MEDICAMENTS ANTIFONGIQUES

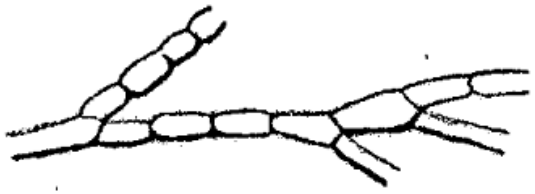
Généralités

Qu'est-ce qu'un champignon?

Organisme eucaryote uni- ou pluricellulaire hétérotrophe présentant une paroi riche en chitine
→ Reproduction par l'intermédiaire de spore pour la plupart

2 grands types de champignons

Filamenteux



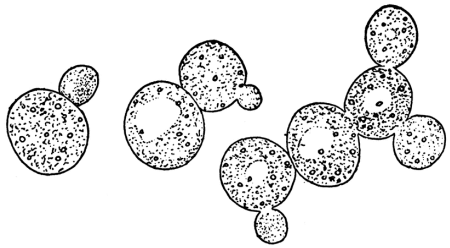
Aspergillus
Microsporum
Trichophyton …

Dimorphiques

Filamenteux *in vitro*
Levuriforme *in vivo*

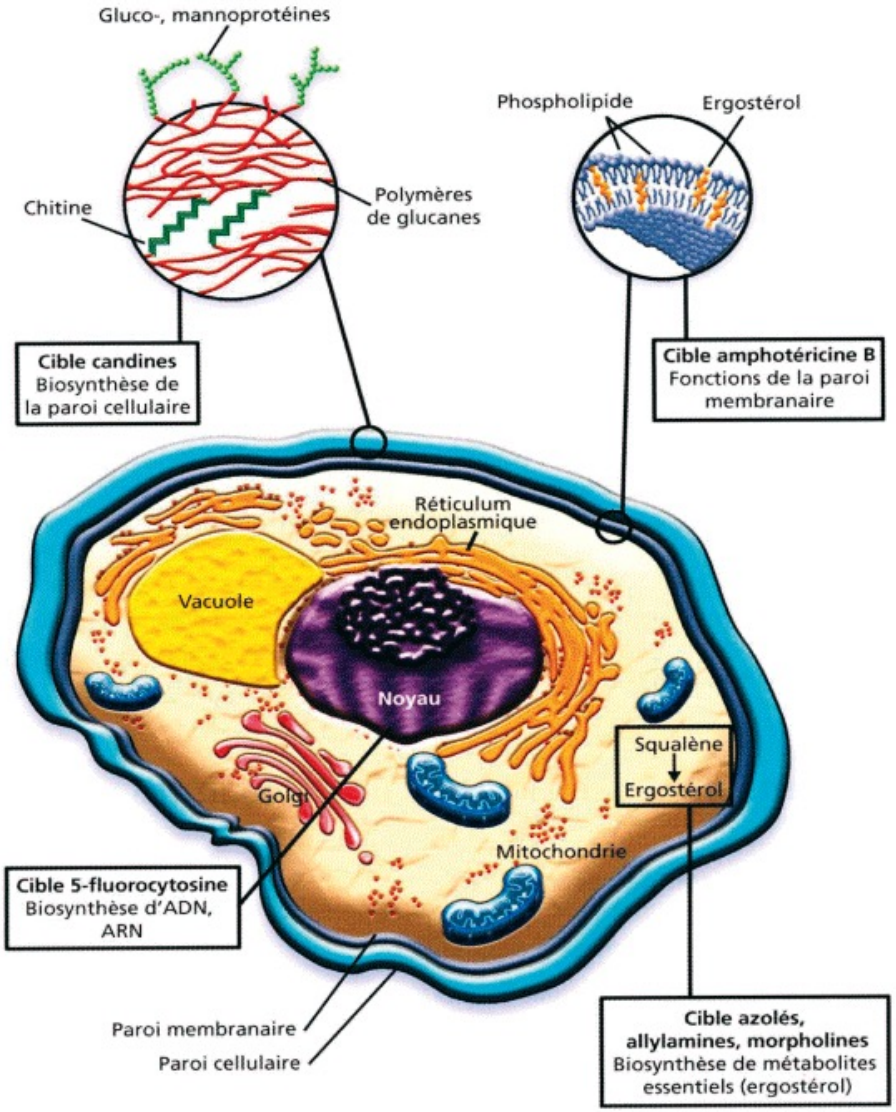
Histoplasma
Blastomyces
Coccidioides
Penicillium

Levuriformes



Candida
Cryptococcus

Médicaments antifongiques



Les différentes familles d'antifongiques

Polyènes

- Amphotéricine B
- (…)

Azolés

- Fluconazole
- Itraconazole
- Voriconazole
- Posaconazole
- Kétoconazole
- (…)

Echinocandines

- Caspofungine
- Micafungine
- Anidulafungine

Pyrimidine

- Flucytosine

Allylamines

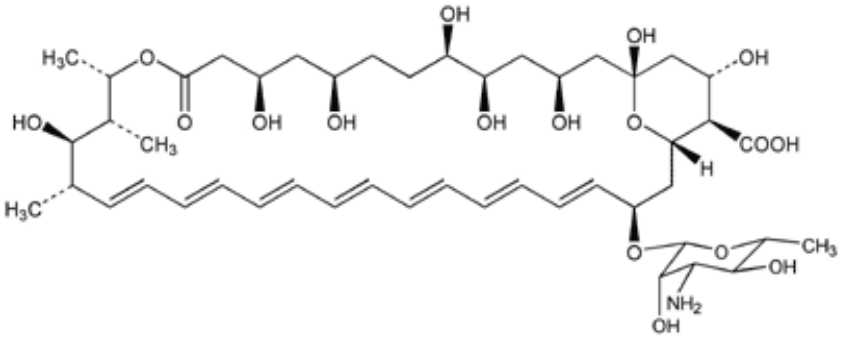
- Terbinafine

MEDICAMENTS ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES

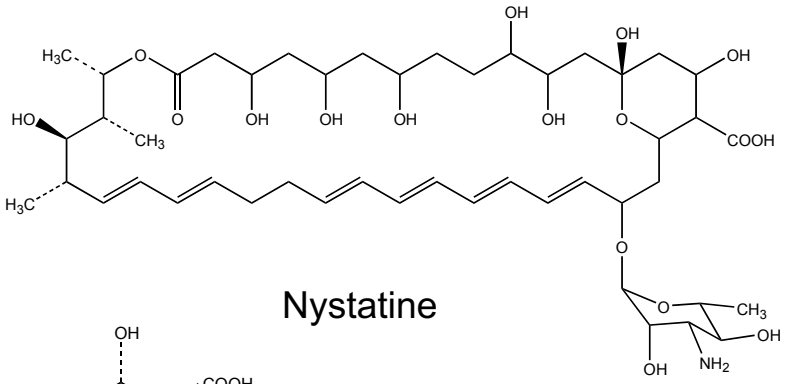
(Traitement des infections fongiques invasives (IFI))

LES POLYENES

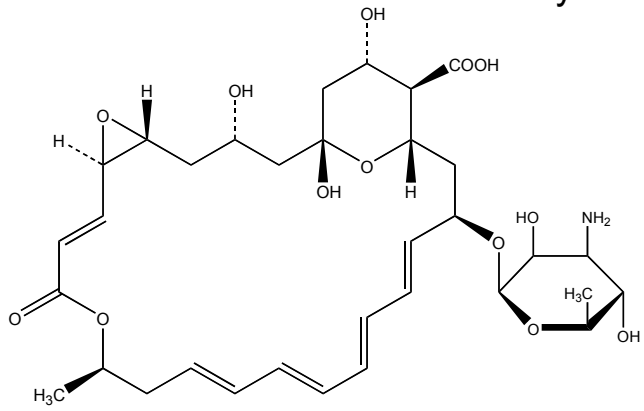
1-Polyènes



Amphotéricine B



Nystatine

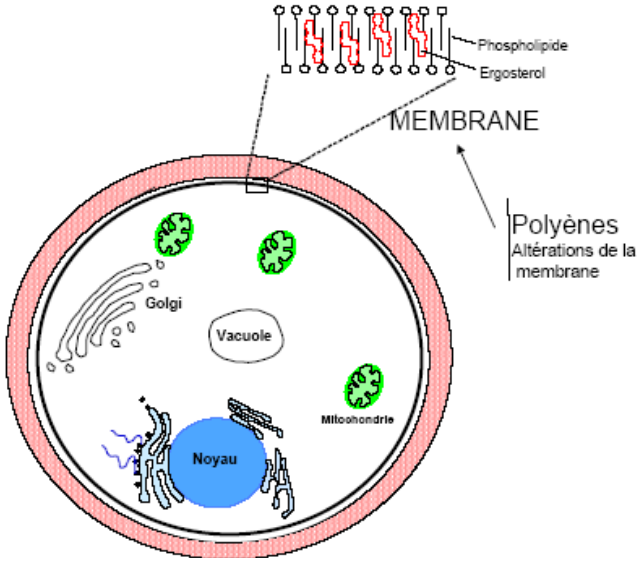


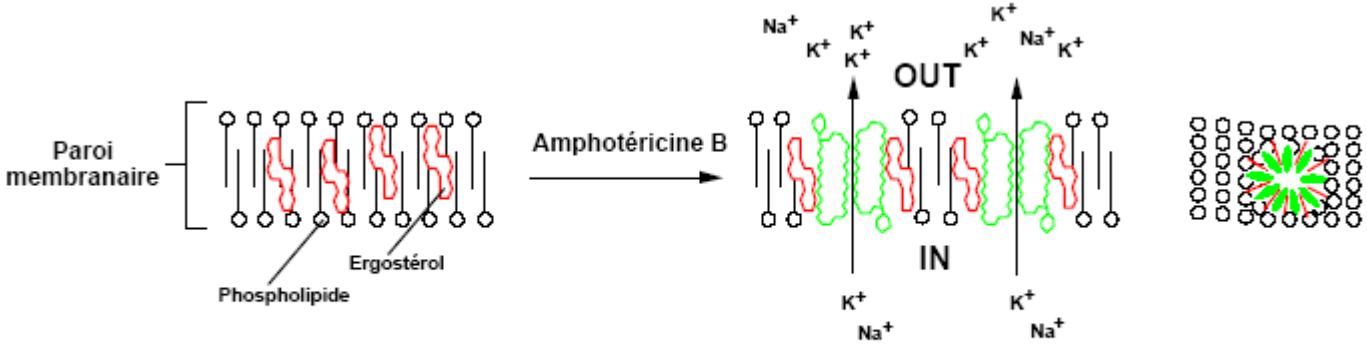
Pymaricine

- Molécules amphiphiles se combinant avec l'ergostérol pour faire des trous dans la membrane fongique

Polyènes
(Mécanisme d'action)

- Formation de pores dans la membrane fongique par formation de complexes avec l'ergostérol
- Augmentation de la perméabilité (échanges incontrôlés d'électrolytes)
- Mort cellulaire





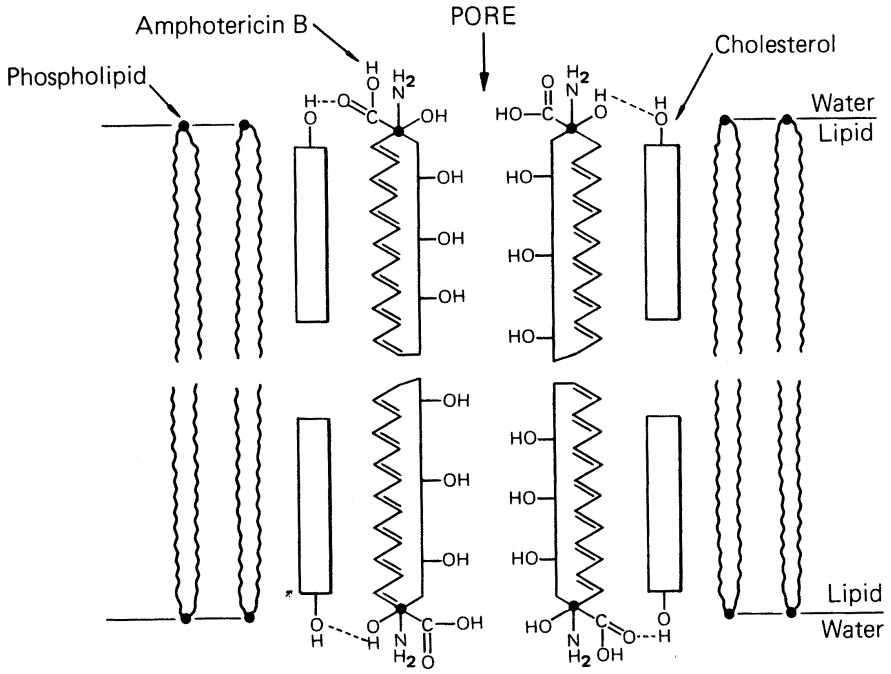
• Formation de "pores" permettant le relâchement de cations monovalents qui entraînent la mort cellulaire

Polyènes
(Mécanisme d'action)

→ Action fongicide sur les levure et les champignons filamenteux

MAIS

Activité également au niveau du cholestérol des cellules humaines
→ Toxicité



Amphotéricine B (AmB)

- Insol. eau et alcool
- + sel biliaires pour la micellisation
- Déoxycholate → Fungizone®
- Voie iv/ou locale
- **Toxicité rénale +++, cardiaque++ et hématologique+**
- Non absorbée dans le TD
- Diffusion LCR faible

Amphotéricine B : spectre

- **Spectre large :**
  - **Levures**:
    Candida spp. et *Cryptococcus neoformans*

  - **Filamenteux** :
    Phaeohyphomycètes (*Alternaria spp.*, …)
    Mucorales
    Aspergillus et autres hyalohyphomycètes (*Acremonium spp.*, …)

  - **Dimorphiques** :
    Histoplasma, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Sporothrix*

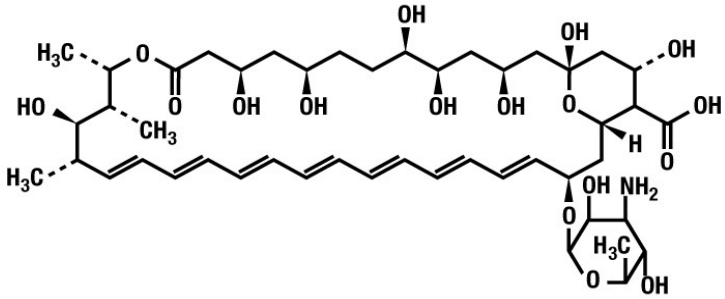
Amphotéricine B : spectre

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

Fungizone® injectable,

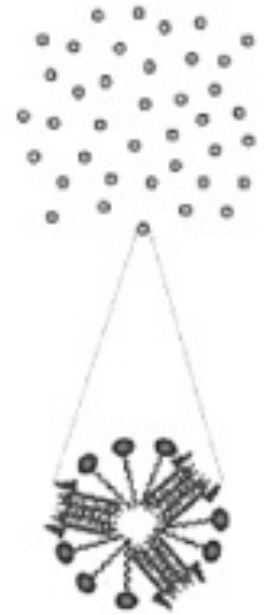
- **Indications**: **était** le médicament des mycoses systémiques avant identification et après antifongigramme
- **Levuroses**: *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*
- ***Aspergillose*** *invasive à A. fumigatus* (historique)
- Activité faible ou relative: *Candida lusitaniae* (rare), aspergillome
- Actif dans les leishmanioses viscérales (*L. infantum, L. chagasi , L. donovani*) et cutanéo-muqueuses
- Remplacée par l'AmB-L AmBisome® moins toxique

Amphotéricine B



Amphotéricine B déoxycholate

Fungizone® injectable



Micelle
(DAMB < 10 nm)

Liposome
(LAMB 50-100 nm)

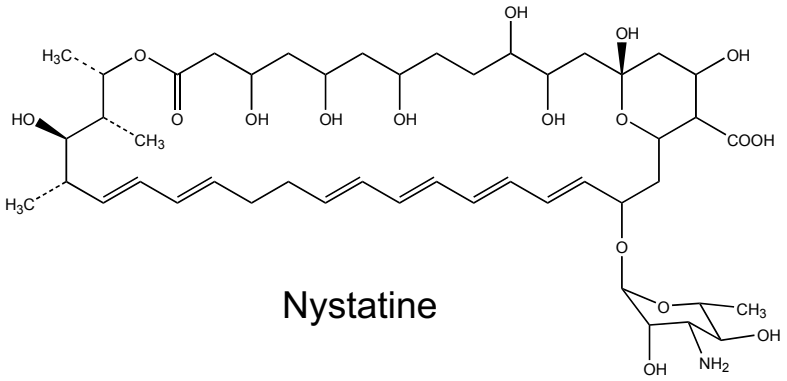
Amphotéricine B liposomale

AmBisome®

AmBisome® (Gilead)

- Traitement des mycoses invasives
- Traitements des infections fongiques probables ou documentées
- 3 mg/kg/j en 30 min.
- 3 à 5 mg/kg/j X x sem.

Antifongique polyénique à usage local



Nystatine

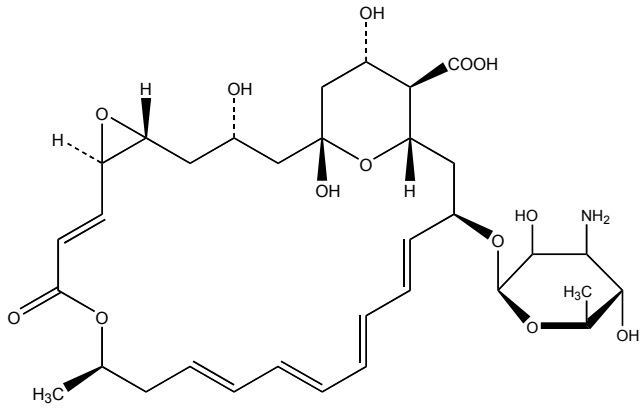
Proche de l'AmB, même spectre, peu absorbée par voie orale
formulations destinées à applications cutanées, muqueuses, stérilisation fongique du tube digestif (*Candida sp.*)
Mycostatine®, comprimés, solution buvable

En association avec néomycine pour traiter des infections locales mixtes bactériennes et/ou fongique *e. g.* Polygynax Virgo®

Contre indication: allergie aux AF polyéniques

Emploi: candidoses digestive (buccale, pharyngienne,) sauf candidose oesophagienne de l'immunodéprimé (VIH). Stérilisation du tube digestif en cas de candidose cutanée anale, vaginale. Prévention des candidoses chez les prématurés, les malades ID, les malades sous chimiothérapie anticancéreuse

Antifongiques polyéniques à usage local



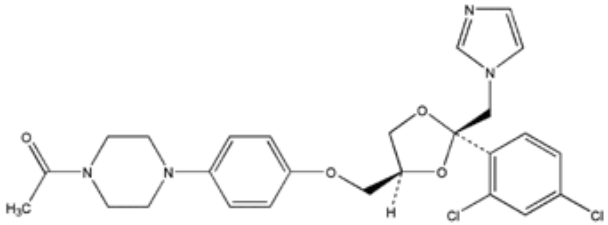
Pymaricine

Pymaricine, polyène, employé dans le traitement des kératomycoses. Formulation ophtalmique employée aux USA à 2,5 et 5%. La molécule adhère à la base de l'ulcère cornéen où elle est active. Employée seule ou en association avec l'Amphotéricine B ou des azolés topiques ou systémiques. (*Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*)

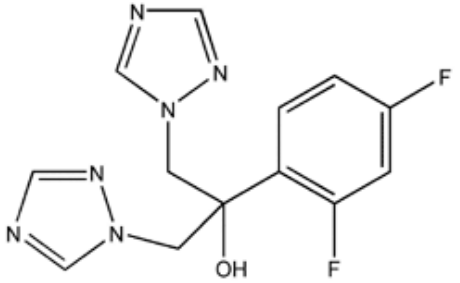
En France, pour les infections oculaires, emploi d'AmB liposomale en formulation ophtalmique préparée à la pharmacie de l'Hôtel-Dieu, Paris; une formulation oculaire du Vfend® (voriconazole) est en développement

LES AZOLÉS

Azolés: di et triazolés



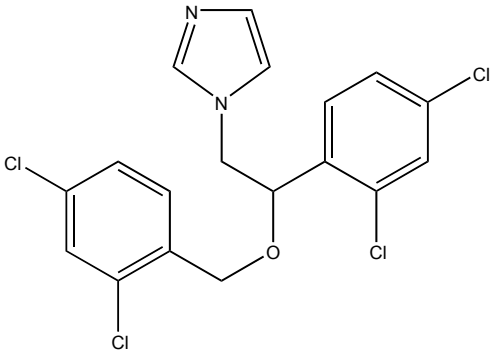
ketoconazole



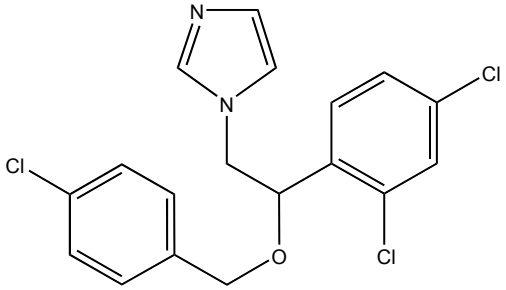
fluconazole

- Antifongiques remarquables: agissent en inhibant la synthèse de l'ergostérol de la membrane fongique (fongistatiques)

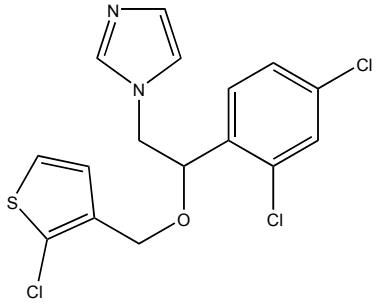
LES DIAZOLES



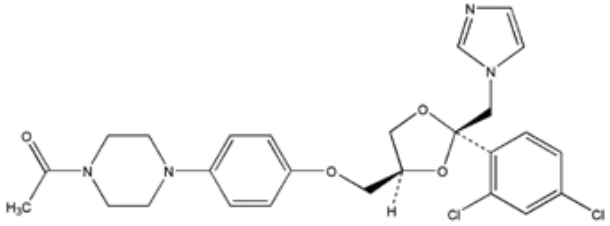
Miconazole



Econazole



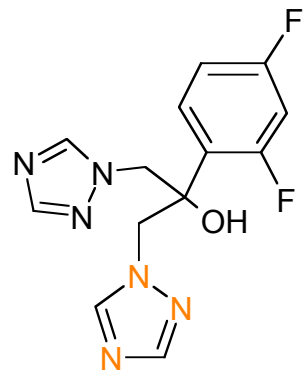
Tioconazole



Kétoconazole
(~~Nizoral®~~, Ketoderm®)

