

Infections Fongiques Sévères

Lyon – 16 juin 2009

Rappel AMM des Nouvelles Molécules

Christian Chidiac

UCBL1 INSERM U851

UFR Lyon Sud – Charles Mérieux

Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital de La Croix Rousse – Lyon

christian.chidiac@chu-lyon.fr

Amphotericine B Liposomale et Complexe Lipidique : Spectre

- Activité contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :
 - *C. albicans*, *Rhodotorula*, *A. fumigatus*, *C. neoformans*, *M. mucedo*, *Absidia*, *Rhizopus*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *S. schenckii* dans la sporotrichose disséminée, *C. immitis*.
- Activité faible ou relative (variable) contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :
 - *Candida* non *albicans*, en particulier *C parapsilosis*, *A. fumigatus* dans l'aspergillome, *Conidiobolus*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose lymphocutanée, *C. immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses
- Activité *in vitro* sur les souches fongiques pathogènes est comparable à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'activité *in vitro* n'est pas prédictive de son efficacité sur la cellule d'hôte infectée.

Amphotéricine B Liposomale

Ambisome®

- Indiqué chez l'adulte et l'enfant comme suit :
 - Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole.
 - Traitement des infections fongiques invasives à *Candida* et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH :
 - Ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par :
 - L'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l
 - ou L'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min.
 - En cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par :
 - La créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou
 - La clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min.
 - Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles.
 - Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.
 - Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.

Amphotéricine B Complexe Lipidique Abelcet®

- Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques :
 - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par :
 - l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l
 - Ou
 - l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min.
 - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par :
 - la créatininémie supérieure à 220 micromol/l
 - Ou
 - la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min



Fluconazole Triflucan[®]

Spectre

- Espèces habituellement sensibles
 - *Candida* et en particulier *C. albicans*
 - *Cryptococcus neoformans*
- Espèces habituellement résistantes
 - *Candida krusei*
 - *Dermatophytes (microsporum, trichophyton)*
 - *Aspergillus sp*



Fluconazole Triflucan® Curatif

- Chez l'adulte
 - Cryptococcoses neuro-méningées
 - Efficacité dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées moins bien établie
 - Candidoses systémiques incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses œsophagiennes et les candidoses urinaires. *C. albicans* représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques.
 - Efficacité non établie dans les infections dues à d'autres espèces de *Candida*, notamment à *C. glabrata* et à *C. krusei* (espèce habituellement résistante).
- Chez l'enfant
 - Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.
 - Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.
 - Traitement des cryptococcoses neuro-méningées



Fluconazole Triflucan® Prophylaxie

- Prévention des infections à *Candida* sensibles
- Chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée
- Lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës
- et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.



Voriconazole VFend®

Spectre

- Activité antifongique à large spectre
- Activité puissante contre *Candida* sp
 - y compris *C. krusei* résistant au fluconazole
 - et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*
- Activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées
- Activité fongicide contre les champignons pathogènes émergents
 - y compris *Scedosporium* et *Fusarium*
 - qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.



Voriconazole VFend®

- Voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre dont les indications sont :
 - Traitement des **aspergilloses** invasives.
 - Traitement des **candidémies** chez les patients non neutropéniques.
 - Traitement des **infections invasives graves** à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.
 - Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.
 - VFEND devrait principalement être administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital

Posaconazole Noxafil®

Spectre

- *Aspergillus* sp :
 - *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*
- *Candida* sp:
 - *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*
- *Coccidioides immitis*,
- *Fonsecaea pedrosoi*,
- *Fusarium* sp, *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*
 - (données cliniques limitées)

Posaconazole Noxafil®

Curatif (i)

- Noxafil est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :
 - **Aspergillose** invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
 - **Fusariose** chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B
 - **Chromoblastomycose** et **mycétome** chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
 - **Coccidioïdomycose** chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
 - **Candidose oropharyngée** : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue

Posaconazole Noxafil®

Curatif (ii)

- Le caractère réfractaire est défini
 - par la progression de l'infection
 - ou l'absence d'amélioration
 - après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

Posaconazole Noxafil®

Prophylaxie

- Noxafil est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :
 - Patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation
 - pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA)
 - ou un syndrome myélodysplasique (SMD)
 - connus pour induire une neutropénie prolongée
 - et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ;
 - Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
 - sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte
 - et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives



Anidulafungine Ecalta[®]

Spectre

- *In vitro*, l'anidulafungine est active contre
 - *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, et *C. tropicalis*.
- Les concentrations critiques de sensibilité pour les inhibiteurs de la synthèse du β -1,3-D glucane n'ont pas été établies.
 - Se reporter aux études cliniques pour connaître la pertinence clinique de ces observations



Anidulafungine Ecalta[®]

- Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique.
- Ecalta[®] a été étudié
 - Essentiellement chez des patients présentant une candidémie
 - Seulement sur un nombre limité de patients ayant des candidoses profondes ou des infections avec abcès en formation

Caspofungine Cancidas[®]

Spectre

- Activité fongicide sur *Candida* sp
 - *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. rugosa* et *C. tropicalis*
- Activité sur *Aspergillus* sp :
 - *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus* et *A. candidus*

Caspofungine Cancidas®

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.
- Traitement de l'aspergillose invasive
 - chez les patients adultes ou pédiatriques
 - réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole.
 - L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées
 - notamment à *Candida* ou *Aspergillus*
 - chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles



Mycafungine Mycamine[®]

Spectre

- Espèces fréquemment sensibles
- *Candida* sp
 - *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*
 - *Candida* spp.
 - incl. *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. stellatoidea* et *C. zeylanoides*
- *Aspergillus*
 - *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*

Mycafungine Mycamine®

- Adulte, adolescent ≥ 16 ans et personnes âgées
:
 - Traitement de la candidose invasive
 - Traitement de la candidose œsophagienne
 - chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié
 - Prévention des infections à *Candida*
 - chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules / μl) pendant au moins 10 jours

Mycafungine Mycamine[®]

- Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans
 - Traitement de la candidose invasive
 - Prévention des infections à Candida
 - chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules / μ l) pendant au moins 10 jours.



Mycafungine Mycamine®

- La décision d'utiliser Mycamine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques
- Ainsi, Mycamine ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

- **Effets hépatiques: Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires après un traitement d'une durée de trois mois ou plus a été observé chez le rat.** Le seuil présumé de développement de tumeurs chez le rat se situe approximativement dans la fourchette de l'exposition clinique. La pertinence de cette donnée lors de l'utilisation thérapeutique chez l'homme ne peut pas être écartée. **La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite au cours d'un traitement par micafungine.** Afin de réduire les risques de régénération adaptative et de formation potentielle ultérieure de tumeur hépatique, l'interruption précoce du traitement est recommandée en présence d'une élévation importante et persistante des ALAT/ASAT. **Le traitement par micafungine doit être conduit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque,** en particulier chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou des atteintes hépatiques chroniques connues comme pouvant correspondre à un stade précancéreux telles qu'une fibrose hépatique avancée, une cirrhose, une hépatite virale, des hépatopathies néonatales ou des déficits enzymatiques congénitaux ou en cas de traitement concomitant hépatotoxique et/ou génotoxique.

Miconazole Lauriad Loramyc® Spectre

- Large spectre d'activité antifongique sur les espèces de *Candida*
 - *C. albicans*
 - Espèces non albicans
 - *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*,
C. tropicalis, et *C. pseudotropicalis*

Miconazole Lauriad Loramyc®

- LORAMYC 50 mg, comprimé gingival muco-adhésif
- Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés