

Principaux antifongiques systémiques

Mécanismes d'action et de résistance, spectre, indications

Eric DANNAOUI

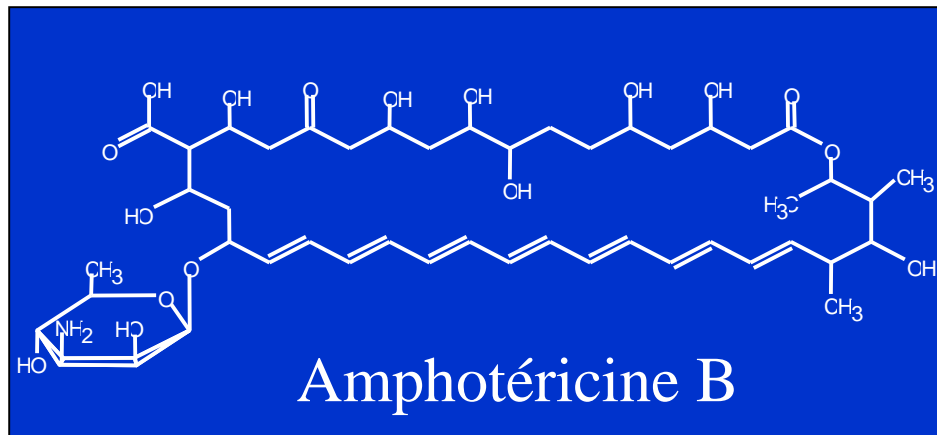
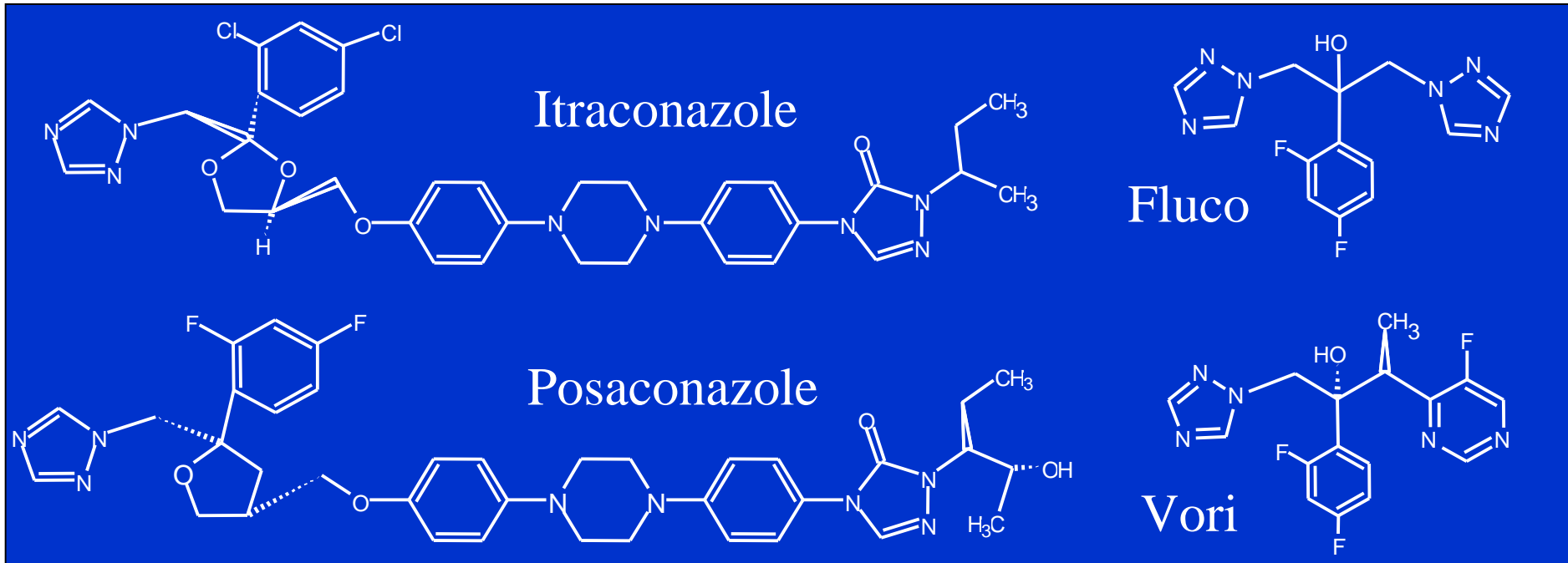
Centre National de Référence de la Mycologie et des Antifongiques,
Institut Pasteur, Paris

Unité de Parasitologie-Mycologie, Laboratoire de microbiologie, HEGP

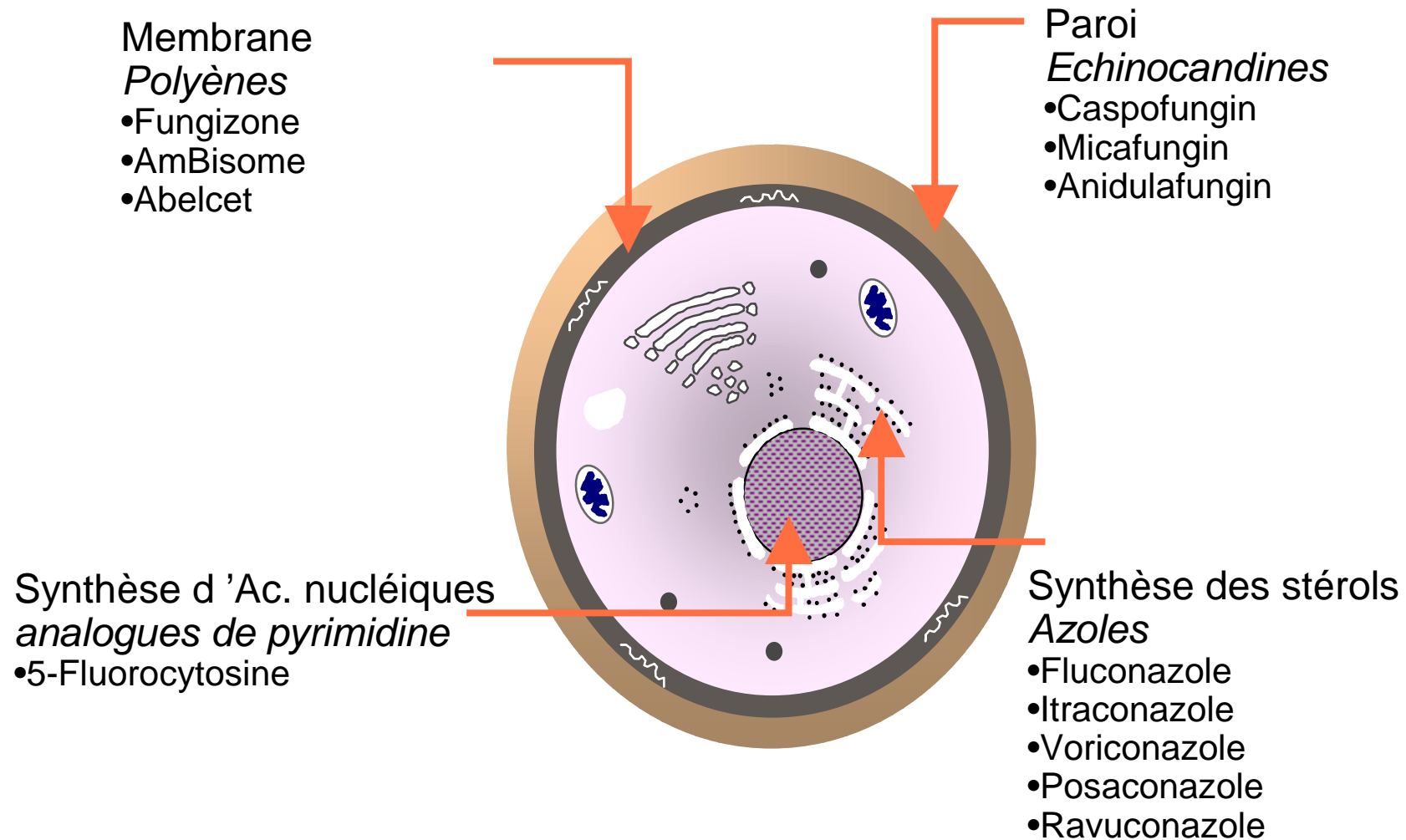
Antifongiques systémiques : les différentes familles