Usage local

LES TRIAZOLES (1/2)



FLUCONAZOLE TRIFLUCAN ®

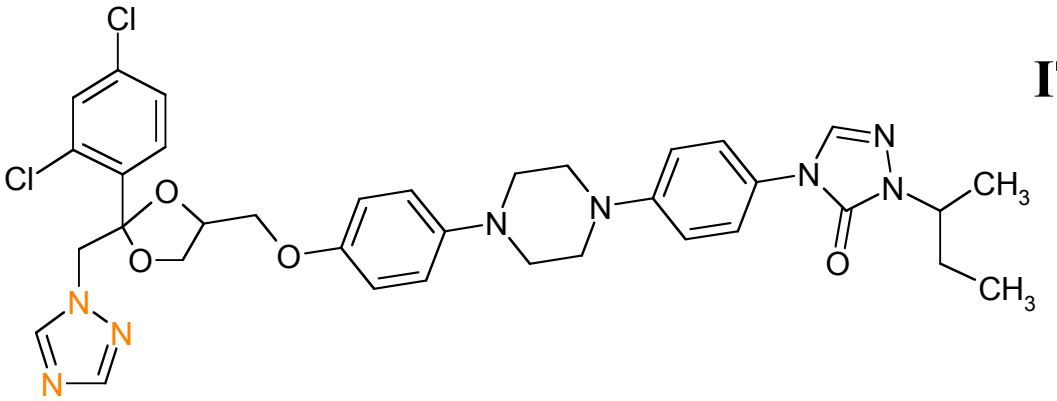
PFIZER 1990

forme IV

Bonne biodisponibilité par voie orale

Passage de la BHE

existence de résistances
évolution des pathogènes



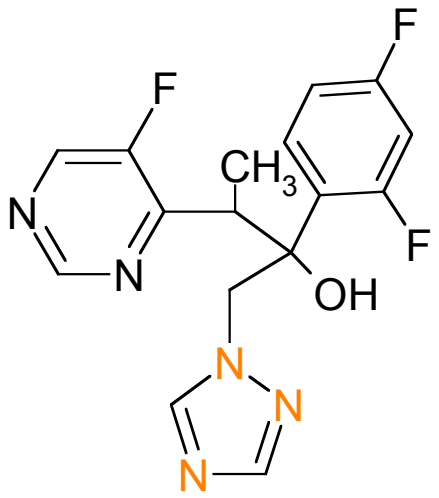
ITRACONAZOLE SPORANOX ®

JANSSEN 1992

spectre plus large

existence de résistances
évolution des pathogènes

LES TRIAZOLES (2/2)
LA SECONDE GENERATION



VORICONAZOLE VFEND®
PFIZER 2002
spectre large

POSACONAZOLE analogue plus efficace de l'itraconazole et à spectre plus étendu **Noxafil®**
RAVUCONAZOLE analogue du fluconazole en phase III
ISAVUCONAZOLE proche du Posaconazole en phase III

DIAZOLES - TRIAZOLES

- **Éconazole (Pévaryl®)**
- **Miconazole (Daktarin®)**
- **Isoconazole (Fazol®)**
- **Bifonazole (Amycor®)**
- **(usage local)**

- **Kétoconazole**
- **(~~Nizoral®~~, Ketoderm®)**

- **Terconazole (Terazole®)**
  → usage local

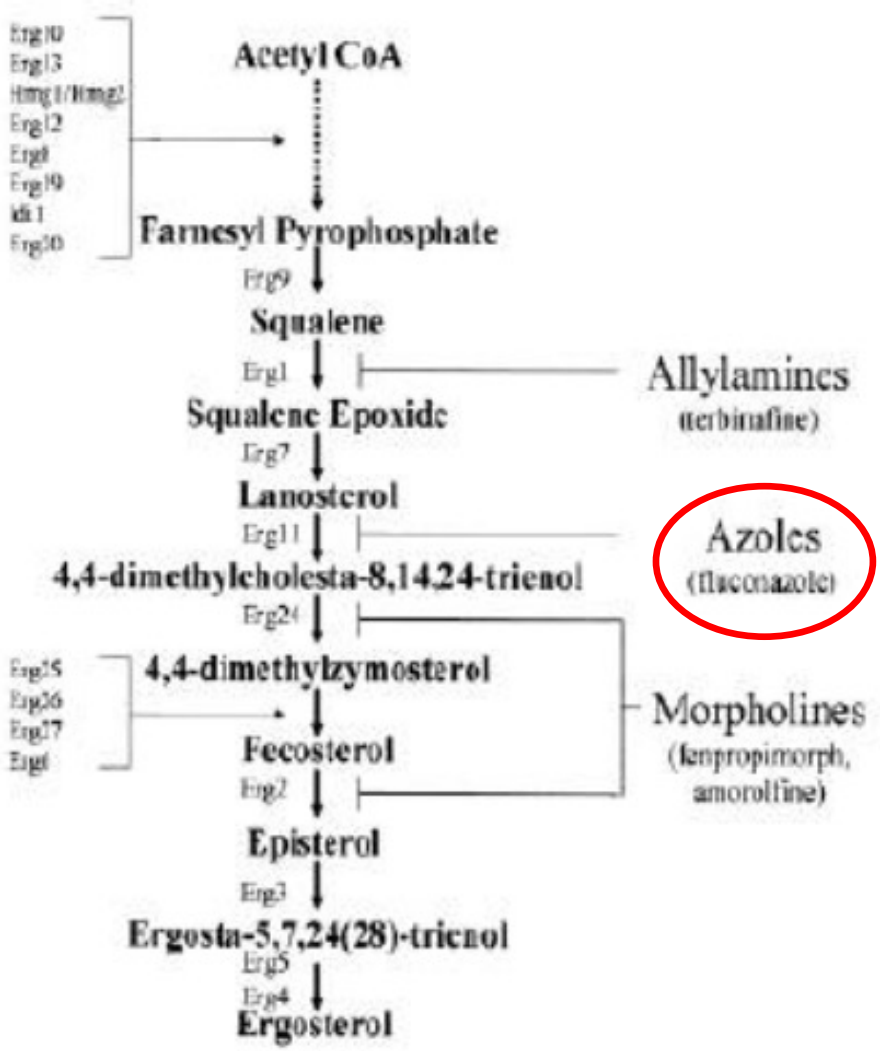
- **Fluconazole (Triflucan®)**
- **Itraconazole (Sporanox®)**

- **Voriconazole (Vfend®)**
- **Posaconazole (Noxafil®)**

Mode d'action des azolés

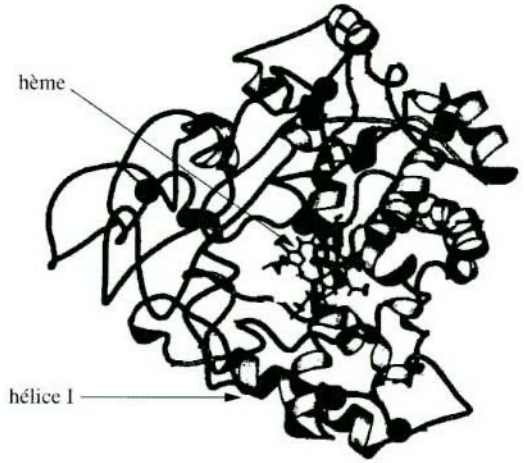
- La 14α-déméthylase, enzyme à cytochrome P450 [CYP 51; ERG11], permet la conversion du lanostérol en ergostérol

- Les azolés inhibent la 14α-déméthylase en interagissant avec son site actif

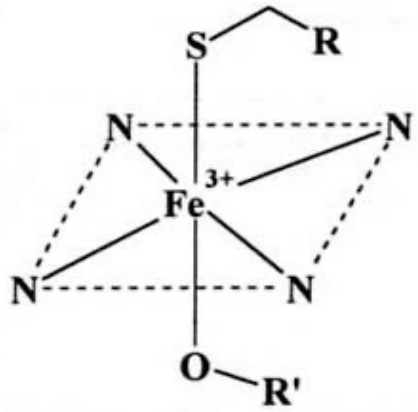


Mode d'action des azolés

- Tous les azolés inhibent la 14α-déméthylase, enzyme à cytochrome P450 [CYP 51] ERG11, empêchant ainsi la conversion du lanostérol en ergostérol



structure moléculaire de la 14α-déméthylase

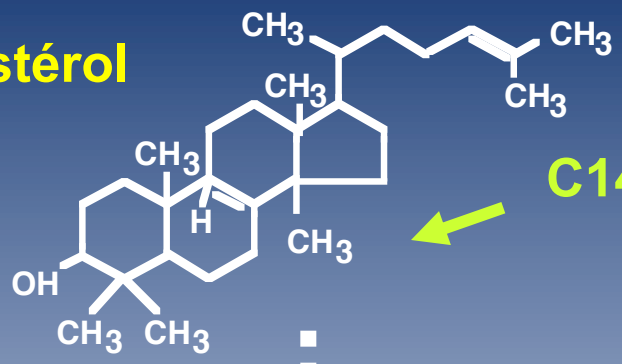


site catalytique de la 14α-déméthylase

Traité de chimie thérapeutique vol 5 tome1 : Principaux antifongiques et antiparasitaires Ed. Tec& Doc, 1999

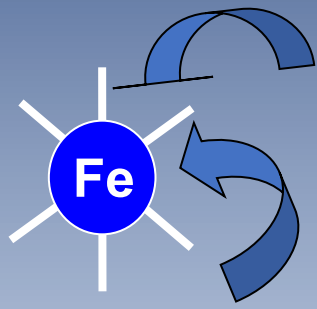
Mode d'action des azolés

Lanostérol

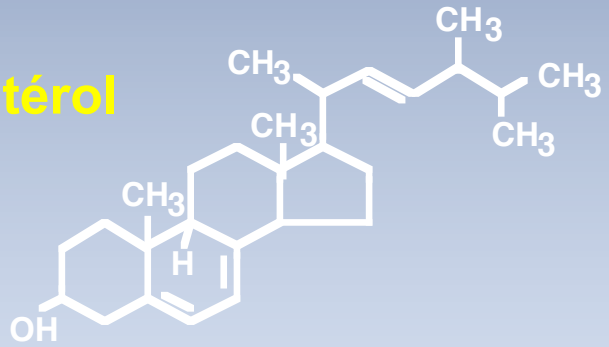


C14 α déméthylase (CYP51, gène *ERG11*)

Cytochrome P450-dépendante



Ergostérol



Conséquences :

- Inhibition de la synthèse d'ergostérol
- Altération membranaire
- Accumulation stérols méthylés toxiques

Azolés : effets secondaires

- **Toxicité hépatique**
  Fluconazole < autres molécules

- Troubles digestifs non spécifiques

- **Hypersensibilité cutanée** : photosensibilité, surveillance dermatologique prolongée **sous Voriconazole**

