

Dans la pratique du traitement des infections des voies respiratoires inférieures, le consensus de "l'Advisory Board in Infectious Diseases" maintient toutefois les  $\beta$ -lactamines en 1<sup>er</sup> choix et positionne les fluoroquinolones en cas de non réponse clinique après 3 jours de  $\beta$ -lactamine (pathogènes atypiques) ou en cas d'intolérance majeure ou d'allergie de type immédiat (IgE). Chez le patient hospitalisé, les fluoroquinolones sont recommandées si un traitement oral est possible.

## 2. Fluoroquinolones retirées du formulaire

Les produits suivants n'ont plus été jugés nécessaires pour l'usage intra-hospitalier, ce qui, bien sûr, n'exclut pas leur utilisation dans d'autres circonstances (patients ambulatoires, consultation des voyageurs) :

- la **norfloxacin** (**Zoroxin**®), en raison d'une biodisponibilité médiocre
- l'**ofloxacin** (**Tarivid**®), moins active que la lévofloxacin, comme signalé ci-dessus
- la **ciprofloxacine** (**Ciproxine**®), dont la plupart des indications ont été reprises par la lévofloxacin. Toutefois, la ciprofloxacine reste une référence dans certaines indications, telles que notamment les salmonelloses.

## 3. En guise de conclusion ...

Cette mise au point n'est, bien sûr, pas définitive, il faut en effet s'attendre à d'autres développements dans la classe des fluoroquinolones.

Les membres du Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie se tiennent à votre disposition pour toute autre information souhaitée.

J. Demonty

## Les nouveaux antifongiques

L'incidence des infections fongiques sévères a augmenté de façon alarmante ces vingt dernières années. Aux USA, les agents fongiques occupent le 7<sup>ème</sup> rang des agents responsables de maladies infectieuses et le 6<sup>ème</sup> rang des pathogènes nosocomiaux (1). En Europe, la même tendance se dessine : une étude réalisée aux Pays-Bas montre que l'incidence des infections fongiques a plus que doublé entre 1987 et 1995, atteignant désormais la 4<sup>ème</sup> place des pathogènes nosocomiaux (2).

Ce phénomène est principalement dû à une augmentation de la population de patients immunodéprimés, patients atteints de cancer, transplantés d'organes ou de moelle, patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

L'arsenal thérapeutique, quant à lui est en pleine évolution, et presque en révolution, puisque de nouvelles molécules plus actives et mieux tolérées ont été développées et rivalisent avec l'amphotéricine B, l'antifongique connu comme le "golden standard". Certaines de ces molécules sont issues d'anciennes familles; d'autres sont issues de nouvelles familles d'antifongiques comme les échinocandines (tableau 1).

## 1. Nouvelles formulations d'"anciens" antifongiques

Il s'agit des dérivés lipidiques de l'**amphotéricine B** :

l'**Abelcet**® (amphotéricine B complexé à 2 phospholipides) déjà très largement utilisé dans le cas d'intolérance à l'amphotéricine B déoxycholate et plus récemment

l'**Ambisome**® (amphotéricine B liposomale). Plusieurs études randomisées ont montré que leur efficacité est au moins équivalente au déoxycholate avec une réduction significative de la toxicité rénale. Leur inconvénient majeur est un coût élevé, ce qui conditionne les critères de remboursement et ne permet pas leur utilisation en première intention (tableau 2).

## 2. Nouvelle molécule

Le **voriconazole** (**Vfend**®) est un dérivé synthétique de deuxième génération du fluconazole. Il est commercialisé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> mai. Le mode d'action est identique à celui des triazolés, c'est-à-dire une inhibition de la synthèse de l'ergostérol au niveau de la membrane fongique. L'inhibition porte sur plusieurs systèmes enzymatiques, ce qui confère à la molécule un spectre étendu aux champignons filamenteux sur lesquels il a une action fongicide qui n'existe pas pour le fluconazole.

Comme pour les autres dérivés triazolés, le métabolisme est hépatique via les enzymes du cytochrome P450 avec pour conséquence un certain nombre d'interactions médicamenteuses.

La molécule a reçu l'approbation de la Federal Drug Administration (FDA) pour son **utilisation dans le traitement de première ligne de l'aspergillose invasive** sur base de l'étude randomisée voriconazole versus amphotéricine B déoxycholate, qui a démontré une efficacité supérieure du voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive (3). Dans un premier temps, cette molécule est uniquement remboursée dans cette seule indication.

