumulation de lanostérol
--> anomalies de la perméabilité membranaire

TRIAZOLES SYSTEMIQUES (5)

Mécanismes d'action (2) :

- Autres effets :
 - sur les acides gras de la membrane fongique
 - fuite de protéines, d'A.A., de K⁺
 - inhibition des enzymes oxydatives (catalase)
 - accumulation de peroxyde toxique
 - inhibition de la production de mycélium
- ↓ adhésion fongique

TRIAZOLES SYSTEMIQUES (6)

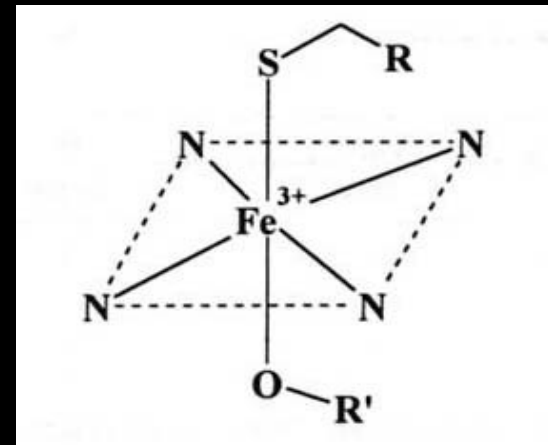
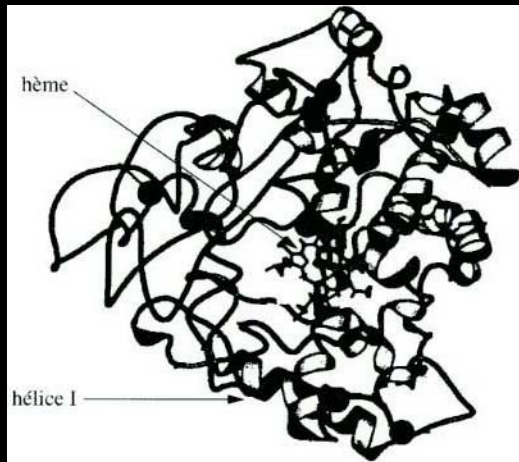
Mécanismes de résistance :

- défaut d'accumulation intra-cellulaire de l'AF (système de « pompe à efflux »)
- altération ou surproduction de la 14 α déméthylase
- inactivation de la δ 5-6 désaturase

LA CIBLE PHARMACOLOGIQUE

LA NATURE BIOCHIMIQUE

14 α -déméthylase



ETAPES-CLES DE LA BIOSYNTHESE DE L'ERGOSTEROL



ACTION DES AZOLES

AZOLES



ACCUMULATION DE PRECURSEURS METHYLES

DESORGANISATION DE LA MEMBRANE FONGIQUE

INHIBITION DE LA CROISSANCE ET DE LA REPLICATION

PROBLEME

LA PHARMACOCINETIQUE

- **pharmacocinétique non linéaire**
dûe à une saturation de son métabolisme
dose $\times 1,5 \Rightarrow$ concentration plasmatique $\times 2,5$

LA PHARMACOCINETIQUE

prise à distance des repas 1h

LA PHARMACOCINETIQUE

- **distribution**

taux relatif dans le LCR $>50\%$
actif sur les localisations cérébrales

LE METABOLISME

- **polymorphisme de 2C19**

奈 métaboliseurs lents/ rapides

exposition : rapport de 2 à 4

prévalence métaboliseurs lents 5 à 15% selon ethnie

LE METABOLISME

activité antifongique négligeable

80% dans les urines
20% dans les fèces

Pharmacocinétique triazolés

TRIAZOLES SYSTEMIQUES (7)

• Pharmacocinétique :

	Fluco	Vorico	Itra	Posa
Solubilité	hydrophile	hydrophile	lipophile	lipophile
Biodisponibilité	95 %	96 %	55 %	40 %
Demi-vie	20 – 50 h	6 h	34 – 72 h	19 – 31 h
Liaison protéines	11 – 12 %	51 – 67 %	> 99 %	93 – 96 %
Diffusion LCR/cerveau	+++ / ++	+ / ++	+ / ++	- / ++
Métabolisation (foie)	10 – 25 %	95 %	+++ (métab. actif)	+++
Élimination rénale	70 – 90 % (actif)	80 %	35 %	10 %

TRIAZOLES SYSTEMIQUES (10)

Associations contre-indiquées :

inhibiteurs ou inducteurs des iso-enzymes du CYP450
(phénobarbital, rifampicine --> ↓ triazolés)

anti-acides, anti-H2 --> ↓ absorption itraco gélules

Ajustement des doses :

ciclosporine, tacrolimus : ↓ posologie

sulfamides hypoglycémiants, AVK : ↓ posologie

Adaptation posologique

Voriconazole :
Efficacité

Toxicité

Caspofungine :
Efficacité

CASPOFUNGINE (1)