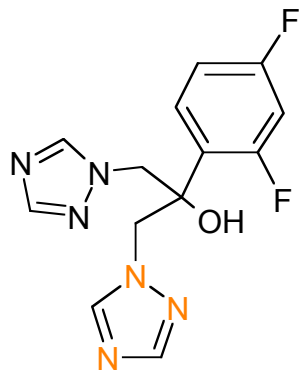
Fluconazole Triflucan®

- Antifongique majeur dans les candidoses muqueuses et systémiques à *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*

- Résistance possible: antifongigramme

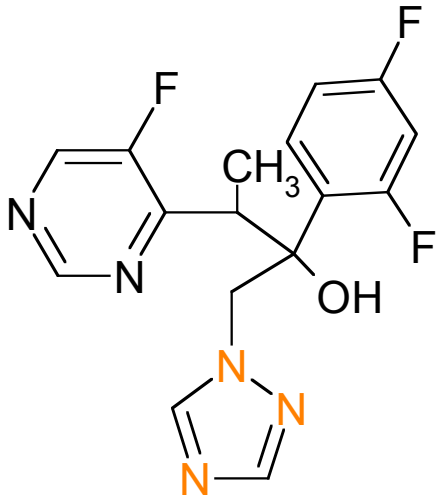
- Sensibilité diminuée: *C. glabrata*

- Espèce résistante: *C. krusei*



Voriconazole (Vfend®)

- **Aspergillose invasive pulmonaire à *A. fumigatus***
- *Candida* résistants au Fluconazole (*C. krusei, C. glabrata, C. guilliermondii*)



Infections rares

- *Fusarium sp, Penicillium marneffei, Scedosporium sp*.
- Peu actif sur zygomycètes *(Rhyzopus, Mucor*)

Itraconazole – Sandoz®

Bonne activité sur :

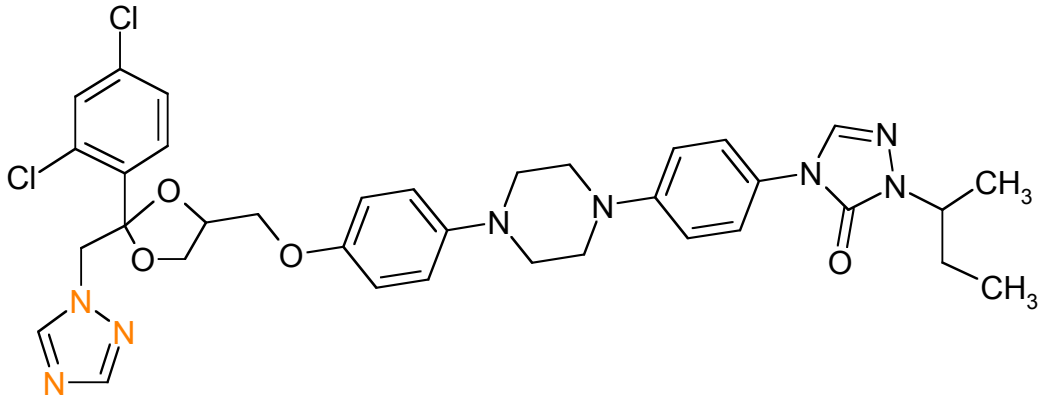
→*Aspergillus sp.*

→Dimorphiques

→Dermatophytes

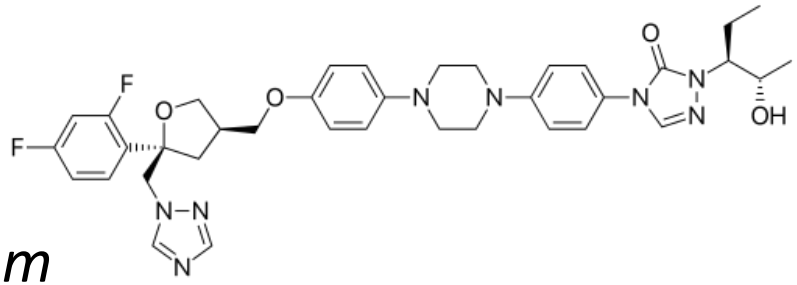
→Levures : *Cryptococcus*, *Candida*

Trous sur : *Fusarium sp.*, Mucorales



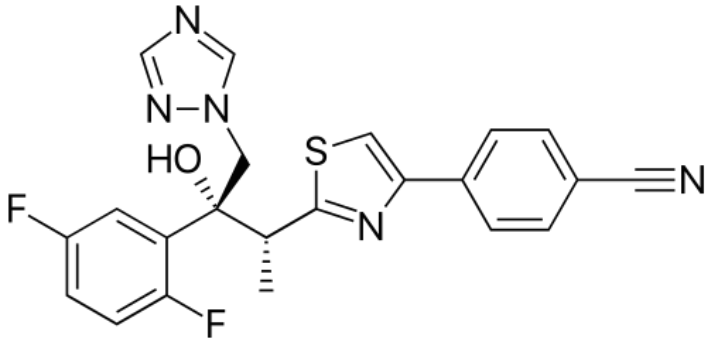
Posaconazole (Noxafil®)

- Proche itraconazole
- *Aspergillus fumigatus, Candida sp.*
- Zygomycètes (*Mucor*)
- Dimorphiques
- *Fusarium sp. (*R *in vitro), Scedopsorium*



Isavuconazole

- **Anciennement BAL 4815**
- **Spectre large (proche posaconazole)**
- **Administrable *per os* et IV**
- **Demi-vie longue (4 jours)**
- **Bonne tolérance**



- **Option thérapeutique pour le traitement des aspergilloses invasives et des mucormycoses chez les patient où le traitement AmB est inapproprié (AMM)**

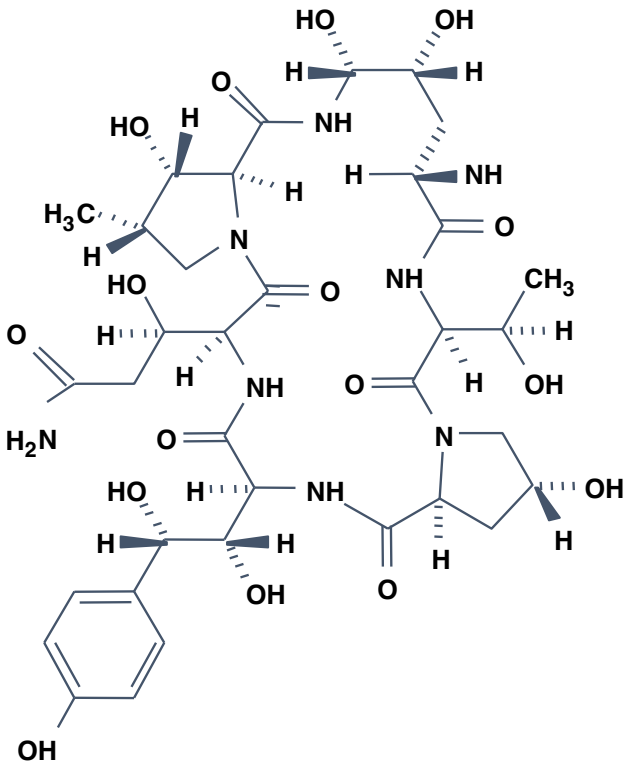
Comparaison des azolés

DCI	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Spécialité	TRIFLUCAN	VFEND	NOXAFIL	CRESEMBA
Demi-vie	24 – 30 h	6 – 9 h	35 h	100 h
Biodisp. Influence aliments	> 90 % Pas d' effets des aliments	96% à jeun, diminution AUC de 24% avec aliments	Suspension: Aliments et répartition des prises augmentent absorption (+++)	> 95 % Pas d' effets des aliments
Métabolisme Elimination	Excrétion rénale prédominante (excrétion inchangé pour 80%)	Métabolisme hépatique (médié par CYP2C19, CYP2C9,CYP3A4)	Métabolisme hépatique (par glucuronidation UDPG)	Métabolisme hépatique (médié par CYP3A4)
Inhibition P450	CYP3A4 (+), CYP2C9, CYP2C19	CYP2C19 (++), CYP2C9,CYP3A4	CYP3A4 (+++)	Inhibiteur faible de CYP3A4 et p-gp
Ajustement ins. hépatique	NON	OUI (demi-dose) pour ins. légère à modérée	NON pour ins. légère à modérée mais usage non recommandé	NON pour ins. légère à modérée
Ajustement ins. rénale	OUI (demi-dose si clairance 11 à 50 ml/min)	NON	NON	NON
Présentation	**PO:** gél 50, 100 et 200 mg, poudre:susp.buv 50 et 200mg/5ml **IV:** sol perf (2 mg/ml) flacons de 50,100,200 ml	**PO**: cp 50 et 200 mg, poudre/susp. Buvable 40 mg/ml **IV(perf)**: flac poudre200 mg	**Suspension buvable** 40 mg/ml **Comprimé gastro-résistant 100 mg**	**Capsule (186 mg d' isavuconazium sulfate soit 100 mg isavuconazole)** **Solution IV**
Posologie pour adulte	**Charge** : 800 mg **Puis** 400 mg/j	**Charge J1** : 6 mg/kg (IV) ou 400mg (PO) ttes 12h **Puis** 4mg/kg ou 200 mg x2/j	Susp: 400 mg bid ; 200 mg tid en prévention Cp: 300 mg x2 J1 puis 300 mg une fois/j	Charge J1 et J2: 200mg tid Puis 200 mg qd

LES ÉCHINOCANDINES

Les Echinocandines

Echinocandin "backbone"

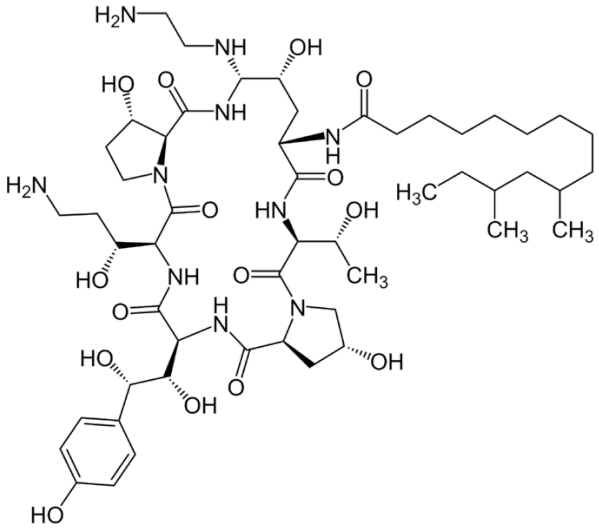


- lipopeptides cycliques qui inhibent la 1,3 -β–D glucane synthase codée par FKS1/FKS2
  - 210 kDa protéine hétérodimérique intégrée dans la membrane fongique
  - Activité maximale: embranchement et extrémité des filaments (zone de croissance)
  - N'existe pas chez l'HOMME → peu d'effets secondaires

