



HAL
open science

Place de l'isavuconazole dans l'arsenal thérapeutique antifongique

Marc-Michel Noël

► **To cite this version:**

Marc-Michel Noël. Place de l'isavuconazole dans l'arsenal thérapeutique antifongique. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01414262

HAL Id: dumas-01414262

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01414262>

Submitted on 12 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE ROUEN U.F.R DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**THÈSE POUR LE DIPLÔME
D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Marc-Michel NOËL

Né le 18 Avril 1988 à Gruchet-le-Valasse

Présentée et soutenue publiquement le 13 juillet 2016

**PLACE DE L'ISAVUCONAZOLE
DANS L'ARSENAL
THÉRAPEUTIQUE
ANTIFONGIQUE**

Président Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC PU-PH

Assesseurs Madame le Docteur Lætitia LE GOFF MCU

 Monsieur le Docteur Pierre PARREIN Pharmacien hospitalier

UNIVERSITÉ DE ROUEN U.F.R DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**THÈSE POUR LE DIPLÔME
D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Marc-Michel NOËL

Né le 18 Avril 1988 à Gruchet-le-Valasse

Présentée et soutenue publiquement le 13 juillet 2016

**PLACE DE L'ISAVUCONAZOLE
DANS L'ARSENAL
THÉRAPEUTIQUE
ANTIFONGIQUE**

Président Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC PU-PH

Assesseurs Madame le Docteur Lætitia LE GOFF MCU

 Monsieur le Docteur Pierre PARREIN Pharmacien hospitalier

Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, ainsi que de m'avoir proposé ce sujet passionnant. Soyez assuré de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Lætitia LE GOFF

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité et votre réactivité tout le long de ce travail. Merci de m'avoir guidé et conseillé.

Monsieur le Docteur Pierre PARREIN

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci pour cette amitié tout au long de ces années.

Merci à mes parents et à ma soeur pour leur éternel soutien. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Je remercie mes grand-parents de leur présence.

Je remercie mes professeurs et mes maîtres de stage pour leurs enseignements.

Je remercie mes amis pharmaciens, médecins, anciens élèves et autres qui sont toujours présent lorsqu'il y a du champagne...

À mon grand-père Marc NOËL.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction	26
I Les mycoses systémiques	29
1 Candidoses	32
1.1 Agents pathogènes	32
1.2 Epidémiologie	32
1.3 Physiopathologie	33
1.4 Clinique	33
1.4.1 Candidoses systémiques	33
1.4.2 Candidoses hépato-spléniques	34
1.5 Diagnostic biologique	35
1.5.1 Examen direct	35
1.5.2 Cultures et identification	36
1.6 Traitements	36
1.6.1 Recommandations	36
1.6.2 Antifongiques	37
2 Aspergilloses	38
2.1 Agents pathogènes	38
2.2 Epidémiologie	39
2.3 Physiopathologie	40
2.4 Clinique	40
2.4.1 Aspergilloses de l'appareil respiratoire	40
2.4.1.1 Aspergillome	40
2.4.1.2 Autres formes localisées	41
2.4.1.3 Aspergillose pulmonaire invasive	41
2.4.2 Aspergilloses immunoallergiques	42
2.4.2.1 Aspergillose bronchopulmonaire allergique	42
2.4.2.2 Asthme aspergillaire	42
2.4.2.3 Alvéolite allergique extrinsèque	42
2.4.2.4 Sinusite fongique allergique	42
2.4.3 Aspergilloses extra-respiratoires	43

2.4.3.1	Formes superficielles	43
2.4.3.1.1	Otomycoses	43
2.4.3.1.2	Aspergilloses oculaires	43
2.4.3.1.3	Aspergilloses cutanées	43
2.4.3.2	Formes profondes	43
2.5	Diagnostic biologique	43
2.5.0.1	Prélèvement	43
2.5.0.2	Diagnostic mycologique	43
2.5.0.2.1	Examen direct	43
2.5.0.2.2	Culture et identification	43
2.6	Traitements	45
2.6.0.1	Traitement curatif	45
2.6.0.1.1	Aspergillome	45
2.6.0.1.2	Aspergilloses localisées	45
2.6.0.1.3	Aspergilloses invasives	45
2.6.0.1.4	Aspergilloses immunoallergiques	45
3	Cryptococcoses	46
3.1	Agents pathogènes	46
3.2	Epidémiologie	46
3.3	Physiopathologie	47
3.4	Clinique	47
3.4.1	Atteinte pulmonaire	47
3.4.2	Atteinte neuroméningée	47
3.4.3	Atteinte cutanée	47
3.4.4	Atteinte osseuse	48
3.4.5	Forme disséminée	48
3.5	Diagnostic biologique	48
3.6	Traitements	49
4	Histoplasmoses	50
4.1	Agents pathogènes	50
4.1.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	50
4.1.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	50
4.2	Epidémiologie	51
4.2.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	51
4.2.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	51
4.3	Physiopathologie	52
4.3.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	52
4.3.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	52
4.4	Clinique	52

4.4.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	52
4.4.1.1	Forme pulmonaire aiguë de primo-infection	52
4.4.1.2	Forme disséminée	52
4.4.1.3	Forme tertiaire ou pulmonaire chronique	53
4.4.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	53
4.4.2.1	Atteintes cutanées	53
4.4.2.2	Atteintes sous-cutanées	53
4.4.2.3	Atteintes osseuses	53
4.4.2.4	Atteintes viscérales	53
4.5	Diagnostic biologique	53
4.5.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	53
4.5.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	54
4.6	Traitements	55
4.6.1	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	55
4.6.2	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	55
5	Pneumocystoses	56
5.1	Agents pathogènes	56
5.2	Epidémiologie	57
5.3	Physiopathologie	57
5.4	Clinique	58
5.4.1	Pneumocystose chez le nourrisson	58
5.4.1.1	Infections chez le nourrisson prématuré et malnutri	58
5.4.1.2	Infections chez le nourrisson immunodéprimé non infecté par le VIH	58
5.4.1.3	Infections chez le nourrisson et l'enfant immunodéprimés infectés par le VIH	58
5.4.1.4	Infections chez le nourrisson et l'enfant immunocompétents	58
5.4.2	Pneumocystose chez l'adulte immunodéprimé	58
5.4.2.1	Infections chez l'adulte infecté par le VIH	58
5.4.2.2	Infections chez l'adulte immunodéprimé non infecté par le VIH	60
5.5	Diagnostic biologique	61
5.6	Traitements	62
6	Autres mycoses systémiques	63
6.1	Coccidioïdomycoses	63
6.2	Paracoccidioïdomycoses	63
6.3	Blastomycoses	64
6.4	Mucormycoses ou Zygomycoses	64

II	Les antifongiques systémiques	66
7	Amphotéricine B	68
7.1	Structure chimique	68
7.2	Pharmacodynamie	69
7.2.1	Mécanisme d'action	69
7.2.2	Spectre antifongique	69
7.2.3	Mécanisme de toxicité	70
7.2.4	Mécanisme de résistance	70
7.3	Pharmacocinétique	70
7.3.1	Amphotéricine B	70
7.3.2	Amphotéricine B désoxycholate	71
7.3.3	Amphotéricine B liposomale	71
7.4	Intéractions	71
7.5	Indications	72
7.5.1	Amphotéricine B	72
7.5.2	Amphotéricine B désoxycholate	72
7.5.3	Amphotéricine B liposomale	72
7.6	Contre-indications	73
7.6.1	Absolues	73
7.6.2	Relatives	73
7.7	Effets indésirables	73
7.7.1	Toxicité liée à la perfusion	75
7.7.2	Néphrotoxicité	75
7.7.3	Autres toxicités	76
7.8	Comparaison entre l'Amphotéricine B colloïdale et les formulations lipidiques	76
8	Flucytosine ou 5-fluorocytosine	78
8.1	Structure chimique	78
8.2	Pharmacodynamie	78
8.2.1	Mécanisme d'action	78
8.2.2	Spectre antifongique	79
8.3	Pharmacocinétique	79
8.4	Intéractions	79
8.5	Contre-indications	80
8.6	Effets indésirables	80
9	Échinocandines	81
9.1	Structure chimique	81
9.1.1	Caspofungine	81
9.1.2	Micafungine	82
9.1.3	Anidulafungine	82

9.2	Pharmacodynamie	82
9.3	Pharmacocinétique	83
9.4	Intéractions	83
9.5	Indications	84
9.5.1	Caspofungine	84
9.5.2	Micafungine	84
9.5.3	Anidulafungine	84
9.6	Contre-indications	84
9.7	Effets indésirables	84
10	Antifongiques triazolés	86
10.1	Structure chimique	86
10.1.1	Fluconazole	87
10.1.2	Itraconazole	87
10.1.3	Voriconazole	88
10.1.4	Posaconazole	88
10.2	Pharmacodynamie	89
10.2.1	Intéraction entre les cytochromes P450 fongiques et des mammifères	89
10.2.2	Inhibition du cytochrome P450 lanostérol 14-alpha-déméthylase . .	89
10.2.3	Inhibition de la C14-stérol réductase	89
10.2.4	Inhibition de la C4-méthyl oxydase	90
10.2.5	Inhibition de la C-24 stérol-méthyl transférase	90
10.2.6	Delta 5,6-désaturase	90
10.2.7	Synergie	90
10.2.7.1	Les statines	90
10.2.7.2	Allylamines	90
10.3	Pharmacocinétique	91
10.3.1	Fluconazole	91
10.3.2	Itraconazole	91
10.3.3	Voriconazole	92
10.3.4	Posaconazole	92
10.4	Intéractions	93
10.5	Indications	93
10.5.1	Fluconazole	93
10.5.2	Itraconazole	93
10.5.3	Voriconazole	94
10.5.4	Posaconazole	94
10.6	Contre-indications	94
10.6.1	Fluconazole	94
10.6.2	Itraconazole	94
10.6.3	Voriconazole	95

10.6.4	Posaconazole	95
10.7	Effets indésirables	96
III	Isavuconazole	97
11	Structure Chimique	99
12	Pharmacologie	101
12.1	Pharmacodynamie	101
12.2	Pharmacocinétique	101
12.3	Intéractions	102
12.4	Contre-indications	103
12.5	Effets indésirables	103
13	Indications	104
13.1	Candidoses	104
13.2	Aspergilloses	105
13.3	Cryptococcoses	105
13.4	Mucormycoses	105
13.5	Fusarioses	106
14	Etudes <i>in vitro</i>	107
14.1	Comparaison de l'Isavuconazole et neuf autres agents antifongiques	107
14.1.1	Méthodes	107
14.1.2	Résultats	108
14.1.2.1	<i>Candida spp.</i>	108
14.1.2.2	<i>Cryptococcus neoformans</i>	108
14.1.2.3	<i>Aspergillus spp.</i>	108
14.1.3	Discussions	110
14.2	Activité de l'Isavuconazole sur des isolats d'origine clinique de <i>Mucorales</i>	111
14.2.1	Méthodes	111
14.2.1.1	Isolats de <i>Mucorales</i>	111
14.2.1.2	Activité	111
14.2.2	Résultats	111
14.2.3	Discussions	112
15	Études cliniques	113
15.1	Essai Clinique : SECURE	113
15.1.1	Méthodes	113
15.1.1.1	Critères d'inclusion	113
15.1.1.2	Randomisation	113
15.1.1.3	Protocole	114

15.1.1.3.1	Posologie et mode d'administration	114
15.1.1.3.1.1	Groupe Isavuconazole	114
15.1.1.3.1.2	Groupe Voriconazole	114
15.1.1.3.2	Recueil des données	114
15.1.1.3.3	Évaluation en aveugle	114
15.1.1.4	Les résultats	116
15.1.1.4.1	Définition des groupes	116
15.1.1.4.1.1	Le groupe en intention de traiter	116
15.1.1.4.1.2	Le groupe en intention de traiter modifié	116
15.1.1.4.1.3	Le groupe en intention de traiter mycolo- gique	116
15.1.1.4.1.4	Le groupe de sécurité	116
15.1.1.4.2	Arrêt de l'étude	116
15.1.1.4.2.1	Primaire	116
15.1.1.4.2.2	Secondaire	116
15.1.1.4.3	Étude de sécurité et de tolérance	116
15.1.1.5	Analyse statistique	117
15.1.2	Résultats	117
15.1.3	Discussion	120
15.2	Essai clinique : VITAL	121
15.2.1	Méthodes	121
15.2.1.1	Profil de l'étude	121
15.2.1.2	Critères d'évaluation	121
15.2.1.2.1	Critère primaire	121
15.2.1.2.2	Critère secondaire	121
15.2.1.3	Pharmacocinétique	122
15.2.1.4	Sensibilité antifongique	122
15.2.1.5	Sécurité	122
15.2.2	Résultats	123
15.2.2.1	Profil des patients	123
15.2.2.2	Efficacité	123
15.2.2.3	Pharmacocinétique	123
15.2.2.4	Sensibilité antifongique	123
15.2.2.5	Sécurité	124
Conclusion		125
Bibliographie		128
Serment de Galien		131

Liste des tableaux

1	Principales caractéristiques des champignons pathogènes	30
6.1	Schéma de traitement des principales mycoses viscérales	65
14.1	Activité <i>in vitro</i> des principaux antifongiques.	109
14.2	Activité <i>in vitro</i> des principaux antifongiques (suite).	110
14.3	Activité <i>in vitro</i> sur les <i>Mucorales</i>	112
15.1	Démographie et caractéristiques de départ.	118
15.2	Résultats.	119
15.3	Effets indésirables, par organes, liés aux traitements.	120
15.4	Démographie et caractéristiques de départ de l'étude VITAL.	122
15.5	Résultats de l'étude VITAL.	123
15.6	Concentrations minimales inhibitrices observées dans l'étude VITAL. . . .	124

Table des figures

1.1	Septicémie à levures	34
1.2	Candidoses hépato-spléniques	34
1.3	Levures ou blastospores	35
1.4	Levures et filaments (mycélium)	35
1.5	Aspect macroscopique d'une culture de <i>Candida</i>	36
2.1	<i>A. fumigatus</i>	38
2.2	<i>A. nidulans</i>	39
2.3	<i>A. niger</i>	39
2.4	Truffe aspergillaire observée après exérèse de la lésion	40
2.5	Image en « grelot » aspect évocateur sur un cliché de radiologie standard	41
2.6	Aspergillose invasive sur tomодensitométrie thoracique	41
2.7	Filaments mycéliens de « type aspergillaire »	44
2.8	Tête aspergillaire	44
2.9	<i>A. fumigatus</i> en microscopie électronique	44
3.1	Cryptococcose lésion cutanée	47
3.2	<i>C. neoformans</i> - levure encapsulée (encre de chine)	48
4.1	Principaux foyers de l'histoplasmose à <i>H. capsulatum</i>	51
4.2	Principaux foyers de l'Histoplasmose à <i>H. duboisii</i>	51
4.3	Petites levures d' <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> (MGG x 400)	54
4.4	<i>H. capsulatum</i> , aspect microscopique (forme filamenteuse)	54
5.1	Cycle hypothétique de <i>P. jirovecii</i> dans l'alvéole pulmonaire	57
5.2	Pneumopathie interstitielle à <i>P. jirovecii</i>	59
5.3	Scanner d'une pneumopathie interstitielle à <i>P. jirovecii</i>	59
5.4	Pneumomédiastin à <i>P. jirovecii</i>	60
5.5	Scanner d'un pneumomédiastin à <i>P. jirovecii</i>	60
5.6	Kystes de <i>P. jirovecii</i> colorés au Musto	61
5.7	Trophozoïtes et kystes de <i>P. jirovecii</i> colorés au Giemsa	61
5.8	Kystes de <i>P. jirovecii</i> fluorescents par monoclonaux spécifiques	62
7.1	Formule chimique de l'Amphotéricine B.	68

8.1	Formule chimique de la Flucytosine.	78
9.1	Formule chimique de la Caspofungine.	81
9.2	Formule chimique de la Micafungine.	82
9.3	Formule chimique de l'Anidulafungine.	82
10.1	Formule chimique d'un noyau triazolé.	87
10.2	Formule chimique du Fluconazole.	87
10.3	Formule chimique de l'Itraconazole.	88
10.4	Formule chimique du Voriconazole.	88
10.5	Formule chimique du Posaconazole.	88
11.1	Formule chimique de l'Isavuconazole sous forme active : BAL 4815.	99
11.2	Formule chimique de l'Isavuconazonium : BAL 8557.	99
11.3	Formule chimique du produit de clivage : BAL 8728.	100
15.1	Profil de l'étude SECURE.	115
15.2	Survie entre la première dose et le jour 84.	117
15.3	Survie de l'étude VITAL.	124

Introduction

La thérapeutique antifongique a été marquée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles molécules. Ces molécules, dont l'efficacité est plus importante et le spectre plus large, proviennent de classes d'antifongiques connues telles que les triazolés.

Le développement de la galénique permet d'augmenter la tolérance d'anciennes molécules ; l'exemple le plus marquant étant les formulations lipidiques d'Amphotéricine B. Le développement d'une nouvelle classe d'antifongique, telle que les échinocandines, participe également, de manière incontournable, à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Malgré l'évolution de la thérapeutique antifongique, le taux d'échecs reste important. Ceci en raison de l'implication de nouvelles espèces fongiques chez des patients immunodéprimés et le développement de résistances des agents pathogènes aux traitements antifongiques. Certains échecs proviennent des caractéristiques pharmacologiques des antifongiques, notamment des problèmes de biodisponibilité, de toxicité, de l'absence de forme orale pour des traitements de longue durée et des interactions médicamenteuses. [3]

C'est dans ce contexte que s'inscrit la recherche de nouveaux antifongiques triazolés à large spectre tel que l'Isavuconazole. Les laboratoires responsables du développement de cette molécule sont *Astellas Pharma Inc.* et *Basilea Pharmaceutica Ltd.*. L'Isavuconazole est commercialisé en France sous le nom de Cresemba® par *Basilea Pharmaceutica Ltd.*

Cette étude va s'intéresser dans un premier temps aux principales mycoses systémiques :

- les candidoses ;
- les aspergilloses ;
- les cryptococcoses ;
- les histoplasmoses ;
- les pneumocystoses ;

ainsi qu'aux infections fongiques voyant leur prévalence augmenter en raison de l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés :

- les coccidioïdomycoses ;
- les paracoccidioïdomycoses ;
- les blastomycoses ;
- les mucormycoses ou zygomycoses.

Ensuite l'étude s'intéressera aux thérapeutiques antifongiques actuelles :

- l'Amphotéricine B ;
- la Flucytosine ou 5-fluorocytosine ;
- les échinocandines ;
- les triazolés ;

dans le but de mettre en lumière les points forts et les lacunes de ces dernières.

Il sera alors possible d'étudier l'Isavuconazole, nouvel antifongique triazolé, afin de mettre en avant ses avantages et ses inconvénients vis-à-vis des traitements actuels ; ceci d'un point de vue pharmacologique et mycologique. Puis une revue des essais cliniques SECURE et VITAL montrera alors les propriétés *in vivo* de l'Isavuconazole aussi bien

dans les infections fongiques invasives à germes classiques que sont les *Candida spp* et les *Aspergillus spp* que dans les infections fongiques émergentes liées aux *Mucorales*. L'Isavuconazole révélera ainsi son profil d'efficacité, de sécurité et de tolérance.

L'Isavuconazole pourra alors révéler la place qu'il est susceptible de prendre dans la thérapie antifongique.

Première partie

Les mycoses systémiques

TABLE 1 – Principales caractéristiques des champignons pathogènes les plus fréquemment responsables d'infections fongiques invasives d'après E. PILLY. [8]

Genre	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	Cryptocoque	Histoplasme	Mucorales
Espèces plus fréquentes	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>var. grubii</i> ou <i>neoformans</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>var. capsulatum</i>	<i>Rhizopus spp</i> <i>Lichtheimia spp</i> <i>Mucor spp</i>
Niche écologique	Saprophyte du tube digestif Peau (<i>C. parapsilosis</i>)	Air Eau Végétaux	Levure encapsulée dans sol, déjections aviaires, bois	Déjections de chauves-souris	Sol, matériaux en décomposition
Hôtes situations favorisantes	Procédures invasives (cathéters) Antibiothérapie Neutropénie Corticothérapie	Neutropénie Allogreffe Transplantation d'organes Corticothérapie	VIH +++ Corticothérapie Transplantation d'organes Analogues de purines	Séjour en zone endémique Immunodéprimé VIH +++ ou non	Diabète Corticothérapie Hémopathie Neutropénie Traumatismes
Contexte communautaire ou nosocomial	Atteinte cutanéomuqueuse : communautaire Atteinte systémique : 4 ^e cause de septicémie nosocomiale (tube digestif, mains du personnel)	Communautaire et nosocomiale	Communautaire	Communautaire : mycose d'importation en métropole	Communautaire ou nosocomiale : fréquence en augmentation
Sites cliniques	Infection sur cathéter, systémiques, cutanéomuqueuses	Poumons Sinus Cerveau	Méninges Cerveau Poumons Sang Peau Urines (prostate)	Poumons Peau Sang Moelle osseuse	Sinus-orbite Cerveau Poumons Membres
Sensibilité aux anti-fongiques	Moindre sensibilité de <i>C. glabrata</i> au Fluconazole, au Voriconazole, au Posaconazole Résistance de <i>C. krusei</i> au Fluconazole Résistances acquises aux azolés et plus rarement aux échinocandines	Moindre sensibilité de <i>A. terreus</i> à Amphotéricine B	Bonne synergie entre Amphotéricine B et le Fluconazole	Moindre activité du Fluconazole et du Voriconazole	Médiocre
Traitement anti-fongique	Caspofungine/ Micafungine/ Amphotéricine B lipidique/ Fluconazole/ Voriconazole	Voriconazole/ Amphotéricine B lipidique/ Caspofungine/ Posaconazole	Amphotéricine B/ Amphotéricine B lipidique ± Flucytosine, Fluconazole	Amphotéricine B/ Itraconazole	Amphotéricine B lipidique/ Posaconazole
Prévention	Hygiène cutanée Prévention de transmission manportée	Surveillance d'une aérocontamination		Exposition aux déjections aviaires si immuno-dépression	Contrôle du diabète
Prophylaxie primaire		Posaconazole dans certaines indications			
Prophylaxie secondaire	Non	Voriconazole Itraconazole	Fluconazole + contrôle de l'infection VIH	Itraconazole	Posaconazole

Les principales mycoses systémiques (candidoses, aspergilloses, cryptococcoses) sont des infections opportunistes, favorisées par une immunodépression souvent acquise, iatrogène ou due au VIH¹, plus rarement congénitale. [8]

Elles sont responsables de tableaux très sévères chez des patients dans un état particulièrement précaire ; ceci expliquant la forte mortalité liée à ces infections. Le traitement de ces infections est donc une priorité thérapeutique. Pour pouvoir traiter ces infections, il faut avant tout savoir de quel agent pathogène il est question. Pour cela, l'étude des germes est indispensable, cette étude passe par les propriétés de ces agents, l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique et l'identification afin de pouvoir mettre en place le traitement le plus adapté à la situation.

1. virus de l'immuno-déficience humaine.

Chapitre 1

Candidoses

Les candidoses¹ sont des infections fongiques dues aux champignons lévuriformes du genre *Candida*. Le pouvoir pathogène des *Candida* ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants. Il est possible de distinguer deux grands types d'atteintes : les formes cutanéomuqueuses, très fréquentes en médecine de ville ; et les formes invasives, rencontrées chez les patients hospitalisés cumulant différents facteurs de risques. Les candidoses invasives sont bien souvent des infections nosocomiales dues à des actes médico-chirurgicaux sur des patients à risques. De ce fait, nous pouvons parler d'infections opportunistes. [1]

1.1 Agents pathogènes

Le genre *Candida* est composé d'un peu moins de 200 espèces dont des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, productrices² ou non³ de filaments et donnant des colonies blanches et crémeuses en culture. [1]

Candida albicans, principale espèce responsable de mycoses systémiques, est une levure dont la multiplication se fait par bourgeonnement et qui peut émettre, selon l'espèce, des pseudofilaments. *Candida glabrata*, responsable d'environ 15 % des candidoses invasives, est plus fréquent chez le sujet âgé et en cancérologie. Il est possible de rencontrer des espèces plus rares telles que : *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida krusei* et *Candida guilliermondii*. [8]

1.2 Epidémiologie

Les *Candida* sont des saprophytes humains. *C. albicans* fait partie de la flore naturelle résidente de la cavité buccale et de l'ensemble du tube digestif ; plus rarement des voies génitales.

Une infection invasive à *Candida* est parfois d'origine exogène : contamination du

1. voir TABLE 1, page 30.

2. par exemple *C. albicans*.

3. par exemple *C. glabrata*.

nouveau-né dans la filière génitale, transmission sexuelle ou orale, transmission interhumaine nosocomiale⁴. Mais le plus souvent d'origine endogène, à partir de la flore saprophyte dont le pouvoir pathogène est exacerbé par des facteurs de risques. [8]

Les principaux facteurs de risques sont l'immunodépression, la chirurgie abdominale lourde, les patients en service de réanimation, les toxicomanes par voie intraveineuse. [1]

1.3 Physiopathologie

La présence de levures dans le tube digestif, en particulier de *C. albicans*, est un phénomène physiologique. À ce niveau, les levures de *Candida* sont en concurrence avec les bactéries habituelles du tube digestif. [1]

L'infection passe par une phase nécessaire de colonisation, conséquence de modifications écologiques qui entraînent la multiplication de *Candida*. Cette multiplication entraîne la formation de biofilms rendant les levures moins accessibles aux antifongiques. Les modifications écologiques en question peuvent être dues à un traitement anticancéreux⁵, à une radiothérapie, à une intervention sur le tube digestif qui altère la muqueuse et favorise le passage des levures⁶, à une neutropénie profonde, à une antibiothérapie à large spectre, à une corticothérapie prolongée, à un diabète, aux âges extrêmes, à la toxicomanie intraveineuse et la nutrition parentérale. Les levures peuvent également pénétrer par voie exogène à partir de solutés injectables, de cathéters, de sondes, de matériels implantables mais aussi à partir des mains du personnel. [8]

La diffusion se fait alors dans l'organisme par voie sanguine. Les levures peuvent alors adhérer aux tissus et former des filaments à l'origine des lésions⁷. [1]

1.4 Clinique

Les candidoses systémiques sont opportunistes, iatrogènes et le plus souvent nosocomiales. [1]

1.4.1 Candidoses systémiques

On parle de candidémie lorsqu'un *Candida* a été identifié par au moins une hémoculture et de candidose systémique lorsqu'un *Candida* a été identifié dans au moins deux sites non contigus ; ceci montrant une dissémination par voie sanguine. Une fièvre résistante aux antibiotiques et accompagnée d'une altération de l'état général est observée dans environ 80 % des cas et une leucocytose dans 50 %. Les candidémies rapidement dépistées peuvent répondre aux antifongiques. Si le diagnostic est trop tardif, il y a un risque de

4. principalement dans les services de soins intensifs.

5. principalement les cytolytiques.

6. principalement chez les patients neutropéniques.

7. chorioretinites, végétations dans l'endocarde, folliculites...



FIGURE 1.1 – Septicémie à levures d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

localisations uni- voir multiviscérales. Malgré la meilleure prise en charge et l’avancée des antifongiques, la mortalité reste importante⁸. *C. albicans* est impliqué dans 50 % des cas.

Les candidoses systémiques possèdent des manifestations cutanées⁹ et oculaires d’une importance incontournable pour le diagnostic. Il est possible de rencontrer des localisations cardiaques, ostéoarticulaires et neurologiques. [1]

1.4.2 Candidoses hépato-spléniques

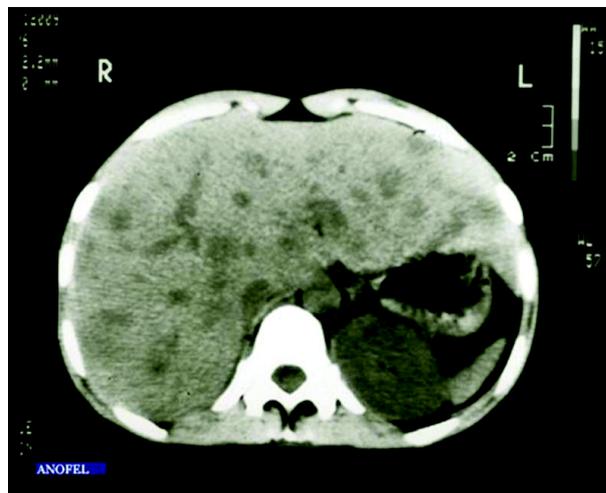


FIGURE 1.2 – Candidoses hépato-spléniques d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Il s’agit d’une forme de candidose systémique évoluant vers la chronicité. Elle s’observe chez les patients atteints d’une leucémie aiguë en rémission après chimiothérapie. Le tableau associe une fièvre rebelle aux antibiotiques et aux antifongiques, une hépato- et / ou splénomégalie et douleurs abdominales. Il est alors indispensable de pratiquer

8. plus de 40 %.

9. voir FIGURE 1.1, page 34.

échographie, scanner et surtout IRM¹⁰ qui montrent alors des micronodules intraparenchymateux¹¹. [1]

1.5 Diagnostic biologique

1.5.1 Examen direct



FIGURE 1.3 – Levures ou blastospores d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Les levures de *Candida* apparaissent sous formes arrondies ou ovalaires de 4 à 8 μm ¹² et parfois bourgeonnantes. La présence de filaments¹³ oriente vers des espèces capables d’en produire¹⁴ et élimine les espèces n’en produisant pas¹⁵. Les levures sont visibles sur des frottis colorés au MGG¹⁶ et au GRAM¹⁷. [1]



FIGURE 1.4 – Levures et filaments (mycélium) d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

10. imagerie par résonance magnétique.

11. voir FIGURE 1.2, page 34.

12. voir FIGURE 1.3, page 35.

13. voir FIGURE 1.4, page 35.

14. par exemple *C. albicans*.

15. par exemple *C. glabata*.

16. MAY-GRÜNWARD-GIEMSA.

17. les levures sont Gram positives.

1.5.2 Cultures et identification

La culture des levures du genre *Candida* peut se faire sur de nombreux milieux ; en revanche il est nécessaire d'inhiber la pousse des bactéries afin d'individualiser les levures. Ainsi la culture se fait sur milieu de SABOURAUD additionné de chloramphénicol¹⁸ ou de gentamicine¹⁹. La culture se fait à 37 °C pendant 48 heures environ. Les colonies de levures sont blanc crème²⁰. Le diagnostic des infections systémiques à levure se fait par hémoculture sur milieu standard ou spécifique puis par examen anatomopathologique. Enfin, en cas d'infections profondes, récidivantes ; on pourra effectuer un antifongogramme. Il est aussi possible d'effectuer une recherche d'antigènes circulants²¹ bien que la sensibilité soit médiocre. En revanche, la sérologie possède peu d'intérêt²². [1]

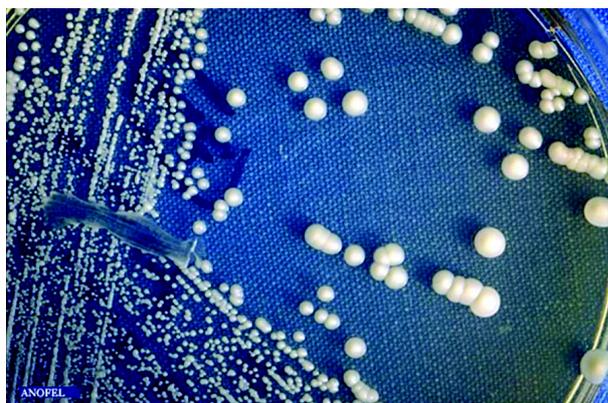


FIGURE 1.5 – Aspect macroscopique d'une culture de *Candida* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

1.6 Traitements

Le traitement antifongique doit dépendre des facteurs favorisants et du contrôle de la maladie sous-jacente. Les formulations lipidiques de l'Amphotéricine B²³, les nouvelles molécules dans des classes thérapeutiques connues²⁴ et l'apparition de nouvelles classes donnent de nouvelles alternatives. [1]

1.6.1 Recommandations

Concernant les candidoses systémiques, le consensus international est de traiter toute candidémie, même isolée. Il est aussi recommandé d'enlever ou de changer, dans la mesure du possible, tous cathéters vasculaires. [1]

18. antibiotique de la famille des phénicolés.

19. antibiotique de la famille des aminosides.

20. voir FIGURE 1.5, page 36.

21. mannanes ou $\beta(1,3)$ -D-glucanes.

22. ne permet pas de distinguer une infection d'une colonisation.

23. voir 7, page 68.

24. comme l'Isavuconazole dans la classe des antifongiques azolés.

1.6.2 Antifongiques

On utilise aujourd'hui en première ligne des antifongiques azolés²⁵ : le Fluconazole²⁶ et le Voriconazole²⁷ ; des Echinocandines²⁸ : la Caspofungine²⁹ et la Micafungine³⁰. Après identification, l'adaptation se fait en fonction de la sensibilité habituelle de la souche identifiée ; on peut alors s'orienter vers d'autres antifongiques tel que le Posaconazole³¹ ou l'Amphotéricine B³² sous forme conventionnelle ou lipidique³³. En cas de candidose hépatosplénique, la corticothérapie est indiquée. [1]

25. voir 10, page 86.

26. voir 10.1.1, page 87.

27. voir 10.1.3, page 88.

28. voir 9, page 81.

29. voir 9.1.1, page 81.

30. voir 9.1.2, page 82.

31. voir 10.1.4, page 88.

32. voir 7, page 68.

33. voir TABLE 6.1, page 65.

Chapitre 2

Aspergilloses

Les aspergilloses¹ sont des infections fongiques provoquées par des moisissures du genre *Aspergillus*. Elles sont à l'origine d'atteintes chroniques et immuno-allergiques. Les *Aspergillus* sont, de manière plus récente, à l'origine d'infections invasives et de plus en plus fréquentes dans les services de pathologies hématologiques malignes ; en raison de l'immunodépression de ces patients. [1, 8]

2.1 Agents pathogènes

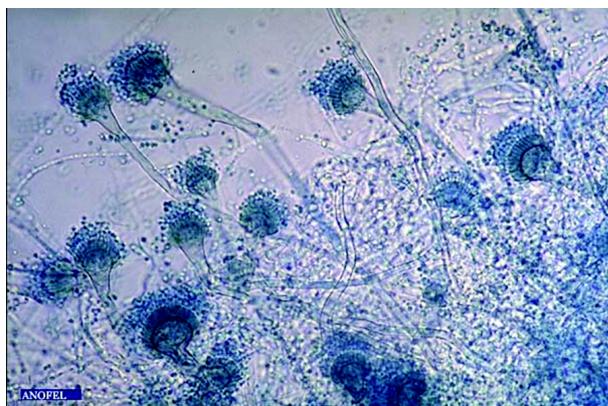


FIGURE 2.1 – *A. fumigatus* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Les *Aspergillus* sont des champignons ubiquitaires, à filaments cloisonnés hyalins, résistants dans l'environnement. L'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine est *Aspergillus fumigatus*². On rencontre parfois *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*³, *Aspergillus niger*⁴, *Aspergillus versicolor* et *Aspergillus terreus*. [1, 8]

-
1. voir TABLE 1, page 30.
 2. voir FIGURE 2.1, page 38.
 3. voir FIGURE 2.2, page 39.
 4. voir FIGURE 2.3, page 39.

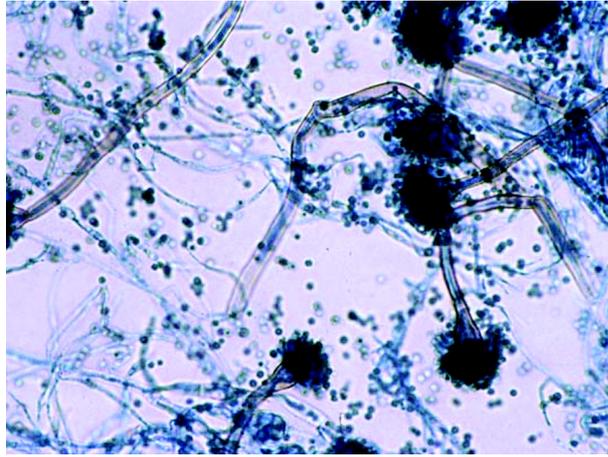


FIGURE 2.2 – *A. nidulans* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

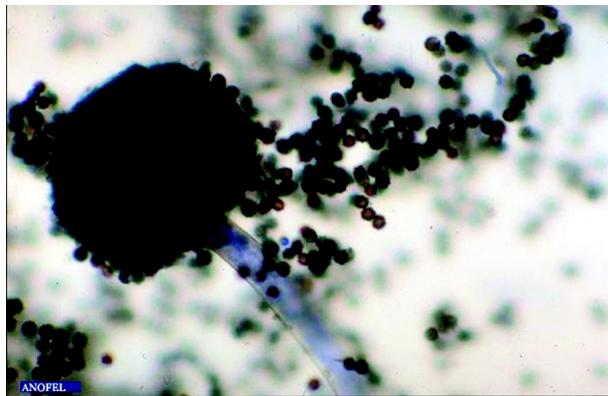


FIGURE 2.3 – *A. niger* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

2.2 Épidémiologie

A. fumigatus est omniprésent dans notre environnement. Il est présent dans les débris organiques en raison de son développement saprophyte dans la terre, sur les plantes et débris végétaux en voie de putréfaction. Les poussières libérées lors de travaux mettent en suspension des spores. L'humidité favorise à la fois leur survie et leur développement. La contamination se fait par inhalation de spores, ce qui explique l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures⁵. Le dépôt direct sur des plaies peut entraîner des infections locales pouvant disséminer selon le contexte clinique. Il peut aussi y avoir contamination directe au niveau de la peau, du conduit auditif externe⁶ ou de la cornée⁷. Il existe de rares cas de contamination digestive. [1, 8]

-
- 5. bronches et sinus.
 - 6. otomycose.
 - 7. kératite.

2.3 Physiopathologie

Le pouvoir pathogène est caractérisé par la petite taille des spores permettant :

- d’atteindre les alvéoles pulmonaires ;
- la thermotolérance permettant le développement à 37 °C ;
- la capacité d’induire des microlésions épithéliales par le biais de toxines nécrosantes ;
- la capacité d’adhérence aux lames basales ;
- le tropisme vasculaire ;
- la production de microtoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsable de manifestations allergiques.

Certains facteurs favorisent ces infections tels que la perte de l’intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, l’agranulocytose, la neutropénie résultant d’immunosuppressions iatrogènes ou secondaires à des infections virales. [1, 8]

2.4 Clinique

2.4.1 Aspergilloses de l’appareil respiratoire

2.4.1.1 Aspergillome

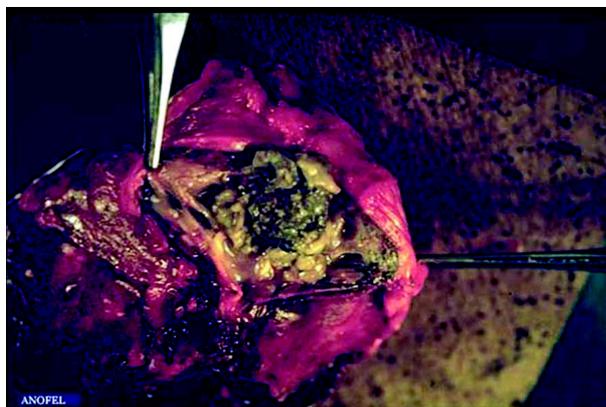


FIGURE 2.4 – Truffe aspergillaire observée après exérèse de la lésion d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Il s’agit de la colonisation d’une cavité préformée⁸ communiquant avec les bronches, le plus souvent par *A. fumigatus*. Il y a alors formation d’une balle fongique ou truffe aspergillaire⁹ qui envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet ; il s’agit du signe radiologique du « grelot¹⁰ ». Il en résulte une toux, des expectorations, une fièvre résistante aux antibiotiques, une asthénie et un amaigrissement. L’aspergillome est souvent latent et découvert à l’occasion d’une radiographie fortuite. Une hémoptysie,

8. souvent secondaire à une tuberculose ou un cancer.

9. voir FIGURE 2.4, page 40.

10. voir FIGURE 2.5, page 41.



FIGURE 2.5 – Image en « grelot » aspect évocateur sur un cliché de radiologie standard d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

pouvant menacer le pronostic vital, peut révéler la maladie et constituer le seul facteur de gravité. [1, 8]

2.4.1.2 Autres formes localisées

Souvent de pronostic favorable, le développement peut se situer au niveau : sinusien, bronchique, pleural. Il peut en résulter une surinfection bronchopulmonaire chronique pouvant évoluer vers une nécrose parenchymateuse locale : il s'agit de l'aspergillose chronique nécrosante ou aspergillose semi-invasive. Le diagnostic associe des signes cliniques locaux et généraux, des signes radiologiques et des arguments biologiques. [1]

2.4.1.3 Aspergillose pulmonaire invasive

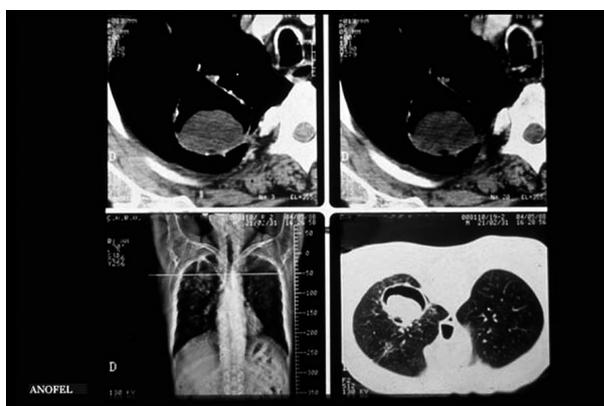


FIGURE 2.6 – Images compatibles avec une aspergillose invasive sur tomodensitométrie thoracique d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Il s'agit de la forme la plus grave car elle touche principalement des immuno-

déprimés. Malgré les traitements, la mortalité est souvent supérieure à 50 % en raison de la pathologie sous-jacente. Les principaux facteurs favorisant sont l'agranulocytose¹¹ et la neutropénie profonde et prolongée¹² parfois associée à une corticothérapie à forte dose¹³. Les nouveaux traitements immunosuppresseurs¹⁴ sont aussi des facteurs favorisant. Le diagnostic doit être évoqué devant tout patient immunodéprimé, présentant une fièvre résistante à une antibiothérapie à large spectre depuis plus de 48 heures. Le diagnostic peut être posé par l'utilisation précoce du scanner thoracique¹⁵ et par des recherches mycologiques directes et antigénémiques. [1]

2.4.2 Aspergilloses immunoallergiques

Les *Aspergillus* peuvent se comporter comme tout allergène et entraîner les tableaux suivants :

2.4.2.1 Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Elle survient sur un terrain propice : asthme, atopie ou mucoviscidose. Il s'agit d'une réponse immunitaire locale face à une colonisation chronique. [1]

2.4.2.2 Asthme aspergillaire

Il s'agit d'un asthme sans infection fongique pulmonaire. Il survient lors de fortes expositions aux spores aspergillaires. [1]

2.4.2.3 Alvéolite allergique extrinsèque

C'est une alvéolite lymphocytaire provoquée par inhalation massive et répétée de spores fongiques chez des sujets non atopiques. Cette exposition est principalement liée à des risques professionnels. Elle peut, par répétition, conduire à un tableau d'insuffisance respiratoire chronique par fibrose interstitielle ou à la bronchite chronique. [1]

2.4.2.4 Sinusite fongique allergique

Elle se manifeste, chez les sujets jeunes par : une sinusite persistante, une obstruction nasale, un polype nasale et une hyperéosinophilie sanguine. Elle est provoquée dans la majeure partie des cas par des *Aspergillus*, mais elle peut aussi être provoquée par d'autres champignons. [1]

11. polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,1 G/l.

12. polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/l pendant plus de 10 jours.

13. supérieure ou égale à 1 mg/kg par jour d'équivalent prednisolone pendant plus de 3 semaines.

14. par exemple les anti-TNF.

15. voir FIGURE 2.6, page 41.

2.4.3 Aspergilloses extra-respiratoires

2.4.3.1 Formes superficielles

2.4.3.1.1 Otomycoses Elles sont souvent dues à *A. niger* et sont favorisées par des lésions préexistantes du conduit auditif externe et par l'usage de corticoïdes locaux. [1]

2.4.3.1.2 Aspergilloses oculaires Elles sont souvent post-traumatiques. Elles entraînent une kératite ou une chorioretinite. [1]

2.4.3.1.3 Aspergilloses cutanées Principalement rencontrées chez les grands brûlés. [1]

2.4.3.2 Formes profondes

Peuvent être localisées ou disséminées, d'origine exogène ou endogène. Les atteintes peuvent être : cérébrales, sinusiennes, hépatiques, péritonéales, rénales, cardiaques¹⁶, osseuses et cutanées. [1]

2.5 Diagnostic biologique

2.5.0.1 Prélèvement

Le prélèvement doit être fait dans des conditions d'asepsie, dans un récipient stérile et conservé à 4 °C. [1]

2.5.0.2 Diagnostic mycologique

Il doit être effectué par un laboratoire expérimenté. [1]

2.5.0.2.1 Examen direct Il permet la mise en évidence de filaments mycéliens¹⁷, en faveur d'une infection plutôt que d'une colonisation. Des méthodes de marquages et de colorations permettent d'augmenter la sensibilité de l'examen. Des têtes aspergillaires¹⁸ peuvent être observées de manière exceptionnelle. [1]

2.5.0.2.2 Culture et identification La culture se fait sur milieu fongique spécifique : milieu de SABOURAUD sans cycloheximide¹⁹. L'aspect macroscopique est caractéristique du champignon. L'analyse microscopique permet la mise en évidence des têtes aspergillaires²⁰ caractéristiques. [1]

16. endocardites.

17. voir FIGURE 2.7, page 44.

18. voir FIGURE 2.8, page 44.

19. Actidione®.

20. voir FIGURE 2.9, page 44.

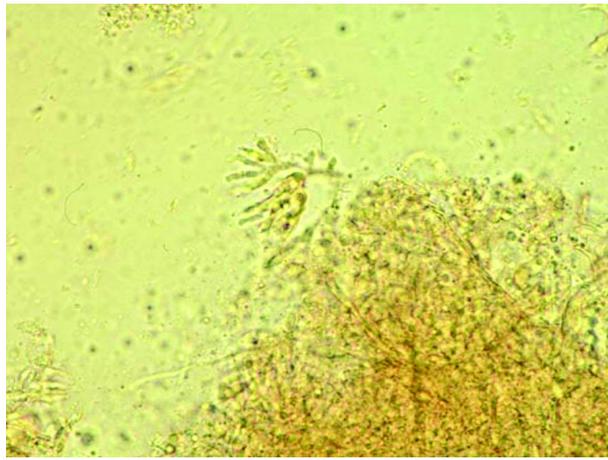


FIGURE 2.7 – Filaments mycéliens de « type aspergillaire » d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

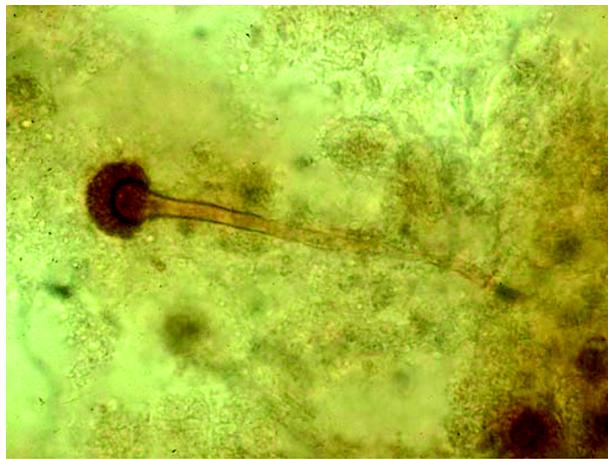


FIGURE 2.8 – Tête aspergillaire d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

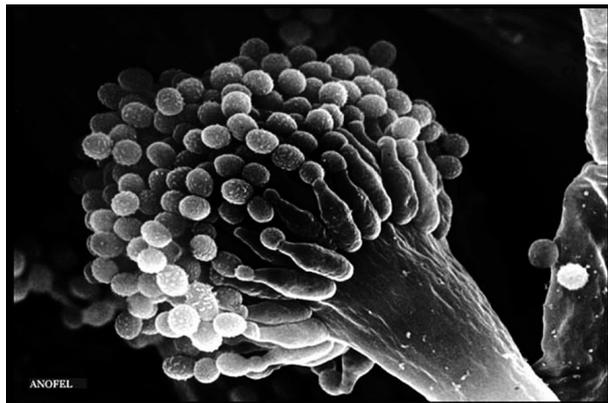


FIGURE 2.9 – *A. fumigatus* en microscopie électronique d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

2.6 Traitements

2.6.0.1 Traitement curatif

2.6.0.1.1 Aspergillome Le traitement est principalement chirurgicale. En cas de contre-indication à la chirurgie ou en complément de celle-ci, on peut utiliser l'Amphotéricine B²¹ en intracavitaire ou l'Itraconazole²² par voie orale en cure prolongée ou le Voriconazole²³. [1]

2.6.0.1.2 Aspergilloses localisées Le traitement consiste en la suppression de la masse fongique par chirurgie, associé à un traitement antifongique azolé par voie orale : Itraconazole ou Voriconazole. [1]

2.6.0.1.3 Aspergilloses invasives La mise en place d'un traitement antifongique est une urgence. On utilise en première ligne le Voriconazole ou l'Amphotéricine B liposomale par voie intraveineuse. La durée du traitement sera déterminée en fonction du terrain, de l'évolution clinique et biologique de l'infection. La Caspofungine²⁴ en intraveineuse ou le Posaconazole²⁵ par voie orale sont indiqués en seconde ligne. [1]

2.6.0.1.4 Aspergilloses immunoallergiques La prise en charge associe un traitement anti-inflammatoire, des soins locaux et une éviction de l'exposition à l'allergène. [1]

21. Fungizone® voir 7, page 68.

22. Sporanox® voir 10.1.2, page 87.

23. Vfend® voir 10.1.3, page 88.

24. Cancidas® voir 9.1.1, page 81.

25. Noxafil® voir 10.1.4, page 88.

Chapitre 3

Cryptococcoses

La cryptococcosse¹ est une mycose cosmopolite due à une levure capsulée du genre *Cryptococcus*. Elle survient chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux atteints par le VIH au stade SIDA². La forme clinique la plus fréquente et la plus grave est la méningoencéphalite. [1, 8]

3.1 Agents pathogènes

L'espèce la plus fréquente en pathologie humaine est *Cryptococcus neoformans*. Il s'agit d'une levure saprophyte qui a chez l'homme un comportement opportuniste. La levure est ronde, de 3 à 8 µm de diamètre et entourée d'une capsule mucopolycaccharidique, sans mycélium et pousse à 37 °C sur milieu spécifique. On dénombre trois variétés : *C. neoformans* var. *neoformans*³ qui est cosmopolite ; *C. neoformans* var. *gattii*⁴ qui est présent dans les régions subtropicales ; *C. neoformans* var. *grubii*⁵ qui infecte principalement les sujets immunodéprimés atteints par le VIH. Il existe d'autres *Cryptococcus*⁶ responsables de rares infections superficielles⁷. Ces espèces ne poussent pas à 37 °C. [1, 8]

3.2 Epidémiologie

La contamination se fait par inhalation de spores et parfois par inoculation cutanée. [1, 8]

1. voir TABLE 1, page 30.

2. syndrome de l'immuno-déficience acquise.

3. sérotypes D.

4. sérotypes B et C.

5. sérotypes A.

6. *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus albidus* et *Cryptococcus uniguttulatus*.

7. en particulier des onyxis.

3.3 Physiopathologie

C. neoformans a un neurotropisme et détermine des lésions inflammatoires diffuses⁸ et / ou granulomateuses⁹. Il peut se manifester sous forme de septicémie chez les patients immunodéprimés. [1]

3.4 Clinique

On rencontre la cryptococcose principalement chez les sujets immunodéprimés. [1]

3.4.1 Atteinte pulmonaire

Elle est inaugurale. Elle peut-être asymptomatique ou bruyante. Elle se caractérise par un syndrome grippal de résolution spontanée ou se présentant comme une pneumopathie interstitielle. [1]

3.4.2 Atteinte neuroméningée

Elle démarre de manière insidieuse et progressive, ceci pouvant durer des semaines voir des mois. Elle se caractérise par des céphalées persistantes, des modifications du caractère avec parfois des paralysies des nerfs craniens. Elle évolue vers un syndrome méningé fébrile avec des céphalées persistantes, des vomissements et une raideur de la nuque. [1]

3.4.3 Atteinte cutanée



FIGURE 3.1 – Cryptococcose lésion cutanée d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

Elle peut-être primaire, mais est souvent le résultat d'une dissémination. Chez les sujets immunodéprimés, elle prend des aspects acnéiformes pustuleux, papuleux, nodulaires ou ulcéronécrotiques. Les lésions se situent principalement sur le visage¹⁰ et à l'extrémité

8. méningoencéphalite.

9. cryptococcome.

10. voir FIGURE 3.1, page 47.

des membres, sans adénopathie satellite. Il est possible de trouver aussi des ulcérations des muqueuses. [1]

3.4.4 Atteinte osseuse

Elle prend l'aspect d'abcès froids, pseudo-tuberculeux ; principalement au niveau des os plats et des vertèbres. Ces abcès peuvent s'ouvrir à la peau. [1]

3.4.5 Forme disséminée

Elle est très fréquente chez les patients au stade SIDA non traité par antirétroviraux. Elle peut concerner tous les tissus. [1]

3.5 Diagnostic biologique

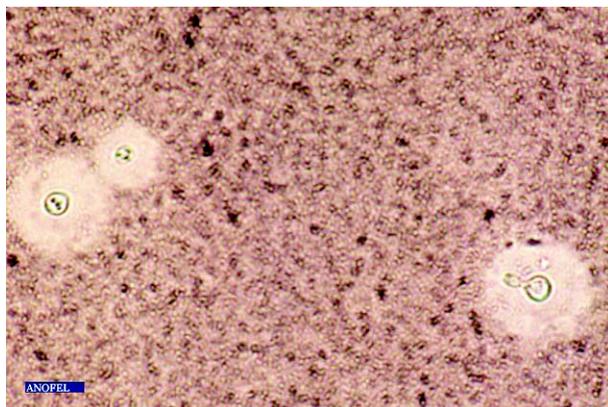


FIGURE 3.2 – *C. neoformans* - levure encapsulée (encre de chine) d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

C. neoformans est recherché dans le sang, les urines, le liquide de lavage bronchio-alvéolaire, le liquide cérébro-spinal et dans les biopsies tissulaires. Le test à l'encre de chine permet de mettre en évidence le champignon sous forme de levures entourées d'une capsule¹¹. Le liquide cérébro-spinal est clair. Pour les biopsies, on peut utiliser les colorations au mucicarmin et bleu alcian qui colorent la capsule contrairement au PAS¹² et au MGG. La culture, qui est indispensable pour l'identification de l'espèce, se fait sur milieu de SABOURAUD sans cycloheximide¹³. La levure pousse en 3 à 5 jours¹⁴. L'antigène circulant peut-être mis en évidence et permet la surveillance des rechutes. [1]

11. voir FIGURE 3.2, page 48.

12. periodic acid schiff.

13. Actidione®.

14. certaines souches poussent plus lentement, jusqu'à 3 semaines.

3.6 Traitements

Concernant¹⁵ le patient immunodéprimé, on associe de l'Amphotéricine B¹⁶ à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/24h et la Flucytosine¹⁷ à la posologie de 100 à 150 mg/kg/24h, et ceci pendant au moins 2 semaines. On fait ensuite un relais avec le Fluconazole¹⁸ à la posologie de 400 à 800 mg/24h pendant au moins 2 mois ; puis 200 mg/24h jusqu'à restauration de l'immunité. Le Fluconazole peut être utilisé en première intention en cas de non-dissémination. [1]

15. voir TABLE 6.1, page 65.

16. Fungizone[®] voir 7, page 68.

17. Ancotil[®] voir 8, page 78.

18. voir 10.1.1, page 87.

Chapitre 4

Histoplasmoses

Les histoplasmoses, infections fongiques d'importation les plus fréquentes en métropole, endémiques aux Antilles et en Guyane, sont dues à *Histoplasma capsulatum*¹. Ce champignon existe sous deux variantes. *H. capsulatum* var. *capsulatum*, agent de l'histoplasmosse à petites cellules ou « maladie de DARLING ». Il s'agit de la forme la plus fréquente² et la plus redoutable. Un tiers des observations provient de cas SIDA. *H. capsulatum* var. *duboisii*, agent de l'histoplasmosse africaine à grandes formes³, qui a une localisation principalement cutanée et osseuse et qui sévit exclusivement sur le continent africain et à Madagascar. Elle est peu influencée par le VIH, ce qui peut expliquer qu'elle ne soit pas considérée comme une infection opportuniste. [1, 8]

4.1 Agents pathogènes

4.1.1 *H. capsulatum* var. *capsulatum*

Il s'agit d'un champignon tellurique dimorphique avec un tropisme pour les fientes d'oiseaux et le guano de chauves-souris. La contamination se fait par inhalation de spores aéroportées⁴ et il n'existe pas de contamination interhumaine. [1, 8]

4.1.2 *H. capsulatum* var. *duboisii*

Il n'a été qu'exceptionnellement isolé du sol. Son biotope originel est mal connu. [1]

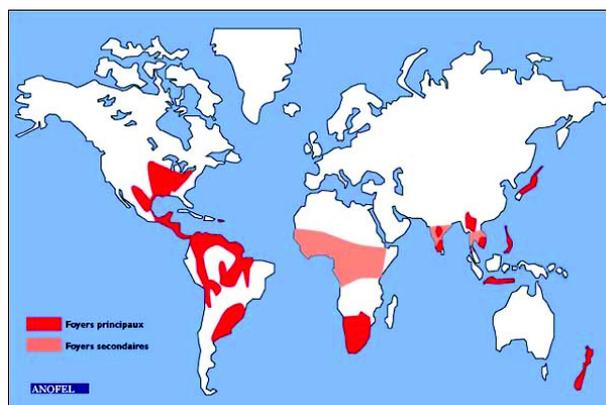


FIGURE 4.1 – Principaux foyers de l’histoplasmosse à *H. capsulatum* d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

4.2 Épidémiologie

4.2.1 *H. capsulatum* var. *capsulatum*

H. capsulatum var. *capsulatum* est présent aux États-Unis, en Amérique Latine, en Afrique intertropicale et du Sud, ainsi qu’en Asie et en Océanie⁵. En revanche, le champignon est absent du continent européen⁶. L’histoplasmosse à « petites cellules » est en augmentation dans la zone d’endémie du SIDA. En France, on dénombre des cas d’importation⁷ et des cas transmis par le greffon lors d’une greffe d’organe solide. [1, 8]

4.2.2 *H. capsulatum* var. *duboisii*

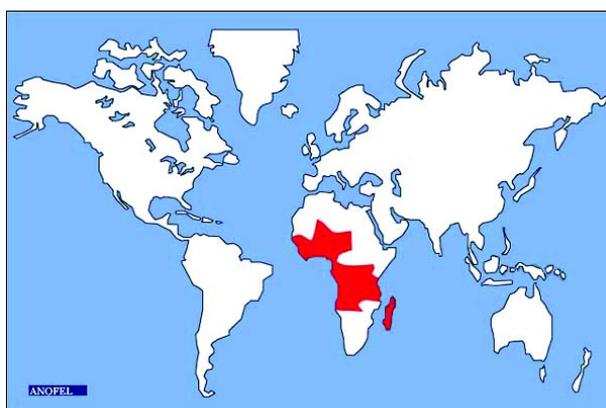


FIGURE 4.2 – Principaux foyers de l’Histoplasmosse à *H. duboisii* d’après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

1. voir TABLE 1, page 30.
2. plus d’une dizaine de nouveaux cas par an.
3. forme nettement moins fréquente.
4. abondante dans les grottes, les galeries, les tunnels et les zones rurales en contact avec la volaille.
5. voir FIGURE 4.1, page 51.
6. mise à part un foyer en Italie.
7. pouvant résulter d’un séjour de plusieurs années en arrière.

H. capsulatum var. *duboisii* est présent en Afrique intertropicale et à Madagascar⁸. La contamination est certainement d'origine aérienne, mais on incrimine aussi une origine transcutannée⁹. [1]

4.3 Physiopathologie

4.3.1 *H. capsulatum* var. *capsulatum*

Dans un premier temps, les spores sont phagocytées par les macrophages ce qui permet leur transformation en levures¹⁰, qui peuvent alors se multiplier. L'immunité est dépendante des lymphocytes T, en particulier des CD4, et des cytokines¹¹, en particulier de l'IFN α . Chez les patients VIH au CD4 bas, l'infection peut se réveiller des années après la primo-infection. Le champignon diffuse dans l'organisme par le biais des macrophages. [1]

4.3.2 *H. capsulatum* var. *duboisii*

Les spores sont aussi phagocytées par les macrophages puis se transforment en grandes levures de 8 à 15 μm de long, qui peuvent alors se multiplier. Le champignon diffuse alors par voie lymphatique et envahit principalement la peau, les ganglions et le tissu osseux. [1]

4.4 Clinique

4.4.1 *H. capsulatum* var. *capsulatum*

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes ; en revanche, si l'inoculation est importante, on décrit plusieurs formes. [1]

4.4.1.1 **Forme pulmonaire aiguë de primo-infection**

Elle se manifeste par un syndrome pseudogrippal¹² après une incubation de 5 à 10 jours. La radiographie présente des adénopathies uni- ou bilatérales, un infiltrat parenchymateux ou des images macro- ou micronodulaires évoluant vers des calcifications. Des réactions immuno-allergiques sont parfois associées. [1, 8]

4.4.1.2 **Forme disséminée**

Elle survient plusieurs semaines à plusieurs mois après la primo-infection. Elle se développe principalement chez les sujets immunodéprimés¹³. Elle se caractérise par des at-

8. voir FIGURE 4.2, page 51.

9. par blessure tellurique.

10. aussi appelées « petites formes ».

11. stimulant la fonction macrophagique.

12. fièvre, toux et dyspnée.

13. principalement les patients atteints du SIDA.

teintes viscérales multiples¹⁴, des atteintes buccales¹⁵ et des signes cutanés disséminés¹⁶
Il existe parfois des atteintes plus profondes¹⁷. [1, 8]

4.4.1.3 **Forme tertiaire ou pulmonaire chronique**

Elle ressemble à une tuberculose¹⁸ avec aspects cavitaires à la radiographie. Elle évolue vers l'insuffisance respiratoire chronique et le coeur pulmonaire chronique. [1, 8]

4.4.2 ***H. capsulatum* var. *duboisii***

4.4.2.1 **Atteintes cutanées**

Il s'agit des atteintes les plus fréquentes. Ce sont des papules et des nodules souvent pédiculés, se trouvant sur les membres et le visage. Des ulcères peuvent être rencontrés au niveau des plis. [1, 8]

4.4.2.2 **Atteintes sous-cutanées**

Ce sont des abcès ou des masses sous-cutanées, parfois volumineuses se trouvant sur le thorax. On rencontre aussi des adénopathies¹⁹, parfois volumineuses. [1]

4.4.2.3 **Atteintes osseuses**

Il s'agit d'atteintes lytiques siègeant au niveau du maxillaire, du crâne, du genou et de la colonne vertébrale. [1, 8]

4.4.2.4 **Atteintes viscérales**

Elles ont des localisations pulmonaires, hépatiques, spléniques et surrénaliennes. [1, 8]

4.5 **Diagnostic biologique**

4.5.1 ***H. capsulatum* var. *capsulatum***

L'examen direct est réalisé avec une coloration au MGG qui met en évidence le champignon sous forme de petites levures ovoïdes et sphériques, de 3 à 5 µm de diamètre, colorées intensément en violet et entourées d'un halo clair²⁰. Les levures ne produisent pas de filament et sont intracellulaires. D'autre part, elles sont Gram positif et en rouge au PAS. Les cultures peuvent être faites dans des laboratoires agréés disposant d'une hotte

14. adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie.

15. chute des dents, ulcères de la langue et du palais.

16. papules ombiliquées.

17. surrénaliennes, digestives, hépatiques, cardiaques et neurologiques.

18. toux, hémoptysie, dyspnée.

19. axillaires, cervicales et inguinales.

20. voir FIGURE 4.3, page 54.

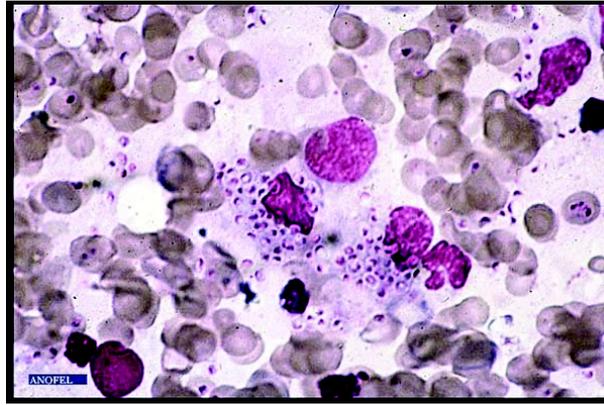


FIGURE 4.3 – Frottis de moelle : petites levures d'*H. capsulatum* var. *capsulatum* (MGG x 400) d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

de sécurité microbiologique. La culture se fait sur milieu de SABOURAUD. Les formes saprophytiques filamenteuses²¹, alors formées, représentent un réel danger pour le personnel des laboratoires. Par l'examen anatomopathologique, on distingue deux formes selon l'état immunitaire du patient : la forme tuberculoïde et la forme anergique chez les patients atteints par le VIH. Le diagnostic sérologique ne peut être réalisé que par des laboratoires spécialisés et est souvent négatif chez les patients immunodéprimés. [1]

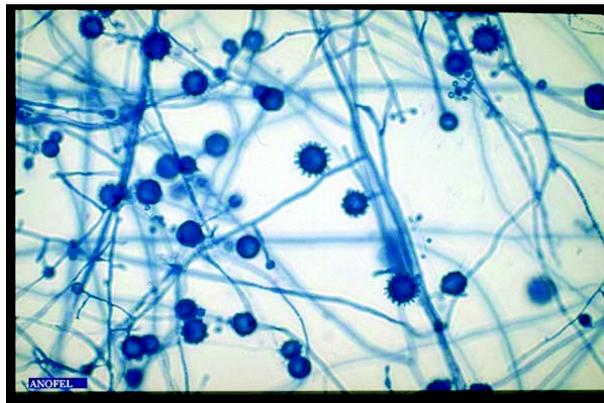


FIGURE 4.4 – *H. capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse) d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

4.5.2 *H. capsulatum* var. *duboisii*

L'examen direct se fait, à partir de prélèvements de pus, de sérosités ou des appositions de ganglions, par coloration au MGG. Cette coloration met en évidence des levures de 10 à 15 μm , à paroi à double contour en forme de « 8 », de sablier. La culture, bien que non indispensable, est réalisée sur milieu de SABOURAUD par un laboratoire spécialisé. La morphologie est identique à celle de *H. capsulatum* var. *capsulatum*. [1]

21. voir FIGURE 4.4, page 54.

4.6 Traitements

4.6.1 *H. capsulatum* var. *capsulatum*

Les formes pulmonaires aiguës isolées ou paucisymptomatiques guérissent habituellement spontanément chez le sujet immunocompétent. En cas d'absence d'amélioration, on peut utiliser l'Itraconazole²² à 200 mg²³ par jour pendant 6 à 12 semaines. En cas d'atteinte pulmonaire sévère aiguë chez l'immunocompétent, on utilise aussi l'Itraconazole à 200 ou 400 mg pendant 12 semaines. En cas de ventilation mécanique, on utilise l'Amphotéricine B²⁴ sous forme conventionnelle ou lipidique et associée à une corticothérapie²⁵. En cas d'histoplasmosse pulmonaire chronique, on utilise l'Itraconazole à 200 ou 400 mg par jour pendant 1 à 2 ans. En cas d'histoplasmosse disséminée, on utilise l'Amphotéricine B²⁶ pendant 3 semaines ; puis relais par l'Itraconazole à 200 ou 400 mg/24h pendant 2 à 4 mois. En cas d'échec ou d'intolérance à l'Amphotéricine B, on peut utiliser le Fluconazole²⁷ à 200 ou 400 mg/24h. Chez les patients sidéens, on remplace l'Amphotéricine B conventionnelle par la liposomale²⁸ puis relais par l'Itraconazole ou le Fluconazole ; le Voriconazole²⁹ et le Posaconazole³⁰ sont des alternatives. Il est intéressant de mettre en place une chimioprophylaxie par de l'Itraconazole à 200 mg, pour les patients atteints par le VIH dans les régions d'endémie. En raison du risque de rechute, il est indiqué de mettre en place une chimioprophylaxie par de l'Itraconazole à 200 ou 400 mg tant que perdure l'immunodépression. [1, 8]

4.6.2 *H. capsulatum* var. *duboisii*

Le traitement de référence est l'Amphotéricine B³¹. La dose totale étant d'au moins 2 g par cure à raison de 0,7 à 1 mg/kg/24h. On peut alors mettre en place un relais par azolé³² : l'Itraconazole³³ à 200 ou 400 mg/24h³⁴ pendant un an. [1]

22. voir 10.1.2, page 87.

23. Sporanox[®].

24. voir 7, page 68.

25. 60 mg de prednisolone par jour pendant 15 jours.

26. 0.7 à 1 mg/kg/24h.

27. voir 10.1.1, page 87.

28. Ambisome[®].

29. Vfend[®] voir 10.1.3, page 88.

30. Noxafil[®] voir 10.1.4, page 88.

31. voir 7, page 68.

32. voir 10, page 86.

33. voir 10.1.2, page 87.

34. Sporanox[®].

Chapitre 5

Pneumocystoses

Il s'agit d'une mycose systémique due à un champignon cosmopolite opportuniste, survenant majoritairement chez les patients immunodéprimés. L'agent infectieux est *Pneumocystis jirovecii*. L'infection se manifeste comme une pneumopathie, les localisations extra-pulmonaires étant rares. La pneumonie à *P. jirovecii* représente la plus fréquente des infections opportunistes chez les patients infestés par le VIH au stade SIDA. La Pneumocystose peut aussi concerner d'autres patients présentant un déficit immunitaire en rapport avec des traitements cytostatiques et immunomodulateurs pour des cancers, des greffes de cellules souches hématopoïétiques, des transplantations ou en rapport avec des maladies de système. [1]

5.1 Agents pathogènes

Il existe différentes espèces du genre *Pneumocystis* retrouvées chez les mammifères. L'espèce que l'on retrouve chez l'homme est *P. jirovecii* qui peut être présente sous trois formes : les kystes matures, les « formes trophozoïtes » ou trophiques¹ et les prékystes. Les kystes matures, qui mesurent de 4 μm à 7 μm de diamètre, libèrent huit corps intrakystiques qui se transforment alors en « trophozoïtes ». Les « formes trophozoïtes » sont très variables en forme et en taille (environ 2 μm). Ils sont mononucléés et amiboïdes, ils sont munis d'élongations : les filopodes, visibles en microscopie électronique, leur permettant de s'arrimer très étroitement aux cellules épithéliales pulmonaires de type I, ce qui leur permet alors de se multiplier rapidement. Les « grands trophozoïtes » vont alors former les prékystes. Les prékystes, de forme ovoïde, mesurent de 3 à 8 μm . Mononucléés, ils deviennent polynucléés avec trois stades² en fonction du nombre de noyaux³ et de la structure de la paroi. [1]

Le cycle de *P. jirovecii*⁴ n'est pas totalement élucidé. On connaît les stades extracellulaires retrouvés dans les alvéoles pulmonaires de l'homme et parfois dans d'autres

1. équivalents des spores.

2. précoce, intermédiaire et tardif.

3. de 1 à 8.

4. voir FIGURE 5.1, page 57.

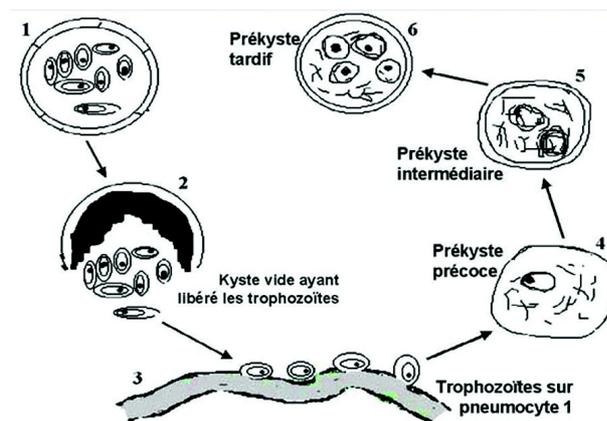


FIGURE 5.1 – Cycle hypothétique de *P. jirovecii* dans l'alvéole pulmonaire d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

organes dans un contexte d'infection extra-pulmonaire. L'acquisition se fait par voie aérienne pour *P. jirovecii* chez l'homme en revanche les stades inhalés, infectants restent inconnus. Il y a multiplication des formes trophiques qui donnent ensuite des prékystes puis des kystes. Les kystes libèrent alors des corps intrakystiques qui redonnent des formes trophiques. [1]

5.2 Épidémiologie

Le pneumonie à *Pneumocystis* résulte soit d'une infection par *P. jirovecii* à partir d'une source extérieure, soit de l'aggravation d'un état de colonisation pulmonaire par *P. jirovecii* qui correspond alors à la phase d'incubation de l'infection. Il n'existe pas actuellement de réservoir environnemental connu de *P. jirovecii*, les *Pneumocystis* ayant un hôte spécifique, on peut conclure que le réservoir est strictement humain. Les sources sont donc les populations humaines infectées qui peuvent être de deux types : soit les patients développant une pneumonie à *Pneumocystis*, soit le sujet transitoirement colonisé par le champignon. La transmission interindividuelle de *P. jirovecii* par voie aérienne est désormais admise chez l'homme. [1]

5.3 Physiopathologie

Chez le sujet sain, les macrophages, les médiateurs de l'immunité humorale⁵ ou cellulaire⁶ jouent un rôle important dans la destruction du micro-organisme et dans la défense de l'hôte. Chez les patients à risque, le développement fongique entraîne des lésions de l'épithélium alvéolaire dont les cloisons s'épaississent, source d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire. Il réalise une pneumopathie interstitielle diffuse. [1]

5. interférons, cytokines, $TNF\alpha$.

6. polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T CD4 et CD8.

5.4 Clinique

5.4.1 Pneumocystose chez le nourrisson

5.4.1.1 Infections chez le nourrisson prématuré et malnutri

Les Pneumocystoses chez les nourrissons prématurés et malnutris sont devenues rares. Elles se manifestaient, chez le sujet de 2 à 3 mois, après une incubation longue et un début insidieux. Une tachypnée et une cyanose périorale, apparaissant progressivement, aboutissent à une détresse respiratoire généralement sans toux ni fièvre. Le taux de mortalité était de 25 % en l'absence de traitement. [1]

5.4.1.2 Infections chez le nourrisson immunodéprimé non infecté par le VIH

Elles concernent les nourrissons ayant un déficit immunitaire congénital⁷, avec apparition de la pneumocystose au cours de la première année de vie ; ou ayant une leucémie aiguë lymphoblastique, avec apparition de la pneumocystose entre 1 et 4 ans. Le début clinique est brutal avec dyspnée, toux sèche et fièvre. La mortalité est de 100 % en l'absence de traitement. [1]

5.4.1.3 Infections chez le nourrisson et l'enfant immunodéprimés infectés par le VIH

L'incidence de la pneumocystose est de 40 % avant l'utilisation des antirétroviraux. En France, 15 % des cas de SIDA de l'enfant déclaré se rapportent à une pneumocystose. Le début clinique est progressif, avec tachypnée, fièvre et toux. La mortalité est de 100 % en l'absence de traitement. [1]

5.4.1.4 Infections chez le nourrisson et l'enfant immunocompétents

Ils développent une primo-infection à *P. jirovecii* dans les premières années de leur vie. Cette primo-infection peut être pauci-symptomatique ou symptomatique ; de plus, elle peut être contemporaine d'une infection virale ou bactérienne. Cette infection ne nécessite normalement pas de traitement car elle est résolutive spontanément en l'absence d'immunodépression. Dans ce cas, ils ne sont plus porteurs de *P. jirovecii* après guérison. [1]

5.4.2 Pneumocystose chez l'adulte immunodéprimé

5.4.2.1 Infections chez l'adulte infecté par le VIH

La pneumopathie à *P. jirovecii* se manifeste par une triade de symptômes d'apparition progressive dans la moitié des cas composée de fièvre, de toux sèche et de dyspnée d'intensité croissante. Certaines formes sont purement fébriles. Dans un premier temps,

7. immunodéficiences combinées sévères et hypogammaglobulinémies.

l'auscultation pulmonaire est normale. La radiographie pulmonaire présente un infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare⁸. Le scanner thoracique retrouve un as-

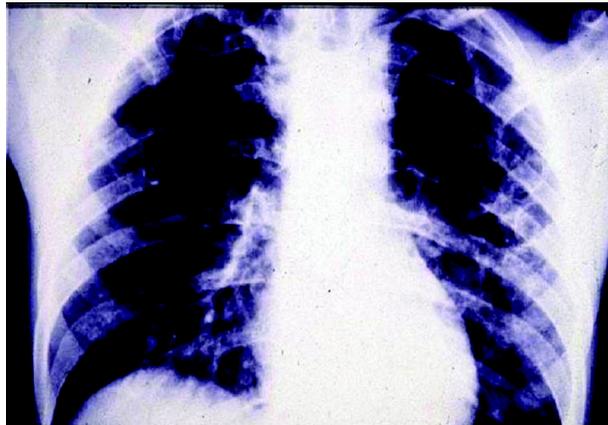


FIGURE 5.2 – Pneumopathie interstitielle à *P. jirovecii* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

pect en verre dépoli⁹. Ces images peuvent être associées à des éléments nodulaires, à un

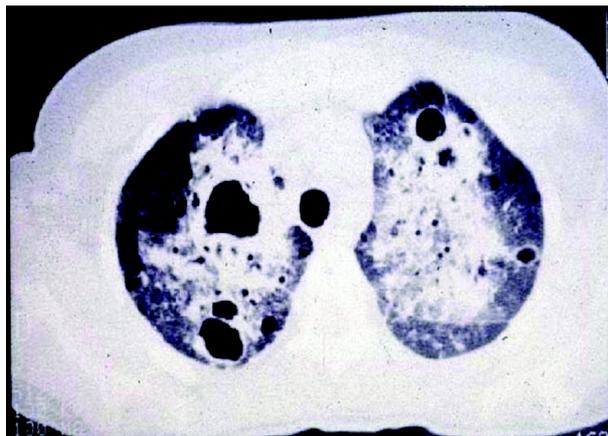


FIGURE 5.3 – Scanner d'une pneumopathie interstitielle à *P. jirovecii* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

pneumothorax ou à un médiastin¹⁰. Les gaz du sang montrent souvent une hypoxie. Au début de l'infection, les signes cliniques peuvent être absents et la radiographie pulmonaire normale. Si le diagnostic est tardif, les patients sont dans une situation d'insuffisance respiratoire aiguë. Le diagnostic est aisé chez les patients infectés par le VIH présentant une pneumopathie avec un taux de CD4 bas.

8. voir FIGURE 5.2, page 59.

9. voir FIGURE 5.3, page 59.

10. voir FIGURE 5.4, page 60 et FIGURE 5.5, page 60.

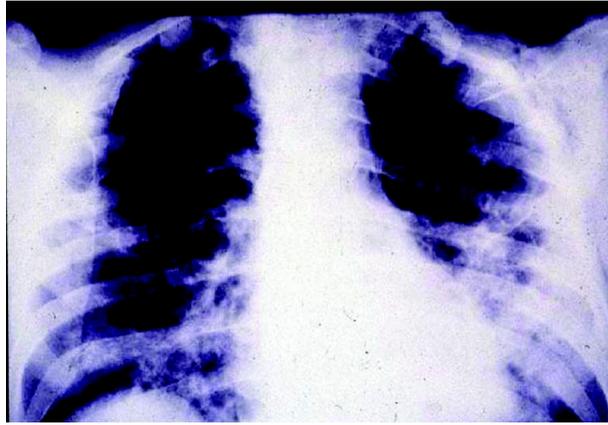


FIGURE 5.4 – Pneumomédiastin à *P. jirovecii* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

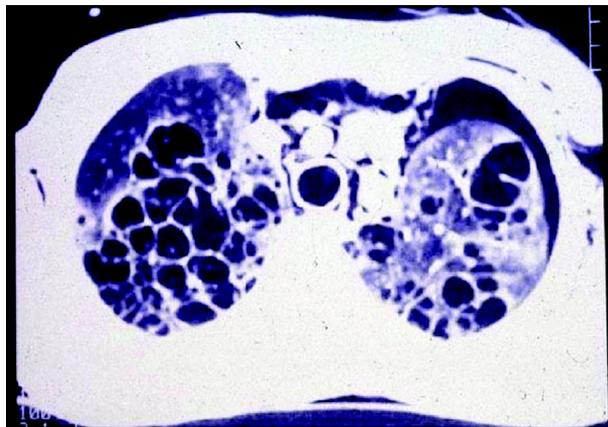


FIGURE 5.5 – Scanner d'un neumomédiastin à *P. jirovecii* d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

5.4.2.2 Infections chez l'adulte immunodéprimé non infecté par le VIH

D'autres états d'immunodépression peuvent exposer au risque de pneumocystose : les transplantations d'organes¹¹, les hémopathies¹², les greffes de cellules souches hématopoïétiques¹³, les collagénoses¹⁴, les chimiothérapies pour tumeurs solides¹⁵. La pneumocystose apparaît en particulier chez les patients présentant plusieurs facteurs de risques. La symptomatologie est proche de celle rencontrée chez les patients infectés par le VIH, mais elle est plus aiguë et évolue plus vite vers l'insuffisance respiratoire. La mortalité est de 40 %. [1]

11. en particulier dans les quatre premiers mois.

12. leucémies aigües, lymphomes.

13. en particulier dans les six premiers mois.

14. maladie de Wegener, périartérite noueuse, lupus...

15. en particulier les tumeurs cérébrales.

5.5 Diagnostic biologique

P. jirovecii est recherché au niveau des poumons par lavage bronchio-alvéolaire de préférence ; sinon on peut utiliser les crachats induits ou les oropharyngés. Les prélèvements sont alors colorés avant de faire un examen microscopique direct. La technique argentique rapide de MUSTO¹⁶ qui colore bien la paroi des kystes regroupés en amas, le bleu de toluidine présente les mêmes avantages. La coloration au MGG¹⁷ permet de mettre en évidence

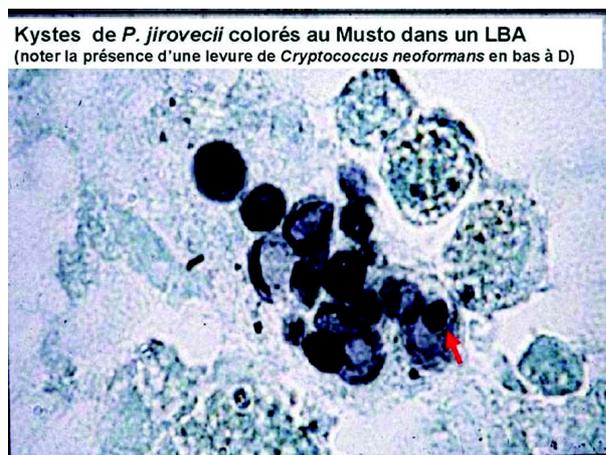


FIGURE 5.6 – Kystes de *P. jirovecii* colorés au Musto d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

les formes trophiques, les corps intrakystiques et les amas spumeux¹⁸. Il est également

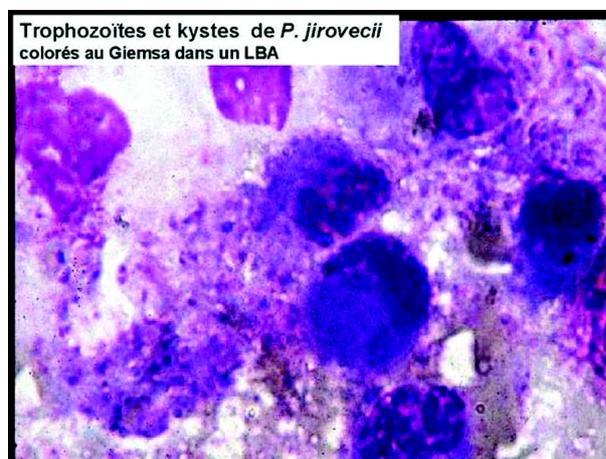


FIGURE 5.7 – Trophozoïtes et kystes de *P. jirovecii* colorés au Giemsa d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

possible d'utiliser des anticorps monoclonaux¹⁹, marqués à la fluorescéine, pour repérer facilement le champignon. Il est possible de détecter de faibles quantités de champignons en faisant une PCR²⁰, car la culture de *P. jirovecii* ne peut être effectuée. [1]

16. voir FIGURE 5.6, page 61.

17. voir FIGURE 5.7, page 61.

18. contenant les formes trophiques, les prékystes et les kystes.

19. voir FIGURE 5.8, page 62.

20. polymérase chain reaction.

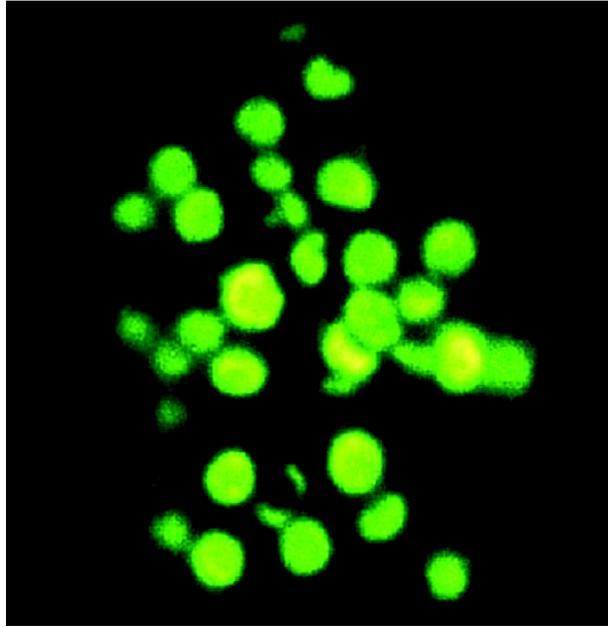


FIGURE 5.8 – Kystes de *P. jirovecii* fluorescents par monoclonaux spécifiques d'après *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. [1]

5.6 Traitements

Le traitement de première intention est le Cotrimoxazole²¹ ; en cas d'intolérance ou de contre-indication, on peut utiliser l'iséthionate de pentamidine. [1]

21. Triméthoprime / Sulfaméthoxazole : Bactrim®.

Chapitre 6

Autres mycoses systémiques

6.1 Coccidioïdomycoses

Les coccidioïdomycoses sont des infections fongiques dues à *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadaei* qui sont fréquentes dans le sud-ouest des États Unis¹. Ce sont des champignons dimorphiques sphérulés, très virulents, dont les arthrospores véhiculées par le vent peuvent être inhalées. Le risque d'infection est augmenté en cas de déficit de l'immunité cellulaire et chez les patients âgés. La primo-infection est symptomatique dans 40 % des cas : toux fébrile dans un contexte de syndrome grippal. La radiographie peut être normale, mais elle peut aussi mettre en évidence un infiltrat pulmonaire associé à des adénopathies hilaires voire une pneumopathie diffuse. L'atteinte peut être méningée, responsable d'une méningite basilaire fréquemment à éosinophiles. La ponction lombaire doit être systématique dans le bilan d'extension. Des arthrites ou des spondylites peuvent survenir. Le traitement repose, pour les formes pulmonaires non sévères ou osseuses, sur le Posaconazole² ; pour les formes pulmonaires, sur les polyènes³ et pour les formes neurologiques sans limite de durée des traitements, sur le Fluconazole⁴. [8]

6.2 Paracoccidioïdomycoses

L'agent responsable des paracoccidioïdomycoses est *Paracoccidioides brasiliensis*, présent au centre et au sud de l'Amérique latine, en particulier le Brésil. La porte d'entrée peut être pulmonaire ou cutanée. La forme chronique associe une atteinte pulmonaire à une atteinte cutanéomuqueuse. Le traitement repose sur l'Itraconazole⁵ pendant au moins 6 mois. [8]

1. Californie, Arizona.
2. voir 10.1.4, page 88.
3. voir 7, page 68.
4. voir 10.1.1, page 87
5. voir 10.1.2, page 87.

6.3 Blastomycoses

Les Blastomycoses sont des infections fongiques dues à *Blastomyces dermatitidis*. Ce champignon est présent dans le Sud-Est des États-Unis et au Canada dans la région des grands lacs. L'atteinte est initialement pulmonaire, mais peut disséminer au système nerveux central, à l'os et à l'appareil urinaire. Le traitement repose sur l'Itraconazole⁶ ou les polyènes⁷. [8]

6.4 Mucormycoses ou Zygomycoses

Les mucormycoses⁸ en Europe, sont dues à des champignons filamenteux de diamètre plus large que les *Aspergillus*. Ils provoquent des infections angio-invasives chez les patients diabétiques et les patients neutropéniques, les transplantés d'organes et les patients dialysés. La forme la plus fréquente est la rhinosinusienne se présentant dans un premier temps comme une sinusite simple chez un patient à risque et évoluant vers des lésions palatines nécrotiques et / ou orbitaires avec une extension possible vers la base du crâne. L'atteinte pulmonaire, plus fréquente chez les patients neutropéniques, est comparable à l'aspergillose pulmonaire invasive. Des atteintes cutanées surviennent parfois chez les sujets immunocompétents après traumatisme cutané⁹. Des prélèvements anatomopathologiques et mycologiques permettent un diagnostic rapide.

Le traitement est toujours mixte : chirurgical large et médical. Il doit être mis en place de toute urgence pour éviter une extension avec nécrose. On utilise alors l'Amphotéricine B¹⁰ sous forme lipidique à fortes doses¹¹ en première intention¹². Le Posaconazole¹³ peut être utilisé en relais avec une concentration sérique satisfaisante. [8]

6. voir 10.1.2, page 87.

7. voir 7, page 68.

8. voir TABLE 1, page 30.

9. fracture ouverte.

10. voir 7, page 68.

11. au minimum 5 mg/kg d'Ambisome®.

12. voir TABLE 6.1, page 65.

13. voir 10.1.4, page 88.

TABLE 6.1 – Schéma de traitement des principales mycoses viscérales d'après E. PILLY. [8]

Candidose
-Caspofungine (9.1.1, page 81) ou micafungine (9.1.2, page 82) flucytosine (8, page 78)
-Ou Fluconazole (10.1.1, page 87) (sauf traitement récent par un azolé ou <i>C. krusei</i> ou <i>C. glabrata</i>)
-Ou dérivés lipidiques de l'Amphotéricine B (7, page 68)
-Le relais oral peut être pris par le Voriconazole (10.1.3, page 88) en cas de <i>C. glabrata</i> ou <i>C. krusei</i>
Cryptococcose méningée
Amphotéricine B intraveineuse (7, page 68) ± Flucytosine (8, page 78) puis relais par Fluconazole ($\geq 400\text{mg/j}$) (10.1.1, page 87)
Cryptococcose non méningée
Amphotéricine B intraveineuse (7, page 68) ou Fluconazole (10.1.1, page 87) ± Flucytosine (8, page 78) (Amphotéricine B en cas de forme grave)
Aspergillose invasive
-Voriconazole intraveineux puis relais oral dès que possible (10.1.3, page 88)
-Dérivés lipidiques de l'Amphotéricine B liposomale intraveineuse (7, page 68)
-Caspofungine (9.1.1, page 81) et Posaconazole (10.1.4, page 88) en 2 ^e intention
Mucormycose
Dérivés lipidiques de l'Amphotéricine B intraveineuse (7, page 68) + chirurgie large

Deuxième partie

Les antifongiques systémiques

Le contrôle des infections fongiques est limité par les problèmes de sécurité et de résistances que présentent les antifongiques. Les antifongiques systémiques comptent un nombre réduit de représentant tels que l'Amphotéricine B, le Fluconazole et l'Itraconazole. Des représentants plus récent issuent d'anciennes ou de nouvelles familles ont été introduit récemment tel que le Voriconazole, le Posaconazole, la Caspofungine, la Micafungine et l'Anidulafungine. [5]

L'Amphotéricine B reste la molécule de référence pour les infections fongiques systémiques sévères malgré son importante toxicité rénale. [5]

Les principales cibles moléculaires des antifongiques comprennent :

- la 14-alpha-déméthylase pour les dérivés azolés ;
- l'ergostérol pour les polyènes ;
- le beta-1,3-glucan pour les échinocantines. [5]

Chapitre 7

Amphotéricine B

Les Amphotéricines A et B sont des antibiotiques antifongiques produits par les *Streptomyces nodosus*. Elles ont été extraites en 1956 à partir des eaux d'une rivière du Venezuela. Seule l'Amphotéricine B est utilisée en thérapeutique sous les noms commerciaux de Fungizone[®], d'Abelcet[®] et d'Ambisome[®]. Ces spécialités se différencient par leurs méthodes de préparation galénique. Il existe un autre antifongique de structure très proche : la Nystatine utilisée comme antifongique local.

L'Amphotéricine B est le médicament de choix pour la plupart des infections fongiques systémiques mettant en jeu le pronostic vital ; ceci en raison de son pouvoir fongicide et de son large spectre d'action. Malheureusement, l'Amphotéricine provoque de nombreux effets indésirables dont la néphrotoxicité est le plus important. [9, 11, 18, 24]

7.1 Structure chimique

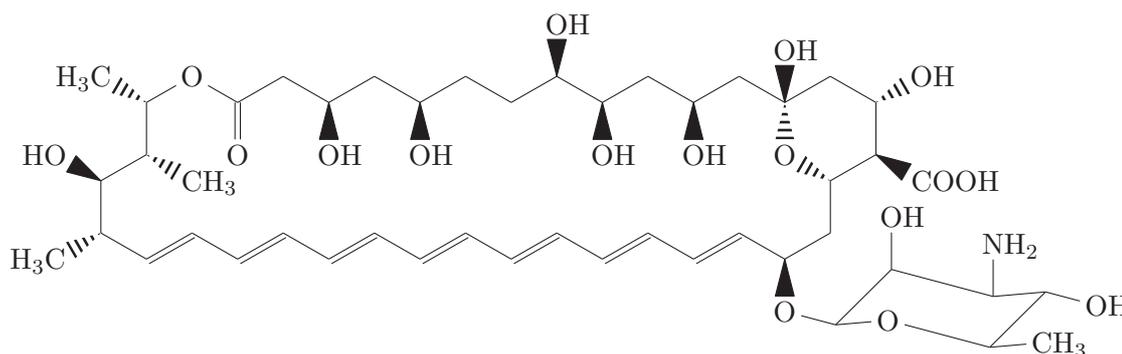


FIGURE 7.1 – Formule chimique de l'Amphotéricine B d'après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

L'Amphotéricine B est un antibiotique macrolide¹ polyénique² amphotère³. L'Amphotéricine B est pratiquement insoluble dans l'eau. De ce fait, pour les injections intraveineuses, elle est préparée sous forme :

1. contenant un grand cycle lactone d'au moins 12 atomes.
2. contenant de nombreuses doubles liaisons.
3. voir FIGURE 7.1, page 68.

- de suspension colloïdale d'Amphotéricine B et de désoxycholate de sodium dans Fungizone® ;
- de suspension lipidique d'Amphotéricine B dans Abelcet® ;
- liposomale dans Ambisome®. [11, 18, 24]

7.2 Pharmacodynamie

7.2.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'Amphotéricine B est commun à tous les antifongiques de la classe des polyènes, dont l'amphotéricine B est le chef de file. Elle a une activité fongicide sélective basée sur la différence de composition lipidique des membranes cellulaires des champignons et des mammifères. En effet, le principal stérol des animaux et même des bactéries est le cholestérol alors que celui des champignons est l'ergostérol.

L'Amphotéricine B se lie, aux molécules d'ergostérol par son extrémité riche en doubles liaisons, par des interactions de nature hydrophobe. D'autre part, elle se lie aux molécules d'eau par son extrémité hydroxylée. Cette caractéristique amphotère facilite la formation de pores par huit molécules d'amphotéricine B, ce qui modifie la perméabilité cellulaire.

Ces pores néoformés entraînent :

- la fuite d'ions provoquant la dépolarisation de la cellule ;
- la fuite de macromolécules intracellulaires ;
- l'entrée de protons ;
- l'entrée de cations monovalents.

Des liaisons hydrogènes, entre les groupements hydroxyles, carboxyles et amino, stabilisent les pores en conformation ouverte. Ces pores entraînent donc la mort cellulaire.

L'Amphotéricine B agirait également par atteinte oxydative et éventuellement en stimulant l'immunité de l'hôte. [5, 11, 18, 12]

7.2.2 Spectre antifongique

L'Amphotéricine B est l'antifongique possédant le plus large spectre d'action. Elle est active contre les germes suivants :

- *Candida albicans* ;
- *Candida rhodotorula* ;
- *Aspergillus fumigatus* ;
- *Cryptococcus neoformans* ;
- *Mucor mucedo* ;
- *Mucor absidia* ;
- *Mucor rhisopus* ;
- *Histoplasma capsulatum* ;
- *Blastomyces dermatitidis* ;

- *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose disséminée ;
- *Coccidioides immitis*.

L'Amphotéricine B possède une activité relative sur les germes suivants :

- *Candida non albicans*, en particulier *Candida parapsilosis* ;
- *Aspergillus fumigatus* dans l'aspergilome ;
- *Conidiobolus* ;
- *Basidiobolus* ;
- *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose lymphocutanée ;
- *Coccidioides immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses.

Certains germes possèdent une résistance primaire à l'Amphotéricine B tels que :

- *Candida lusitanae* ;
- *Pseudallescheria boydii*. [11, 24]

7.2.3 Mécanisme de toxicité

Des liaisons avec le cholestérol des membranes cellulaires humaines sont possibles malgré une plus grande affinité de l'Amphotéricine B pour l'ergostérol. Ceci permet d'expliquer en partie la toxicité de proximité du médicament.

La principale toxicité de l'Amphotéricine B est la néphrotoxicité. Celle-ci met en oeuvre une vasoconstriction des artérioles afférentes rénales et une action directe sur les membranes des cellules épithéliales. Ceci étant responsable de la diminution de la filtration glomérulaire et du dysfonctionnement tubulaire. La vasoconstriction diminue de 55 % la perfusion rénale, ce qui peut entraîner des lésions ischémiques. Ces deux mécanismes expliquent la néphrotoxicité qui s'exprime par une clairance à l'inuline diminuée de 15 %, 4 à 6 mois après l'arrêt du traitement. [5, 9, 11, 12, 18]

7.2.4 Mécanisme de résistance

Les résistances à l'Amphotéricine B sont liées à l'ergostérol et peuvent survenir dans les cas suivants :

- si la fixation à l'ergostérol est inhibée ;
- si la concentration membranaire en ergostérol est diminuée ;
- si il y a modification du stérol, diminuant l'affinité de l'Amphotéricine B. [11, 18]

7.3 Pharmacocinétique

7.3.1 Amphotéricine B

L'Amphotéricine B est très faiblement résorbée par le tube digestif. De ce fait, l'Amphotéricine B administrée par voie orale⁴ est active uniquement sur les champignons

4. Fungizone® orale.

contenus dans la lumière du tractus digestif. [11]

7.3.2 Amphotéricine B désoxycholate

L'injection par voie intraveineuse de 0,6 mg/kg/24h aboutit à des concentrations sanguines de 0,3 à 1 µg/ml. L'Amphotéricine B est fixée à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. Malgré une métabolisation très importante, une fraction de 2 à 5 % est éliminée sous forme active dans les urines. Après arrêt du traitement, l'Amphotéricine B est détectable dans les urines pendant 3 à 4 semaines en raison de sa lente élimination. La bile peut être une importante voie d'élimination. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 15 jours. L'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et la dialyse, modifiant peu la concentration plasmatique d'Amphotéricine B, n'exigent pas d'adaptations posologiques. L'Amphotéricine B diffuse largement dans les tissus en particulier dans le foie. En revanche, il n'y a que 2 à 3 % qui atteint le liquide cérébro-spinal, ceci expliquant la nécessité de la voie intrathécale en cas de méningite. [11, 24]

7.3.3 Amphotéricine B liposomale

Les concentrations sériques et l'aire sous la courbe sont plus importantes avec l'Amphotéricine B liposomale qu'avec la conventionnelle. L'aire sous la courbe moyenne à l'équilibre n'est pas dose dépendante, elle augmente plus rapidement que les doses. La clairance moyenne à l'équilibre n'est pas dose dépendante, elle augmente de manière plus rapide que les doses. La distribution hors du compartiment plasmatique est très importante, en particulier dans le système réticulo-endothélial. La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures après administrations répétées. La taille des liposomes explique qu'il n'y ait pas de filtration glomérulaire et d'élimination rénale. [24]

7.4 Intéractions

Les risques d'interactions sont liés aux effets néphrotoxiques, hypokaliémiques et hématotoxiques de l'Amphotéricine B. Il est déconseillé d'associer à l'Amphotéricine B des médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes : les torsades de pointes étant favorisées par l'hypokaliémie, la bradycardie et un espace QT long. Les digitaliques doivent être utilisés avec précaution car l'hypokaliémie favorise leur effet toxique. Des précautions sont à prendre avec les médicaments hypokaliémisants tels que les diurétiques hypokaliémisants, les laxatifs stimulants, les glucocorticoïdes. La Zidovudine peut augmenter la toxicité hématologique. Les aminosides, les produits de contraste iodés, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux, la Ciclosporine et le Tacrolimus peuvent augmenter la néphrotoxicité. [24]

7.5 Indications

7.5.1 Amphotéricine B

L'Amphotéricine B est fréquemment utilisée comme traitement initial des infections fongiques graves avant d'être relayée par un antifongique azolé dans les traitements chroniques et en prévention des rechutes. En effet, si les antifongiques azolés sont sujets d'un grand nombre d'interactions, ils possèdent aussi une meilleure tolérance, notamment rénale, que l'Amphotéricine B. L'induction de traitement par l'Amphotéricine B est particulièrement importante chez les sujets immunodéprimés et dans les pneumonies mycosiques ou les méningites à cryptococques avec altération des fonctions supérieures. L'Amphotéricine B était également utilisée, de manière empirique, chez les malades cancéreux neutropéniques qui restent fébriles sous antibiotiques à large spectre.

Concernant les infections fongiques générales, l'Amphotéricine B est administrée en perfusion intraveineuse lente à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/24h. Le traitement est alors poursuivi, le plus souvent, jusqu'à une dose cumulée définie selon la nature du patient, plutôt que pendant une durée; ceci en raison de sa néphrotoxicité.

L'Amphotéricine B par voie intrathécale dans le traitement des méningites fongiques est mal tolérée, mais reste malgré tout une alternative en cas de résistance aux autres traitements. [11]

7.5.2 Amphotéricine B désoxycholate

La Fungizone® est utilisée pour le traitement des mycoses systémiques à germes sensibles. [24]

7.5.3 Amphotéricine B liposomale

L'Ambisome®, en raison de sa préparation liposomale, possède des indications plus précises. À savoir, elle est utilisable chez l'adulte et l'enfant pour les indications suivantes :

- traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au Voriconazole⁵ ;
- traitement des infections fongiques massives à *Candida* et des cryptococcoses neuroméningées 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 µmol/l ou
 - l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min,
 - en cas d'altération préexistente et persistante de la fonction rénale définie par :
 - la créatininémie supérieure à 220 µmol/l ou
 - la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min ;

5. voir 10.1.3, page 88.

- traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles⁶ ;
- traitement des leishmanioses⁷ viscérales en cas de résistances prouvés ou probables aux antimoniés. [24]

7.6 Contre-indications

7.6.1 Absolues

- Hypersensibilité à l'Amphotéricine B ;
- Insuffisance rénale⁸. [24]

7.6.2 Relatives

- Certains médicaments donnant des torsades de pointes⁹. [24]

7.7 Effets indésirables

De manière générale, les effets indésirables de l'Amphotéricine B sont les suivants :

- Généraux :
 - fièvre,
 - malaise,
 - perte de poids,
 - flush ;
- gastro-intestinaux :
 - anorexie,
 - nausées,
 - vomissements,
 - diarrhée,
 - dyspepsie,
 - douleurs gastriques ;
- hématologiques :
 - anémie normochrome normocytaire,
 - agranulocytose,
 - défaut de coagulation,
 - thrombocytopénie,

6. le bénéfice maximal 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.

7. parasites protozoaires.

8. n'est pas une contre-indication à la forme liposomale.

9. n'est pas une contre-indication à la forme liposomale.

- leucopénie,
- éosinophilie,
- agranulocytose ;
- locaux :
 - douleur au point d'injection avec ou sans phlébite ou thrombophlébite ;
- locomoteurs :
 - douleurs généralisées, incluant des douleurs musculaires et articulaires ;
- neurologiques :
 - céphalées,
 - convulsions,
 - perte d'audition,
 - bourdonnement d'oreilles,
 - vertiges transitoires,
 - trouble de la vision ou diplopie,
 - neuropathies périphériques,
 - autres symptômes neurologiques,
 - certains cas de leucoencéphalopathies chez des sujets ayant subi une irradiation corporelle totale ;
- rénaux :
 - azotémie,
 - augmentation de la créatinine sérique,
 - hypokaliémie,
 - hypomagnésémie,
 - hyposthénurie,
 - acidose tubulaire distale,
 - néphrocalcinose histologique,
 - insuffisance rénale permanente si administration de doses totales supérieures à 5 g ;
- allergies :
 - réactions anaphylactiques ;
- cardiovasculaires :
 - arrêt cardiaque,
 - arythmies : fibrillation ventriculaire,
 - insuffisance cardiaque,
 - hypertension,
 - hypotension,
 - choc ;
- dermatologiques :
 - rash, en particulier maculopapuleux,
 - prurit ;

- pulmonaires :
 - dyspnée,
 - bronchospasme,
 - oedème pulmonaire non cardiogénique.

Au sein de ces effets indésirables, il peut être intéressant de développer ceux liés à la perfusion et surtout la néphrotoxicité de l'Amphotéricine B. [1]

7.7.1 Toxicité liée à la perfusion

Elle concerne la fièvre, les frissons, les spasmes musculaires, les vomissements, les céphalées et l'hypotension artérielle. Ces effets indésirables peuvent être diminués en diminuant la vitesse de perfusion ou en diminuant la dose quotidienne. Il peut être intéressant de faire une prémédication par antipyrétiques, antihistaminiques ou corticoïdes. L'importance de cette réaction peut être évaluée par l'administration d'une dose test de 1 mg par voie intraveineuse avant de débiter le traitement. Ceci permettant d'évaluer l'importance des effets indésirables chez un patient donné et donc de déterminer la dose initiale ainsi que la stratégie de prémédication. [11]

7.7.2 Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est l'effet indésirable le plus fréquent et le plus important de l'Amphotéricine B. Elle survient chez presque tous les patients traités par des doses importantes. L'insuffisance rénale induite est variable et dose dépendante, mais reste stable pendant le traitement. Elle peut être suffisamment importante pour nécessiter une dialyse¹⁰. Cette insuffisance rénale est en partie réversible car provenant de la diminution de perfusion rénale¹¹. Mais une part est irréversible car résultant de l'atteinte des tubules rénaux. La forme irréversible se manifeste généralement lors d'un traitement de longue durée, pour des doses cumulatives supérieures à 4 g. La toxicité rénale se manifeste par une acidose tubulaire rénale et une perte de potassium, de magnésium et probablement de bicarbonates et d'acides aminés. On observe également une polyurie due à un diabète insipide. On peut remarquer également une augmentation de la créatinine sérique. En effet celle-ci double chez 53 % des patients et 29 % ont une créatinine sérique supérieure à 250 mmol/l, ce qui représente une diminution de 70 % de la fonction rénale. Il faut noter que l'association à d'autres molécules néphrotoxiques augmente la toxicité rénale et la mortalité. Une charge sodique semblerait diminuée la néphrotoxicité ; il est donc habituel d'associer une perfusion saline à la dose quotidienne d'Amphotéricine B. Un autre moyen de diminuer la toxicité est d'utiliser des liposomes, comme c'est le cas dans Ambisome®. [9, 11, 12, 17]

10. nécessaire chez 15 % des patients.

11. insuffisance rénale fonctionnelle.

7.7.3 Autres toxicités

L'Amphotéricine B provoque également des anémies chez 75 % des patients ; parfois associées à une thrombocytopenie. Cette anémie est due à une inhibition de l'érythropoïèse et à l'hémolyse provenant de l'interaction entre les érythrocytes et l'Amphotéricine B. L'hématocrite se situe généralement entre 25 et 30 %.

Certains de cas d'hyperbilirubinémie ont été rapportés, associés à des anomalies au niveau des tests hépatiques.

L'administration d'Amphotéricine B liposomale¹² entraîne des hyperphosphatémies. Ces phosphates provenant des phospholipides composant les liposomes. Pour 50 mg d'Amphotéricine B administrée, il y a apport de 37 mg de phosphate inorganique. De plus, l'Amphotéricine B liposomale, étant fortement liée aux protéines plasmatiques et ayant une lente pénétration tissulaire, apporte une grande quantité de phosphates disponibles. [12]

7.8 Comparaison entre l'Amphotéricine B colloïdale et les formulations lipidiques

Le traitement par Amphotéricine B est souvent limité par sa toxicité. Le développement de formulations lipidiques a permis de diminuer la toxicité. En effet, le médicament encapsulé dans les lipides se lie moins facilement à la membrane cellulaire des mammifères, permettant d'utiliser des doses efficaces de médicaments inférieures ainsi que de diminuer la toxicité.

L'Ambisome® et l'Abelcet® sont des préparations, dans lesquelles l'Amphotéricine B est encapsulée dans des excipients lipidiques contrairement au Fungizone® qui est une suspension colloïdale à base de désoxycholate. L'Ambisome® possède la particularité d'être un véritable système liposomale.

L'Amphotéricine B se lie aux lipides des vésicules avec une affinité intermédiaire, se situant entre l'affinité qu'elle a pour le cholestérol et celle qu'elle a pour l'ergostérol. Les liposomes se comportent alors comme des réservoirs d'Amphotéricine B, réduisant la liaison de celle-ci au cholestérol membranaire. Il en résulte une diminution de toxicité sans perte d'efficacité, ce qui permet l'utilisation de doses plus importantes. Il a été démontré que l'Amphotéricine B liposomale à la dose de 3 mg/kg/24h avait la même efficacité que l'amphotéricine B conventionnelle à la dose 0,6 mg/kg/24h mais avec des effets indésirables significativement moins importants. D'autre part, certaines espèces de champignons possèdent des lipases permettant la libération directe d'Amphotéricine B au site de l'infection.

La principale limite de ces préparations liposomales se situe au niveau de leur coût, les réservant aux patients intolérants ou ne réagissant pas à l'Amphotéricine B colloïdale. De plus, il existe des alternatives moins coûteuses telles que les azolés et les échinocantines qui

12. Ambisome®.

expliquent que les formulations lipidiques d'Amphotéricine B soient utilisées en seconde ligne. [4, 9, 11, 12]

Chapitre 8

Flucytosine ou 5-fluorocytosine

La Flucytosine ou 5-fluorocytosine¹ a été découverte en 1957, lors de recherches sur des médicaments anticancéreux. La Flucytosine, ne possédant pas de propriétés anticancéreuses, s'est révélée être un puissant médicament antifongique. La Flucytosine est commercialisée sous la dénomination : Ancotil®. [11]

8.1 Structure chimique

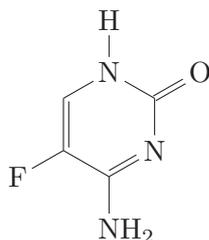


FIGURE 8.1 – Formule chimique de la Flucytosine d'après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

La flucytosine est un analogue de la pyrimidine hydrosoluble structurellement proche de la Fluorouracile². [11, 24]

8.2 Pharmacodynamie

8.2.1 Mécanisme d'action

La Flucytosine est transportée dans le cytoplasme des champignons via une enzyme : la cytosine-perméase. Dans la cellule fongique, la Flucytosine subit une cascade métabolique la transformant, dans un premier temps en 5-FU, puis en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate³ et Fluorouridine triphosphate⁴ ; inhibant respectivement la synthèse d'ADN

1. souvent abrégée par 5-FC.

2. souvent abrégée par 5-FU, qui est un médicament anticancéreux.

3. abrégée par F-dUMP.

4. abrégée par FUTP.

et d'ARN. Les cellules humaines ne sont pas capable de métaboliser le promédicament en molécule active.

Il existe une activité synergique avec l'Amphotéricine B⁵. Cette activité synergique est certainement due à l'augmentation de la pénétration de la Flucytosine au travers des membranes cellulaires lésées par l'Amphotéricine B. Une synergie, avec les antifongiques azolés, a également été observé *in vitro*.

Des résistances se développent lors des monothérapies par Flucytosine certainement dues à une altération du métabolisme de la Flucytosine. [11]

8.2.2 Spectre antifongique

La Flucytosine est utilisée, en alternative ou en relais de la voie parentérale, sur les germes sensibles :

- *Candida* ;
- *Cryptococcus* ;
- responsables de la chromomycose ;
- certaines formes d'*Aspergillus*. [11, 24]

8.3 Pharmacocinétique

La Flucytosine a une résorption supérieure à 90 %. Le pic de concentration est obtenu en 1 à 2 heures après l'administration orale. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques⁶ et pénètre facilement dans tous les compartiments liquides de l'organisme , en particulier dans le liquide céphalo-rachidien. La Flucytosine est éliminée par filtration glomérulaire à 90 % sous forme active, sa demi-vie est de 3 à 6 heures et elle est dialysable. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, la concentration urinaire est toujours supérieure à la concentration plasmatique. En cas d'insuffisance rénale, les taux augmentent rapidement, ce qui peut entraîner une toxicité⁷ ; il est donc nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. [11]

8.4 Intéractions

La Flucytosine, associée à la Zidovudine, augmente la toxicité hématologique. De plus, elle peut influencer le dosage enzymatique de la créatinine en provoquant une élévation artificielle des valeurs observées. [24]

5. démontrée *in vitro* et *in vivo*.

6. liaison inférieure à 5 %.

7. fréquent chez les patients au stade SIDA et les insuffisants rénaux.

8.5 Contre-indications

L'utilisation de la Flucytosine est déconseillée pendant la grossesse et contre-indiquée en cas d'hypersensibilité. [24]

8.6 Effets indésirables

Les effets indésirables de la Flucytosine proviennent de sa biotransformation, par la flore intestinale, en un composé toxique antinéoplasique. Ce composé entraîne une toxicité médullaire avec anémie, leucopénie et thrombopénie ; parfois des anomalies des enzymes hépatiques⁸. Une forme d'entéocolite toxique peut survenir. On remarque de manière exceptionnelle des troubles cardiaques d'allure ischémique et des manifestations allergiques⁹. La marge thérapeutique est étroite en raison d'un risque de toxicité à forte doses et de développement de résistance à doses infa-thérapeutiques. La surveillance des concentrations plasmatiques peut-être utile afin de diminuer l'incidence des réactions toxiques, potentialisées par les néphrotoxiques comme l'Amphotéricine B. [11, 24]

8. ASAT et ALAT.

9. rash cutanés et syndrome de Lyell.

9.1.2 Micafungine

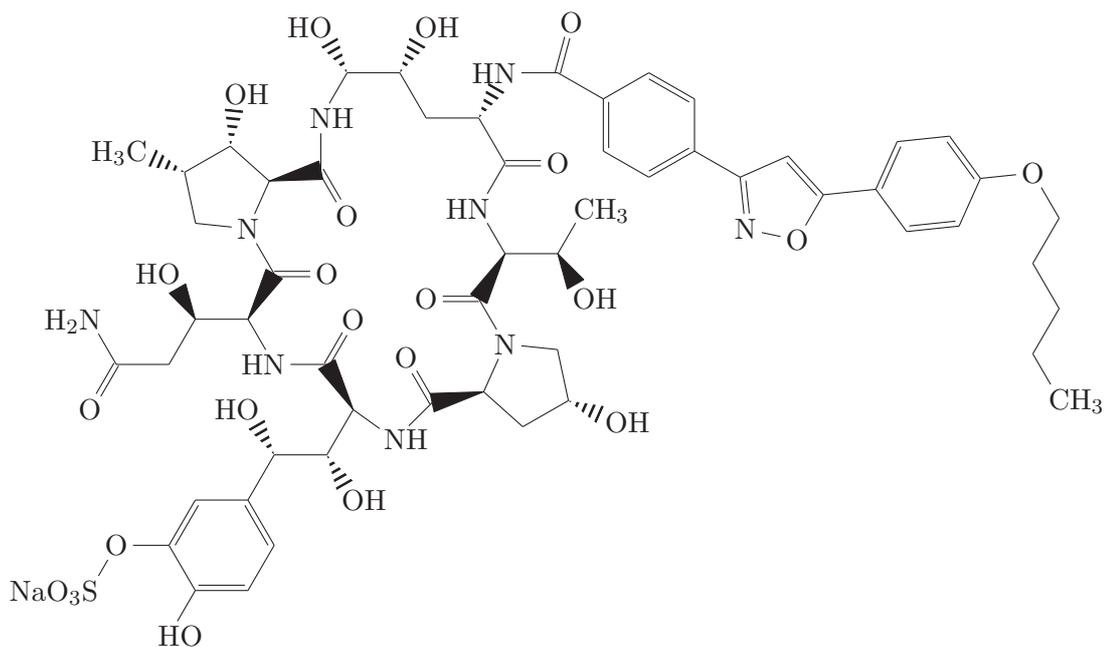


FIGURE 9.2 – Formule chimique de la Micafungine. [5]

9.1.3 Anidulafungine

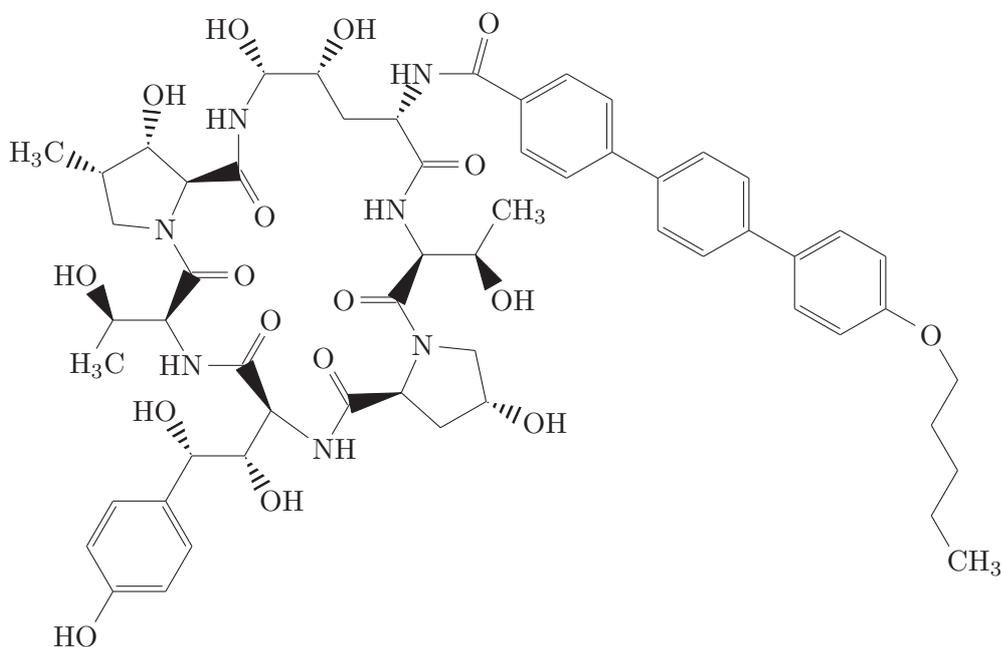


FIGURE 9.3 – Formule chimique de l'Anidulafungine. [5]

9.2 Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action relève de l'inhibition de la synthèse du 1,3- β -D-glucan de la paroi de la cellule fongique ; par l'inhibition non-compétitive de l'enzyme : 1,3- β -D-glucan

synthase.

Le 1,3- β -D-glucan est un composant essentiel de la paroi de nombreuses espèces fongiques. Les chaînes de 1,3- β -D-glucan donnent une structure tridimensionnelle qui donne à la cellule fongique sa forme et ses propriétés mécaniques.

Le blocage de la synthèse de 1,3- β -D-glucan entraîne une action fongistatique et fongicide. Le blocage de la production de la paroi réduit la croissance fongique : effet fongistatique. Il y a également modification de l'intégrité de la paroi ce qui modifie les propriétés mécaniques et rend la cellule incapable de résister à la pression osmotique ; ce qui entraîne la lyse de la cellule : effet fongicide.

Selon les espèces fongiques, l'effet sera principalement fongicide ou fongistatique. Pour la Caspofungine, il a été démontré que le principal effet était fongicide sur *Candida spp* alors qu'il était fongistatique sur *Aspergillus spp*. Une culture d'*Aspergillus fumigatus* traité par la Caspofungine montre une croissance ralentie ainsi qu'une morphologie anormale en microscopie électronique. [7, 11, 13, 22, 23]

9.3 Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la Caspofungine est très basse, ce qui exige une administration parentérale. La liaison aux protéines plasmatiques, en particulierité l'albumine, est très importante : de 96 % à 99 %. La distribution tissulaire est importante.

La Caspofungine n'est pas inhibiteur des enzymes du cytochrome P450, n'est pas un substrat pour la P-glycoprotéine et ne représente qu'un substrat médiocre pour les enzymes du cytochrome P450. Bien que la Micafungine soit substrat du cytochrome P450 3A, il ne s'agit pas d'une voie majeur de métabolisation. L'Anidulafungine n'est ni substrat, ni inducteur, ni inhibiteur du cytochrome P450 ; de ce fait, il est peu probable qu'elle est des effets cliniquement significatifs sur la métabolisation des autres médicaments par le cytochrome P450.

La demi-vie d'élimination des Échinocandines est longue, allant d'environ 10 heures pour la Caspofungine et la Micafungine à 50 heures pour l'Anidulafungine. Les métabolites sont excrétés par voie rénale et biliaire. [7, 11, 13, 23, 24]

9.4 Intéractions

Aucune interaction majeur n'a été démontrée avec les Échinocandines. Mais il existe tout de même des modifications d'aire sous la courbe avec certaines molécules telles que :

- le Tacrolimus ;
- l'Itraconazole ;
- le Voriconazole ;
- l'Amphotéricine B ;
- le Nelfinavir ;

- la Rifampicine ;
- l’Efavirenz ;
- la Névirapine ;
- la Phénytoïne ;
- la dexaméthasone ;
- la Carbamazépine
- la Nifédipine. [7, 24]

9.5 Indications

9.5.1 Caspofungine

- Traitement de la candidose invasive ;
- traitement de l’aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants à l’Amphotéricine B et / ou à Itraconazole ;
- traitement empirique des infections fongiques présumées à *Candida* ou *Aspergillus*. [13, 22, 24]

9.5.2 Micafungine

- Traitement des candidoses invasives ;
- traitement de la candidose oesophagienne ;
- prévention des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. [7, 23, 24]

9.5.3 Anidulafungine

- Traitement des Candidoses invasives chez les patients non neutropéniques. [24]

9.6 Contre-indications

Les Échinocandines sont contre-indiquées en cas d’hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients. L’hypersensibilité à une Échinocandine les rend toutes contre-indiquées. [24]

9.7 Effets indésirables

Malgré la diversité des effets indésirables qu’il est possible de rencontrer, les Échinocandines sont généralement bien tolérées. On peut observer pour la Caspofungine les effets indésirables suivants :

- la fièvre : 12 à 39 % ;
- les thromboses veineuses au niveau du site infectieux : 12 à 18 % ;

- les maux de tête : plus de 15 %;
- les nausées : plus de 9 %;
- de rares cas de rash et de prurit. [13, 24]

Chapitre 10

Antifongiques triazolés

Les premiers représentant de la famille des antifongiques azolés sont apparus à la fin des années 1960. Plus tard sont arrivés les triazolés, à savoir le Fluconazole et l'Itraconazole puis les nouveaux triazolés : le Voriconazole, le Ravuconazole, le Posaconazole et l'Albendazole. Le mode d'action des antifongiques azolés est basé sur l'inhibition de la synthèse d'ergostérol. [5]

10.1 Structure chimique

Les antifongique azolés sont des composés synthétiques que l'on peut classer en deux groupes :

- les imidazolés ;
- les triazolés.

Ils sont différenciés selon le nombre d'azote intra-cyclique¹. Les composés imidazolés, utilisés en locale, comptent :

- le Kétoconazole : Ketoderm[®] ;
- le Miconazole : Daktarin[®] ;
- le Clotrimazole : Mycohydralin[®] ;
- le Bifonazole : Amycor[®] ;
- l'Éconazole : Pevaryl[®] ;
- le Fenticonazole : Lomexin[®] ;
- l'Isoconazole : Fazol[®] ;
- l'Omoconazole : Fongamil[®] ;
- l'Oxiconazole : Fonx[®] ;
- le Sertaconazole : Monazol[®] ;
- le tioconazole : Trosyd[®].

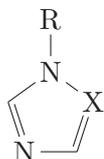
Les composés triazolés, utilisés en systémique, sont représentés par :

- l'Itraconazole : Sporanox[®] ;
- le Fluconazole : Triflucan[®] ;

1. voir FIGURE 10.1, page 87.

- le Voriconazole : Vfend® ;
- le Posaconazole : Noxafil®.

Les composés utilisés par voie systémique possèdent des propriétés différentes, bien qu'appartenant tous à la même classe thérapeutique. [6, 11, 24]



X=C, imidazolé
X=N, triazolé

FIGURE 10.1 – Formule chimique d'un noyau triazolé d'après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

10.1.1 Fluconazole

Le Fluconazole est commercialisé sous différentes formes galéniques :

- forme orale :
 - poudre pour suspension buvable,
 - gélule ;
- solution pour perfusion.

Uniquement les formes orales sont disponibles en ville.

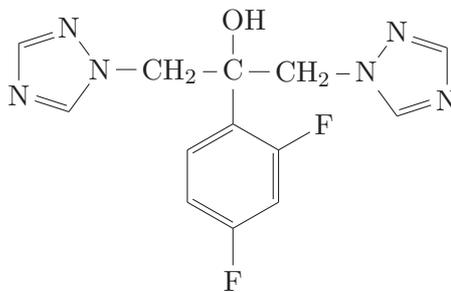


FIGURE 10.2 – Formule chimique du Fluconazole d'après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

10.1.2 Itraconazole

L'Itraconazole, disponible en ville, est commercialisé uniquement sous forme orale :

- suspension buvable,
- gélule ;

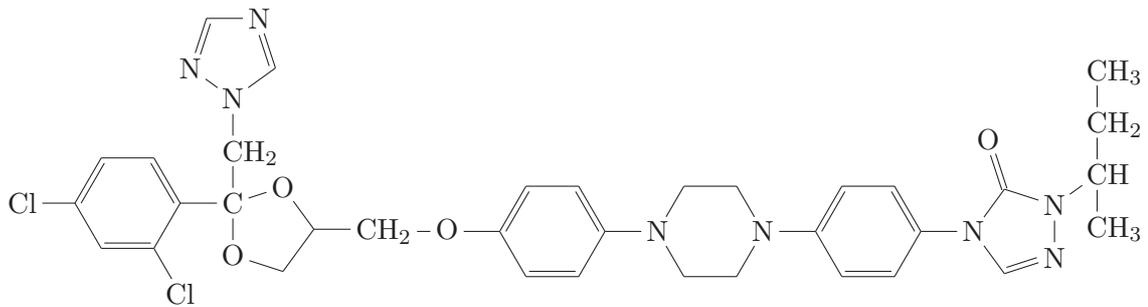


FIGURE 10.3 – Formule chimique de l’Itraconazole d’après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

10.1.3 Voriconazole

Le Voriconazole, non disponible en ville, est commercialisé sous différentes formes galéniques :

- forme orale :
 - suspension buvable,
 - comprimé ;
- poudre pour solution de perfusion.

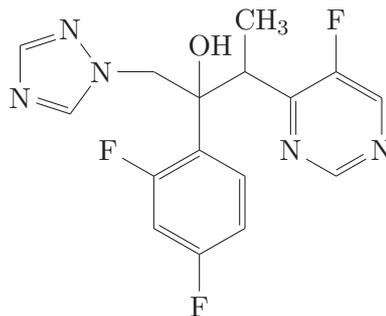


FIGURE 10.4 – Formule chimique du Voriconazole d’après *Pharmacologie fondamentale et clinique*. [11]

10.1.4 Posaconazole

Le Posaconazole, non disponible en ville, est commercialisé uniquement sous forme de suspension buvable.

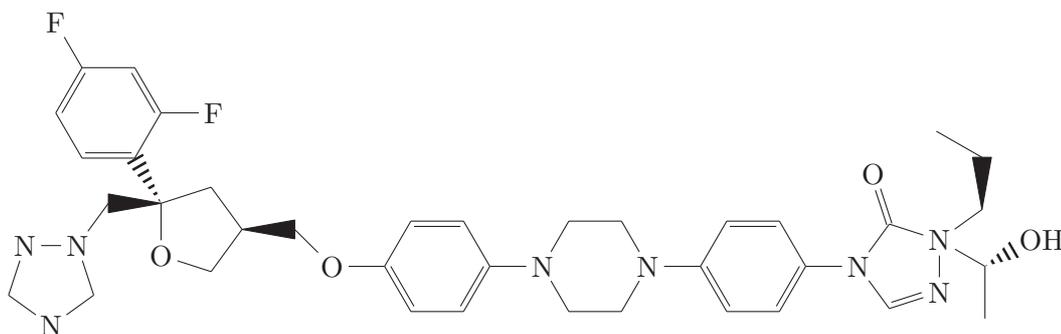


FIGURE 10.5 – Formule chimique du Posaconazole. [16]

10.2 Pharmacodynamie

Le mode d'action des dérivés azolés est basé sur l'inhibition de la synthèse d'ergostérol à différentes étapes. L'ergostérol est le principal composant de la membrane cellulaire fongique. Ses fonctions principales sont de réguler la fluidité, l'asymétrie et l'intégrité de la membrane. [5]

10.2.1 Intéraction entre les cytochromes P450 fongiques et des mammifères

Le cytochrome P450 fongique produisant l'ergostérol est le même que celui produisant le cholestérol dans les cellules hépatiques des mammifères. Ainsi le blocage du cytochrome P450 fongique par les azolés entraîne le blocage de celui du patient ; ce qui est à l'origine des principaux effets secondaires². Il faut noter que les dérivés triazolés sont plus spécifique du cytochrome fongique que les dérivés imidazolés. De ce fait, uniquement les triazolés sont utilisés comme traitement systémique³. [5, 11]

10.2.2 Inhibition du cytochrome P450 lanostérol 14-alpha-déméthylase

Le cytochrome P450 lanostérol 14-alpha-déméthylase, codé par le gène ERG11 pour Erg11p, est la cible du Fluconazole, du Voriconazole, de l'Itraconazole et du Posaconazole. Des mutations de ce gène peuvent entraîner une résistance au Fluconazole. [5]

L'étape du lanostérol n'est pas bloqué quand l'enzyme est inhibée par un dérivé azolé, donc la concentration en lanostérol peut être augmentée. Le groupement 14-méthyl du lanostérol est important pour produire les intermédiaires 14-méthylé. L'un de ces intermédiaires est toxique : le 14-méthylergosta-8,24(28)-diène-3,6-diol et est responsable d'une inhibition fongique. Ce modèle de toxicité ne semble pas être présent pour *Candida albicans*. [5]

10.2.3 Inhibition de la C14-stérol réductase

La C14-stérol réductase termine les réactions initiées par le cytochrome P450 lanostérol 14-alpha-déméthylase. Cette action antifongique entraîne une accumulation d'ignostérol⁴ chez *Saccharomyces cerevisiae*. Il s'agit d'un composé toxique perturbant la membrane et inhibant la consommation de glucose et de pyridine. [5]

2. par blocage de la 14-alpha-déméthylation.

3. le Miconazole, Daktarin[®], est un dérivé imidazolé utilisé par voie orale car non résorbé par le tube digestif ; son utilisation est donc locale.

4. ou ergosta-8,14-dièneol.

10.2.4 Inhibition de la C4-méthyl oxydase

Le blocage de la C4-méthyl oxydase, codée par le gène ERG25, enlevant les deux groupements C4-méthyl, entraîne l'accumulation de 4,4-diméthylzymostérol. Ce dernier est un stérol membranaire non-toléré. [5]

10.2.5 Inhibition de la C-24 stérol-méthyl transférase

La C-24 stérol-méthyl transférase, codée par le gène ERG6, catalyse une réaction absente dans la synthèse du cholestérol ; elle est donc une intéressante concernant la sélectivité antifongique. Son inhibition chez *S. cerevisiae* et chez *C. albicans* entraîne un ralentissement de la croissance cellulaire, de la reproduction, de l'absorption de tryptophane et une augmentation de la perméabilité cellulaire aux cations et à l'Amphotéricine B. On observe une synergie avec d'autres antifongiques par augmentation de la perméabilité cellulaire. Cette synergie ne semble pas exister avec les dérivés azolés. [5]

10.2.6 Delta 5,6-désaturase

La delta 5,6-désaturase, codée par le gène ERG3, catalyse la réaction transformant les intermédiaires 14-méthyl en 14-méthylergosta-8,24[28]-diène-3,6-diol, composés toxiques. L'inactivation du gène ERG3 confert une résistance aux azolés chez *C. albicans* et *S. cerevisiae* mais pas chez *C. glabrata* et chez d'autres espèces. [5]

10.2.7 Synergie

Les précédentes réactions, concernant la biosynthèse d'ergostérol, peuvent être exploitées par d'autres familles d'antifongiques. [5]

10.2.7.1 Les statines

La bêta-hydroxyméthylglutarate réductase, codée par le gène HMG1 chez *C. albicans* est la cible de certaines statines⁵ tel que la Simvastatine ou la Lovastatine, qui peuvent agir en synergie avec le Fluconazole. La réduction de la concentration minimale inhibitrice demande de fortes doses de Lovastatine. [5]

10.2.7.2 Allylamines

Les allylamines, tels que la Terbinafine et la Naftidine, sont également des inhibiteurs de la biosynthèse d'ergostérol ; au niveau de la squalène époxidase, codée par le gène ERG1. Le mode d'action résulte donc de l'inhibition d'étape différentes de la biosynthèse d'ergostérol que pour les dérivés azolés. L'inhibition de la squalène époxidase entraîne une accumulation de précurseurs et l'absence des autres intermédiaires. Ceci entraîne la mort

5. hypocholestérolémiant inhibiteur de l'HMG Co-A réductase.

cellulaire par déficience en ergostérol et accumulation de squalène. Une surexpression de ERG1 a été démontré chez *C. albicans*, *S. cerevisiae* et *A. fumigatus* lors de l'exposition à la Terbinafine. [5]

10.3 Pharmacocinétique

10.3.1 Fluconazole

Les formes orales et intraveineuse de Fluconazole sont équivalentes d'un point de vue pharmacocinétique. La biodisponibilité absolue par voie orale est de 90 %. Le pic de concentration plasmatique intervient chez un sujet à jeun 30 à 90 minutes après l'administration par voie orale. Le Fluconazole pénètre bien dans tous les corporels. Les concentrations salivaires et les sécrétions bronchiques sont voisines des concentrations plasmatiques. Concernant les patients ayant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont d'environ 80 % des taux sanguins. Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale : 0,6 à 0,7 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 12 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. L'élimination du Fluconazole est principalement par voie urinaire et environ 80 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Le Fluconazole est faiblement métabolisé, 11 % de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites dans les urines. Une insuffisance hépatocellulaire ne nécessite pas de modification de posologie. La clairance du Fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Une adaptation de posologie est donc nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/min. Le Fluconazole est hémodialysé avec une diminution de près de 50 % de la concentration sérique après 3 heures d'hémodialyse. [24]

10.3.2 Itraconazole

La biodisponibilité absolue de l'Itraconazole par voie orale est d'environ 55 % en présence de nourriture. La biodisponibilité est maximale si l'administration a lieu immédiatement après un repas, en revanche elle est fortement diminuée à jeun. Il existe une grande variabilité inter-individuelle dépendant du terrain. Le pic plasmatique est atteint 2 à 5 heures après l'administration par voie orale. L'Itraconazole est alors métabolisé en de nombreux métabolites. Cette métabolisation est effectuée au niveau hépatique majoritairement par le cytochrome P450 3A4. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, métabolite d'activité équivalente à celle de l'Itraconazole, dont le taux plasmatique est environ le double de celui de l'Itraconazole. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 17 heures après l'administration. La pharmacocinétique de l'Itraconazole n'est pas linéaire, montrant une accumulation de celui-ci. La clairance de l'Itraconazole diminue aux doses élevées, en raison de la saturation de son métabolisme hépatique. L'Itraconazole est éliminé sous forme de métabolites inactifs à environ 35 % dans les urines et à

environ 54 % dans les fèces. Moins de 0,03 % de la dose administrée est éliminée sous forme active dans les urines. L'Itraconazole est très fortement lié aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine⁶. L'Itraconazole présente également une affinité pour les lipides. Il en résulte que seul 0,2 % se trouve sous forme libre. Le volume de distribution est de l'ordre de 700 l/kg ; ce qui montre une forte pénétration tissulaire et un tropisme cellulaire. La concentration dans le LCR est identique à la concentration plasmatique. La recapture par les tissus kératineux, en particulier la peau, est quatre fois plus importante que dans le plasma. [24]

10.3.3 Voriconazole

La biodisponibilité absolue du Voriconazole par voie orale est d'environ 96 %. La biodisponibilité est diminuée en cas de prise simultanée avec un repas riche en graisse. Le volume de distribution est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %. Le Voriconazole est métabolisé au niveau hépatique par les isoenzymes 2C19, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450. La pharmacocinétique du Voriconazole n'est pas linéaire, en raison du caractère saturable de son métabolisme. Ceci explique de fortes variabilités interindividuelles du profil pharmacocinétique. L'isoenzyme 2C19 joue un rôle important dans le métabolisme, de plus elle présente un important polymorphisme génétique⁷. Ce polymorphisme peut entraîner des différences d'expositions d'un facteur quatre. Le Voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique, moins de 2 % est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination est dose dépendante, elle est de l'ordre de 6 heures pour une dose orale de 200 mg. [24]

10.3.4 Posaconazole

L'absorption du Posaconazole est augmentée si la prise a lieu à la fin d'un repas⁸ en particulier si celui-ci est riche en graisse⁹. Le Posaconazole est lentement absorbé¹⁰ et lentement éliminé. Le volume de distribution est important : 1774 l/kg. Il est lié aux protéines plasmatiques à plus de 98 %, principalement à l'albumine sérique. Le Posaconazole est faiblement métabolisé au niveau hépatique et donc n'est pas modifié par les inhibiteurs du cytochrome P450. La demi-vie moyenne est de 35 heures. Il est éliminé à 77 % dans les fèces, principalement sous forme active et à 14 % dans les urines, cette fois sous forme de métabolites. [24]

6. 99,6 % pour le métabolite hydroxylé actif.

7. 15 à 20 % de la population asiatique est métaboliseur lent alors que la prévalence est de 3 à 5 % dans les populations caucasiennes et noires.

8. 2,6 fois supérieure à l'absorption à jeun.

9. 4 fois supérieure à l'absorption à jeun.

10. environ 3 heures.

10.4 Interactions

Les dérivés azolés sont inducteurs du cytochrome P450 des mammifères, ce qui est susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. Tous les représentants ne sont pas égaux à ce niveau. En effet, les interactions avec le Fluconazole sont relativement peu fréquentes comparativement aux autres représentant de la classe. En effet, il a peu d'effets sur les enzymes microsomales hépatiques. Concernant l'Itraconazole, il exerce un effet plus important sur les enzymes microsomales hépatiques. L'interaction avec la Rifampicine et dérivés devient ainsi problématique, car réduisant la biodisponibilité de l'Itraconazole. [11, 24]

10.5 Indications

10.5.1 Fluconazole

Le Fluconazole est utilisé dans le traitement des pathologies suivantes :

- Cryptococcoses neuroméningées¹¹ ;
- Candidoses systémiques : incluant les candidoses disséminées et profondes, les candidoses oesophagiennes et les candidoses urinaires. *C. albicans* représente la majorité des espèces isolées ; l'efficacité n'est pas démontrée pour d'autres espèces tels que *C. glabrata* et *C. krusei* ;
- prévention des infections à *Candida* chez les patients neutropéniques ;
- traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés ;
- traitement des candidoses buccales atrophique. [24]

10.5.2 Itraconazole

L'Itraconazole est utilisé dans le traitement des pathologies suivantes :

- Mycoses superficielles :
 - Kératites fongiques, notamment à *Aspergillus*,
 - Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées ;
- Mycoses systémiques ou viscérales :
 - Aspergillomes inopérables symptomatiques,
 - Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante,
 - Aspergillose invasive de l'immunodéprimé,
 - Chromomycoses,
 - Histoplasmoses,
 - Paracoccidioïdomycoses,
 - Sporotrichoses. [24]

11. principalement chez les patients atteints du SIDA.

10.5.3 Voriconazole

Le Voriconazole est utilisé dans le traitement des pathologies suivantes :

- Aspergilloses invasives ;
- Candidémies chez les patients non neutropéniques ;
- Infections invasives grave à *Candida* résistant au Fluconazole ;
- Infections grave à *Scedosporium spp* ou *Fusarium spp*.

Ce traitement doit-être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital. [24]

10.5.4 Posaconazole

Le Posaconazole est utilisé dans le traitement des pathologies suivantes :

- Aspergillose invasive en deuxième intention ;
- Fusariose en deuxième intention ;
- Chromoblastomycose et mycétome en deuxième intention ;
- Coccidioïdomycose en deuxième intention ;
- Candidose oropharyngée en première intention chez les patients ayant une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés.

Ce traitement est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients :

- Recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique ;
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte. [24]

10.6 Contre-indications

10.6.1 Fluconazole

- Absolues :
 - Hypersensibilité au Fluconazole et / ou à d'autres dérivés azolés,
 - Grossesse et allaitement,
 - Cisapride, pimozide ;
- Relatives :
 - Halofantrine. [24]

10.6.2 Itraconazole

- Hypersensibilité connu à l'un des composants ;
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle¹² vasoconstricteurs, le bépridil, le

12. retirés du marché.

- cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil ;
- Allaitement si le nourrisson est traité par cisapride ;
- Dysfonction ventriculaire démontrée telle qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive¹³. [24]

10.6.3 Voriconazole

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Substrat du cytochrome P450 3A4 susceptible d'entraîner, par une augmentation de leurs concentrations plasmatiques, un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes :
 - Terfénafine,
 - Astémizole,
 - Cisapride,
 - Pimozide,
 - Quinidine ;
- Des médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de Voriconazole :
 - Rifampicine,
 - Carbamazépine,
 - Phénobarbital,
 - Efavirenz à doses élevées¹⁴,
 - Ritonavir à doses élevées¹⁵,
- Les dérivés de l'ergot de seigle¹⁶ ;
- Le Sirolimus ;
- Le Millepertuis. [24]

10.6.4 Posaconazole

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Les dérivés de l'ergot de seigle¹⁷ ;
- Substrat du cytochrome P450 3A4 susceptible d'entraîner, par une augmentation de leurs concentrations plasmatiques, un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes :
 - Terfénafine,
 - Astémizole,
 - Cisapride,

13. sauf si le pronostic vital est mis en jeu.

14. supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour.

15. supérieures ou égales à 400 mg deux fois par jour.

16. retirés du marché.

17. retirés du marché.

- Pimozide,
- Holafantrine,
- Quinidine ;
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines :
 - Simvastatine,
 - Lovastatine,
 - Atorvastatine. [24]

10.7 Effets indésirables

Les antifongiques azolés sont relativement non toxique. Le principale effet indésirable est un trouble gastro-intestinal mineur avec :

- Nausées ;
- Vomissements ;
- Diarrhée.

On peut également rencontrer des anomalies des enzymes hépatiques avec très rarement des hépatites. [11, 24]

Troisième partie

Isavuconazole

L'importance des infections fongiques opportunistes a profondément augmenté ces dernières décennies. De plus, ces infections se sont diversifiées. Nous rencontrons désormais des infections dues à d'autres genres que *Aspergillus* et *Candida*. Heureusement, les possibilités de traitements antifongiques ont fortement évolué depuis les années 1980. Les antifongiques sont aujourd'hui beaucoup plus efficaces et beaucoup plus sûrs. D'autre part, l'amélioration des techniques de diagnostic, n'étant plus basée sur la culture, a grandement amélioré le pronostic des patients ayant une infection fongique. L'arrivée de nouvelles thérapeutiques est nécessaire en raison de l'émergence de nouveaux agents fongiques infectieux et de la lenteur de certaines méthodes de diagnostic microbiologique. Mais aussi des caractères de certaines thérapeutiques tels que les variations de biodisponibilité, la toxicité, la préparation sous forme orale ou IV, les interactions médicamenteuses et le développement de résistances. [10]

La classe des antifongiques triazolés possède des molécules de première ligne dans le traitement des infections fongiques opportunistes. La relation structure-activité, la pharmacocinétique, la toxicité, les interactions ainsi que l'utilisation clinique de ces molécules sont très proches. [10]

L'Isavuconazole (BAL 4815) est un nouvel antifongique azolé développé par *Astellas Pharma Inc.* et *Basilea Pharmaceutica Ltd.*. L'Isavuconazole présente un potentiel comparativement aux autres antifongiques triazolés. [10]

Chapitre 11

Structure Chimique

L'Isavuconazonium¹ (BAL 8557) est le promédicament de la forme active Isavuconazole² (BAL 4815). L'Isavuconazonium, soluble dans l'eau, présente un groupement N-(3-acétoxypropyl)-N-méthylamino-carboxyméthyle attaché à l'Isavuconazole par une liaison ester. [10]

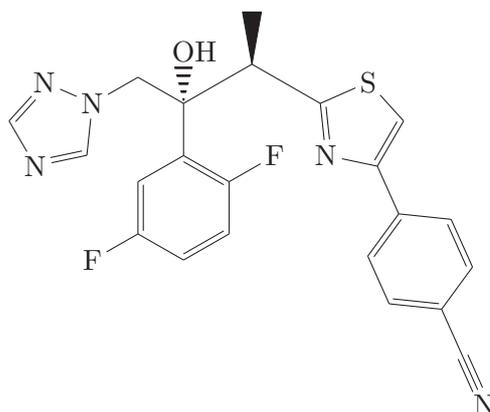


FIGURE 11.1 – Formule chimique de l'Isavuconazole sous forme active : BAL 4815. [10, 20, 21]

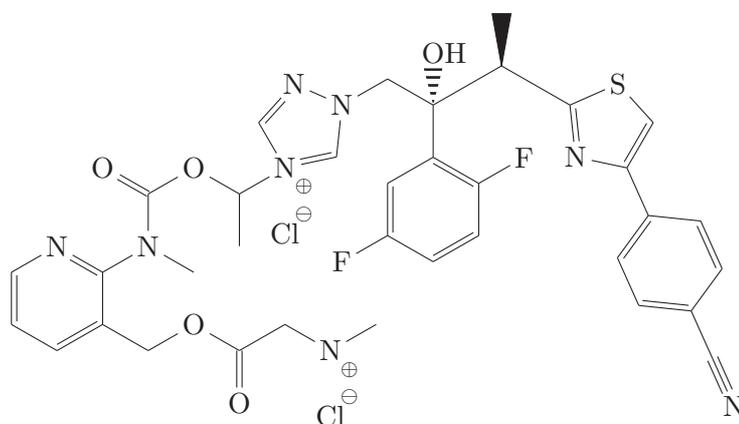


FIGURE 11.2 – Formule chimique de l'Isavuconazonium sous forme de promédicament : BAL 8557. [10, 20, 21]

1. voir FIGURE 11.2, page 99.
2. voir FIGURE 11.1, page 99.

L'Isavuconazonium est clivé en Isavuconazole et en un produit de clivage³ (BAL8728), après administration par voie orale ou par voie IV. Cette réaction se fait de manière rapide et complète. On retrouve des taux très bas de produit de clivage dans le sérum, après administration orale ou IV. [10]

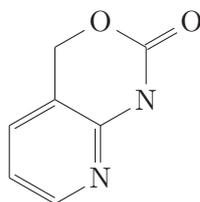


FIGURE 11.3 – Formule chimique du produit de clivage : BAL 8728. [10, 20]

Contrairement aux formulations IV d'Itraconazole et de Voriconazole, l'Isavuconazonium ne nécessite pas l'addition de cyclodextrines β pour faciliter la solubilité. L'Isavuconazonium n'est donc pas concerné par la néphrotoxicité engendrée par les cyclodextrines β . [10]

Contrairement au Posaconazole qui est disponible uniquement par voie orale, l'Isavuconazonium peut-être administré par voie orale ou par voie IV. La formulation par voie orale se fait sous forme de gélules. [10]

La posologie actuelle est de 200 mg toutes les 8 heures pendant les 2 premiers jours, suivie de 200 mg par jour. La posologie par voie orale et IV est identique. [10]

L'hydrosolubilité, qui permet la formulation IV sans cyclodextrine β , est un avantage majeur de l'Isavuconazole par rapport au Voriconazole et au Posaconazole. La nécessité d'une dose de charge, partagée avec le Voriconazole, donne la possibilité de passer par la suite à une seule prise quotidienne. De plus, la possibilité d'interchanger entre la forme IV et la forme orale est un avantage majeur en faveur de l'Isavuconazole. [10]

3. voir FIGURE 11.3, page 100.

Chapitre 12

Pharmacologie

12.1 Pharmacodynamie

L'Isavuconazole a le même mécanisme d'action que les autres antifongiques triazolés. Il inhibe le cytochrome P450 stérol 14- α -déméthylase¹, impliqué dans la synthèse de l'ergostérol. Ce blocage produit des stérols méthylés² au sein de la membrane fongique, ce qui a pour effet d'altérer ses fonctions par accumulation de précurseurs toxiques dans le cytoplasme fongique. Le large spectre d'action de cette classe explique sa place importante dans la thérapeutique. [10]

12.2 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques de l'Isavuconazole proviennent de l'étude de phase I. Une cohorte masculine de volontaire sain a été étudiée après administration orale et IV d'Isavuconazole. [10, 20]

Les doses administrées, par voie orale, d'Isavuconazole étaient 100 mg, 200 mg ou 400 mg ; ce qui correspond à 180,5 mg, 361 mg ou 722 mg d'Isavuconazonium. Les doses administrées par voie IV d'Isavuconazole étaient 50 mg, 100 mg ou 200 mg. L'étude a été contrôlée par administration de placebo. [10, 20]

Au total, 47 sujets ont été étudiés ; 23 par voie orale et 24 en IV. 33 sujets ont reçu le médicament à différentes doses ; 15 par voie orale et 18 en IV. [10, 20]

La concentration maximale a été observée 1,5 à 3 heures après l'administration orale, ou à la fin de l'administration IV. Une longue demi-vie a été observée, à savoir 56 à 77 heures par voie orale et 76 à 104 heures après administration IV. Le volume de distribution est important. L'augmentation des doses d'Isavuconazonium a pour résultat d'augmenter lentement l'aire sous la courbe, ce qui démontre un profil pharmacocinétique non linéaire. La clairance totale est basse : 1,91 à 2,80 l/h. L'élimination urinaire est très faible : de 0,06 % à 0,38 % par voie IV et de 0,02 % à 0,04 % par voie orale. [10, 20]

1. CYP51.

2. 14- α -méthylé lanostérol, 4,14-diméthylzymostérol et 24-méthylènedihydrolanostérol.

Le profil similaire, de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale, entre la voie orale et IV, en relation avec la biodisponibilité très importante, laisse la possibilité de passer d'une voie d'administration à une autre. [10, 20]

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'Isavuconazole, telles que la faible clairance, la longue demi-vie et l'important volume de distribution, lui donne un intérêt certain en tant qu'alternative pour le traitement des mycoses systémiques comme les candidoses et les aspergilloses. [10]

Une autre étude confirme le rôle d'une dose de charge d'Isavuconazole. Des sujets ont reçu de multiples doses par voie orale ou des administrations IV continues d'une heure. D'après les données pharmacocinétiques, découlant des études traitant d'administrations uniques, une importante accumulation plasmatique était attendue concernant les administrations répétées. Les doses de charge d'Isavuconazonium étaient de 100 mg et 200 mg d'Isavuconazole, suivies par des doses de maintien respective de 50 mg et 100 mg. Il n'y a pas eu d'effets indésirables majeurs observés. Un patient a montré une augmentation de ses fonctions hépatiques avec de l'Isavuconazole par voie orale à fortes doses. L'étude de la clairance, du volume de distribution, de la biodisponibilité et de l'aire sous la courbe a confirmé les résultats des études traitant d'administrations uniques. Les concentrations plasmatiques d'Isavuconazole augmentent rapidement, pour atteindre un maximum 2 à 3,5 heures après l'administration par voie orale et 0,7 à 1 heure après administration IV. Une dose de 100 mg donne une concentration plasmatique supérieure à 1,7 µg/ml, pendant l'intervalle de dosage; ce qui est une concentration fongicide pour les isolats d'*Aspergillus* étudiés. [10]

L'Isavuconazole, comme les autres antifongiques azolés, est métabolisé par voie hépatique ce qui induit une toxicité et des limitations chez les personnes ayant un dysfonctionnement hépatique. Il est donc nécessaire d'adapter les doses chez les patients souffrants de dysfonctionnements hépatiques. Actuellement, il est recommandé de diminuer de 50 % la dose d'entretien, tout en maintenant la dose de charge normale, chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de l'Isavuconazole chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique importante doit être évitée. [10]

12.3 Interactions

Comme les autres antifongiques azolés, l'Isavuconazole interfère sur le métabolisme des substrats et des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 tels que :

- Rifampicine ;
- Rifabutine ;
- Efavirenz ;
- Ritonavir ;
- Carbamazépine ;
- Phénobarbitale ;

- Phénytoïne ;
- le Millepertuis ;
- les contraceptifs oraux. [10]

L'exposition au Tacrolimus est augmentée lorsqu'elle est administrée avec l'Isavuconazole. L'administration avec de la Rifampicine, un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, entraîne une multiplication par 35 de la clairance systémique de l'Isavuconazole et donc diminue par 4 la concentration maximale et par 35 l'aire sous la courbe. [10]

En revanche, l'Isavuconazole n'a pas d'effets significatifs sur la Warfarine, un substrat de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 et sur la Cyclosporine, un substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. [10]

Il semblerait que l'Isavuconazole présente moins d'interaction que l'Itraconazole et le Voriconazole et donc présenterait un profil similaire à celui du Posaconazole ; bien que les données soient encore limitées. [10]

La prise de nourriture ne semble pas modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'Isavuconazole *per os* ce qui est un avantage par rapport au Posaconazole et au Voriconazole. [10]

12.4 Contre-indications

Il n'existe pas actuellement de contre-indications formelles à l'Isavuconazole. Toutefois, il est préférable d'utiliser une autre molécule chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

De plus, la co-administration avec des substrats ou inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 semble risquée. [10]

12.5 Effets indésirables

Les études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables concernant l'Isavuconazole. Ceci n'étant pas particulièrement étonnant compte tenu du fait que les autres membres de la famille des antifongiques triazolés sont particulièrement bien tolérés.

Toutefois, il semble possible de penser que l'Isavuconazole présentera à l'utilisation, au même titre que les autres triazolés, un trouble gastro-intestinal mineur, se manifestant par :

- nausées ;
- vomissements ;
- diarrhée.

D'après le profil des autres membres de la classe, il pourra être judicieux de surveiller les enzymes hépatiques. [10]

Chapitre 13

Indications

13.1 Candidoses

L'Isavuconazole a démontré une bonne activité *in vivo* contre toutes les espèces de *Candida*, y compris celles étant faiblement sensibles au Fluconazole¹.

Au niveau de la concentration minimale inhibitrice, l'Isavuconazole est aussi efficace que l'Amphotéricine B, l'Itraconazole, le Voriconazole et est plus efficace que la Flucytosine et le Fluconazole.

Des études *in vitro* ont montré que l'activité de l'Isavuconazole, contre la plupart des espèces de *Candida*, était similaire à celle du Voriconazole et du Posaconazole. En revanche l'activité de l'Isavuconazole est supérieure à celle du Fluconazole, de l'Itraconazole et de l'Amphotéricine B.

Une souche de *C. albicans* a montré une concentration minimale inhibitrice supérieure à 2 µg/mL pour l'Isavuconazole et supérieure à 64 µg/mL pour le fluconazole. Ceci semblant montré qu'il existe des résistances croisées.

Pour les *Candida non-albicans*², espèces souvent résistantes ou demandant de fortes concentrations de Fluconazole, la concentration minimale inhibitrice d'Isavuconazole est basse :

- *C. glabrata* : 0,25 – 2 µg/mL ;
- *C. krusei* : 0,125 – 0,5 µg/mL ;
- *C. tropicalis* : 0,015 – 0,03 µg/mL.

Concernant les autres espèces de *Candida* ; un petit nombre d'isolats de *C. dubliniensis* ont montré une concentration minimale inhibitrice basse pour l'Isavuconazole. De plus, pour *C. lusitaniae*, qui est résistant à l'Amphotéricine B, pour *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*, qui présentent des concentrations minimales inhibitrices pour les Echinocandines élevées, montrent une concentration minimale inhibitrice plus basse pour l'Isavuconazole que pour les autres antifongiques testés. [10]

1. *C. glabrata* et *C. krusei*.
2. *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. tropicalis*.

13.2 Aspergilloses

L'Isavuconazole a montré une activité *in vitro* contre la plupart des *Aspergillus* dont des souches d'origines cliniques de *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus* ; incluant les souches résistantes à l'Itraconazole, à la Caspofungine ou à l'Amphotéricine B. En revanche, *A. terreus* semble être moins sensible que les autres espèces d'*Aspergillus*.

Des souches, connues pour être résistantes au Posaconazole, gardent une certaine sensibilité pour l'Isavuconazole. L'Isavuconazole présente une meilleure activité *in vitro* que le Voriconazole sur les souches *A. flavus*. L'Isavuconazole a montré une activité contre *A. terreus*, espèce résistante à l'Amphotéricine B, avec une concentration minimale inhibitrice inférieure à 1 µg/mL.

Au total, l'Isavuconazole présente des propriétés intéressantes qui pourront en faire potentiellement un traitement de première intention des aspergilloses invasives. Ceci en raison de son activité *in vitro*, de la supériorité de ses propriétés pharmacologiques par rapport au Voriconazole³, l'administration en une prise par jour et une meilleure tolérance. [10]

13.3 Cryptococcoses

L'Isavuconazole a montré une activité supérieure aux autres antifongiques sur *Cryptococcus spp.* L'Isavuconazole, le Posaconazole et le Voriconazole ont démontré une excellente activité *in vitro* contre tous les sérotypes de *Cryptococcus* testés.

L'Isavuconazole possède une activité *in vitro* sur les levures émergentes. Certaines souches de *Trichosporon* ont une concentration minimale inhibitrice en Isavuconazole inférieure à celle d'Amphotéricine B et Flucytosine, inférieure ou égale aux autres azolés, à l'exception du Voriconazole.

Il est probable que l'Isavuconazole deviendra une alternative au traitement de référence des cryptococcoses. En effet, l'Isavuconazole possède une bonne pénétration dans le système nerveux central. [10]

13.4 Mucormycoses

Les mucormycoses sont des infections sévères chez l'homme et la réponse aux antifongiques est souvent faible. Les formulations d'Amphotéricine B sont au centre de la thérapeutique.

L'Isavuconazole possède une activité intermédiaire sur les espèces appartenant aux *Mucorales*. L'activité de l'Isavuconazole a été comparée à celle du Posaconazole contre les espèces entraînant des mucormycoses. L'Isavuconazole possède une meilleure activité contre les *Lichtheimia*⁴ et *Rhizopus spp* ; toutefois, le Posaconazole possède une meilleure

3. en particulier l'absence de cyclodextrine dans ses présentations intra-veineuses.

4. anciennement appelées *Absidia*.

activité contre les autres espèces. L'Amphotéricine B a montré une activité plus grande que l'Isavuconazole pour toutes les espèces étudiées.

L'activité de l'Isavuconazole sur les mucormycoses est intéressante dans le sens où le spectre d'action est plus large que les autres antifongiques azolés. Le Posaconazole est son principal concurrent à ce niveau, néanmoins l'Isavuconazole possède l'avantage d'être disponible *per os* et par voie intraveineuse alors que le Posaconazole ne peut-être administré que par voie orale. La voie intraveineuse de l'Isavuconazole permet de faciliter son association à l'Amphotéricine B. [10]

13.5 Fusarioses

L'Isavuconazole a montré une activité contre les espèces de *Fusarium* avec des concentrations minimales inhibitrices basses. Cependant, ces dernières restent plus élevées que celles des autres azolés tels que le Posaconazole et le Voriconazole ainsi que pour les échinocandines. [10]

Chapitre 14

Etudes *in vitro*

14.1 Comparaison de l'Isavuconazole et neuf autres agents antifongiques [19]

Cette étude s'intéresse à l'activité *in vitro* de l'Isavuconazole et de la Micafungine comparés à d'autres agents antifongiques. La comparaison a été faite à partir de 1613 isolats fongiques d'origine clinique collectés en 2013 :

- 1320 *Candida spp* ;
- 155 *Aspergillus spp* ;
- 103 levures non-*Candida* ;
- 35 moisissures non-*Aspergillus*.

14.1.1 Méthodes

La sensibilité *in vitro* des levures a été testée pour :

- Amphotéricine B ;
- Flucytosine ;
- les triazolés :
 - Fluconazole,
 - Isavuconazole,
 - Itraconazole,
 - Posaconazole,
 - Voriconazole ;
- les échinocandines :
 - Anidulafungine,
 - Caspofungine,
 - Micafungine.

Les concentrations minimales inhibitrices ont été lues après 24 heures d'incubation pour tous les agents testés contre les *Candida spp*. Les concentrations minimales inhibitrices finales pour les triazolés ont été lues après 48 heures pour les levures non-*Candida*.

Ces concentrations minimales inhibitrices ont été déterminées visuellement, comme étant la plus petite concentration inhibant totalement, pour l'Amphotéricine B, ou plus de 50 %, pour les autres antifongiques, la croissance.

Les critères de détermination des concentrations minimales inhibitrices, pour les moisissures, est la plus petite concentration inhibant totalement la croissance, pour l'Amphotéricine B, l'Itraconazole, l'Isavuconazole, le Posaconazole et le Voriconazole. Concernant les échinocandines, ont été sélectionnées, les plus petites concentrations entraînant une croissance anormale.

14.1.2 Résultats

14.1.2.1 *Candida spp*

L'Isavuconazole est plus actif contre :

- *C. dubliniensis* ;
- *C. albicans* ;

et moins actif contre :

- *C. glabrata* ;
- *C. krusei* ;
- *C. guilliermondii*.

La plupart des espèces sont inhibées par une concentration d'Isavuconazole inférieure à 0,25 µg/mL, à l'exception de *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. guilliermondii* qui eux sont sensibles pour des concentrations inférieures à 1 µg/mL.

Des concentrations minimales inhibitrices supérieures à 8 µg/mL ont été observées chez *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. guilliermondii* ; ce qui montre l'existence de résistances croisées.

14.1.2.2 *Cryptococcus neoformans*

Les 69 isolats de *C. neoformans* étaient sensibles au Fluconazole, Posaconazole, Voriconazole et Isavuconazole. Les échinocandines ne sont pas actifs sur *C. neoformans*.

14.1.2.3 *Aspergillus spp*

L'activité de l'Isavuconazole est comparable à celle des autres triazolés pour *A. fumigatus* et *A. flavus*.

Deux isolats d'*A. fumigatus* ont montré des concentrations minimales inhibitrices élevées pour l'Itraconazole¹, le Posaconazole² et le Voriconazole³. L'Isavuconazole a montré des concentrations minimales inhibitrices de l'ordre de 8 µg/mL pour ces deux isolats, ce

1. supérieur à 1 µg/mL.

2. supérieur à 0,5 µg/mL.

3. supérieur à 1 µg/mL.

Table 2
Antifungal activity of isavuconazole and comparator antifungal agents against key organism species/groups tested as part of the 2013 international surveillance program.

Species (no. tested)	Antifungal agent	MIC/MEC ($\mu\text{g/mL}$)			% by category ^d			
		Range	50%	90%	CLSI		ECV	
					%S	%R	%WT	%NWT
<i>C. albicans</i> (621)	Isavuconazole	≤ 0.008 to >8	0.015	0.03				
	Itraconazole	≤ 0.008 to >8	0.06	0.12	98.6	1.4	98.6	1.4
	Posaconazole	≤ 0.008 to >8	0.06	0.06			94.4	5.6
	Voriconazole	≤ 0.008 to >8	≤ 0.008	0.015	99.7	0.3	99.4	0.6
	Fluconazole	0.06 to >128	0.12	0.25	99.5	0.5	98.4	1.6
	Micafungin	≤ 0.008 –0.06	0.015	0.03	100.0	0.0	99.8	0.2
	Anidulafungin	≤ 0.008 –0.12	0.015	0.06	100.0	0.0	100.0	0.0
	Caspofungin	< 0.008 –0.25	0.03	0.03	100.0	0.0	99.8	0.2
	Amphotericin B	≤ 0.12 –2	1	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5 to >32	≤ 0.5	≤ 0.5			94.5	5.5
<i>C. glabrata</i> (235)	Isavuconazole	0.03–8	0.5	2				
	Itraconazole	0.12 to >8	1	2			92.3	7.7
	Posaconazole	0.06 to >8	1	2			97.4	2.6
	Voriconazole	≤ 0.008 –8	0.12	1			88.9	11.1
	Fluconazole	0.12 to >128	8	64	88.9 ^b	11.1	79.1	20.9
	Micafungin	≤ 0.008 –1	0.015	0.03	98.3	1.3	97.4	2.6
	Anidulafungin	0.015–2	0.06	0.12	96.6	2.1	96.6	3.4
	Caspofungin	0.015–1	0.03	0.06	97.9	2.1	97.9	2.1
	Amphotericin B	0.5–2	1	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5 to >32	≤ 0.5	≤ 0.5			99.6	0.4
<i>C. parapsilosis</i> (197)	Isavuconazole	≤ 0.008 –1	0.06	0.12				
	Itraconazole	0.03–0.5	0.12	0.25			100.0	0.0
	Posaconazole	0.03–0.5	0.12	0.25			98.5	1.5
	Voriconazole	≤ 0.008 –0.5	0.015	0.06	98.5	0.0	98.5	1.5
	Fluconazole	0.25–2	1	2	94.4	2.5	81.7	18.3
	Micafungin	0.12–2	1	2	100.0	0.0	100.0	0.0
	Anidulafungin	0.25–4	2	2	93.4	0.0	100.0	0.0
	Caspofungin	0.06–1	0.25	0.5	100.0	0.0	100.0	0.0
	Amphotericin B	0.25–2	1	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5 to >32	≤ 0.5	≤ 0.5			99.5	0.5
<i>C. tropicalis</i> (110)	Isavuconazole	0.015–4	0.06	0.25				
	Itraconazole	0.015–0.5	0.12	0.25			100.0	0.0
	Posaconazole	0.015–0.5	0.06	0.12			90.0	10.0
	Voriconazole	≤ 0.008 –2	0.03	0.06	95.5	2.7	94.5	5.5
	Fluconazole	0.12–64	0.5	1	95.5	4.5	93.6	6.4
	Micafungin	≤ 0.008 –1	0.03	0.06	98.2	0.9	97.3	2.7
	Anidulafungin	≤ 0.008 –2	0.015	0.03	98.2	1.8	98.2	1.8
	Caspofungin	0.015–2	0.03	0.06	98.2	0.9	98.2	1.8
	Amphotericin B	0.5–2	1	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5 to >32	≤ 0.5	≤ 0.5			92.7	7.3
<i>C. krusei</i> (37)	Isavuconazole	0.12–4	0.5	1				
	Itraconazole	0.25–2	0.5	1			97.3	2.7
	Posaconazole	0.25–1	0.5	0.5			97.3	2.7
	Voriconazole	0.06–2	0.25	0.5	94.6	2.7	94.6	5.4
	Fluconazole	8 to >128	32	64			70.3	29.7
	Micafungin	0.06–0.12	0.12	0.12	100.0	0.0	100.0	0.0
	Anidulafungin	0.03–0.06	0.06	0.06	100.0	0.0	100.0	0.0
	Caspofungin	0.06–0.25	0.12	0.25	100.0	0.0	100.0	0.0
	Amphotericin B	1–2	1	2			100.0	0.0
	Flucytosine	8–32	16	32			100.0	0.0
<i>C. lusitanae</i> (33)	Isavuconazole	≤ 0.008 –0.12	0.03	0.06				
	Itraconazole	0.06–0.5	0.25	0.25			100.0	0.0
	Posaconazole	0.015–0.12	0.06	0.12			100.0	0.0
	Voriconazole	≤ 0.008 –0.03	≤ 0.008	0.015			100.0	0.0
	Fluconazole	≤ 0.06 –2	0.5	1			100.0	0.0
	Micafungin	0.03–0.5	0.25	0.25			100.0	0.0
	Anidulafungin	0.03–1	0.5	0.5			100.0	0.0
	Caspofungin	0.03–0.5	0.25	0.5			100.0	0.0
	Amphotericin B	0.5–2	1	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5 to >32	≤ 0.5	4			87.9	12.1
<i>C. dubliniensis</i> (31)	Isavuconazole	≤ 0.008 –0.015	0.015	0.015				
	Itraconazole	0.015–0.25	0.12	0.12			100.0	0.0
	Posaconazole	0.015–0.12	0.06	0.12			100.0	0.0
	Voriconazole	≤ 0.008 –0.015	≤ 0.008	≤ 0.008			100.0	0.0
	Fluconazole	≤ 0.06 –0.5	0.12	0.25			100.0	0.0
	Micafungin	≤ 0.008 –0.12	0.03	0.06			100.0	0.0
	Anidulafungin	0.015–0.12	0.03	0.06			100.0	0.0
	Caspofungin	0.015–0.12	0.06	0.12			100.0	0.0
	Amphotericin B	≤ 0.12 –1	0.5	1			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5			100.0	0.0

TABLE 14.1 – Activité *in vitro* des principaux antifongiques. [19]

qui suppose une résistance croisée. En revanche, ces espèces étaient sensibles aux échinocandines.

Table 2 (continued)

Species (no. tested)	Antifungal agent	MIC/MEC ($\mu\text{g/mL}$)			% by category ^a			
		Range	50%	90%	CLSI		ECV	
					%S	%R	%WT	%NWT
<i>C. guilliermondii</i> (15)	Isavuconazole	0.12 to >8	0.5	8				
	Itraconazole	0.5 to >8	0.5	>8			80.0	20.0
	Posaconazole	0.25 to >8	0.25	2			80.0	20.0
	Voriconazole	0.03-8	0.06	2			80.0	20.0
	Fluconazole	1 to >128	2	64			80.0	20.0
	Micafungin	0.5-2	1	2	100.0	0.0	100.0	0.0
	Anidulafungin	1-4	2	4	80.0	0.0	100.0	0.0
	Caspofungin	0.25-1	0.5	1	100.0	0.0	100.0	0.0
	Amphotericin B	0.5-2	1	2			100.0	0.0
	Flucytosine	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5			100.0	0.0
<i>C. orthopsilosis</i> (10)	Isavuconazole	0.015-0.5	0.03	0.25				
	Itraconazole	0.06-0.5	0.12	0.5				
	Posaconazole	0.03-0.25	0.06	0.25			100.0	0.0
	Voriconazole	0.015-0.25	0.015	0.06			90.0	10.0
	Fluconazole	0.5-16	1	4			80.0	20.0
	Micafungin	0.06-1	0.5	1			100.0	0.0
	Anidulafungin	0.12-1	0.5	1			100.0	0.0
	Caspofungin	0.03-0.5	0.12	0.25			100.0	0.0
	Amphotericin B	0.25-1	0.5	1				
	Flucytosine	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5				
<i>C. neoformans</i> (69)	Isavuconazole	$\leq 0.008-0.5$	0.06	0.12				
	Itraconazole	0.03-0.5	0.12	0.25			100.0	0.0
	Posaconazole	0.06-0.25	0.12	0.25			100.0	0.0
	Voriconazole	$\leq 0.008-0.12$	0.03	0.06			100.0	0.0
	Fluconazole	0.25-8	2	4			100.0	0.0
	Amphotericin B	0.25-1	1	1				
<i>A. fumigatus</i> (120)	Flucytosine	$\leq 0.5-16$	4	8				
	Isavuconazole	0.12-8	1	2				
	Itraconazole	0.25-4	1	1			98.3	1.7
	Posaconazole	0.06-1	0.25	0.5			97.5	2.5
	Voriconazole	0.12-2	0.25	0.5			98.3	1.7
	Micafungin	$\leq 0.008-0.03$	≤ 0.008	0.015				
	Anidulafungin	$\leq 0.008-0.06$	≤ 0.008	0.03				
	Caspofungin	$\leq 0.008-0.06$	0.03	0.03			100.0	0.0
	Amphotericin B	0.25-2	2	2			100.0	0.0
	Isavuconazole	1-2	2	2				
<i>A. flavus</i> SC (13)	Itraconazole	0.25-1	0.5	0.5			100.0	0.0
	Posaconazole	0.12-0.5	0.25	0.5			100.0	0.0
	Voriconazole	0.5-1	1	1			100.0	0.0
	Micafungin	$\leq 0.008-0.015$	≤ 0.008	0.015				
	Anidulafungin	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008				
	Caspofungin	0.015-0.03	0.015	0.015			100.0	0.0
	Amphotericin B	1-2	2	2			100.0	0.0
<i>S. kiliense</i> (10)	Isavuconazole	4 to >8	>8	>8				
	Itraconazole	>8	>8	>8				
	Posaconazole	2 to >8	>8	>8				
	Voriconazole	0.5-4	2	4				
	Micafungin	2 to >16	8	16				
	Anidulafungin	1 to >16	4	4				
	Caspofungin	0.12 to >16	2	8				
	Amphotericin B	1 to >2	>2	>2				

^a Interpretive categories as recommended by CLSI (2012) and by the use of ECVs (Espinel-Ingroff et al., 2010, 2012a, 2014; Pfaller and Diekema, 2012; Pfaller et al., 2014c).

^b Category designation is susceptible dose dependent.

TABLE 14.2 – Activité *in vitro* des principaux antifongiques (suite). [19]

14.1.3 Discussions

En général, les espèces les plus communes de *Candida* et *Aspergillus* sont sensibles à toutes les classes d'antifongiques.

Des résistants, à la fois aux triazolés et aux échinocandines, sont documentées pour *C. glabrata* et *C. tropicalis*. Ces deux espèces communes doivent être surveillées afin d'éviter l'émergence de souches multi-résistantes.

Les triazolés et les échinocandines sont très actifs contre les *Aspergillus spp*, mais les sont moins contre les moisissures non-*Aspergillus*.

Les triazolés semblent plus actifs contre les levures non-*Candida* que les échinocandines.

Finalement, l'Isavuconazole montre une excellente activité contre la plupart des espèces de *Candida* et d'*Aspergillus*. L'Isavuconazole semble comparable au Posaconazole

et au Voriconazole concernant les levures et les moisissures les moins communes.

14.2 Activité de l'Isavuconazole sur des isolats d'origine clinique de *Mucorales* [2]

L'Amphotéricine B et le Posaconazole sont les deux seules molécules recommandées dans les traitements des infections à *Mucorales*. Le but de cette étude est d'étudier et de comparer l'activité de l'Isavuconazole, sur des isolats cliniques de *Mucorales*, avec celle de l'Amphotéricine B, du Posaconazole et du Voriconazole. Cette étude permet également de clarifier la corrélation entre l'activité *in vitro* et *in vivo* et ces antifongiques.

14.2.1 Méthodes

14.2.1.1 Isolats de *Mucorales*

L'étude se base sur 72 isolats cliniques de *Mucorales* :

- 12 *Lichtheimia corymbifera* ;
- 5 *Lichtheimia ramosa* ;
- 5 *Mucor circinelloides* de groupe I ;
- 9 *Mucor circinelloides* de groupe II ;
- 9 *Rhizomucor pusillus* ;
- 26 *Rhizopus microsporus* ;
- 6 *Rhizopus oryzae*.

14.2.1.2 Activité

La concentration minimale inhibitrice est définie comme la plus petite concentration inhibant 100 % de croissance.

14.2.2 Résultats

L'activité *in vitro* de l'Isavuconazole dépend de l'espèce en question. La concentration minimale inhibitrice est comprise entre 0,125 et 2 mg/L ou 4 mg/L, selon la méthode d'harmonisation, pour :

- *Lichtheimia corymbifera* ;
- *Lichtheimia ramosa* ;
- *Rhizomucor pusillus* ;
- *Rhizopus microsporus* ;
- *Rhizopus oryzae*.

En revanche, elle est comprise entre 1 et 8 mg/L ou 16 mg/L, selon la méthode d'harmonisation, pour *Mucor circinelloides* du groupe I et II.

TABLE 1 Overview of MIC ranges, MIC₅₀ values, and proportions of *Mucorales* species isolates for which MICs fall within the wild-type MIC range for *A. fumigatus* when susceptibility is tested by EUCAST (E.Def 9.2) and CLSI (M38-A2) methodologies^c

Antifungal compound and species (no. of isolates)	Visual reading result								
	EUCAST, day 1			EUCAST, day 2			CLSI, day 2		
	Range (mg/liter)	MIC ₅₀ (mg/liter)	% of MICs below <i>A.</i> <i>fumigatus</i> ECOFF ^c	Range (mg/liter)	MIC ₅₀ (mg/liter)	% of MICs below <i>A.</i> <i>fumigatus</i> ECOFF ^c	Range (mg/liter)	MIC ₅₀ (mg/liter)	% of MICs below <i>A.</i> <i>fumigatus</i> ECV ^d
Amphotericin B									
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (12)	≤0.03 to 0.125	≤0.03	100	≤0.03 to 0.25	0.125	100	≤0.03 to 0.125	≤0.03	100
<i>Lichtheimia ramosa</i> (4 ^a /5)	≤0.03	≤0.03	100	≤0.03 to 0.06	0.06	100	≤0.03	≤0.03	100
<i>Mucor circinelloides</i>									
Group I (4/5 ^b)	≤0.03 to 0.125	≤0.03	100	≤0.03 to 0.125	0.06	100	≤0.03	≤0.03	100
Group II (9)	≤0.03 to 0.125	0.06	100	0.06 to 0.25	0.125	100	≤0.03 to 0.125	0.06	100
<i>Rhizomucor pusillus</i> (8 ^a /9)	≤0.03	≤0.03	100	≤0.03 to 0.25	0.06	100	≤0.03 to 0.25	≤0.03	100
<i>Rhizopus microsporus</i> (26)	0.06 to 0.5	0.125	100	0.25 to 1	0.5	100	≤0.03 to 0.25	0.125	100
<i>Rhizopus oryzae</i> (6)	0.125 to 0.5	0.25	100	0.5 to 1	0.5	100	≤0.03 to 0.25	0.06	100
Total (70/72 ^{a,b})	≤0.03 to 0.5	0.06	100	≤0.03 to 1	0.125	100	≤0.03 to 0.25	0.06	100
Isavuconazole									
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (12)	0.5 to 2	1	100	1 to 4	2	67	1 to 2	1	83
<i>Lichtheimia ramosa</i> (4 ^a /5)	0.125 to 0.5	0.25	100	0.5 to 4	2	60	0.5 to 2	1	80
<i>Mucor circinelloides</i>									
Group I (4/5 ^b)	4 to 8	8	0	2 to 16	16	20	2 to 4	4	0
Group II (9)	1 to 16	8	11	4 to >16	16	0	1 to 8	8	11
<i>Rhizomucor pusillus</i> (8 ^a /9)	0.5 to 1	0.5	100	1 to 2	2	100	0.125 to 1	1	100
<i>Rhizopus microsporus</i> (26)	0.5 to 4	1	92	1 to 8	4	35	0.125 to 1	0.5	100
<i>Rhizopus oryzae</i> (6)	0.5 to 4	1	83	0.5 to 8	4	33	0.125 to 2	1	83
Total (70/72 ^{a,b})	0.125 to 16	1	77	0.5 to >16	4	44	0.125 to 2	1	77
Posaconazole									
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (12)	0.06 to 0.25	0.125	100	0.125 to 0.5	0.25	75	0.125 to 0.5	0.25	100
<i>Lichtheimia ramosa</i> (4 ^a /5)	≤0.03 to 0.125	≤0.03	100	0.06 to 0.5	0.5	40	0.06 to 0.5	0.25	100
<i>Mucor circinelloides</i>									
Group I (4/5 ^b)	0.25 to 1	0.5	40	0.5 to 8	1	0	0.5 to 1	0.5	75
Group II (9)	0.125 to >16	2	11	1 to >16	>16	0	0.125 to >16	2	11
<i>Rhizomucor pusillus</i> (8 ^a /9)	≤0.03 to 0.125	0.06	100	0.125 to 0.5	0.25	78	0.06 to 0.25	0.125	100
<i>Rhizopus microsporus</i> (26)	0.25 to 1	0.5	12	0.5 to >16	2	0	0.06 to 0.5	0.25	100
<i>Rhizopus oryzae</i> (6)	0.25 to 2	0.5	50	0.25 to >16	0.5	17	0.125 to 0.5	0.5	100
Total (70/72 ^{a,b})	≤0.03 to >16	0.25	47	0.06 to >16	1	26	0.06 to >16	0.25	87
Voriconazole									
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (12)	4 to 16	16	0	>16	>16	0	16 to >16	16	0
<i>Lichtheimia ramosa</i> (4 ^a /5)	2 to 16	8	0	16 to >16	>16	0	2 to >16	8	0
<i>Mucor circinelloides</i>									
Group I (4/5 ^b)	16 to >16	>16	0	8 to >16	>16	0	1 to >16	2	33
Group II (9)	4 to >16	>16	0	>16	>16	0	8 to >16	>16	0
<i>Rhizomucor pusillus</i> (8 ^a /9)	4 to 8	8	0	16 to >16	16	0	1 to 16	8	11
<i>Rhizopus microsporus</i> (26)	4 to >16	8	0	16 to >16	>16	0	2 to 16	8	0
<i>Rhizopus oryzae</i> (6)	8 to 16	8	0	16 to >16	16	0	4 to 8	8	0
Total (70/72 ^{a,b})	2 to >16	16	0	8 to >16	>16	0	1 to >16	8	3

^a EUCAST MICs for one *Lichtheimia ramosa* isolate and one *Rhizomucor pusillus* isolate could not be evaluated on day 1 due to insufficient growth.

^b CLSI MICs for one *Mucor circinelloides* group I isolate could not be evaluated due to no growth on day 2.

^c Amphotericin B, 1 mg/liter; posaconazole, 0.25 mg/liter; isavuconazole, 2 mg/liter; voriconazole, 1 mg/liter (13, 15–17).

^d Amphotericin B, 2 mg/liter; posaconazole, 0.5 mg/liter; isavuconazole, 1 mg/liter; voriconazole, 1 mg/liter (18, 19).

^e MIC ranges and MIC₅₀ values for *Mucorales* species isolates were determined by EUCAST (E.Def 9.2) and CLSI (M38-A2) methodologies.

TABLE 14.3 – Activité *in vitro* sur les *Mucorales*. [2]

14.2.3 Discussions

La concentration minimale inhibant 50 % de la croissance fongique pour l'Isavuconazole est 2 fois plus élevée que pour le Posaconazole et 4 fois plus élevée que pour l'Amphotéricine B. Néanmoins, l'aire sous la courbe de l'Isavuconazole est 4 à 6 fois plus élevée pour l'Isavuconazole que pour le Posaconazole, ce qui explique l'activité observée en clinique.

Tous les isolats étaient sensibles à l'Amphotéricine B et aucun au Voriconazole. L'Isavuconazole a une activité sur plus d'isolats que le Posaconazole.

Cette étude montre que l'Isavuconazole peut-être un bon choix dans le traitement de la plupart des *Mucorales*, à l'exception de *Mucor circinelloides*.

Chapitre 15

Études cliniques

15.1 Essai Clinique : SECURE [14]

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique, de non infériorité de l'Isavuconazole, vis-à-vis du Voriconazole, pour le traitement de première intention des infections fongiques invasives. Cette étude a eu lieu entre 2007 et 2013. Les résultats ont été publiés dans *The Lancet* le 9 décembre 2015.

15.1.1 Méthodes

15.1.1.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients de 18 ans minimum, considérés comme ayant une infection fongique invasive prouvée, probable ou possible, causée par *Aspergillus spp* ou d'autres mycoses filamenteuses. Ont été exclus les patients présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale modérée à sévère.

Les critères de diagnostic d'infections fongiques invasives sont :

- Détection cytologique ;
- Examen microscopique direct ;
- Culture.

Le test sérique au galactomannan n'a pas été utilisé car il n'était pas encore validé par la Food and Drug Administration.

15.1.1.2 Randomisation

Elle a été centralisée et effectuée par ordinateur de manière à avoir le même nombre de patients dans le groupe Isavuconazole que dans le groupe Voriconazole. La répartition a été faite selon les critères suivants :

- Région géographique ;
- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ;
- Malignité active lors de l'entrée dans l'étude.

Tout le personnel de chaque site a opéré en aveugle, sauf les pharmacies, qui préparaient les traitements. Un placebo a été utilisé afin d'établir un nombre de prises par jour identique dans les deux groupes.

15.1.1.3 Protocole

15.1.1.3.1 Posologie et mode d'administration Le protocole ne permet pas le suivi des concentrations plasmatiques afin de garantir l'étude en aveugle. La durée maximale de traitement a été établie à 84 jours.

15.1.1.3.1.1 Groupe Isavuconazole Les patients ont reçu du sulfate d'Isavuconazonium à la posologie de 372 mg, ce qui correspond à 200 mg d'Isavuconazole, en intra-veineux à raison de trois fois par jour aux jours 1 et 2. Puis, ils ont reçu, par voie intra-veineuse ou *per os*, 200 mg d'Isavuconazole suivi 12 heures plus tard d'un placebo ; et ceci, à partir du jour 3.

15.1.1.3.1.2 Groupe Voriconazole Les patients ont reçu 6 mg/kg de Voriconazole, par voie intra-veineuse, deux fois par jour au jour 1. Puis 4 mg/kg, par voie intra-veineuse, deux fois par jour au jour 2. À partir du jour 3, le Voriconazole est administré :

- Soit par voie intra-veineuse, à la posologie de 4 mg/kg, deux fois par jour ;
- Soit *per os*, à la posologie de 200 mg, deux fois par jour.

15.1.1.3.2 Recueil des données L'évaluation des symptômes cliniques et des résultats a été effectué par dépistage lors de chaque visite à partir du jour 3 ; à savoir aux jours : 7, 14, 28, 42, 63, 84 et à la fin du traitement¹ et quatre semaines après la fin du traitement.

Les évaluations radiologiques et mycologiques ont été effectuées entre le dépistage et le jour 7, au jour 42, au jour 84 et à la fin du traitement. Des évaluations radiologiques et mycologiques ont été effectuées durant le traitement en cas d'indications cliniques.

15.1.1.3.3 Évaluation en aveugle Un groupe indépendant d'évaluation des données, composé d'infectiologues, à qui l'attribution des groupes a été masquée, a permis de juger de manière indépendante le diagnostic d'infection fongique invasive lors de l'inclusion des patients. Ils ont également évalué la réponse clinique, mycologique et radiologique à la fin du traitement, au jour 42 et 84. L'accord de trois membres du comité d'expert était nécessaire pour valider les données d'un cas. Un radiologue référent, n'ayant pas accès à l'attribution des groupes, détermine la réponse au traitement à des dates définies au préalable.

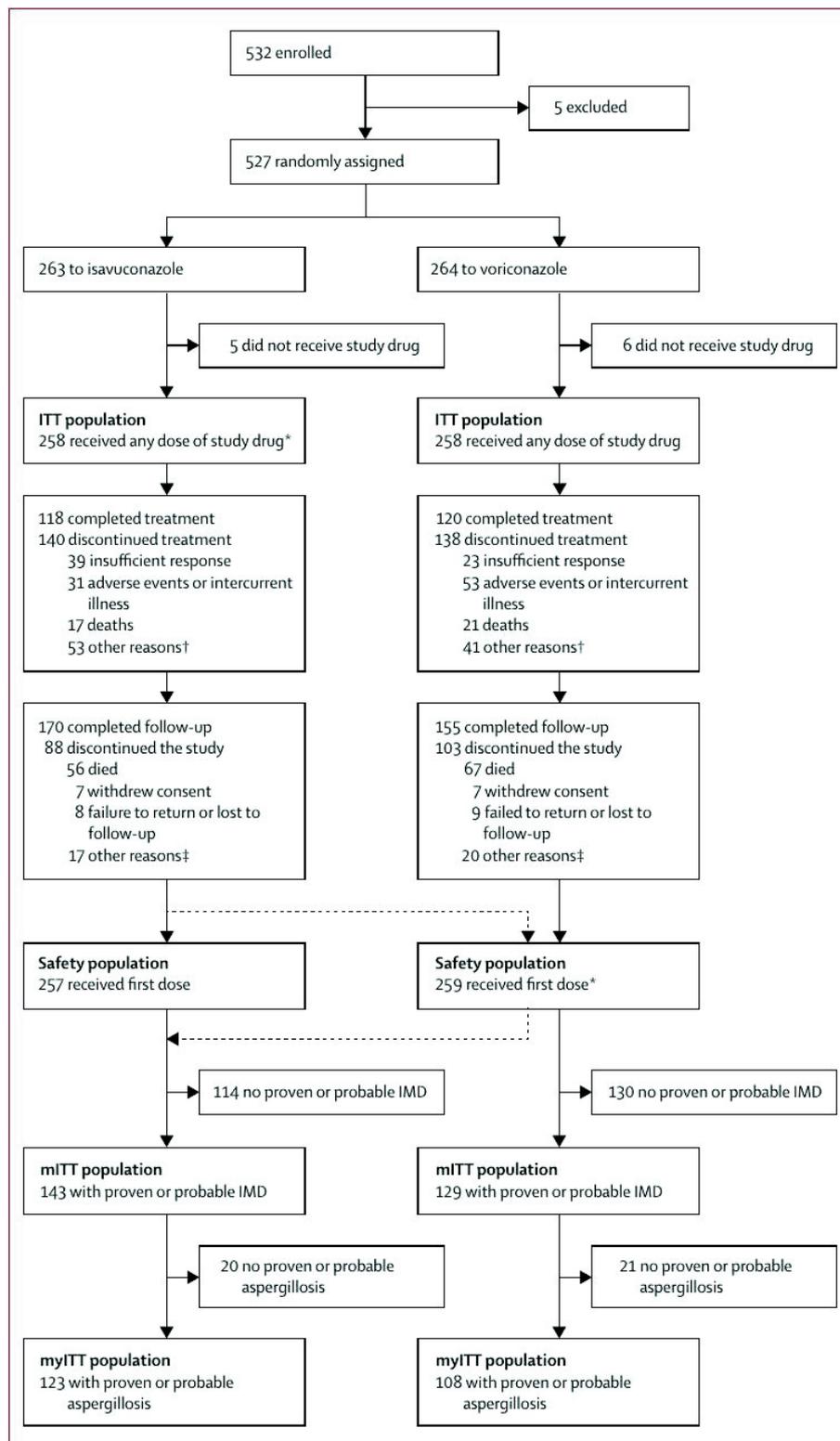


Figure 1: Trial profile

Enrolled refers to patients who provided written informed consent. IMD=invasive mould disease. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug. mITT=modified intention to treat; ITT patients with proven or probable invasive mould disease. myITT=mycological intention to treat; mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis. *Including one patient assigned to isavuconazole who received voriconazole for 7 days followed by isavuconazole oral study drug; this patient is included in the isavuconazole efficacy analysis and the voriconazole safety analysis. †Including failure to return or loss to follow-up, violation of selection at entry, other protocol deviation, did not cooperate, refused treatment, withdrew consent, and administrative or other. ‡Including adverse events or intercurrent illness and administrative or other.

FIGURE 15.1 – Profil de l'étude SECURE. [14]

15.1.1.4 Les résultats

15.1.1.4.1 Définition des groupes

15.1.1.4.1.1 Le groupe en intention de traiter (ITT) Ce groupe comprend tous les patients inclus dans l'étude, répartis au hasard, et qui ont reçu au moins une dose de traitement.

15.1.1.4.1.2 Le groupe en intention de traiter modifié (mITT) Ce groupe comprend les patients du groupe en intention de traiter avec une infection fongique invasive prouvée ou probable d'après le comité d'évaluation des données.

15.1.1.4.1.3 Le groupe en intention de traiter mycologique (myITT) Il s'agit d'un sous-groupe appartenant au groupe en intention de traiter modifié. Il comprend des patients présentant une aspergillose invasive prouvée ou probable d'après le comité d'évaluation des données.

15.1.1.4.1.4 Le groupe de sécurité Ce groupe comprend tous les patients inclus qui ont reçu la première dose de traitement de l'étude et qui sont étudiés selon le traitement reçu ; indépendamment du groupe qui leur a été attribué.

15.1.1.4.2 Arrêt de l'étude

15.1.1.4.2.1 Primaire Toutes les causes de mortalité à partir de la première dose de traitement de l'étude, jusqu'au jour 42 dans le groupe en intention de traiter (ITT). Ce groupe a été choisi car il est représentatif des patients nécessitant un traitement antifongique dans la pratique clinique courante. Les patients perdus de vue ayant un statut de survie inconnu sont considérés comme décédés à la date du dernier suivie².

15.1.1.4.2.2 Secondaire Étude de la réponse à la fin du traitement, dans le groupe en intention de traiter modifié, validé par le comité d'évaluation des données.

Étude de toutes les causes de mortalité à partir de la première dose de traitement de l'étude jusqu'au jour 84. C'est-à-dire, toutes réponses cliniques, mycologiques et radiologiques, au niveau de la sécurité et de la tolérance, aux jours 42, 84 et à la fin du traitement. Ceci est également validé par le comité d'évaluation des données.

15.1.1.4.3 Étude de sécurité et de tolérance Le profil de sécurité et de tolérance a été évalué par l'étude des effets indésirables, étudiées par :

- l'examen clinique ;
- les constantes vitales ;

1. si avant le jour 84.

2. cette approche a été validée par la Food and Drugs administration.

- les constantes biologiques ;
- l'électrocardiogramme ;
- les traitements intercurrents ;
- les actes chirurgicaux.

Les effets indésirables liés au traitement ont été définis comme tout effet indésirable débutant ou s'aggravant après la première dose du traitement de l'étude jusqu'à 28 jours après la dernière dose. L'étude des effets indésirables a été faite en aveugle.

15.1.1.5 Analyse statistique

L'analyse est faite sur la population en intention de traiter, en prenant en compte toutes les causes de mortalité à partir de la première dose du traitement de l'étude, jusqu'au jour 42. Dans ces conditions, la mortalité est de l'ordre de 20 % que ce soit pour l'Isavuconazole ou le Voriconazole. Il faut noter que sous placebo, la mortalité dans ces conditions est de l'ordre de 85 %.

15.1.2 Résultats

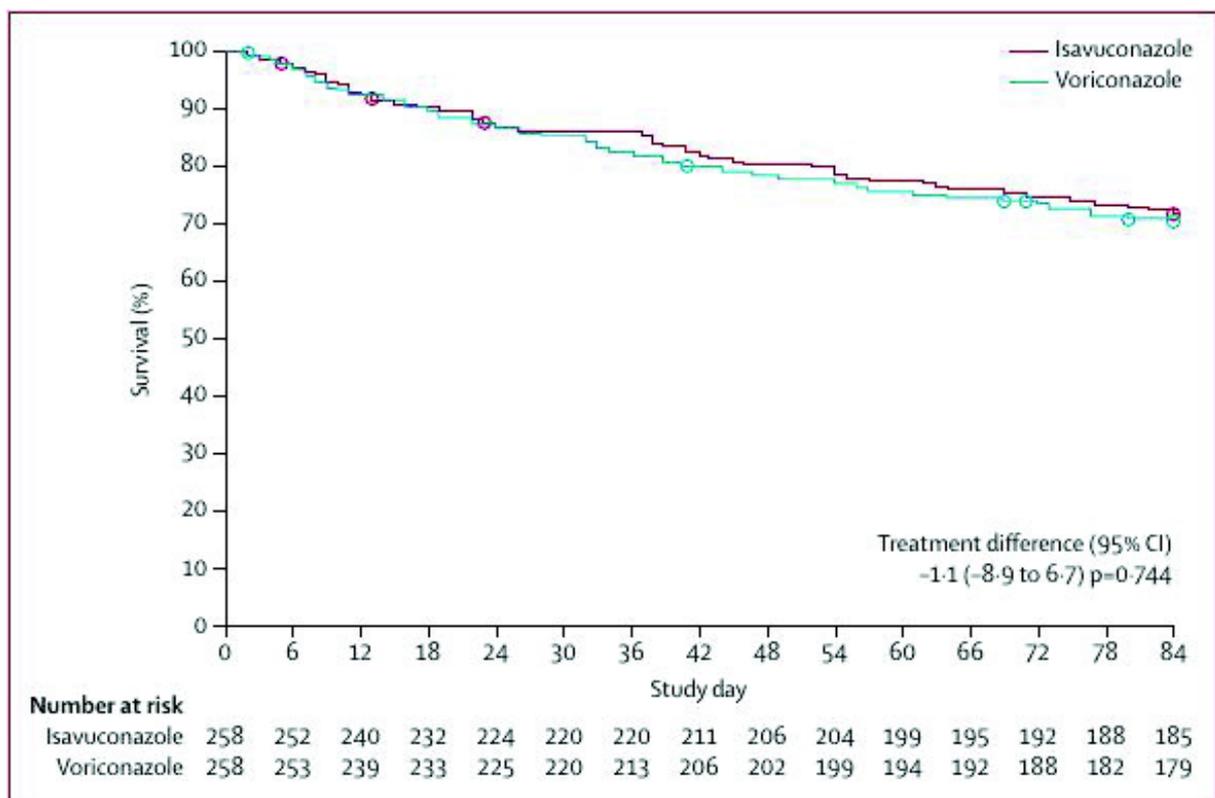


Figure 2: Survival from first dose of study drug to day 84

Patients were censored on the day of their last known survival status, represented by the circles. Figure shows data for ITT population. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug.

FIGURE 15.2 – Survie entre la première dose et le jour 84. [14]

Il faut noter qu'il y a moins d'hommes dans le groupe de l'Isavuconazole et qu'il y a plus de patients avec une leucémie myéloïde aigüe dans le groupe du Voriconazole. L'étude

	Isavuconazole	Voriconazole
ITT population		
Number of patients	258	258
Age, years	51.1 (16.2)	51.2 (15.9)
Sex		
Men	145 (56%)	163 (63%)
Women	113 (44%)	95 (37%)
Geographical region		
North America	30 (12%)	28 (11%)
Western Europe, Australia, and New Zealand	105 (41%)	107 (41%)
Other*	123 (48%)	123 (48%)
Mean body-mass index, kg/m ²	24.2	23.7
Risk factor		
Haematological malignancy	211 (82%)	222 (86%)
Allogeneic BMT/HSCT	54 (21%)	51 (20%)
Active malignancy at study entry	173 (67%)	187 (72%)
Absolute neutrophil count <500/mm ³	163 (63%)	175 (68%)
Use of T-cell immunosuppressants	111 (43%)	109 (42%)
Use of corticosteroids	48 (19%)	39 (15%)
eGFR-MDRD		
<60 mL/min per 1.73 m ²	20 (8%)	33 (13%)
≥60 mL/min per 1.73 m ²	231 (92%)	217 (87%)
Missing	7	8
Primary underlying disease†		
Acute myeloid leukaemia	99 (38%)	126 (49%)
Acute lymphoblastic leukaemia	30 (12%)	24 (9%)
Lymphoma	33 (13%)	24 (9%)
Myelodysplastic syndrome	23 (9%)	14 (5%)
Chronic lymphocytic leukaemia	10 (4%)	13 (5%)
Aplastic anaemia	9 (3%)	7 (3%)
Chronic myeloid leukaemia	5 (2%)	8 (3%)
Multiple myeloma	5 (2%)	7 (3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (2%)	3 (1%)
Hodgkin's disease	2 (1%)	3 (1%)
Diabetes mellitus	4 (2%)	0
Certainty of diagnosis‡		
Proven invasive mould disease	29 (11%)	36 (14%)
Probable invasive mould disease	114 (44%)	93 (36%)
Possible invasive mould disease	88 (34%)	108 (42%)
No invasive mould disease	27 (10%)	21 (8%)
Mycological criteria		
No mycological evidence available§	92 (36%)	113 (44%)
Serum galactomannan positive	91 (35%)	94 (36%)
Non-sterile cytology, direct microscopy, or culture evidence of invasive mould disease	59 (23%)	39 (15%)

(Table 1 continues in next column)

	Isavuconazole	Voriconazole
(Continued from previous column)		
Sterile-site cytology, histopathology, or culture evidence of invasive mould disease	30 (12%)	34 (13%)
Autopsy	1 (<1%)	7 (3%)
mITT population		
Number of patients	143	129
Pathogen causing disease		
<i>Aspergillus</i> spp only	49 (34%)	39 (30%)
<i>A fumigatus</i>	32 (22%)	21 (16%)
<i>A flavus</i>	10 (7%)	12 (9%)
<i>A niger</i>	6 (4%)	2 (2%)
<i>A terreus</i>	4 (3%)	2 (2%)
<i>A usti</i>	0	1 (1%)
<i>Aspergillus</i> spp¶	1 (1%)	3 (2%)
<i>A sydowi</i>	1 (1%)	0
<i>Aspergillus</i> plus other filamentous fungi	3 (2%)	1 (1%)
<i>A fumigatus</i>	0	1 (1%)
<i>A flavus</i>	1 (1%)	0
<i>A terreus</i>	1 (1%)	0
<i>Aspergillus</i> spp¶	1 (1%)	0
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	1 (1%)	0
<i>Lichtheimia</i> spp¶	1 (1%)	0
<i>Scedosporium</i> spp¶	1 (1%)	1 (1%)
Non- <i>Aspergillus</i> spp only	5 (3%)	6 (5%)
<i>Rhizopus</i> spp¶	1 (1%)	0
<i>Mucor</i> spp¶	0	1 (1%)
<i>Fusarium solani</i>	2 (1%)	0
<i>Fusarium</i> spp¶	1 (1%)	3 (2%)
<i>Exserohilum rostratum</i>	0	1 (1%)
<i>Talaromyces marnefei</i>	0	1 (1%)
<i>Talaromyces</i> spp¶	0	1 (1%)
<i>Trichosporon inkin</i>	1 (1%)	0
Filamentous fungi (no species identified)	14 (10%)	15 (12%)
Galactomannan positive only	72 (50%)	68 (53%)
Location of disease		
LRTD only	116 (81%)	107 (83%)
LRTD plus other organ	12 (8%)	15 (12%)
Non-LRTD only	15 (10%)	7 (5%)

Data are n, n (%), or mean (SD), unless otherwise indicated. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug. BMT=bone marrow transplantation. HSCT=haemopoietic stem cell transplantation. eGFR-MDRD=estimated glomerular filtration rate calculated using the Modification of Diet in Renal Disease formula. mITT=modified intention to treat; ITT patients with proven or probable invasive mould disease. LRTD=lower respiratory tract disease. *Other regions consist of Argentina, Brazil, Chile, China, Egypt, Hungary, India, Israel, Malaysia, Mexico, Poland, Russia, South Korea, Thailand, and Turkey. †Primary underlying disease in ≥1% of patients. ‡As assessed by the data review committee. §Fungal species were isolated from some patients in this group but these organisms were considered as colonisers. No mycological evidence does not include patients with possible invasive mould disease. ¶No further information. ||Two consecutive serum galactomannan values ≥0.5 or at least one serum galactomannan value ≥0.7, as defined in the trial protocol.

Table 1: Demographics and baseline characteristics

TABLE 15.1 – Démographie et caractéristiques de départ. [14]

a montré la non-infériorité de l'Isavuconazole vis-à-vis du Voriconazole. Ceci avec un taux de survie à 42 jours, 84 jours et un succès du traitement³ sensiblement identiques.

Presque tous les patients ont présenté des effets indésirables, que ce soit avec l'Isavu-

3. évaluation clinique, mycologique et radiologique à la fin du traitement, validées par le comité d'experts.

	Isavuconazole	Voriconazole	Adjusted treatment difference (95% CI)*
All-cause mortality			
ITT population	258	258	
Day 42 all-cause mortality	48 (19%)	52 (20%)	-1.0% (-7.8 to 5.7)
Deaths	45 (17%)	50 (19%)	..
Unknown survival status†	3 (1%)	2 (1%)	..
Day 84 all-cause mortality	75 (29%)	80 (31%)	-1.4% (-9.2 to 6.3)
Deaths	72 (28%)	75 (29%)	..
Unknown survival status†	3 (1%)	5 (2%)	..
mITT population	143	129	
Day 42 all-cause mortality	28 (20%)	30 (23%)	-2.6% (-12.2 to 6.9)
Day 84 all-cause mortality	43 (30%)	48 (37%)	-5.5% (-16.1 to 5.1)
myITT population	123	108	
Day 42 all-cause mortality	23 (19%)	24 (22%)	-2.7% (-12.9 to 7.5)
Day 84 all-cause mortality	35 (28%)	39 (36%)	-5.7% (-17.1 to 5.6)
Possible invasive mould disease	88	108	
Day 42 all-cause mortality	15 (17%)	19 (18%)	-0.5% (-12.3 to 11.2)‡
Day 84 all-cause mortality	24 (27%)	27 (25%)	2.3% (-11.2 to 15.8)‡
DRC-assessed response (mITT population)			
Overall response at EOT§	143	129	
Success	50 (35%)	47 (36%)	1.6% (-9.3 to 12.6)
Complete	17 (12%)	13 (10%)	..
Partial	33 (23%)	34 (26%)	..
Failure¶	93 (65%)	82 (64%)	..
Stable	42 (29%)	33 (26%)	..
Progression	51 (36%)	49 (38%)	..
Clinical response at EOT§	85/137 (62%)	73/121 (60%)	0.4% (-10.6 to 11.5)
Mycological response at EOT§	54/143 (38%)	53/129 (41%)	3.8% (-7.4 to 15.1)
Radiological response at EOT§	41/141 (29%)	42/127 (33%)	5.7% (-4.9 to 16.3)
<p>Data are n, n (%), or n/N (%). The non-inferiority margin was 10% for adjusted treatment differences between isavuconazole and voriconazole; an upper 95% CI less than 10% suggests that isavuconazole is non-inferior to voriconazole. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug. mITT=modified intention to treat; ITT patients with proven or probable invasive mould disease. myITT=mycological intention to treat; mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis. EOT=end of treatment. *Isavuconazole minus voriconazole for all-cause mortality; voriconazole-isavuconazole for overall, clinical, mycological, and radiological responses. †Patients with unknown survival status were counted as deaths. ‡Crude treatment difference (isavuconazole minus voriconazole) was calculated for possible invasive mould disease and its 95% CI was based on a normal approximation. §Assessed in the ITT population. Favourable mycological response was defined as eradication or presumed eradication. ¶Death or patients with missing information assumed not to have achieved treatment success.</p>			
Table 2: Efficacy outcomes			

TABLE 15.2 – Résultats. [14]

conazole ou le Voriconazole. Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nausées ;
- vomissements ;
- diarrhée ;
- fièvre ;
- hypokaliémie.

La fréquence des effets indésirables nécessitant un traitement est très similaire pour les deux médicaments. Toutefois, il faut noter que l'Isavuconazole présente moins fréquemment des effets indésirables hépatiques, ophtalmologiques et dermatologiques que le Voriconazole. En revanche, la fréquence des effets indésirables et des effets indésirables graves

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n=259)	p value
Overall	247 (96%)	255 (98%)	0.122
Gastrointestinal disorders	174 (68%)	180 (69%)	0.705
Infections and infestations	152 (59%)	158 (61%)	0.719
General disorders and administrative site conditions	148 (58%)	144 (56%)	0.658
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	143 (56%)	147 (57%)	0.859
Metabolism and nutrition disorders	108 (42%)	121 (47%)	0.289
Nervous system disorders	95 (37%)	89 (34%)	0.582
Skin and subcutaneous tissue disorders*	86 (33%)	110 (42%)	0.037¶
Investigations (abnormal laboratory tests)	85 (33%)	96 (37%)	0.357
Blood and lymphatic system disorders	77 (30%)	82 (32%)	0.703
Psychiatric disorders†	70 (27%)	86 (33%)	0.151
Musculoskeletal and connective tissue disorders	69 (27%)	77 (30%)	0.495
Vascular disorders	67 (26%)	77 (30%)	0.378
Renal and urinary disorders	55 (21%)	58 (22%)	0.832
Cardiac disorders	43 (17%)	57 (22%)	0.148
Eye disorders‡	39 (15%)	69 (27%)	0.002¶
Injury, poisoning, and procedural complications	33 (13%)	39 (15%)	0.526
Hepatobiliary disorders§	23 (9%)	42 (16%)	0.016¶
Immune system disorders	20 (8%)	25 (10%)	0.533
Neoplasms benign, malignant and unspecified	19 (7%)	31 (12%)	0.101
Ear and labyrinth disorders	14 (5%)	13 (5%)	0.846
Reproductive system and breast disorders	8 (3%)	13 (5%)	0.373
Endocrine disorders	5 (2%)	3 (1%)	0.503
Congenital, familial, and genetic disorders	3 (1%)	2 (1%)	0.685
Social circumstances	0	1 (<1%)	>0.999

Coded in MedDRA 12.1. Adverse events (preferred terms) reported in safety population (all patients who received first dose of study drug). *Rash, 17/257 (7%) vs 28/259 (11%); erythema, 9/257 (4%) vs 15/259 (6%); skin lesion, 4/257 (2%) vs 8/259 (3%); and drug eruption, 3/257 (1%) vs 11/259 (4%). †Hallucinations, 6/257 (2%) vs 11/259 (4%); visual hallucinations, 3/257 (1%) vs 11/259 (4%); and agitation, 2/257 (1%) vs 7/259 (3%). ‡Visual impairment, 4/257 (2%) vs 19/259 (7%); photophobia, 2/257 (1%) vs 6/259 (2%); reduced visual acuity, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and retinal haemorrhage 0/257 (0%) vs 5/259 (2%). §Hyperbilirubinaemia, 5/257 (2%) vs 10/259 (4%); abnormal hepatic function, 4/257 (2%) vs 9/259 (3%); jaundice, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and cholestasis, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%). ¶Statistical significance at p≤0.05 (Fisher's exact test).

Table 3: Treatment-emergent adverse events by system organ class

TABLE 15.3 – Effets indésirables, par organes, liés aux traitements. [14]

nécessitant un traitement est identique pour les deux médicaments. Moins d'événements, liés aux médicaments, ont été signalés, par les patients, pour l'Isavuconazole (42 %) que pour le Voriconazole (60 %).

15.1.3 Discussion

Cette étude, randomisée, en double aveugle, a pour but de comparer l'efficacité et la sécurité des formulations intra-veineuse et *per os* de deux antifongiques azolés.

L'étude montre que l'Isavuconazole n'est pas inférieure au Voriconazole chez les patients présentant une infection fongique invasive. En revanche, l'Isavuconazole provoque significativement moins d'effets indésirables.

Actuellement, le Voriconazole est le traitement recommandé, en première intention, pour le traitement des Aspergilloses invasives. Le Voriconazole est également recommandé,

en première intention, pour de nombreuses infections fongiques invasives à germes rares. Toutefois, le Voriconazole n'est pas actif sur les espèces fongiques du genre *Mucorales*. Le Voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire chez l'adulte.

L'Isavuconazole, qui a une activité sur les *Mucorales*, a montré un profil pharmacocinétique linéaire, avec de faibles variations inter-individuelles. Ces éléments en font une alternative de choix au Voriconazole.

15.2 Essai clinique : VITAL [15]

Les mucormycoses invasives sont des infections fongiques, causées par des *Mucorales* chez des patients immunodéprimés. Le pronostic vital de ces patients est très inquiétant; en effet, la mortalité est proche de 70 % et parfois supérieure dans les formes disséminées.

Le traitement de première intention actuel est l'Amphotéricine B. Cependant, le traitement est souvent mal supporté par les patients.

L'Isavuconazole a démontré une activité *in vitro* et chez l'animal sur les *Mucorales*.

15.2.1 Méthodes

15.2.1.1 Profil de l'étude

VITAL est une étude de phase 3, multi-centrique, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Isavuconazole dans le traitement des aspergilloses invasives chez des patients insuffisants rénaux et chez des patients présentant des infections fongiques invasives à moisissures, levures ou champignons dimorphiques, y compris les mucormycoses.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir plus de 18 ans, une infection fongique invasive prouvée ou probable.

L'Isavuconazole a été administrée à la posologie de 200 mg, trois fois par jour aux jours 1 et 2 puis une fois par jour du jour 3 au jour 180. L'administration pouvait se faire *per os* ou en intra-veineuse.

La détermination de diagnostic et l'identification du pathogène a été effectuée par un comité indépendant.

15.2.1.2 Critères d'évaluation

15.2.1.2.1 Critère primaire La réponse à la fin du traitement a été étudiée par le comité indépendant sur des critères cliniques, mycologiques et radiologiques.

15.2.1.2.2 Critère secondaire Toutes les causes de mortalité aux jours 42, 84, 120 et 180.

Table 1. Demographics and baseline characteristics by therapy status in patients with IM

Parameter, n (%)	Primary therapy (n=21)	Refractory (n=11)	Intolerant (n=5)	Total (n=37)
Age [years], median (range)	51 (25–77)	50 (22–79)	42 (23–57)	50 (22–79)
Males, n (%)	17 (81.0)	8 (72.7)	5 (100)	30 (81.1)
Race, n (%)				
White	12 (57.1)	10 (90.9)	3 (60.0)	25 (67.6)
Black/African American	1 (4.8)	1 (9.1)	2 (40.0)	4 (10.8)
Asian	8 (38.1)	0	0	8 (21.6)
Risk factors at baseline, n (%) ^a				
Hematologic malignancy	11 (52.4)	7 (63.6)	4 (80.0)	22 (59.5)
Allogeneic HSCT	4 (19.0)	4 (36.4)	5 (100)	13 (35.1)
Solid organ transplant	1 (4.8)	2 (18.2)	0	3 (8.1)
Diabetes mellitus	4 (19.0)	0	0	4 (10.8)
Uncontrolled malignancy	11 (52.4)	6 (54.5)	1 (20.0)	18 (48.6)
Neutropenic	4 (19.0)	5 (45.5)	1 (20.0)	10 (27.0)
Corticosteroid use	5 (23.8)	3 (27.3)	2 (40.0)	10 (27.0)
T-cell immunosuppressant use	7 (33.3)	6 (54.5)	5 (100)	18 (48.6)
eGFR-MDRD, <60 mL/min/1.73 m ²	6 (28.6)	3 (27.3)	2 (40.0)	11 (29.7)
Baseline pathogen [DRC], n (%)				
Mucormycetes NOS	6 (28.6)	5 (45.5)	2 (40.0)	13 (35.1)
<i>Mucor</i> NOS	7 (33.3)	0	0	7 (18.9)
<i>Rhizopus</i> NOS	0	1 (9.1)	1 (20.0)	2 (5.4)
<i>Rhizopus oryzae</i>	4 (19.0)	3 (27.3)	0	7 (18.9)
<i>Rhizomucor</i> spp.	2 (9.5)	2 (18.2)	1 (20.0)	5 (13.5)
<i>Lichtheimia (Absidia) corymbifera</i>	2 (9.5)	0	0	2 (5.4)
<i>Cunninghamella</i> spp.	0	0	1 (20.0)	1 (2.7)
Disseminated disease ^b	8 (38.1)	2 (18.2)	1 (20.0)	11 (29.7)
IFD location				
LRTD only	1 (4.8)	5 (45.5)	4 (80.0)	10 (27.0)
LRTD plus other organs	8 (38.1)	3 (27.3)	1 (20.0)	12 (32.4)
Non-LRTD only	12 (57.1)	3 (27.3)	0	15 (40.5)
Total treatment duration [days], median (range)	102 (2–882)	33 (6–735)	85 (10–232)	84 (2–882)

^aPatients could have >1 risk factor. ^bDisseminated disease defined as disease with >1 non-contiguous site of involvement, as confirmed by the DRC. eGFR: estimated glomerular filtration rate; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NOS: not otherwise specified.

TABLE 15.4 – Démographie et caractéristiques de départ de l'étude VITAL. [15]

15.2.1.3 Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques en Isavuconazole ont été évaluées chez tous les patients.

15.2.1.4 Sensibilité antifongique

Les isolats fongiques ont été collectés sur les patients puis testés⁴.

15.2.1.5 Sécurité

L'incidence, la nature et la sévérité des effets indésirables ont été évaluées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose d'Isavuconazole.

Table 2. Efficacy outcomes by therapy status in patients with IM

Outcome, n (%)	Primary therapy (n=21)	Refractory (n=11)	Intolerant (n=5)	Total (n=37)
All-cause mortality through Day 42	7 (33.3)	5 (45.5)	2 (40.0)	14 (37.8)
All-cause mortality through Day 84	9 (42.9)	5 (45.5)	2 (40.0)	16 (43.2)
DRC-assessed overall response at EOT ^{a,b}				
Complete response (success) ^c	3/19 (15.8)	2/11 (18.2)	0	5/35 (14.3)
Partial response (success) ^d	3/19 (15.8)	2/11 (18.2)	1/5 (20.0)	6/35 (17.1)
Stable (failure) ^e	6/19 (31.6)	2/11 (18.2)	2/5 (40.0)	10/35 (28.6)
Progression (failure) ^f	7/19 (36.8)	5/11 (45.5)	2/5 (40.0)	14/35 (40.0)
DRC-assessed success rate at EOT ^b				
Clinical response ^g	10/18 (55.6)	2/9 (22.2)	2/4 (50.0)	14/31 (45.2)
Mycological response ^h	6/19 (31.6)	4/11 (36.4)	2/5 (40.0)	12/35 (34.3)
Radiological response ⁱ	3/18 (16.7)	2/10 (20.0)	1/5 (20.0)	6/33 (18.2)

^aDRC-assessed overall response was based on individual clinical, mycological, and radiological response assessments. ^b2 patients continued to receive ISA treatment beyond Day 180 and did not have an EOT assessment by the DRC; however, both patients were considered to have stable disease and clinical response at Day 84 per the DRC assessment. ^cResolution of all clinical symptoms and physical findings associated with IFD; resolution of radiological abnormalities ($\geq 90\%$ radiological response in cases of invasive aspergillosis and other filamentous mold infections, or at the judgment of the DRC for other pathogens); and presumed or documented eradication. ^dResolution of at least some clinical symptoms and physical findings associated with IFD; improvement of radiological abnormalities (at least 25% radiological response at Day 42 or at least 50% at Day 84 in cases of invasive aspergillosis and other filamentous mold infections, or at the judgment of the DRC for other pathogens); and presumed or documented eradication. ^eMinor or no change in clinical symptoms and physical findings and radiographic abnormalities associated with IFD, but no evidence of progression based on clinical, radiological, and mycological criteria. ^fEvidence of progression based on clinical, radiological, and mycological criteria; worsening or new clinical symptoms and physical findings and/or radiographic abnormalities associated with IFD; or if alternative systemic AFT is required. ^gSuccess: resolution or partial resolution of all attributable clinical symptoms and physical findings. ^hSuccess: eradication or presumed eradication. ⁱSuccess: improvement of $\geq 25\%$ from baseline if EOT prior to Day 42, or improvement of $\geq 50\%$ from baseline if EOT after Day 42. EOT: end of treatment.

TABLE 15.5 – Résultats de l'étude VITAL. [15]

15.2.2 Résultats

15.2.2.1 Profil des patients

Sur les 149 patients de l'étude VITAL, uniquement 37 ont été considérés comme ayant une infection fongique invasive prouvée ou probable. Sur les 37, 24 ont arrêté l'étude.

15.2.2.2 Efficacité

11 patients sur 35 ont été considérés comme ayant répondu au traitement, 5 complètement et 6 partiellement. 14 patients sur 31 ont eu une réponse clinique, 12 sur 35 une réponse mycologique et 6 sur 33 une réponse radiologique.

15.2.2.3 Pharmacocinétique

La concentration plasmatique médiane en Isavuconazole au jour 7 était de 3167 ng/mL (570–9676 ng/mL). La concentration aux autres jours est d'environ 4000 ng/mL.

15.2.2.4 Sensibilité antifongique

14 isolats ont été prélevés, l'espèce la plus commune était *Rhizopus oryzae*. Les concentrations minimales inhibitrices étaient comprises entre 0,25 et 16 µg/mL quelle que soit la méthode.

4. méthodes CLSI et EUCAST.

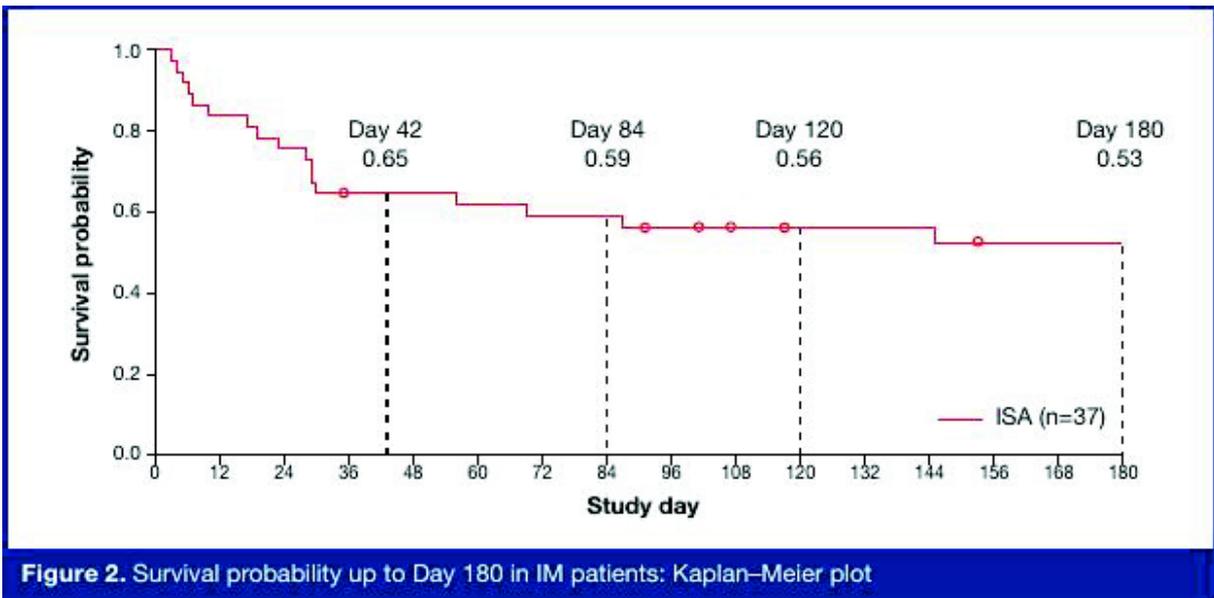


FIGURE 15.3 – Survie de l'étude VITAL. [15]

Organism	Number of isolates	MIC range ^b (µg/mL)	
		CLSI standard	EUCAST standard
<i>Actinomucor elegans</i>	1	0.25	4
<i>Lichtheimia (Absidia) corymbifera</i>	2	8–16	8–16
<i>Rhizomucor pusillus</i>	3	8->16	4–8
<i>Rhizopus azygosporus</i>	1	1	0.5
<i>Rhizopus microsporus</i>	1	16	4
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1->16	2->16

^aIsolates were collected at baseline, and were evaluated using established CLSI and EUCAST guidelines. ^bInhibitory level 100%.

TABLE 15.6 – Concentrations minimales inhibitrices observées dans l'étude VITAL. [15]

15.2.2.5 Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la diarrhée et la fièvre.

Trois patients ont présenté des effets indésirables graves :

- maladie du greffon contre l'hôte, gastro-entérite virale, oesophagite, aspiration bronchique ;
- insuffisance hépatique aiguë ;
- entérite à Cytomégalovirus.

Conclusion

Il existe différents types de champignons impliqués dans les infections fongiques systémiques, les principaux agents responsables étant les *Candida* et surtout les *Aspergillus*.

Le nombre de patients immunodéprimés est en constante augmentation pour différentes raisons :

- infectieuses : VIH et SIDA ;
- iatrogéniques : corticoïdes ;
- immunitaires : immunosuppresseurs utilisés chez les patients greffés ;
- hématologiques : hémopathies malignes.

De ce fait, la fréquence des infections fongiques systémiques augmente. Mais on voit également de nouvelles espèces fongiques impliquées dans ces pathologies telles que les *Mucorales*.

La mortalité, liée à ces infections, fait que l'utilisation des antifongiques est incontournable. La consommation de plus en plus importante de ces molécules a différentes conséquences :

- l'émergence d'infection par des espèces naturellement résistantes⁵ ;
- l'émergence de souches résistantes ;
- un impact économique majeur pour l'hôpital.

Le spectre d'activité est donc une raison majeure de développer de nouveaux antifongiques. Une autre raison est liée aux effets indésirables des antifongiques actuels, dont l'exemple le plus marquant est la néphrotoxicité de l'Amphotéricine B. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacogénétiques jouent aussi un rôle majeur. Pour la pharmacocinétique, on peut citer la galénique liée à l'Amphotéricine B⁶ ou l'utilisation de cyclodextrines β pour le Voriconazole. Concernant la pharmacogénétique, le Voriconazole présente des variations inter-individuelles d'exposition d'un facteur quatre. Enfin, il faut tenir compte de l'activité inhibiteur de cytochrome P450 des dérivés azolés, responsable de nombreuses interactions médicamenteuses.

Avant le début des années 2000, l'Amphotéricine B était le traitement de référence des infections fongiques systémiques. Depuis, le Voriconazole a pris le relais car il a montré une mortalité inférieure dans le traitement de ces infections, notamment en raison d'une meilleure tolérance.

L'étude SECURE a montré la non-infériorité de l'Isavuconazole vis-à-vis du Voriconazole dans le traitement des infections fongiques systémiques. De plus, l'Isavuconazole possède une activité contre les champignons du genre *Mucorales*. L'Isavuconazole possède également des propriétés pharmacocinétiques qui font que son administration sous forme d'Isavuconazonium permet de s'affranchir de l'utilisation des cyclodextrines β . Sa cinétique linéaire fait que les dosages plasmatiques sont beaucoup moins nécessaires que pour le Voriconazole⁷ Enfin, les effets indésirables, liés à l'utilisation du l'Isavuconazole, sont moins importants que pour le Voriconazole.

5. les *Mucorales* sont naturellement résistants au Voriconazole.

6. préparation sous forme désoxycholate ou liposomale

7. impact fort de la pharmacogénétique sur le Voriconazole.

Tous ces éléments font de l'Isavuconazole une alternative de choix à l'utilisation du Voriconazole dans les infections fongiques invasives. Et peut-être même, dans l'avenir, le traitement de première intention dans ce type d'infection.

Pour l'heure, l'Isavuconazole, commercialisé sous le nom de Cresemba[®], existe sous forme :

- de poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 200 mg ;
- de gélule à 100 mg.

De plus, les indications retenues sont :

- l'aspergillose invasive ;
- la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par Amphotéricine B est inapproprié. [24]

Bibliographie

- [1] ANOFEL. *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. Elsevier Masson, troisième édition, 2013.
- [2] Maiken Cavling ARENDRUP, Rasmus Hare JENSEN, and Joseph MELETIADIS. *In vitro* activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the *Mucorales* order. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Octobre 2015.
- [3] Stéphane BRETAGNE. De nouvelles molécules pour les infections fongiques. *Antibiotiques*, Septembre 2009.
- [4] Pablo J. CAGNONI. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Février 2002.
- [5] A.J. CARRILLO-MUÑOZ, G. GIUSIANO, P.A. EZKURRA, and G. QUINDÓS. Antifungal agents : Mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioterap*, Juin 2006.
- [6] Pr Charles CAULIN. *Vidal Recos®*. Flammarion, cinquième édition, 2013.
- [7] P.H. CHANDRASEKAR and J.D. SOBEL. Micafungin : A new echinocandin. *Reviews of anti-infective agents*, Avril 2006.
- [8] CMIT. E. PILLY. *Vivactis Plus*, vingt quatrième édition, 2014.
- [9] Gilbert DERAY. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Février 2002.
- [10] Diego R FALCI and Alessandro C PASQUALOTTO. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infection and Drug Resistance*, juin 2013.
- [11] Bertram G. KATZUNG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Piccin, neuvième édition, 2004.
- [12] Rafael LANIADO-LABORÍN and Maria Noemí CABRALES-VARGAS. Amphotericin B : side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, juin 2009.
- [13] Valérie LETSCHER-BRU and Raoul HERBRECHT. Caspofungin : the first representative of a new antifungal class. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Janvier 2003.
- [14] Johan A MAERTENS, Issam I RAAD, Kieren A MARR, Thomas F PATTERSON, Dimitrios P KONTOYIANNIS, Oliver A CORNELLY, Eric J BOW, Galia RAHAV, Dionysios

- NEOFYTOS, Mickael AOUN, John W BADDLEY, Michael GILADI, Werner J HEINZ, Raoul HERBRECHT, William HOPE, Meinolf KARTHAUS, Dong-Gun LEE, Olivier LORTHOLARY, Vicki A MORRISON, Ilana OREN, Dominik SELLESLAG, Shmuel SHOHAM, George R THOMPSON III, Misun LEE, Rochelle M MAHER, ZEIHNER Bernhardt SCHMITT-HOFFMANN, Anne-Hortense, and Andrew J ULLMANN. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (secure) : a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, Décembre 2015.
- [15] Francisco M. MARTY, John R. PERFECT, Oliver A. CORNELLY, Kathleen M. MULLANE, Galia RAHAV, Misun LEE, Masanori ITO, Rochelle MAHER, Bernhardt ZEIHNER, and Luis OSTROSKY-ZEICHNER. An open-label phase 3 study of isavuconazole (VITAL) : focus on mucormycosis, Octobre 2014.
- [16] Natalia MAST, Wenchao ZHENG, C. David STOUT, and Irina A. PIKULEVA. Antifungal azoles : Structural insights into undesired tight binding to cholestérol-metabolizing CYP46A1. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Juillet 2013.
- [17] Sóstenes MISTRO, Isis de M. MACIEL, Rouseli G. de MENEZES, Zuinara P. MAIA, Robert T. SCHOOLEY, and Roberto BADARÓ. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, Juin 2012.
- [18] Maurice MOULIN and Antoine COQUEREL. *Pharmacologie*. Masson, deuxième édition, 2007.
- [19] M.A. PFALLER, P.R. RHOMBERG, S.A. MESSER, R.N. JONES, and M. CASTANHEIRA. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013 : temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Avril 2015.
- [20] Anne SCHMITT-HOFFMANN, Brigitte ROOS, Markus HEEP, Michael SCHLEIMER, Erhard WEIDEKAMM, Tom BROWN, Michael ROEHRLE, and Christoph BEGLINGER. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Janvier 2006.
- [21] Peter A WARN, Andrew SHARP, and David W DENNING. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus spp.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Novembre 2005.
- [22] Chunyu ZHANG, Jiaoying CHENG, Yan JIANG, and Junyang LIU. Application of caspofungin in China compared with amphotericin B and fluconazole. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, octobre 2014.

- [23] Pola de la TORRE and Annette C. REBOLI. Micafungin : an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*, Septembre 2014.
- [24] Vidal®. *Le Dictionnaire*. Edition du Vidal, quatre-vingt-dixième edition, 2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Noël Marc-Michel

Place de l'Isavuconazole dans l'arsenal thérapeutique antifongique.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 131 pages.

Résumé :

L'Isavuconazole est un nouvel antifongique triazolé avec une activité sur les infections fongiques invasives. Ce travail passe en revue les principales familles fongiques impliquées classiquement dans ces infections et les familles émergentes en raison de l'augmentation du nombre de sujets immunodéprimés. Une description pharmacologique des différentes familles d'antifongiques est alors réalisée. Puis, l'étude de l'Isavuconazole permet de mettre en avant ses forces et faiblesses vis-à-vis des autres antifongiques. Enfin l'essai clinique SECURE compare l'efficacité de l'Isavuconazole et du Voriconazole pour le traitement des aspergilloses invasives. Il est alors possible d'imaginer la place que l'Isavuconazole est susceptible de prendre dans la stratégie thérapeutique antifongique.

Mots clés :

Amphotéricine B — antifongiques — *Aspergillus* — *Candida* — Échinocandines — Isavuconazole — *Mucorales* — Voriconazole.

Jury :

Président	Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC	PU-PH
Assesseurs	Madame le Docteur Lætitia LE GOFF	MCU
	Monsieur le Docteur Pierre PARREIN	Pharmacien hospitalier

Date de soutenance : mercredi 13 juillet 2016.