| Polyènes | Azols | Echinocandines | Pyrimidine |
|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| Amphotéricine B | Fluconazole | Caspofungine | Flucytosine |
| Nystatine | Itraconazole | Micafungine | |
| | Voriconazole | Anidulafungine | |
| | Posaconazole | | |
| | Ravuconazole | | |

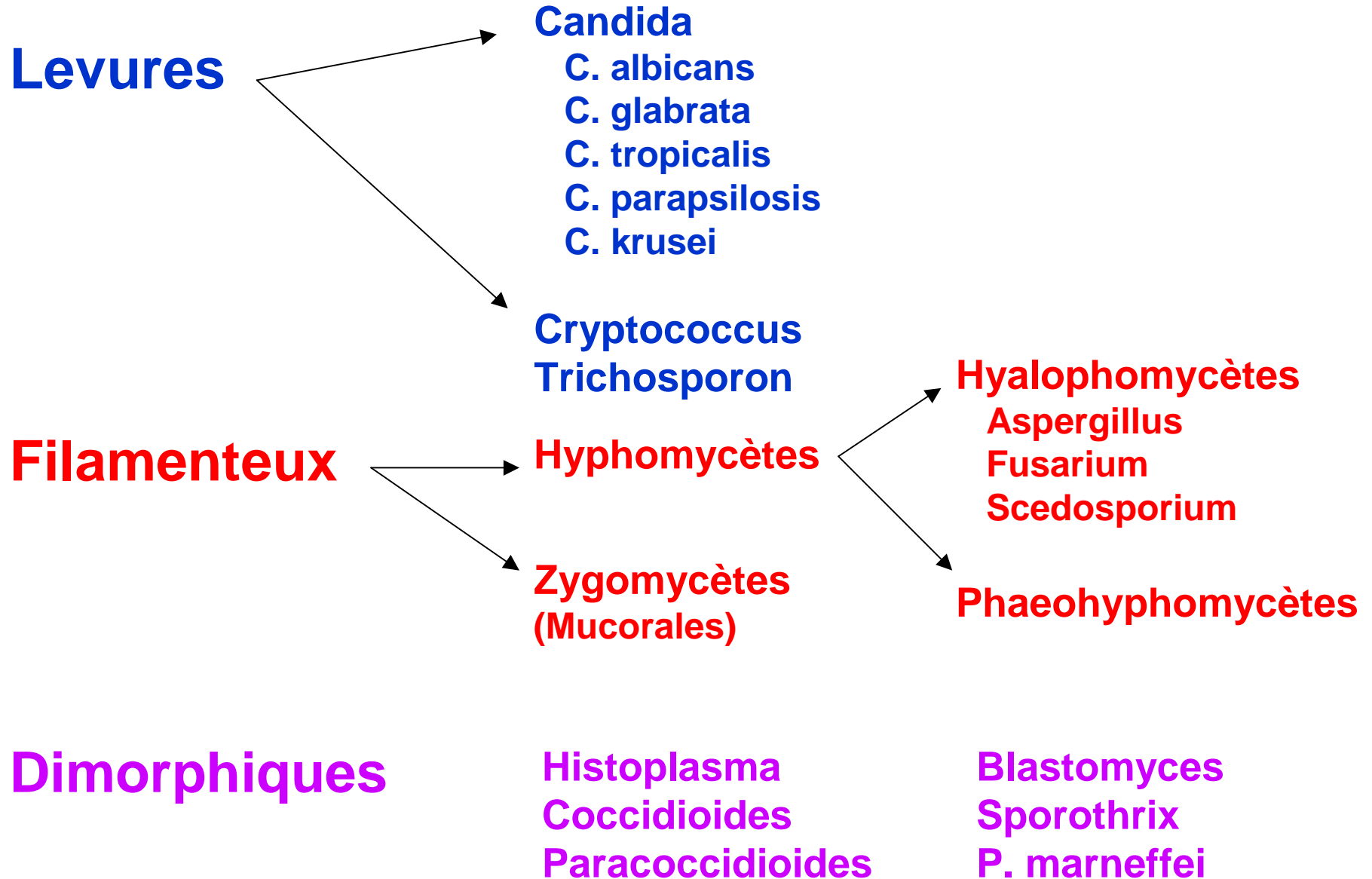
Azolés, Polyènes, Echinocandines



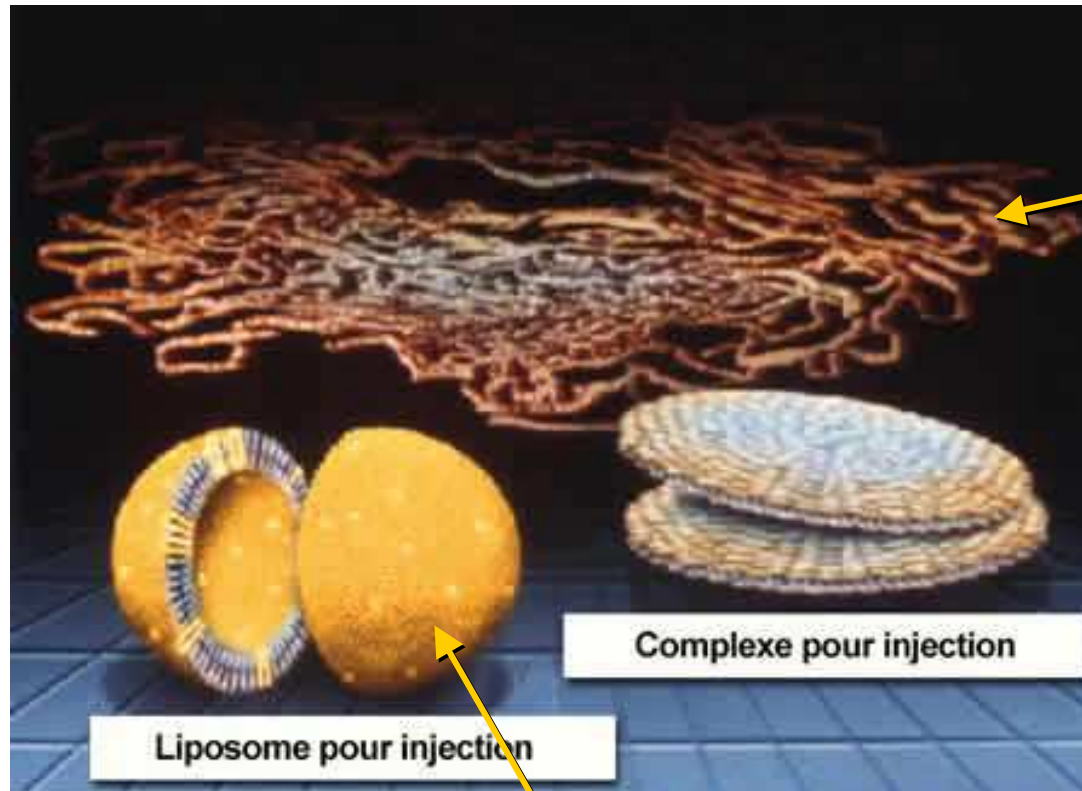
Mode d'action des antifongiques : overview