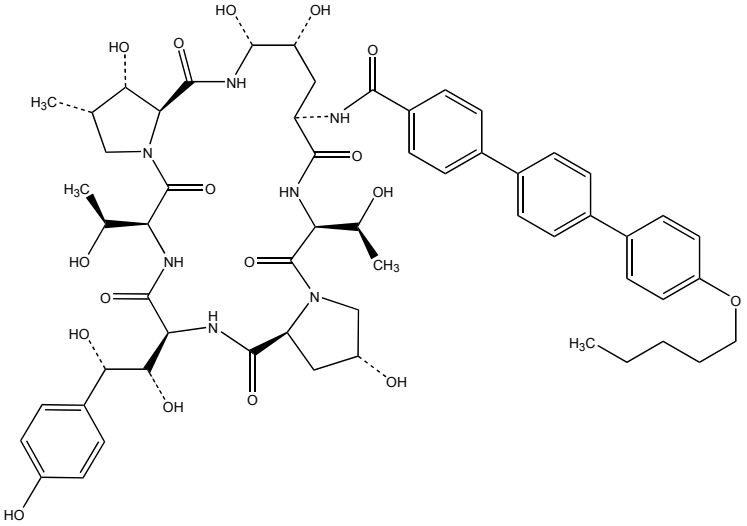
- Trois échinocandines
  - **Caspofungine (Cancidas ®) i.v.**
  - **Micafungine (FK463) (Mycamine®)**
  - **Anidulafungine (VER 002) (Eraxis®)**

  - Résistance à une = résistances aux autres → pas de différence de spectre entre les molécules
  - Pas d'activité chez les champignons sans 1,3 -β–D glucane dans la paroi : *C. neoformans*, Zygomycètes

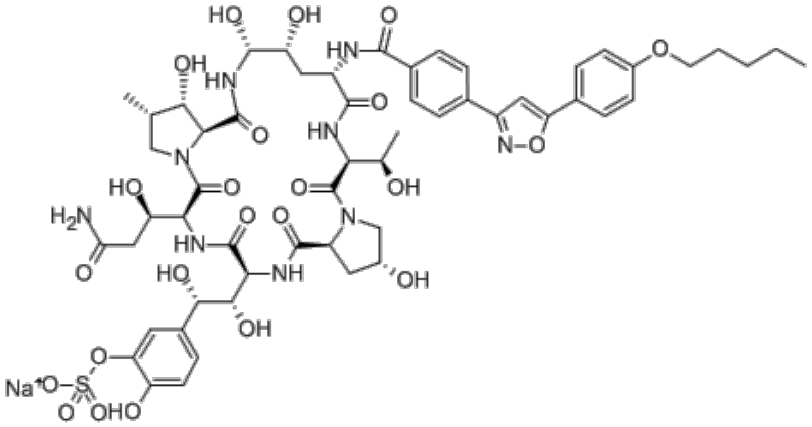
Echinocandines



Caspofungine, (Cancidas®)



Anidulafungine, (Eraxis®)

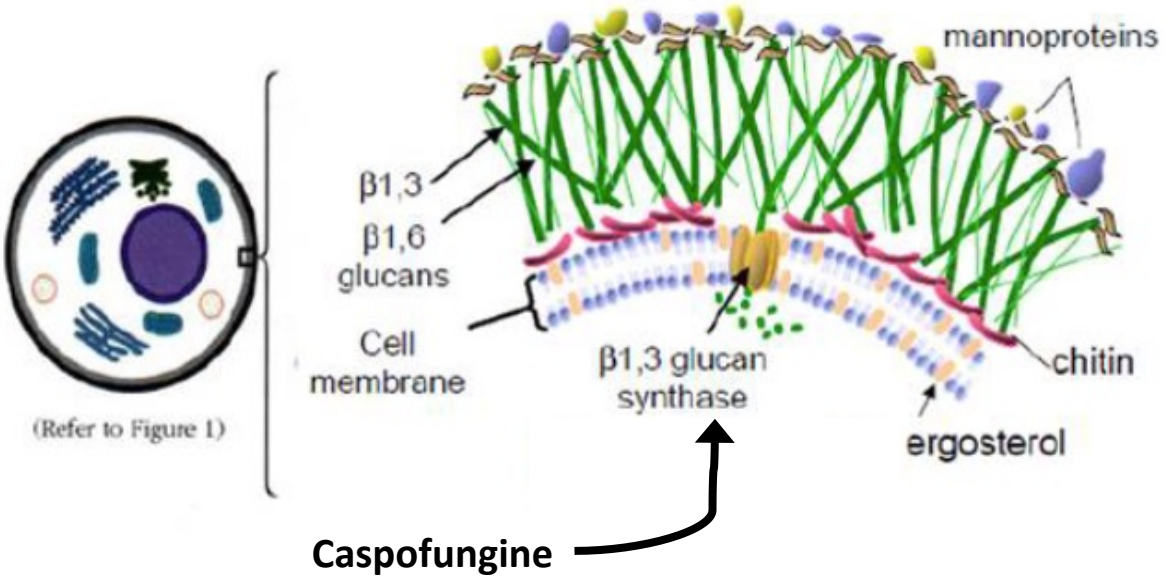


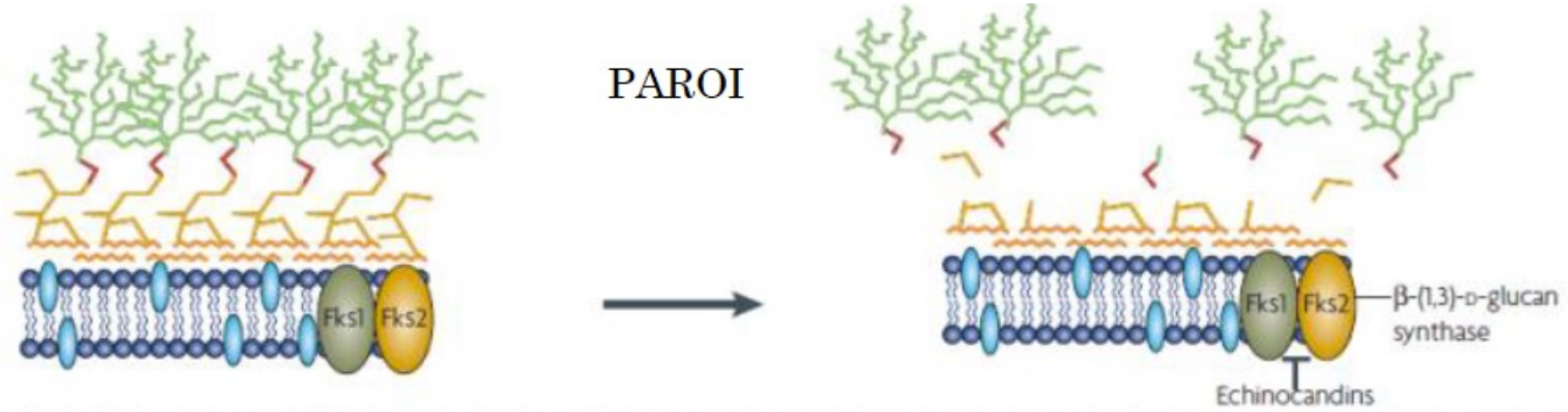
Micafungine, (Mycamine®)

Mode d'action des échinocandines

→Inhibition compétitive de la 1,3-β-D glucane synthase
→ destabilisation de la paroi cellulaire fongique

→ Action anti-biofilm





D'après Cowen, 2008, Nat. Rev. Microbiol., 6: 187-198

Spectre des échinocandines vs. levures

- Fongicide vs. *Candida* spp.

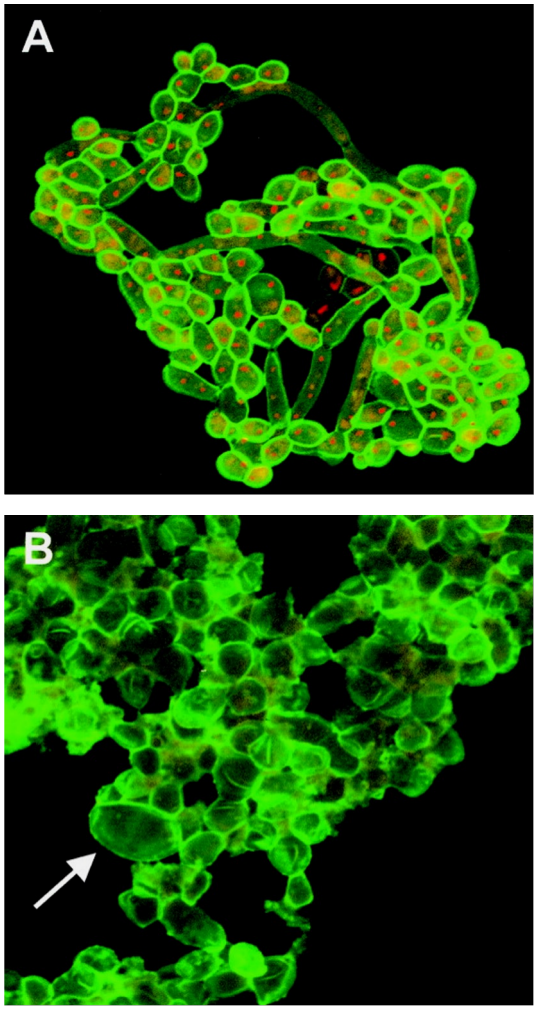
  Y compris les *Candida* résistants au fluconazole

  – *C. albicans = C. tropicalis = C. glabrata = C. krusei*

  – Actif sur les biofilms

  – *Aucune activité vis-à-vis de*

  Cryptococcus neoformans, *Candida parapsilosis, Mucor, Trichosporon, Fusarium*



Kuhn et al. *Antimicrob Agent Chemother* 2002;46:1773-80.

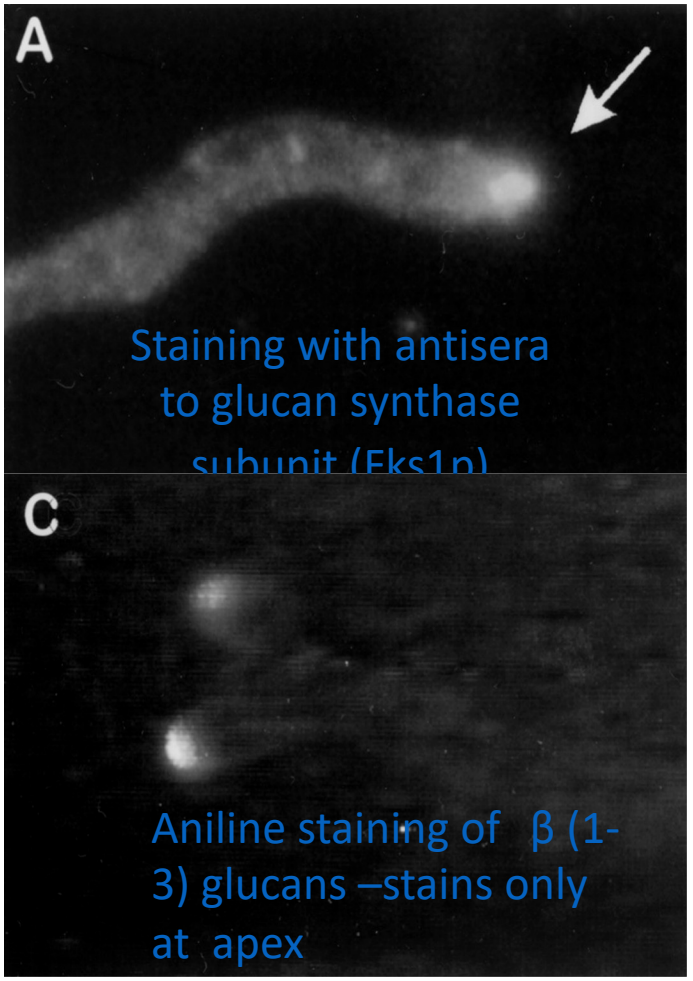
Spectre des échinocandines vs. filamenteux

