

jeudi 4
vendredi 5
décembre 2014

2^{es}
JOURNÉES
du GREPI

GREPI
Généralistes
la Recherche et l'Enseignement en Pharmacie
Infectiologie

📍 Campus Caggemini
Les Fontaines
67 route de Chantilly - Gouvieux
60501 Chantilly Cedex, France

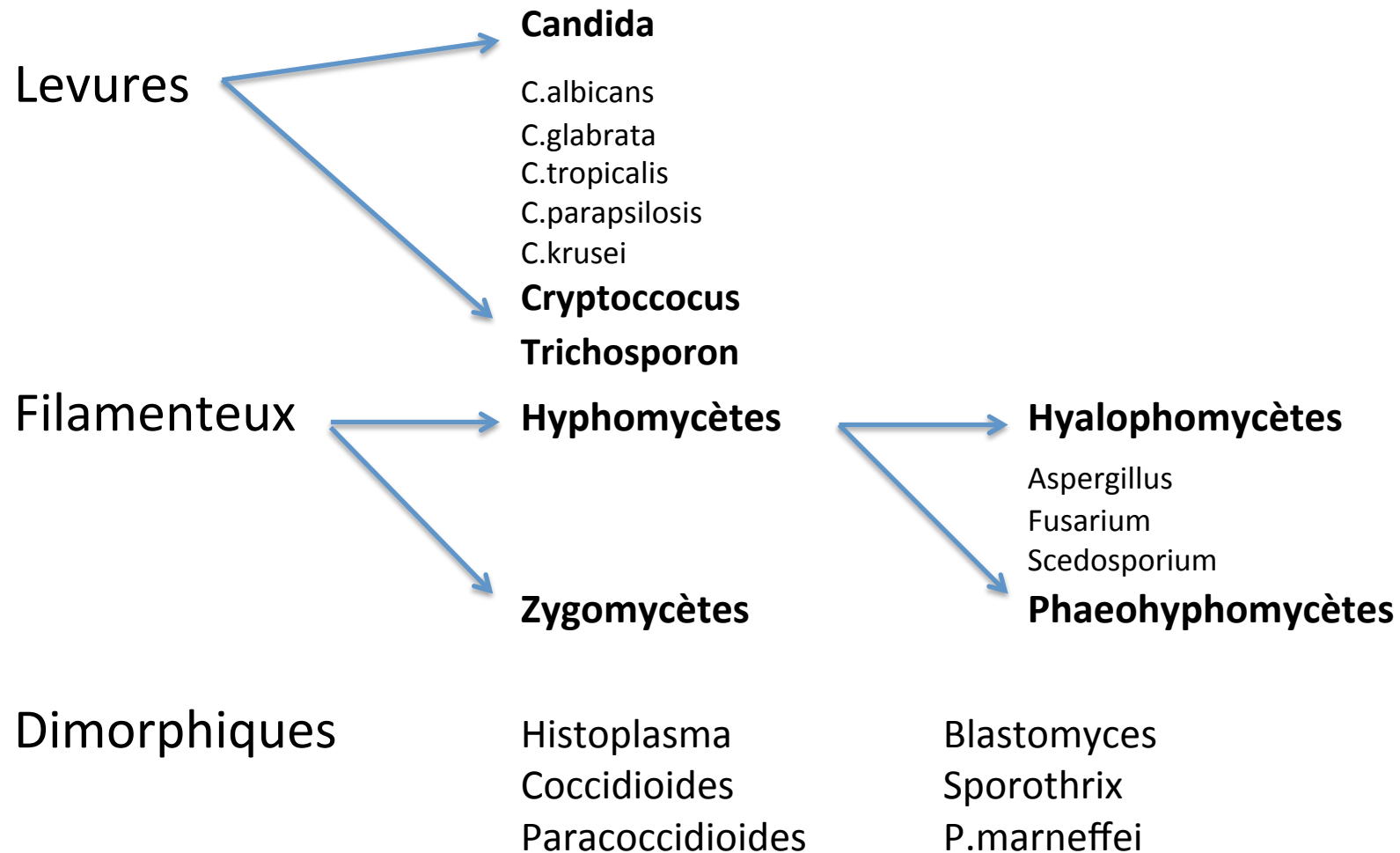
Les antifongiques en pratique

Debraine Charlotte
Pharmacien assistant
Hôpital Saint-Louis, AP-HP

Conflits d'intérêts

- Lien d'intérêt éventuel avec la présentation : **MSD**

Généralités sur les infections fongiques



Généralités sur les infections fongiques

Types d'infections fongiques

- ✓ Candidoses invasives : candidémie et candidose disséminée
- ✓ Aspergillose invasive (AI)
- ✓ Zygomycoses (pulmonaire, rhino-orbito-cérébrale..)
- ✓ Fusarioses (peau, sinus, poumon)
- ✓ Scedosporiose
- ✓ Trichosporonose