Les différents champignons d'intérêt médical



AMB : formulations lipidiques

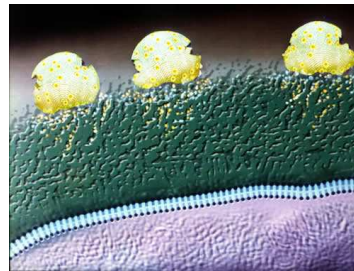
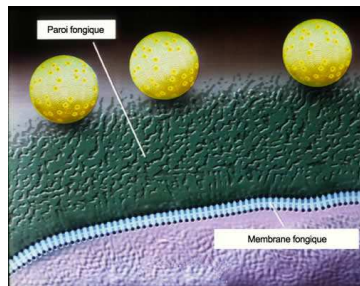


Amphotéricine B
complexe lipidique
Abelcet®
1600 à 6000 nm

Amphotéricine B
dispersion colloïdale
Amphocil®
122 nm

Amphotéricine B
liposomale
AmBisome®
< 100 nm

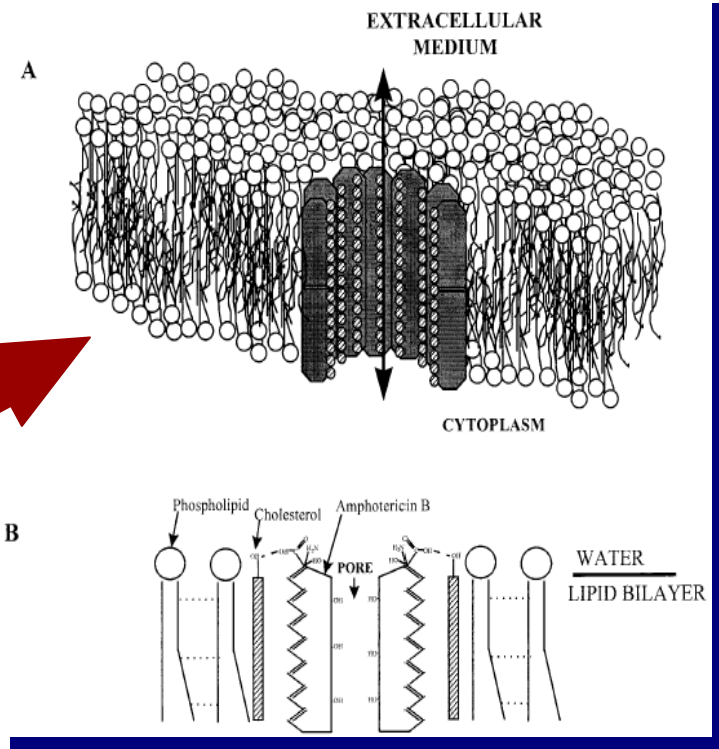
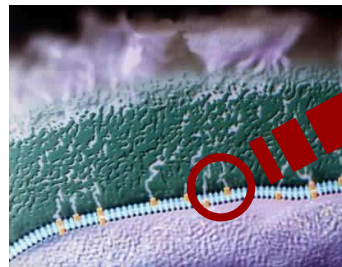
Mode d'action des antifongiques : AMB



Mise en contact de l'amphotéricine B

Altération de la membrane fongique

Destruction de la cellule



Mécanismes de résistance : AMB

- Diminution / disparition de l'ergosterol membranaire
- Remplacement ergosterol par autres sterols : defect de delta-isomerase
- Limitation de l'accès à l'ergostérol : modifications de la paroi ?

Amphotéricine B – spectre très large

- Bonne activité contre
 - *Candida* spp. et *Cryptococcus neoformans*
 - *Aspergillus* spp., autres hyalohyphomycètes
 - Levures noires
 - Phaeohyphomycètes
 - Histo, Blasto, Cocci, Paracocci, Sporo
 - Mucorales

Amphotéricine B - Indications

Traitement de choix pour:

- Méningite à *C. neoformans*
- Mucormycoses (zygomycoses)
- Infections fongiques invasives ne répondant pas à un autre traitement

Amphotéricine B – Trous dans le spectre

- *Candida lusitaniae*
- *Trichosporon* spp.
- *Aspergillus terreus*
- +/- *Fusarium* spp.
- +/- *Scedosporium* spp.