- Active sur *Aspergillus* sp

(dont souches AmB R)

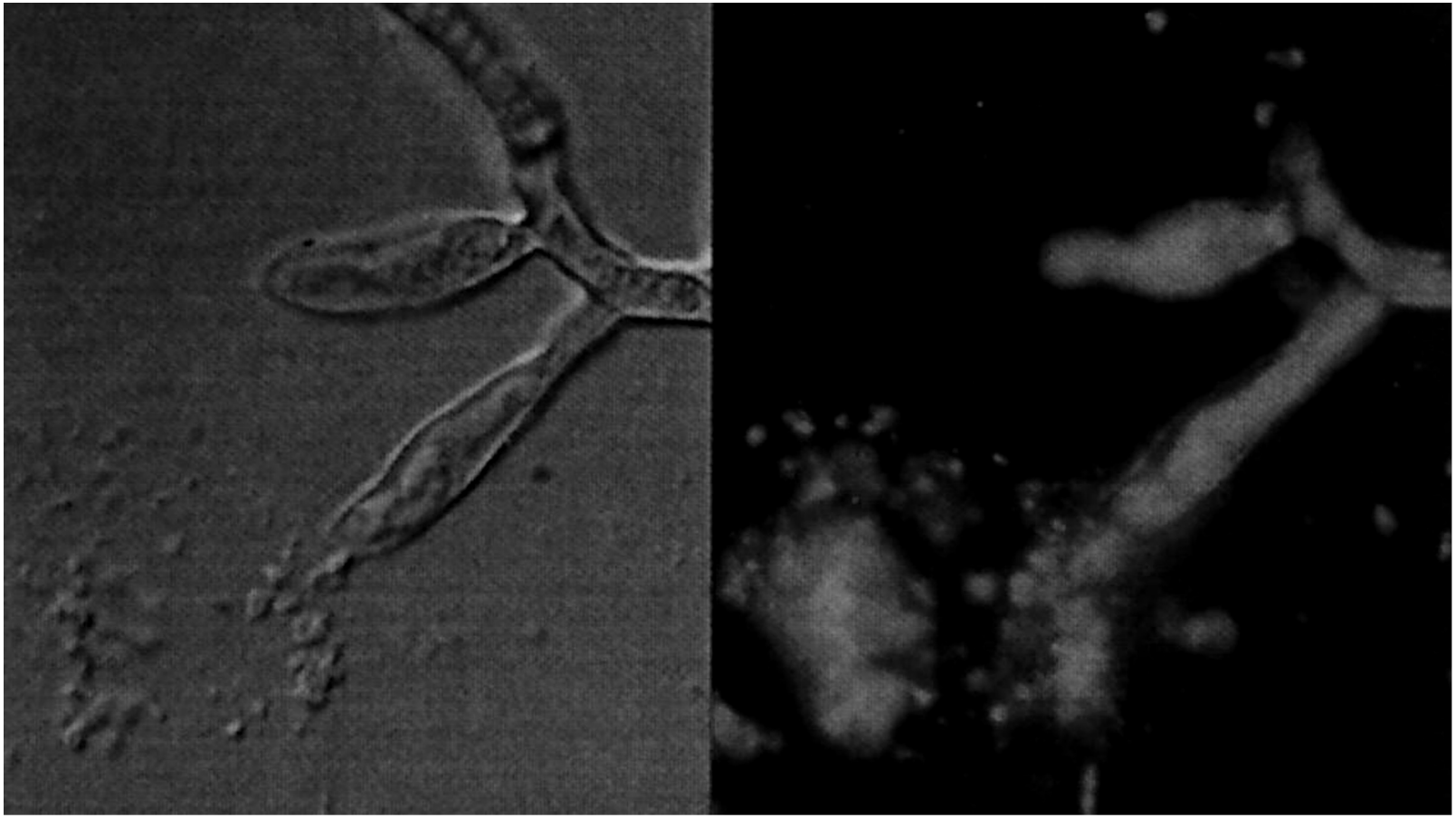
  - Glucane synthase localisée à l'extrémité apicale

- L'activité sur les autres filamenteux est moins décrite et plus variable
- Ne pas employer chez les dimorphiques (***Histoplasma sp.***,… inactives sur les formes levures)



Beauvais et al. J. Bacteriol 2001;183:2273-79

Les Echinocandines agissent sur la pointe apicale des Hyphes d'*Aspergillus sp.*



Bowman et al. *Antimicrob Agent Chemother* 2002;46:3001-12

Comparaison des AMM des échinocandines

DCI	Caspofungine	Anidulafungine	Micafungine
Spécialité	CANCIDAS	ECALTA	MYCAMINE
Candidose oesophagienne			OUI pour les patients (≥ 16ans) pour lesquels un traitement intraveineux est approprié
Traitement des Candidoses invasives	OUI chez les adultes, non neutropéniques et neutropéniques	OUI chez les adultes non neutropéniques	OUI pour tous les âges (y compris nouveau-né)
Traitement de l'aspergillose invasive	OUI chez les adultes **réfractaires** (non amélioration après 7 jours) ou **intolérants** à l'ampho B et/ou l'itraconazole		
Traitement empirique chez neutropéniques fébriles	**Traitement empirique** des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les adultes **neutropéniques fébriles**		
Prévention			**Prévention des infections à Candida** chez les patients (tous âges) bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez qui une neutropénie est attendue (PNN<500/µl) pendant au moins 10 jours

Caspofungine, Cancidas®

- Peut remplacer l'Amphotéricine B liposomale pour le traitement des infections fongiques systémiques avant identification chez les patients neutropéniques fébriles

- Candidoses invasives (adultes) documentées (R au fluconazole)

- Inconvénient: très chère (800 €/J) x 15 jours minimum

Spectre antifongique

Retenir: *C. albicans, Aspergillus spp, C. neoformans*

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

ANALOGUE DE LA PYRIMIDINE : 5-FLUOROCYTOSINE (ANCOTIL®)

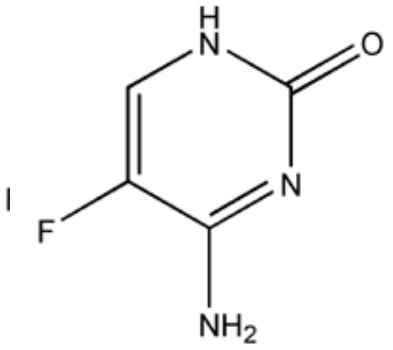
Analogue de la pyrimidine : 5-FLUOROCYTOSINE (ANCOTIL®)

- VO et (IV)
- Diffuse dans LCR, SNC, oeil
- Biodisponibilité orale : 90%
- **Induit fréquemment résistance**
- **Tjrs associée avec**:

  - AmB+++ / Fluconazole (méningite *à C. neoformans*)
  - Ou Caspofungine (endocardites: *C. albicans* (50-80%), *C. neoformans* (20-30%))
  - Ou Itraconazole (Chromomycose)

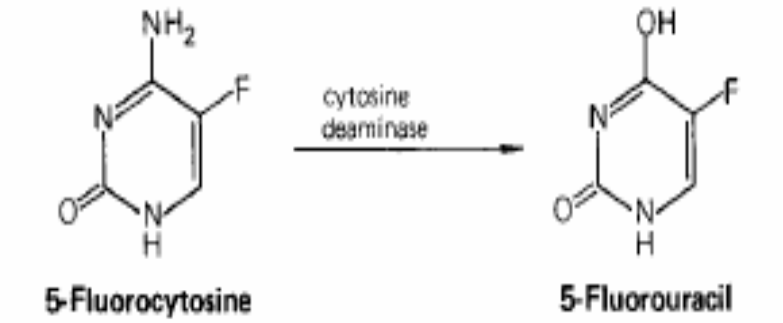
- Activité/Toxicité par désamination → conversion en 5FU

- **Méningite à *Cryptococcus neoformans*,**
- **Infections graves à *Candida sp* (os, cœur, cerveau)**