Classification des infections (EORTC)

- Infection possible
- Infection probable
- Infection prouvée

Classification basée sur des critères liés à l'hôte, cliniques et microbiologique

Généralités sur les infections fongiques

IFI = infections principalement opportunistes

Facteurs de risques des infections fongiques invasives (IFI) :

3 grandes catégories :

- pathologie ss jacente,
- protocoles thérapeutiques immunosuppresseurs,
- expo à un réservoir environnemental et une colonisation antérieure

=> Hémopathies malignes :

LAM, LAL, SMD, lymphome, myélome

=> Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Allogreffe, autogreffe

Autres FR :

Transplantation d'organes solides (poumons ++), tumeurs solides, pathologies respiratoires chroniques, VIH, patients de réanimation, traitements immunosuppresseurs...

Généralités sur les infections fongiques

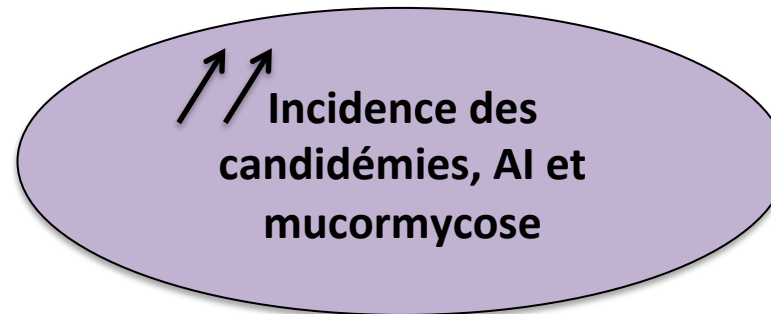
Incidence des IFI¹ (pour 100 000 pers/an):

Candidémies : 2,5

AI : 1,5

Cryptococcose : 0,3

Mucormycose : 0,1



Mortalité liée aux IFI¹ :

Candidémies : 40 %

AI: 28,5 %

Cryptococcose : 15 %

¹ BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 16 avril 2013)

Recommandations pour la prise en charge des IFI

→ Existence de recommandations européennes et internationales sur la prise en charge des infections fongiques:

ECIL 2009 (european conference on infections in leukemia)

ESCMID 2012 : candidose chez le patient neutropénique et non neutropénique

IDSA 2008, 2009 et 2010 : AI, candidose et patient neutropénique

CDC (2009) : prophylaxie des complications infectieuses chez les patient ayant eu une greffe de cellule souche hématopoïétique

Recommatons locales...

Infections fongiques invasives

- Traitement prophylactique
= instauré pour prévenir une infection fongique chez un patient à haut risque (prophylaxie primaire ou secondaire)
- Traitement empirique antifongique chez le patient neutropénique (PNN < 500/mm³)
 - fébrile après 3 à 5 jours d'ATB probabiliste à large spectre ou qui redevient fébrile sous ATB
 - fièvre isolée : pas de signe clinique, radiologique ou biologique
- Traitement préemptif
= traitement précoce de l'infection, mis en place avant l'infection déclarée et basé sur des critères cliniques ou biologiques.`
- Traitement curatif
 - mis en place lorsque le diagnostic d'IFI est posé
 - doit être adapté au micro-organisme en cause

Les antifongiques

4 grandes familles :

- Polyènes : Amphotéricine B
- Pyrimidines : 5- Fluorocytosine
- Azolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- Echinocandines : caspofungine, micafungine, anidulafungine