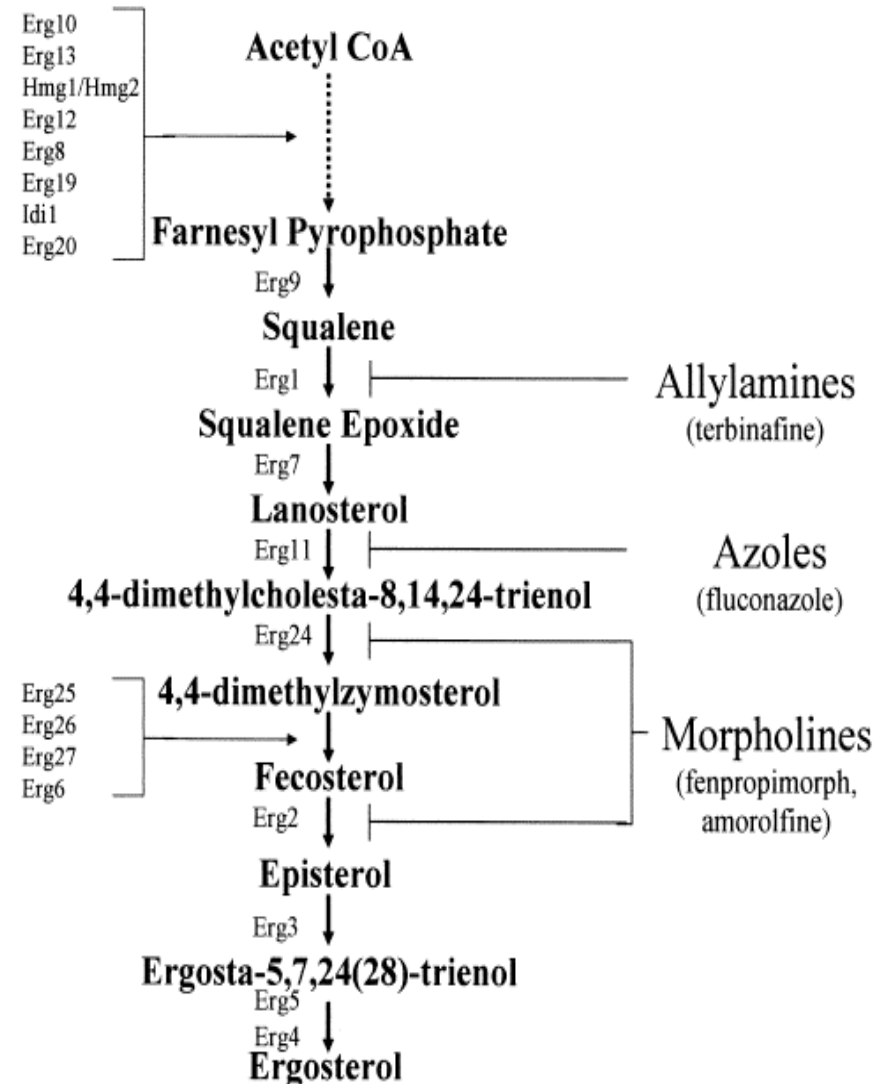
Amphotéricine B

- **Fungizone®**
 - **mycoses** systémiques à germes sensibles
 - **leishmaniose** cutanéomuqueuse (pas en 1^{ere} intention)
- **AmBisome®**
 - **aspergilloses, candidoses** systémiques, adulte et enfants, **crypto** neuro-méningé **VIH si IR***
 - **Neutropénies fébriles** de l'adulte (empirique)
 - **Leishmanioses** viscérales résistant aux antimoniés
- **Abelcet®**
 - **Aspergilloses et candidoses systémiques si IR***

* - insuffisance rénale sous amphoB, définie par créatinine >220 µmol ou clairance de la créatinine < 25ml/mn ou altération préexistante et persistante de la fonction rénale sur les mêmes critères

Azolás – Mode d'action

- In fungi, the **cytochrome P450-enzyme lanosterol 14- α demethylase** is responsible for the conversion of lanosterol to ergosterol
- Azoles bind to lanosterol 14 α -demethylase inhibiting the production of ergosterol



Azolés – Mécanismes de résistance

1- Surproduction de la cible CYP51 codée par le gène *ERG11*

- * Augmentation de la transcription de *ERG11* → surexpression mRNA augmentés par facteur 3 à 5 (modéré)

- * Amplification génique de *ERG11*

Duplication en plusieurs copies → augmentation mRNA

2 - Modification de la cible : diminution de l'affinité pour l'azolé

- * Mutations ponctuelles du gène *ERG11*

Substitution d'un acide aminé → altération de la liaison CYP51-Azole

3- Systèmes d'efflux

- * transporteurs membranaires → pompes

- * Chez champignons (levures) 2 familles de pompes impliquées dans la résistance aux antifongiques azolés CDR, MDR

Antifongiques : résistance

Molecular mechanisms of azole resistance

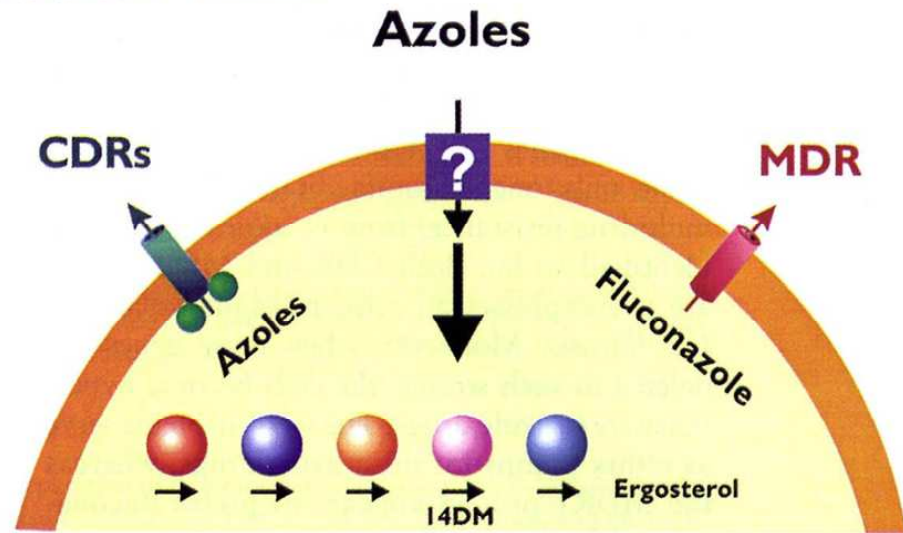
susceptible cell

azole enter / diffusion.

inhibition Erg11 (pink circle)

efflux pumps expressed at low levels.
CDR and *MDR*

SUSCEPTIBLE



In a “model” resistant

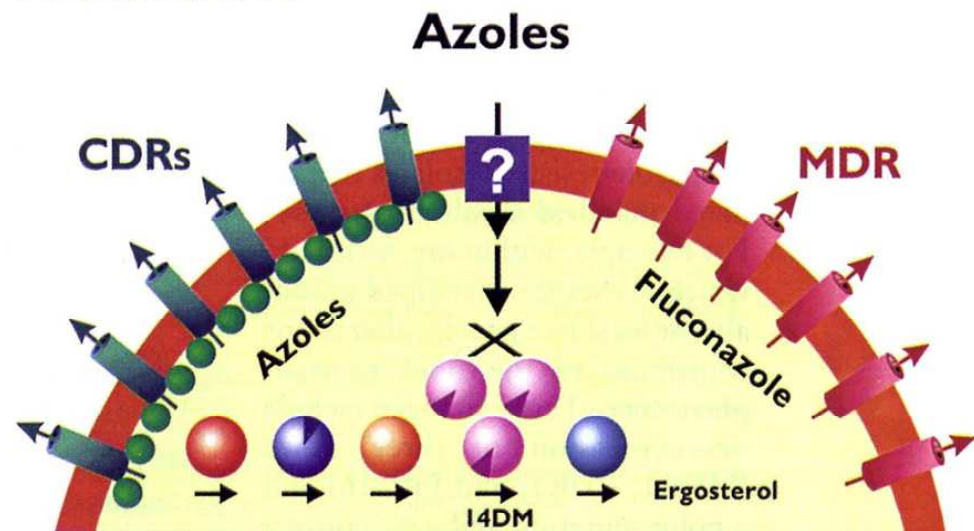
1. azoles less effective against Erg11

Modification of the enzyme

Overexpression of the enzyme.