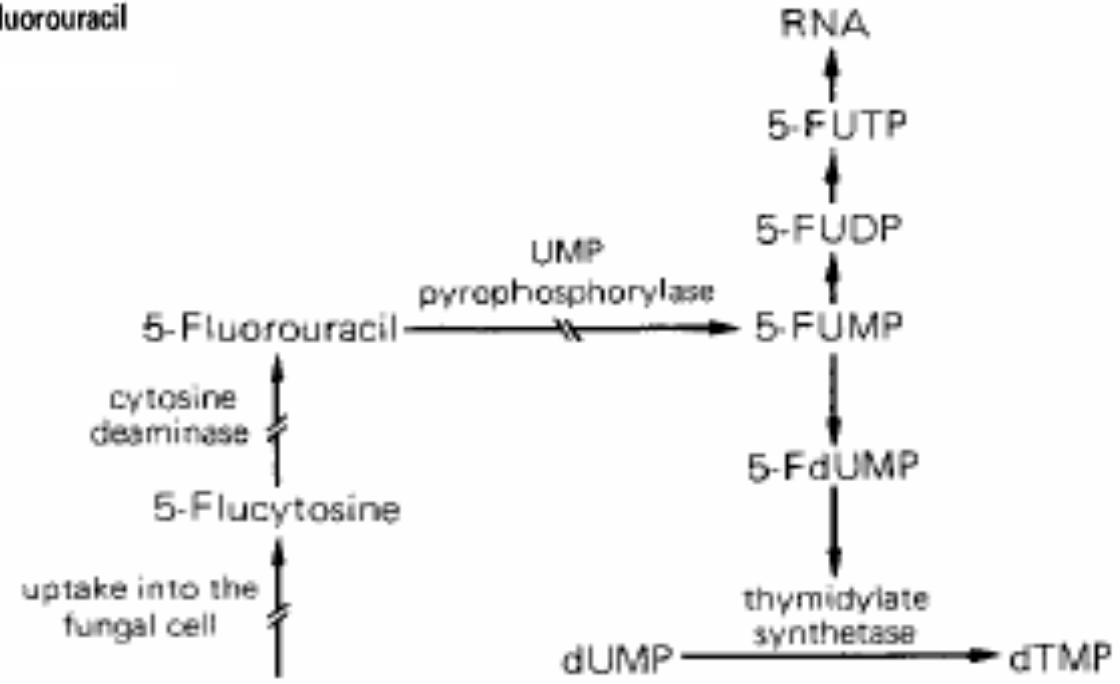


flucytosine

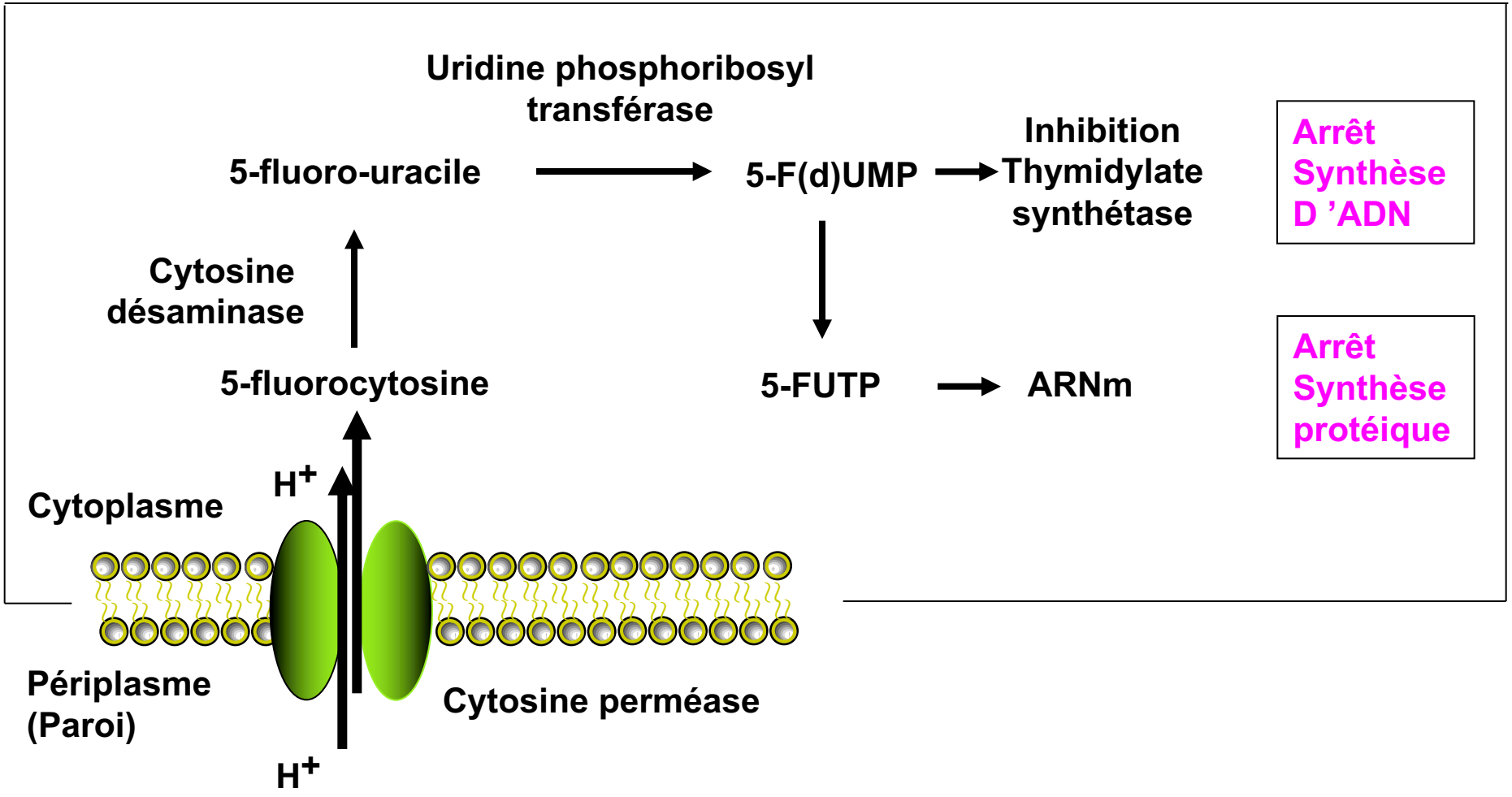
Mode d'action: Flucytosine



Passage mb, désamination en 5-FU
Compétition avec l'uracile (ARNm).
Inhib. Thymidylate synthétase



Mode d'action de la Flucytosine



5-FLUOROCYTOSINE : effets secondaires

- **Toxicité gastro-intestinale**
  - Douleurs gastriques
  - Entéro(colite) ulcéro-membraneuse
  - (perforation)

- **Toxicité hépatique** (si concentration > 100 mg/l) : cytolyse

- **Toxicité hématologique** (si concentration > 100 mg/l) : moelle osseuse
  - leucopénie, agranulocytose
  - pancytopénie

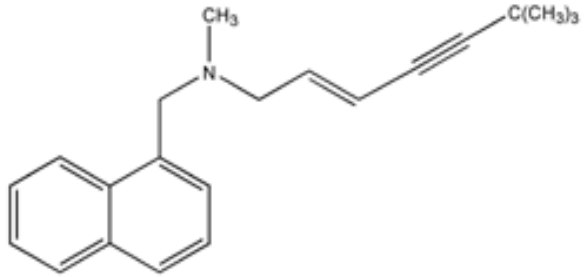
AUTRES ANTIFONGIQUES À USAGE LOCAL

(Traitement des infections cutanées et muqueuses)

ALLYLAMINES

- **Terbinafine (lamisil®)**
  vo/locale crème 1%
- **Détrône la griséofuline**
- Dermatophyties
- 250 mg/jour vo

- Inhib. Squalène epoxydase (non P450) accumulation de squalène intracellulaire



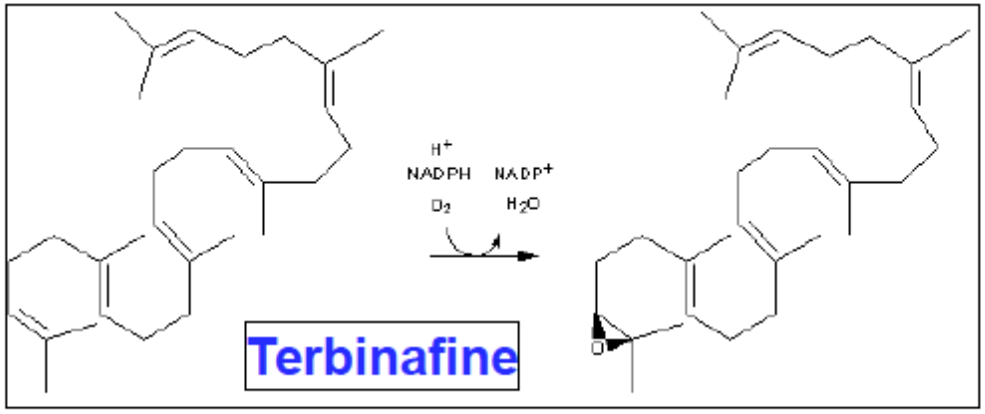
terbinafine

Allylamines : mode d'action

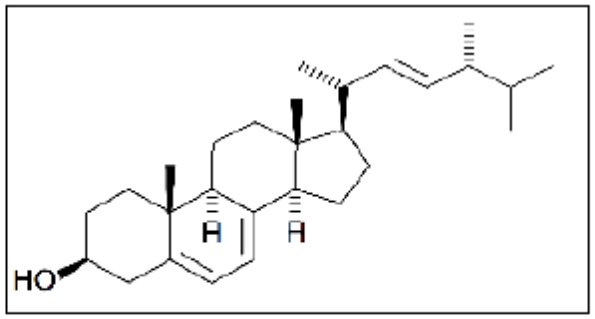
. Inhibition squalène Epoxidase (*ERG1*)

. Accumulation de squalène toxique

. Inhibition synthèse ergostérol

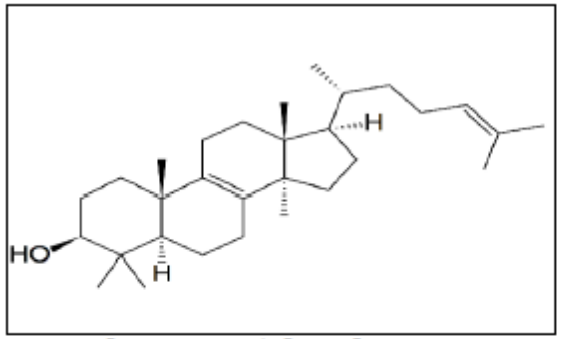


Squalène ⟹ **Squalène epoxyde**



Ergostérol

⟸



Lanostérol

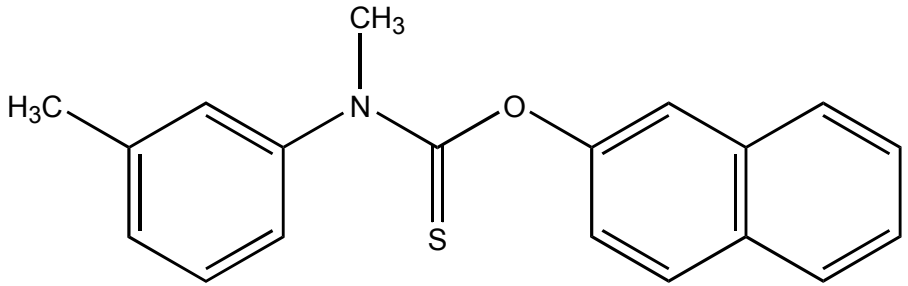
Terbinafine (Lamisil®)

- Traitement des dermatophytes (Adultes)
- Ongles 2-3 mois
- Peau 4 semaines
- Effets indésirables: fréquents (>10%) digestifs, cutanés
- Rares (0.1 à 0.01%) hépatites mixtes

- *Per os* : inactif sur candidoses vaginales et Pityriasis (*Malassezia*)
- Pas **AMM** pédiatrique

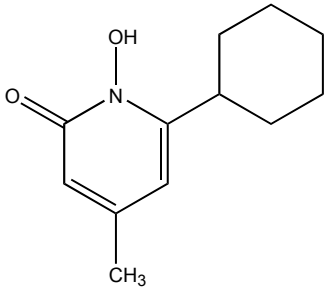
Tolnaftate (Sporiline®)

- Mécanisme d'action similaire aux allylamines
- Lotion 1%
- Traitement ou traitement d'appoint des dermatophytoses (infections de la peau et des ongle)
- Effets indésirables: irritations, brulûres



PYRIDONE

Famille des **pyridones**, actifs sur *Candida sp., Malassezia* et dermatophytes (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum*) (CMI 1 à 4 µg/ml)



Ciclopirox, MYCOSTER®

Diffuse bien dans l'épiderme et les follicules pilosébacés et peu dans les couches profondes du derme. Absorption percutanée très faible. 1 à 2 % de la dose appliquée se retrouve dans les urines

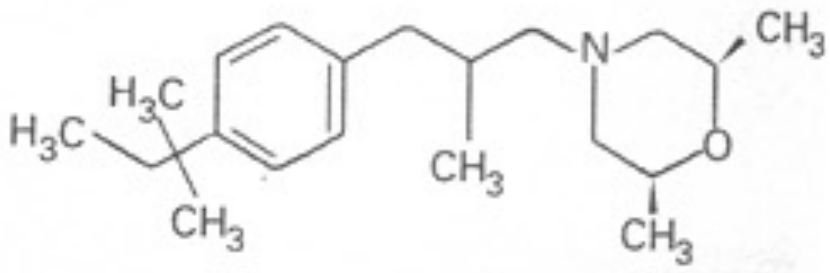
Mycoster® 1% pommade lésion cutanée, poudre 1% pour les intertrigo,
Mycoster® solution filmogène 8% pour le traitement des onyxis

Mécanisme d'action: chélation des cations polyvalents (Al^{3+}, Fe^{2+})
→ inhibition d'enzymes métal-dépendantes dégradant les péroxydes → déséquilibre redox → mort du champignon