Les effets secondaires ne sont pas rares mais relativement bénins : troubles visuels transitoires et réversibles dans 8-10% des cas, rash cutané, photosensibilité et élévation des enzymes hépatiques.

La position du voriconazole dans le traitement des candidoses reste encore à préciser. Jusqu'à présent une seule étude a été réalisée dans ce domaine. Il s'agissait d'une étude randomisée voriconazole versus fluconazole dans le traitement des candidoses oropharyngées de patients immunodéprimés dont 94% étaient atteints de SIDA. Les résultats montrent que le voriconazole est au moins aussi efficace que le fluconazole. D'autres études en cours, comparant l'efficacité du voriconazole dans le traitement des candidoses profondes, permettront de positionner ce nouvel agent parmi les autres antifongiques.

## 3. Nouvelle famille

L'**acétate de caspofungine** (**Caspofungin**®) est un dérivé semi-synthétique hydrosoluble dont le spectre antifongique inclut les levures (à l'exception du *Cryptococcus neoformans*) et les champignons filamenteux. Elle fait partie de la famille des échinocandines qui sont des lipopeptides naturels synthétisés par différentes espèces d'*Aspergillus*.

La molécule est disponible en Belgique depuis octobre 2002 et son remboursement ne concerne que le **traitement des aspergilloses invasives** réfractaires ou intolérantes à l'amphotéricine B déoxycholate.

Le mode d'action de cette famille est tout à fait nouveau puisque la cible est la paroi fongique par blocage de la  $\beta(1-3)$  glucane-synthase. Le  $\beta(1-3)$  glucane est un composant essentiel dont les chaînes forment un réseau tridimensionnel très solide qui donne forme et résistance mécanique à la paroi.

Il en résulte un double effet fongistatique et fongicide. La cible



est absente des cellules humaines et explique la faible toxicité de la molécule.

Si les effets fongicides sur les *Candida* sont démontrés, l'effet sur les *Aspergillus* est moins clairement défini, avec une action sélective sur l'extrémité des filaments.

Une étude récente compare l'effet de la caspofungine versus amphotéricine B désoxycholate dans le traitement des candidoses profondes et des candidémies. Cette étude montre une efficacité égale ou supérieure (selon les groupes de patients) à l'amphotéricine B avec davantage d'effets secondaires dans le groupe traité par amphotéricine B (4). D'autres auteurs ont montré que la caspofungine est au moins aussi efficace que l'amphotéricine B dans le traitement des candidoses oropharyngées et oesophagiennes chez des patients séropositifs pour le VIH avec de nouveau une toxicité inférieure (5).

Un des atouts de cette molécule, outre sa très bonne tolérance, est son mécanisme d'action complètement nouveau. Cela offre la possibilité de réaliser des associations avec d'autres antifongiques permettant de créer une synergie d'action et/ou

dans le cas de l'association avec l'amphotéricine B, de réduire les doses et par conséquent la toxicité de cette molécule néphrotoxique. Ceci a, par exemple, été mis à profit avec succès dans le traitement d'une aspergillose disséminée chez un enfant leucémique où une association de voriconazole et de caspofungine a permis la guérison d'une pathologie de très mauvais pronostic (6).

L'arsenal antifongique a progressé d'un grand pas ces dernières années et le schéma thérapeutique des mycoses profondes risque d'être complètement remodelé dans les prochains mois. L'utilisation de ces molécules, seules ou en association, dans les différents types de pathologie fongique permettra de redimensionner l'espace antifongique.

#### Références

1. Jarvis W., et al., 1995, Clin. Infect. Dis., **20**:526-1530.
2. Voss A. et al., 1996, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., **15**:909-912.
3. Herbrecht R. et al., 2002, N. Engl. J. Med., **347**:408-415.
4. Mora-Duarte J., et al., 2002, N. Engl. J. med., **347**:2020-2029.
5. Arathoon, et al., 2002, Antimicrob. Agents Chemother., **46**:451-457.
6. Gatbois E., et al., 2002, J. Mycol. Med., **12**:90-92