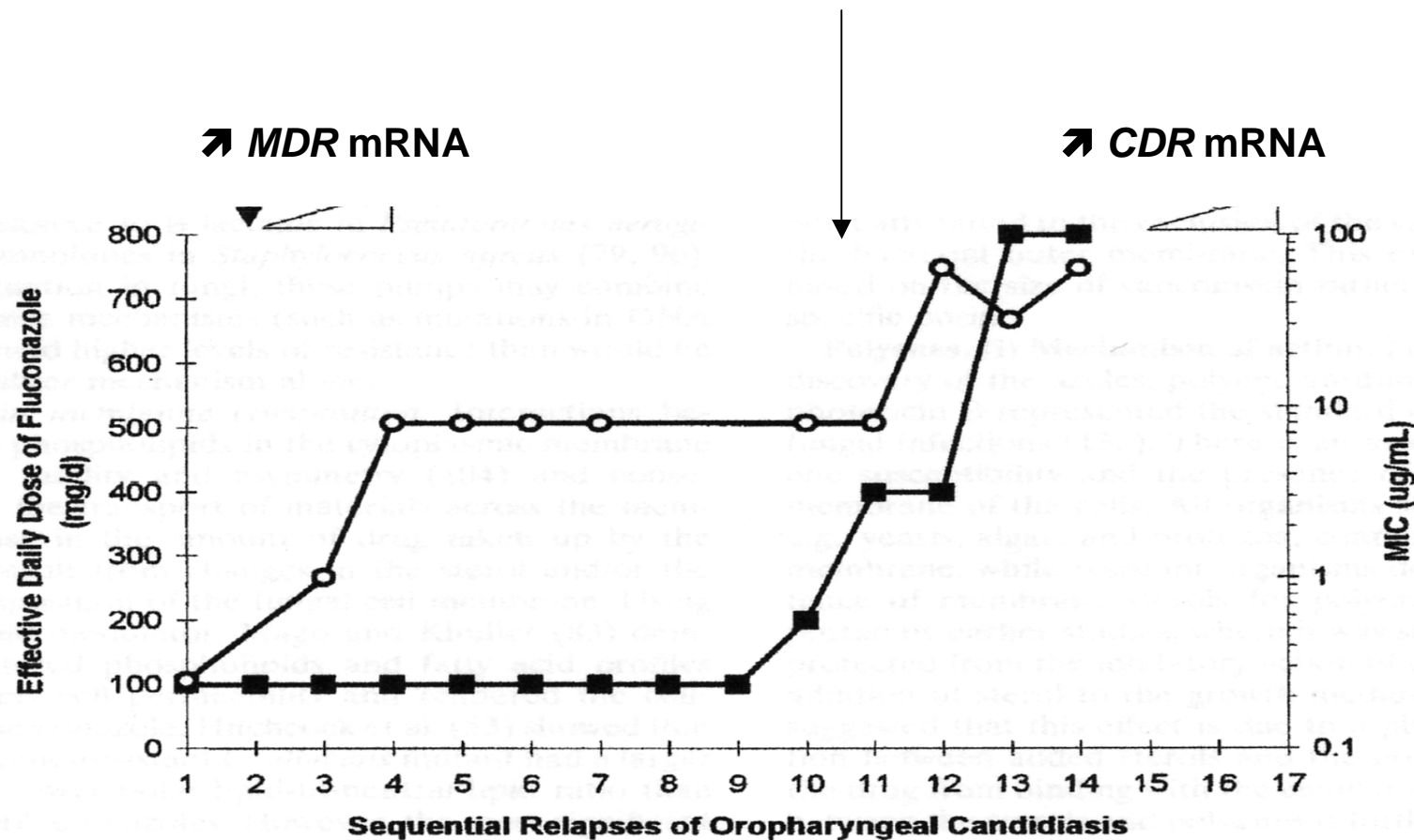
2. azoles removed by overexpression of
CDR genes (ABCT) and *MDR* (MF).

RESISTANT



Résistance aux azolés des souches cliniques : succession et accumulation d'événements indépendants

- Mutation de ERG11
- ↓ affinité de CYP51 pour azolés
- ↗ ERG11 mRNA



Fluconazole - spectre

- Bonne activité contre *C. albicans* et *Cryptococcus neoformans*
- Espèces de *Candida* non-*albicans* généralement moins sensibles

Toujours résistant



Parfois résistant

C. krusei

>

C. glabrata

>

C. parapsilosis

C. tropicalis

C. kefyr

Fluconazole - Trous dans le spectre

- *Candida krusei*
- +/- *Candida glabrata*
- *Aspergillus* spp. et autres champignons filamenteux

Fluconazole (TRIFLUCAN®)

Cryptococcoses neuroméningées :

Traitement d'attaque et d'entretien (sida)

Cryptococcoses pulmonaires ou cutanées (moins bien établie)

Candidoses systémiques, disséminées et profondes (candidémies, péritonites), oesophagiennes et urinaires.

Candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés

Prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte chez neutropénique (LA avec allogreffe de moelle)

Itraconazole - spectre

- Bonne activité contre
 - *Aspergillus* spp., dimorphiques
 - Autres champignons filamenteux (phaeohypho)
 - *Candida* spp., *Cryptococcus*
- *Candida non-albicans*: résistance plus fréquente

Ce qui n'est pas couvert

Fusarium spp., Mucorales

Itraconazole (SPORANOX®)

Sol buvable

Candidoses orales et/ou oesophagiennes chez patients VIH+

Gellules

Mycoses superficielles :

Kératites fongiques

Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées ; quand traitement local pas possible

Mycoses systémiques ou viscérales :

Aspergilloses bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante*, y compris chez l'immunodéprimé, Aspergillomes

Chromo, Histo, Paracocci, Sporo

Autres mycoses rares à germes sensibles

*Aspergillose invasive de l'immunodéprimé en relais de l'AMB

Voriconazole - spectre

- Bonne activité contre
 - *C. albicans* et *C. krusei*. (*C. neoformans*)
 - *Aspergillus* spp.
 - *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.

Ce qui n'est pas couvert

Certaines souches de *C. glabrata*

Mucorales

Voriconazole (VFEND®)

Aspergilloses invasives

Candidémies chez le non neutropénique

Infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole

Infections fongiques graves à

Scedosporium spp ou *Fusarium* spp.