Effets indésirables:
Brûlure, érythème prurit (peau 2% cas)
Réaction d'hypersensibilité (vésicules)….arrêt traitement

AMOROLFINE (Loceryl®)

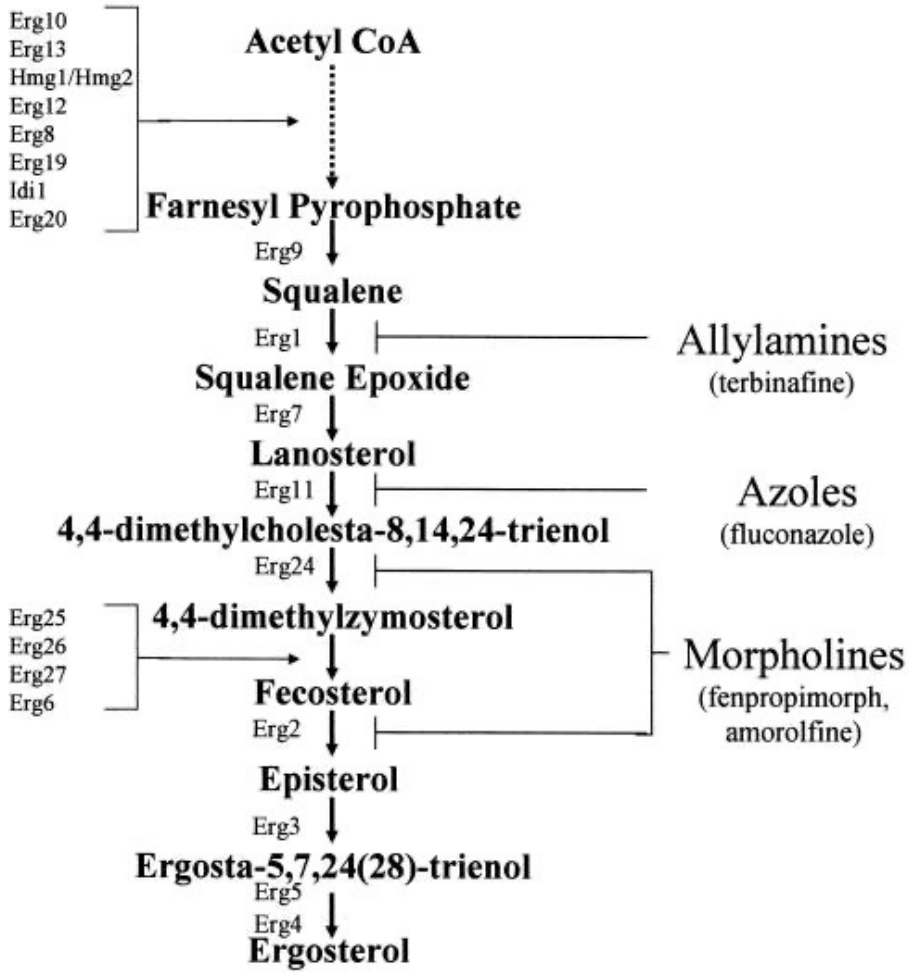
- Famille des morpholines
- Solution filmogène à 5% (vernis)
- Traitement des dermatophytoses (onychomycoses)
- 1 application 1 à 2 x / semaine pendant 6 à 9 mois
- Effets indésirables: ongles cassants, décolorés, brulûres

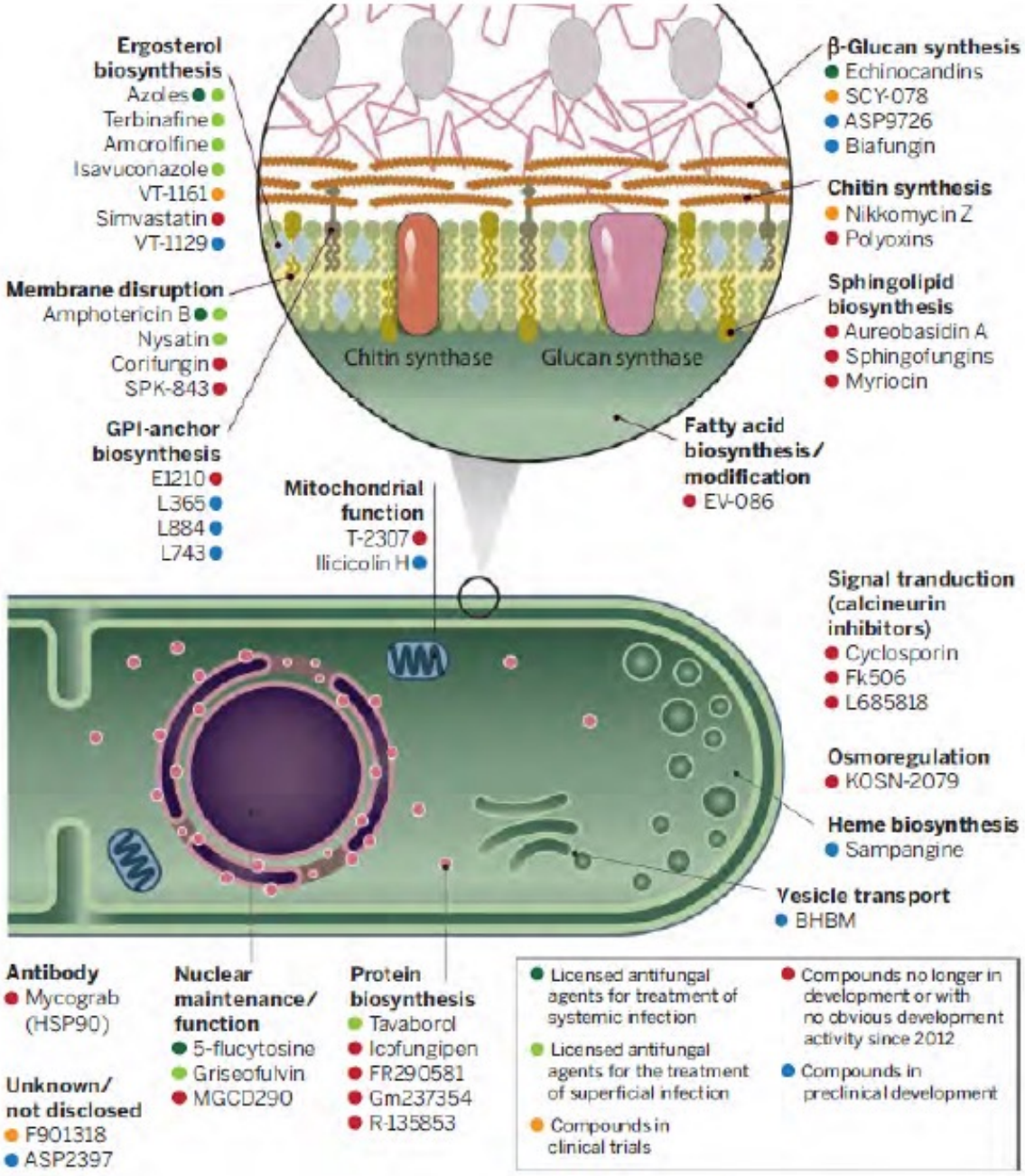


Amorolfine

AMOROLFINE (Loceryl®)

- Mécanisme d'action: inhibition de C-8 stérol isomérase (Erg24) et C-14 stérol réductase (Erg2) dans la synthèse d'ergostérol





Science
AAAS

How to bolster the antifungal pipeline

David W. Denning and Michael J. Bromley

Science **347**, 1414 (2015);
DOI: 10.1126/science.aaa6097

Antifongiques en développement

- Inhibiteurs de la synthèse d'ergostérol
  → VT-1161 (Viamet Pharmaceuticals) : *Candida*, *Coccidioides*, *Dermatophytes*, *Rhizopus*, mais pas *Aspergillus*
  → VT-1129 : *Cryptococcus*

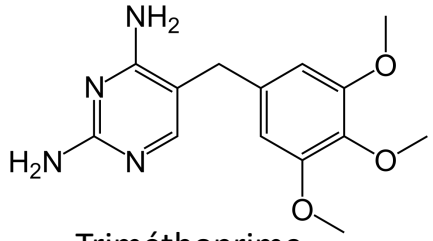
- Inhibiteurs de la synthèse du 1,3-β-D-glucan
  → ASP9726 (Astellas Pharmaceuticals) : *Candida*, *Aspergillus*
  → SCY-078 (avant MK3118; Scynexis Inc.), oral : *Candida*, *Aspergillus*
  → CD101 (Biafungin, avant SP3025, Cidara Therapeutics), échinocandine à action longue : *Candida* et *Aspergillus*

Wiederhold et Patterson, 2015, Curr. Opin. Infect. Dis., 28 : 539-545

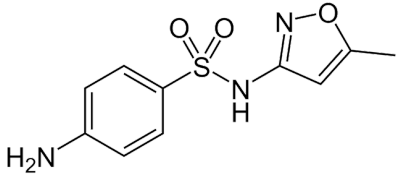
Cas particulier de la pneumocystose

Agent pathogène: *Pneumocystis jirovecii*

- Longtemps considéré comme un protozoaire
- Classé maintenant parmi les champignons
- Pathologie surtout chez les immunodéprimés



Triméthoprime

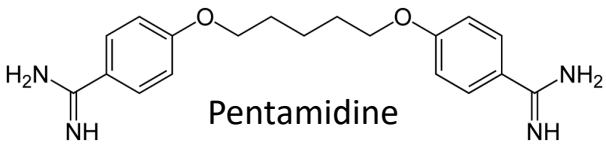


Sulfaméthoxazole

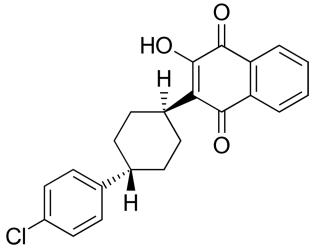
<u>Traitement curatif</u>:

- Première intention: **cotrimoxazole** (Bactrim®: Triméthoprime/Sulfaméthoxazole)
  → 20 mg/kg/j TMP et 100 mg/kg/j SMZ en 3-4 prises pendant 3 semaines

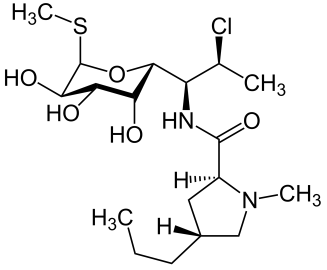
- En cas d'intolérance/échec:
  - **Iséthionate de pentamidine**: 4 mg/kg/j (IV) pendant 3 semaines
  - **Atovaquone**: 1500 mg / j en 2 prises
  - Association **clindamycine** (1800 mg/j) / **primaquine** (15 mg/j) en 1 prise
  - Association **dapsone** (100 mg/j) / **triméthoprime** (20 mg/kg/j)



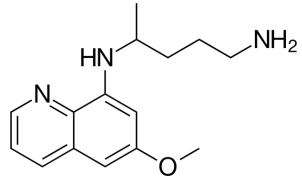
Pentamidine



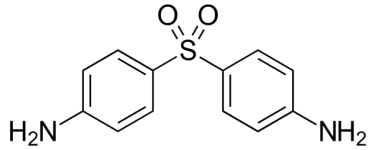
Atovaquone



Clindamycine



Primaquine



Dapsone