Les antifongiques

Nom	Fam	Cible	Spect	Abs	Tox
AmB*	pol	mb (trou)	L/F	0	+++ , + , +/-
Fluco	azole	mb (S)	L	++	+/- + +/- +/-
Itraco	azole	mb (S)	L/F	+/-	
Vorico	azole	mb (S)	L/F	++	
Posaco	azole	mb (S)	L/F	++	
Caspo	echin	paroi	L/F	0	-
Mica	echin	paroi	L/F	0	-
Anidula	echin	paroi	L/F	0	-
5FC	pyrimidine	Synthèse ADN	L	+	+

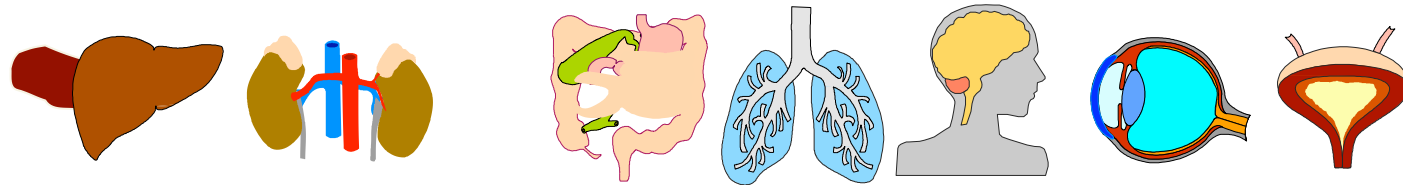
* Fungizone, Abelcet, Ambisome

L : Levure

F : Filamenteux

Les antifongiques

Distribution:



	Foie/ Rate	Rein	Intestin/ Vésicule	Pou mons	LCR	Oeil	Urine/ Vessie
AmB	+	+	+	+	-	-	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FCZ	+	+	+	+	+	+	+
ITZ	+	+	+	+	-	-	-
VRZ	+	+	+	+	+	+	-
PSZ	+	+	+	+	-	-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

+ ≥ 50 % des concentrations sériques
 - < 10 % des concentrations sérique

Groll AH, *Advances in Pharmacol.* 1998

Les antifongiques : l'amphotéricine B

- Découverte en 1953
- **3 formes existantes:**
 - Amphotéricine B deoxycholate (fungizone®)
 - Amphotéricine B complexe lipidique (Abelcet®)
 - Amphotéricine B liposomale (ambisome®)
- **Ppx effets indésirables :**
 - Altération de la fonction rénale
 - Hématologiques: anémie
 - Neurologiques: céphalées, convulsions
 - allergiques: choc anaphylactique
 - Hypokaliémie

} Formes lipidiques

Diminution de
la
néphrotoxicité
++²

² Mistro S, Maciel I de M, De Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaró R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2012;54(12):1774-7.

Les antifongiques : l'amphotéricine B

- **Indications:**

Spectre large (*Candida, cryptococcus*, moisissures dont zygomycètes, dimorphiques)

Fungizone[®] : mycoses à espèces sensibles, cryptococcose..

Ambisome[®] : AI (alternative au VRZ), mycose invasive sensible en cas d'IR, zygomycose, leishmaniose viscérale, ttt empirique des neutropénies fébriles

Abelcet[®] : CI et AI sensible à ampho B en cas d'IR

- **Posologie IFI:**

- Fungizone[®]: 0,7 à 1 mg/kg/j
- Ambisome[®]: 3 mg/kg/j (jusqu'à 10 mg/kg/j pour certaines IFI)
- Abelcet[®]: 5 mg/kg/j

Les antifongiques : l'amphotéricine B

- **Contre-indication:**

Pour Amph B-d : Hypersensibilité, IR, assoc avec certains médicaments donnant des torsades de pointe

Pour les formes lipidiques : Hypersensibilité (AD avec medics donnant torsades de pointe)

- **Précaution d'emploi:**

Premières doses → surveillance médicale (hypersensibilité)

Dose test de 1mg

- Réaction grave : rare, arrêt immédiat de la perfusion
- Réactions généralement non graves: mesure de précautions (diminution vitesse de perfusion, paracétamol, anti H1, antiémétiques, corticoïdes..)