Echinocandine

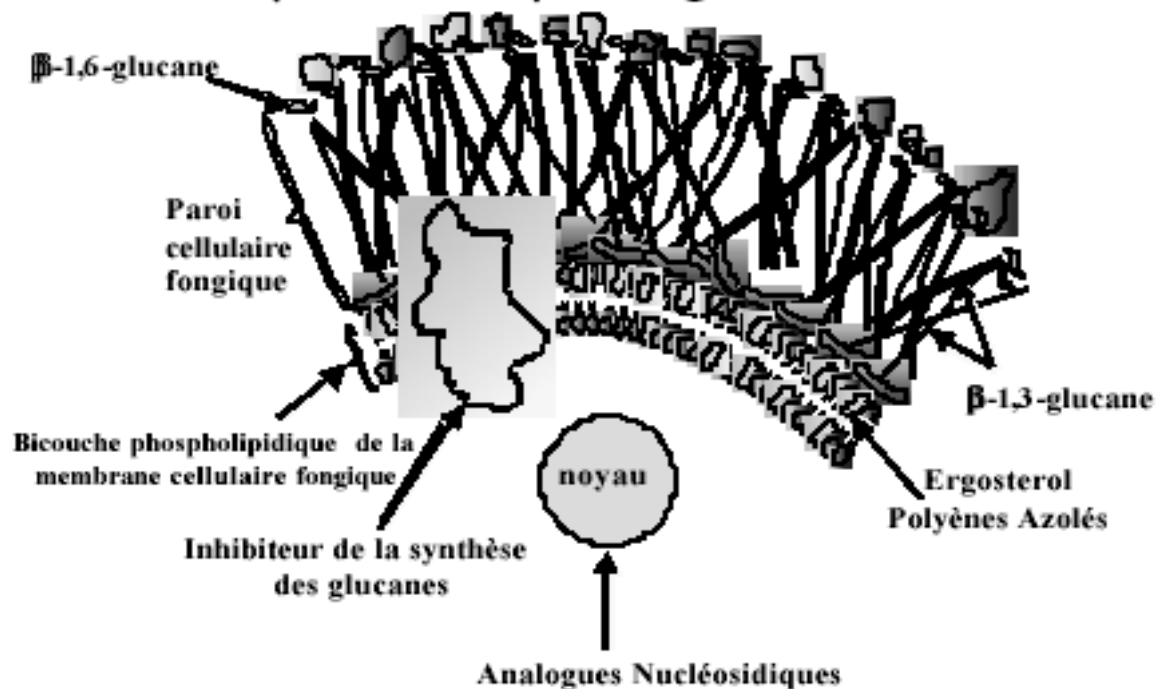
Inhibition de la synthèse des glucanes :

le beta (1,3)-D- glucane

Perméabilisation de la paroi fongique

Lyse de la cellule fongique

Inhibition de la synthèse du β -1,3-Glucane par la Caspofungine



Pharmacocinétique Caspofungine

CASPOFUNGINE (3)

Pharmacocinétique :

Liaison avec les protéines plasmatiques : 97%
Très bonne distribution tissulaire (en 36 à 48 H)

Métabolisme hépatique

Demi-vie initiale : 9-11 H

Demi-vie terminale : 40-50 H

Élimination urinaire : 41% fécale : 35%

Non dialysable

CASPOFUNGINE (4)

Interactions médicamenteuses :

Pas d'inhibition des enzymes du CYP 450

Pas d'interférence avec les autres AF

Ciclosporine : ↓ clairance hépatique de la caspofungine

Surveillance des enzymes hépatiques

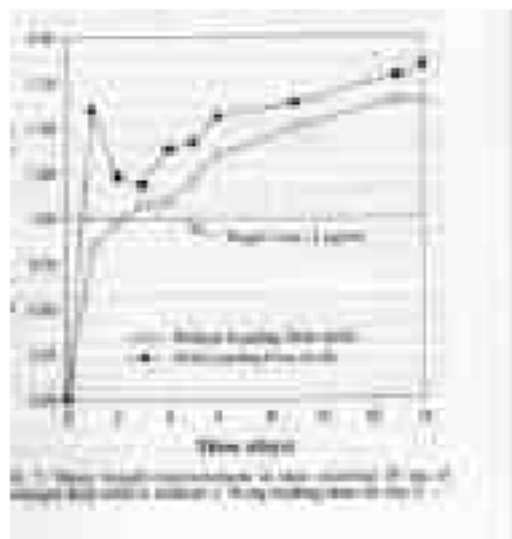
Pas d'adaptation de posologie

Réduction de la concentration minimale du tacrolimus : ajustement posologique

Caspofungine : Optimisation de posologie, dose de charge

Caspofungin Cancidas * Posologie

- Concentrations variables
- Taux sériques >1mcg/ml Immédiat après dose de charge 70mg
- Diffusion LCR basse chez les animaux
- Ajustement dose :
 - I. Rénal : non
 - I. Hépatique: 35mg /j
 - Sans réponse clinique :70mg/J



Caspofungin Cancidas *

Pharmacocinétique

- N'est pas un inhibiteur ni un substrat CYP 450
- Inducteur potentiel CYP 3A4
 - NFV , rifampicine Phénobarbital ..
- Interactions /ATF
 - ITZ non
 - AmB non
- Autres interactions
 - Tacrolimus abaissé 26%
 - Cyclosporine ↑ ASC du Cancidas de 30%

Adaptation posologique

Voriconazole :
Efficacité

Toxicité

Caspofungine :
Efficacité