	Famille thérapeutique	Cible fongique	Spectre d'activité	Toxicité	Indications
Dérivés lipidiques de l'amphotéricine B	Polyènes	Membrane (fixation sur ergostérol et altération perméabilité)	Levures et filamenteux	Inférieure à AmB désoxycholate Dépend du dérivé (moindre toxicité avec forme liposomale)	Infections fongiques intolérantes ou réfractaires à l'amphotéricine B désoxycholate
Voriconazole	Triazolés	Membrane (inhibition synthèse ergostérol)	Levures et filamenteux	Faible (interactions médicamenteuses nombreuses)	Aspergilloses invasives en 1 <sup>ère</sup> intention
Caspofungine	Echinocandines (lipopeptides hexacycliques)	Paroi (inhibition synthèse glucanes)	Levures (excepté <i>Cryptococcus neoformans</i> ) et filamenteux	Faible (diminuer les doses en cas d'insuffisance hépatique)	Aspergilloses invasives en traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne (intolérance ou inefficacité de l'amphotéricine B ou de ses dérivés)

Tableau 1 : Spectres d'activité et indications

	Prix unitaire (€)	Posologie habituelle	Critères de remboursement
Abelcet® fl perf 100 mg	124.87	5 mg/kg/j	Remboursé en <b>B</b> dans le traitement d'une infection fongique invasive prouvée ou estimée probable chez des patients dont l'immunité est gravement compromise et qui : -ont été traités pour une maladie systémique avec 20 mg ou plus d'équivalent de prednisolone pdt 2 semaines ou plus sans interruption <u>ou</u> -ont été traités pour une maladie systémique avec plus de 10 mg d'équivalent de prednisolone/jour et ont reçu en même temps une dose cumulative de 700 mg d'équivalent de prednisolone ou plus <u>ou</u> -ont été traités avec une combinaison d'immunosuppresseurs <u>ou</u> -souffrent d'affections hématologiques, oncologiques ou HIV dépendantes <u>ou</u> -ont subi une transplantation de cellules souches ou d'organe  et qui répondent à <u>une des trois conditions suivantes</u> : -pré-existence d'une insuffisance rénale de 2.5 x la créatinine normale ou clearance à la créatinine de moins de <b>50 ml/min</b> ou sous dialyse -intolérance prouvée à un traitement à l'amphotéricine B -réfractaires à un traitement d'au moins 7 jours à l'amphotéricine B
Ambisome® fl iv 50 mg	161.34	3 mg/kg/j	Les conditions de remboursement sont les mêmes que ci-dessus <b>MAIS</b> : -la caspofungine est uniquement remboursée dans les <b>aspergilloses invasives</b> -la clearance à la créatinine pour l'ambisome et la caspofungine doit être inférieure à <b>25 ml/min</b>
Caspofungin® fl iv 50 mg fl iv 70 mg	506.68 644.48	• 70 mg le 1 <sup>er</sup> jour • 50 mg les jours suivants	
Vfend® comp 200 mg poudre perf 200 mg	42.13 156.56	• Dose de charge (pdt les premières 24 heures) : 5 mg/kg toutes les 12 heures • Dose d'entretien (après les premières 24 heures) : 4 mg/kg deux fois par jour	Remboursé en <b>A</b> pour les formes orales et en <b>B</b> pour les formes parentérales chez des patients dont l'immunité est gravement compromise suite à : -un traitement pour une maladie systémique avec 20 mg ou plus d'équivalent de prednisolone pdt 2 semaines ou plus sans interruption <u>ou</u> -un traitement pour une maladie systémique avec plus de 10 mg d'équivalent de prednisolone /jour et ont reçu en même temps une dose cumulative de 700 mg d'équivalent de prednisolone ou plus <u>ou</u> -un traitement avec une combinaison d'immunosuppresseurs <u>ou</u> -une affection hématologique, oncologique ou HIV dépendante <u>ou</u> -une transplantation de cellules souches ou d'organe  et qui présentent en plus <u>une des infections suivantes</u> : -traitement des aspergilloses invasives prouvées ou estimées probables -traitement des infections invasives graves à <i>Candida Krusei</i> ou un autre <i>Candida</i> résistant in vitro au fluconazole ou toute candidose invasive réfractaire au fluconazole ou à l'itraconazole -infections fongiques invasives causées par <i>Scedosporium spp</i> ou par <i>Fusarium spp</i>  Les formes orales seront remboursées en <b>B</b> chez les patients présentant une des 3 infections reprises ci-dessus.

Tableau 2 : Prix unitaire, posologie habituelle et critères de remboursement