Possible en 1^{ère} intention chez immunodéprimés avec infections graves



Posaconazole – spectre assez large

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

Ce qui n'est pas couvert

Certaines souches de *C. glabrata*

Posaconazole (Noxafil®)

Candidose oropharyngée possible en 1^{ere} intention

Aspergillose invasive chez patients réfractaires / intolérants ampho ou itra

Fusariose chez patients réfractaires / intolérants ampho

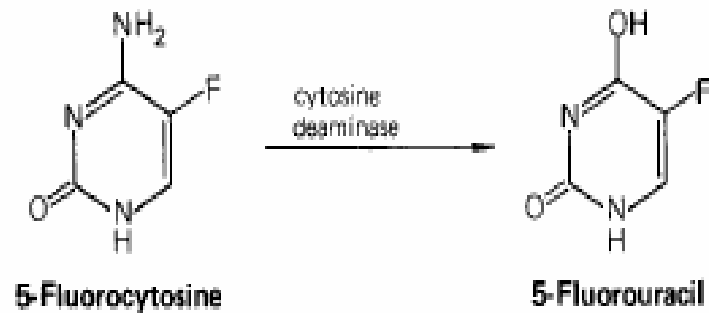
Chromoblastomycose et Mycétomes chez patients réfractaires / intolérants itra

Coccidioidomycose chez patients réfractaires / intolérants ampho, itra, ou fluco

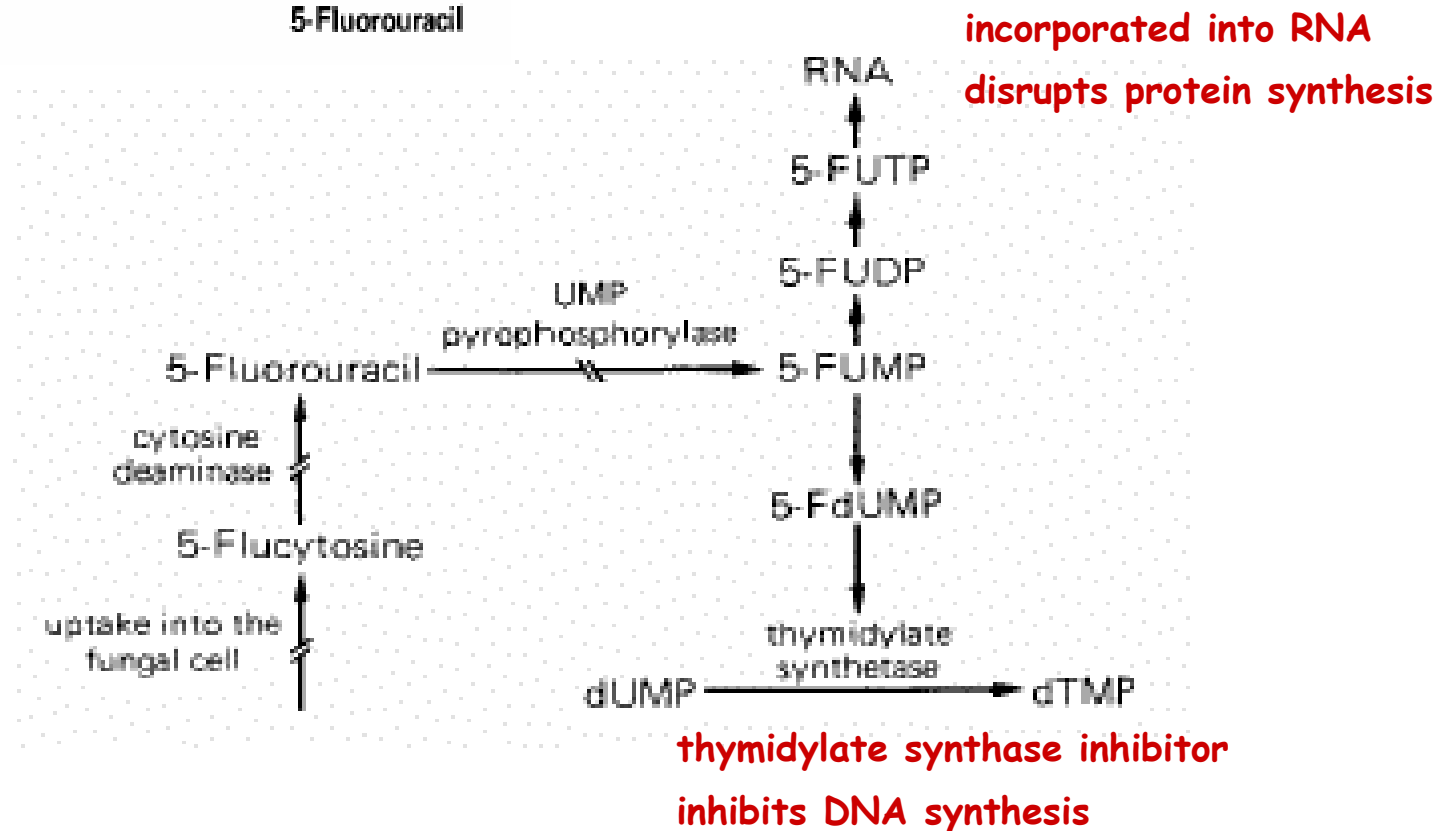
Prévention des infections fongiques invasives chez neutropénique et greffé de moelle

Zygomycoses (Mucormycoses) : hors AMM

5-Fluorocytosine



Fluorinated pyrimidine related to flurouracil.



5-Fluorocytosine

- Spectre d'activité restreint
- Résistance acquise
 - > liée à monothérapie
 - > d'apparition rapide

Mécanismes:

- 1) Déficit de pénétration (activité perméase)
- 2) Déficit du métabolisme (activité cytosine deaminase ou UMP pyrophosphorylase)

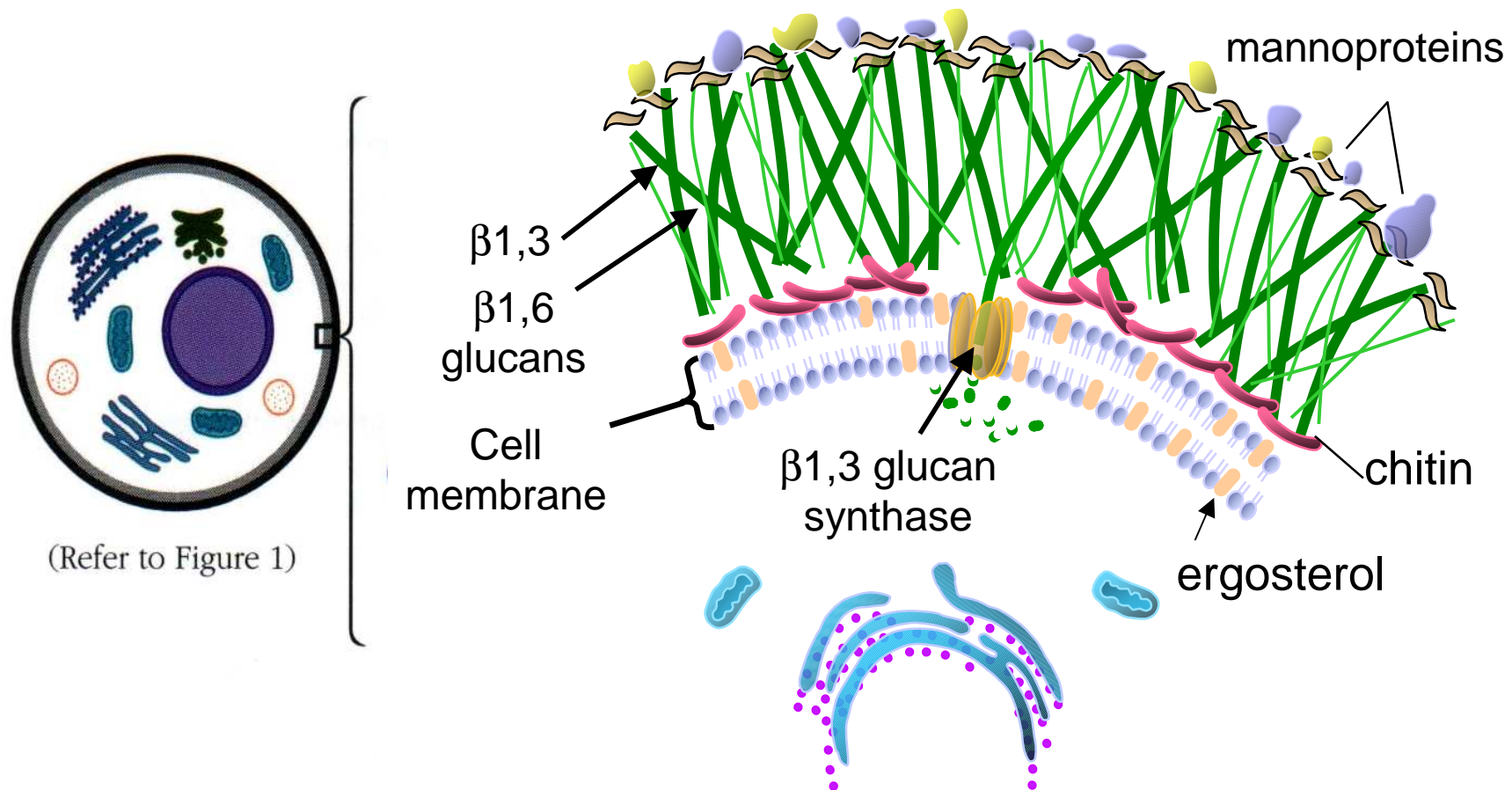
5-Fluorocytosine – Indications

Monothérapie : plus utilisée

- Candidoses
 - Cryptococcoses
 - (Aspergilloses ?)
- } En association avec amphotéricine B ou fluconazole**

Mécanisme d'action de la caspofungine

The Fungal Cell Wall



Caspofungine - spectre

- *CANDIDA*: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*

- *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, ???

Caspofungine est fongicide sur *Candida* spp

- *ASPERGILLUS*: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*

- Caspofungine est fongistatique sur *Aspergillus* spp

- Activité sur les autres champignons moins bien définie

- Pas d'activité contre *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon*, Mucorales



Caspofungin acetate (Cancidas®)

- IV only


















































Indication:

- Invasive candidiasis
- Invasive aspergillosis refractory to other therapies
- Empirical treatment of suspected fungal infections (*Candida* or *Aspergillus*) in neutropenic patients

Dosage and administration

























































- 70 mg day 1, followed by 50 mg daily
 - Increase to 70 mg per day in non-responders
 - Decrease to 35 mg per day in moderate-severe hepatic dysfunction (Child-Pugh 7-9)

Levures, *Candida*, *Crypto*

| | AMB | 5FC | FCZ | ITZ | VRZ | PSZ | CAS |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| <i>Candida albicans</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Candida tropicalis</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Candida parapsilosis</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Candida krusei</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Candida glabrata</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Candida lusitaniae</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Crypto neoformans</i> |  |  |  |  |  |  |  |

















































Antifongiques : spectre

Champignons filamenteux *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedo*, *Zygo*

| | AMB | 5FC | FCZ | ITZ | VRZ | PSZ | CAS |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| <i>Aspergillus fumigatus</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Aspergillus terreus</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Fusarium spp.</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Scedo. apiospermum</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Scedo. prolificans</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Rhizopus spp.</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Absidia spp.</i> |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>Mucor spp.</i> |  |  |  |  |  |  |  |

* Résistant in vitro

Champignons rares, champignons bizarres et parasites

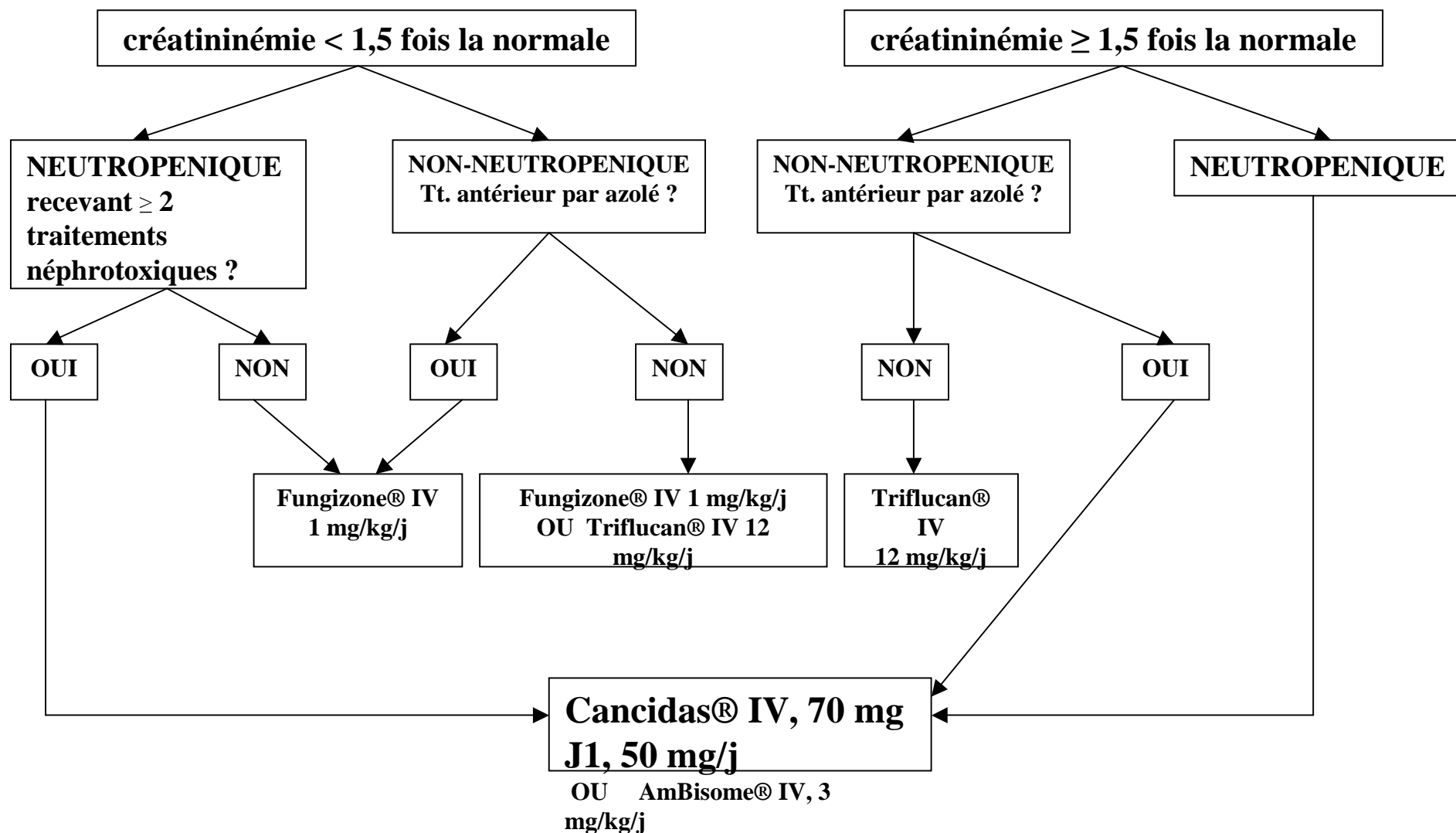
| | AMB | FCZ | ITZ | VRZ | PSZ | CAS |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| <i>H. capsulatum</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>C. immitis</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>B. dermatitidis</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>P. brasiliensis</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>S. schenkii</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>P. marneffeii</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> |  |  |  |  |  |  |
| <i>Leishmania spp.</i> |  |  |  |  |  |  |