Les antifongiques : l'amphotéricine B

- Conservation avant reconstitution :
2°C < T°C < 8°C pour fungizone® et abelcet®
T°C < 25 °C pour Ambisome®
- Médicaments soumis à prescription hospitalière
- Abelcet® et ambisome® : inscrits sur la listes des spécialités prises en charge en sus des GHS
- **Coût de ttt journalier:**
 - Fungizone® : 7 à 14 €
 - Abelcet® : 520 €
 - Ambisome® : 760 €

Les antifongiques : Flucytosine (Ancotil®)

- Indication :
- ✓ Pas de monothérapie
- ✓ Utilisée uniquement en **association** :
 - méningite à cryptocoque : ampho B, FCZ
 - ± candidose: *C. glabrata*, localisations : méninge, œil, endoc, urine
 - ± aspergillose : sinus, cerveau, œil

- Toxicité :

Liée à une conversion 5FC/5FU dans la perfusion ou TD

- Tox GI :

douleurs gastriques

Entérocolites ulcéro-membraneuse

-Tox hépatique (cytolyse)

- Tox hématologique

Les antifongiques : Flucytosine (Ancotil®)

- **Posologie IFI:** 100-200 mg/KG/j
- Dosage au pic (2h): évaluation de la tox
- Objectif : 30-80 µg/ml (tox si > 100)

- **Résistance acquise** : liée aux monothérapies, d'apparition rapide
- **Conservation:**
T°C ambiante
- **Coût journalier du ttt**
Voie orale: 11 €
Voie IV: 205 €

Les antifongiques : les azolés

- Fluconazole (FCZ)
- Itraconazole (ITZ)
- Voriconazole (VRZ)
- Posaconazole (PSZ)

Levures, Candida, Crypto

	AMB	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	CAS
Candida albicans	■	■	■	■	■	■	■
Candida tropicalis	■	■	■	■	■	■	■
Candida parapsilosis	■	■	■	■	■	■	■
Candida krusei	■	■	■	■	■	■	■
Candida glabrata	■	■	■	■	■	■	■
Candida lusitaniae	■	■	■	■	■	■	■
Crypto neoformans	■	■	■	■	■	■	■

Les antifongiques : les azolés

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

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

* Résistant *in vitro*

Fluconazole (Triflucan®)

- **Indication:**

Cryptococcose

Candidose systémique (candidose disséminée et profonde)

Candidose œsophagienne, urinaire, oropharyngée chez les patients ID

Prophylaxie des infections à Candida sensible (allogreffe de moelle)

- **Posologie IFI:**

800mg J1 puis 400mg/j

- **Coût ttt journalier:**

Voie orale: 7,5 €

Voie IV: 25,9 €

Itraconazole (Sporanox®)

- **Indications:**

Candidose orale et/ou oesophagienne

Aspergillome inopérable symptomatique

Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante

Mycose tropicale

- **Posologie IFI:**

100 à 200mg x 2/j

- **Coût ttt journalier:**

4,5 à 18,9 €

Voriconazole (Vfend®)

- **Indications:**

Aspergillose invasive (molécule de référence)

Candidémie et candidose invasive grave, candidose œsophagienne

Infection grave à *scedosporium spp*

Infection grave à *fusarium spp*

- **Posologie IFI:**

6mg/kg x 2/J1 puis 4mg/kg x 2/j (IV)

400mg x 2/J1 puis 200mg x 2/j (PO)

- **Coût ttt journalier:**

Voie IV: 266 €

Voie orale: 75,6 €

VRZ IV :
remboursé en
sus du GHS

Posaconazole (Noxafil®)

- **Indications:**

Aspergillose, fusariose, mycoses tropicales en 2^{ème} ligne (patient intolérant ou réfractaire à d'autres molécules)

Candidose oropharyngée

Prophylaxie des IFI en hématologie (neutropénie, allogreffe de moelle osseuse avec GVH)

- **Posologie:**

Ttt curatif : 400mg x 2/j

Ttt prophylactique: 200mg x 3/j

- **Coût ttt journalier:**

- curatif (5j) 130 €

- prophylaxie (7j) : 93 €

Effets indésirables des azolés

- **Effets les + fréquemment rapportés:**

Fièvre, céphalées, troubles gastro-intestinaux, rash cutané

- **Toxicité hépatiques:**

Augmentation des tests de la fonction hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines...)

mais elle peut aussi être plus grave conduisant à des ictères, insuffisances hépatiques voire des atteintes sévères pouvant entraîner le décès dans de rares cas.

Cas du VRZ : troubles de la vision, maux de têtes et des oedèmes périphériques ont été fréquemment rapportés.

Effets neurologiques (hallucinations)

Des réactions de photosensibilités ont été signalées chez des patients traités au long cours ainsi que des cancers cutanés, en particulier des carcinomes épidermoïdes ^{3,4} (Processus multi-étapes)

³Clancy CJ, Nguyen MH. Long-term voriconazole and skin cancer : is there cause for concern? Curr Infect Dis Rep. 2011;13(6):536-43.

⁴Epaulard O, Leccia M-T, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel M-F, Ravaud P, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. Med Mal Infect. 2011;41(12):639-45.

Interactions médicamenteuses avec les azolés

Molécules métabolisées par cytochrome P450



Interactions médicamenteuses +++

Inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine) :
diminution des concentrations des azolés (VRZ+++)

Immunosuppresseurs (IS) (ciclo, tacro) : augmentation des
concentrations d'IS, surveillance +++ des taux sanguins

Statines : augmentation concentration des statines, risque de
rabdomyolyse (ITZ, VRZ et PSZ)

Modalité de prise des azolés

	Horaire de prise par rapport aux repas
Fluconazole	Indifférent
Itraconazole Gélule	Avec un repas
Itraconazole Solution	A jeun : 1H avant ou 2H après un repas
Voriconazole	A jeun : 1H avant ou 2H après un repas
Posaconazole	Avec un repas gras ou un complément nutritionnel

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des azolés



Optimisation et sécurisation de l'utilisation des azolés

Car de nombreux facteurs peuvent influencer sur les concentrations des azolés (Tbles GI, interaction medic, alimentation...)

<i>Molécule</i>	<i>Facteurs influençant les concentrations plasmatiques</i>	<i>Associations médicamenteuses modifiant les concentrations plasmatiques</i>	<i>Valeurs cibles thérapeutiques</i>	<i>Valeurs toxiques</i>
Posaconazole	<ul style="list-style-type: none">- muscite (↓)- diarrhée (↓)- GVH digestive (↓)- alimentation (↑)- Coca-cola® (↑)	<ul style="list-style-type: none">- IPP (↓)- anti-H₂ (↓)- métoprololamide (↓)- inducteurs enzymatiques (phénytoïne, rifampicine) (↓)	Résiduelle : > 0.5 mg/l* Pic -	
Voriconazole	<ul style="list-style-type: none">- poids (+/-)- troubles digestifs (↓)- polymorphisme génétique du cytochrome 2C19 (+/-)- alimentation (↓)	<ul style="list-style-type: none">- IPP (↑)- Inducteurs enzymatiques (phénytoïne, rifampicine) (↓)- glucocorticoïdes (↓)	Résiduelle : 1 – 4 mg/l Pic : 4 – 6 mg/l	Résiduelle : > 5 mg/l**

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des azolés

Modalité du STP :

Doit être réalisé 5 à 7 jours après le début du ttt (atteinte des concentrations cibles)

Prélèvement :

En résiduel → prélèvement avant la prise du médicament (le matin)

Valeurs cibles:

VRZ : 1-4,5 mg/l

PSZ > 0,5 mg/l (prophylaxie), > 1 mg/l (curatif)

Au pic (1h après prise):

Permet de vérifier l'absorption (VRZ++)

Toxicité:

Risque augmente qd concentration VRZ > 5-6 mg/l (neurol++)

Pour le PSZ, pas de concentration plasmatique max définie

Problématique du PSZ

- Gde variabilité au niveau de l'absorption
- Disponible uniquement sous forme de suspension buvable (arrivée prochaine de cp...)
- Importance des informations données par le personnel soignant
- Facteurs de risques de ss dosage :
 - Observance
 - Tbles GI (diarrhées, vomissement, GVHD dig, mucites...)
 - Prise en dehors des repas
 - Interactions médics (IPP)
- Problématique de la cuillère doseuse
- Goût
- Population en hématologie

Problématique du PSZ

- A St-Louis :

Etablissement spécialisé dans la prise en charge des patient d'hématologie (55 % de l'activité)

4 services : hémato adulte, hémato sénior, hémato ado et jeune adulte, unité de greffe de moelle

50 % de sous-dosage (< 0,5 mg/l)

Pistes d'amélioration :