Antifongiques : indications / Candidoses

Conférence de Consensus commune

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte

Figure 1 = Traitement des CI : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce

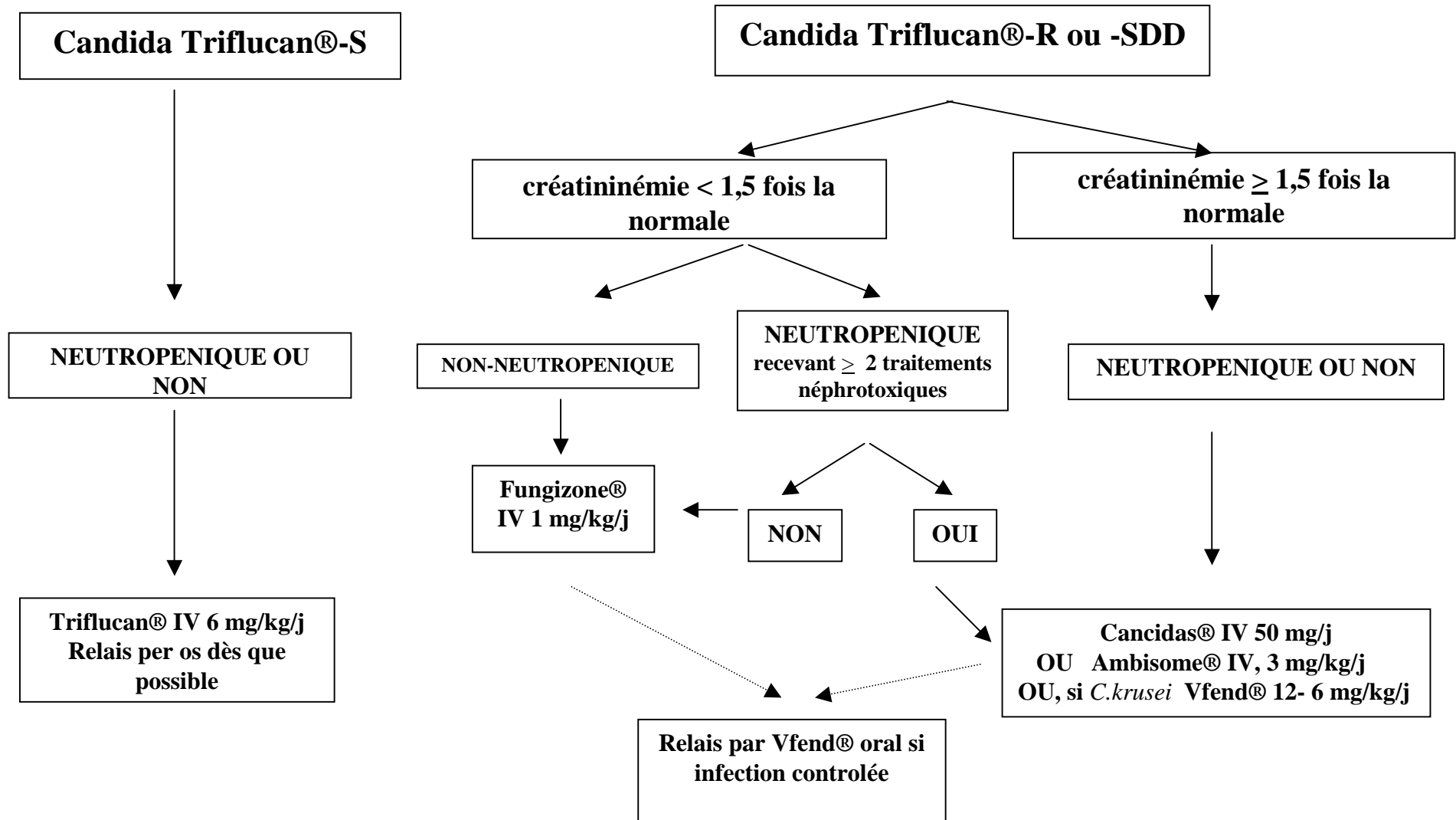


Antifongiques : indications / Candidoses

Conférence de Consensus commune

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte

Figure 2 = Traitement des CI : après identification de l'espèce de *Candida* sp





Antifongiques : indications / Aspergilloses

Conférence de Consensus commune

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte

Quelle stratégie thérapeutique pour les aspergilloses invasives ?

2 - Stratégies du traitement curatif

- VRZ = 1ère ligne
- ABLp et CAS = 2ème intention. ITZ en alternative.
- Infection contrôlée : relais oral par VRZ ou ITZ.
- Traitement jusqu'à guérison et disparition des facteurs prédisposant.
- Place des associations inconnue.

3 - Autres traitements

Chirurgie : exérèse lésions pulm contact gros vx
lésion circonscrite avant nveau Tt aplasiant

Cost of antifungals

Prices Public hospitals - Paris (in euros)

| Molécules | | | Cost / unit | Cost per day (adult of 70 kg) |
|--------------|------------------------|--------------|-------------|----------------------------------|
| AmB | Fungizone [®] | IV 50 mg | 4,6 | 1 mg/kg = 9,2 |
| flucytosine | Ancotil [®] | cp 500 mg | 0,4 | 100 mg/kg = 5,6 |
| | | IV 2,5 g | 45 | 100 mg/kg = 135 |
| fluconazole | Triflucan [®] | gél. 100 mg | 6,15 | 400 mg = 24,60 |
| | | IV 100 mg | 10,8 | 400 mg = 43,2 |
| itraconazole | Sporanox [®] | caps. 100 mg | 5,8 | 400 mg = 23,2 |
| | | solution | | 400 mg = 23,25 |
| ABLc | Abelcet [®] | IV 100 mg | 125 | 5 mg/kg = 500 |
| ABLp | AmBisome [®] | IV 50 mg | 152 | 3 mg/kg = 608 - 760 |
| voriconazole | Vfend [®] | cp. 200 mg | 42,6 | 200 mg/12 h = 85,2 |
| | | IV 200 mg | 160,3 | 6 mg/kg/12 h = 640 * |
| | | | | 4 mg/kg/12 h = 640 * |
| casprofungin | Cancidas [®] | IV 70 mg | 618 | 70 mg = 618 |
| | | 50 mg | 486 | 50 mg = 486 |

* Calculation of cost is based on number of open unit, the remaining considered non usable
(6 mg/kg = 420 mg, then 2 unit of 200 mg/12 h ; 4 mg/kg = 280 mg, then 2 unit of 200 mg/12 h).