- Préparation de la suspension buvable à l'aide de seringue (volume adéquat et dispensé au moment de la prise) en unité de greffe de moelle et hémato ado/jeune adulte
- Importance du STP, implication de la pharmacie, externe en pharmacie
- Mise en place d'une plaquette d'info destinée au patient

Problématique du PSZ

Aliments salés	
	
	
1/4 de pizza	1/2 avocat
3 sardines à l'huile	100 g de viande grasse
150 g d'accras de morue	40 g de fromage
1 portion de frites	1 œuf dur mayonnaise
20 olives noires	1 poignée de cacahouètes
Aliments sucrés	
	
	
3 cookies	2 parts de quatre-quarts
3 biscuits au chocolat	1 yaourt à la grecque
1 crème brûlée	1 barre chocolatée
Fromage blanc 40 %	2 tranches de pain beurrées
2 madeleines	1 viennoiserie

Les antifongiques : les échinocandines

- 3 molécules existantes aujourd'hui
 - Caspofungine (Cancidas®)
 - Micafungine (mycamine®)
 - Anidulafungine (Ecalta®)
- Famille récente
- Très bon profil de tolérance
- Contre indication : hypersensibilité
- Pour la micafungine **PGR** : développement de tumeurs hépatiques chez le rat (risque théorique chez l'homme)⁵: attention si altération initiale de la fonction hépatique
- Interactions médicamenteuses : Attention avec IS (ciclo, tacro), faire STP régulier si assoc
- Médicaments pris en charge en sus du GHS

⁵ Résumé des caractéristiques du produit. Mycamine®. Astellas.

Micafungine et anidulafungine

- **Indications et posologie:**

- Micafungine : CI, candidose œsophagienne et prophylaxie des infections à *Candida* (allogreffé)

Posologie en curatif : 100mg/j (voire 150-200mg/j)

Posologie en prophylaxie : 50 mg/J

- Anidulafungine : CI (hors neutropénie)

Posologie: 200mg J1 puis 100mg/j

- **Conservation:**

Micafungine : T°C ambiante, **poche à l'abri de la lumière**

Anidulafungine : 2°C < T°C < 8°C

- **Coût ttt journalier**

Micafungine : **curatif = 430 €, prophylaxie 270 €**

Anidulafungine : **430 €**

Caspofungine

- **Indications et posologie:**

CI

AI (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)

Ttt empirique des neutropénies fébriles

Candidose œsophagienne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)

Posologie : 70mg J1 puis 50mg/j si pds < 80kg

70mg/j si pds > 80kg

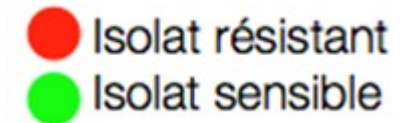
- **Conservation:** $2 < T^{\circ}\text{C} < 8^{\circ}\text{C}$

- **Coût ttt journalier:**

449 € à 571 €

Résistance

- Problème majeur
- Résistance naturelle et acquise



Résistance naturelle



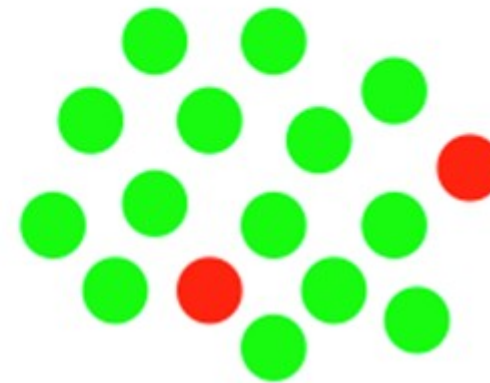
Particularités intrinsèques
de la cible

A. terreus /AmB

A. Lentulus /azolés

C. krusei /fluconazole

Résistance acquise



Pression de sélection
par les antifongiques

A. fumigatus /azolés

C. glabrata / azolés

5FC

Résistance

- Importance de l'utilisation de ttt antifongiques adaptés au germe (importance du diagn, détermination de l'espèce, antifongigramme)
- Modification de l'écologie et de la répartition des espèces
- Apparition d'espèce résistante (*Aspergillus* R aux azolés, *Candida* R aux échinocandines)
- Impasse thérapeutique

Résistance

- Importance des ttt antifongiques antérieurs pour la prise en charge des patients : modification de la répartition de espèces

Pas de préexposition à un antifongique

Préexposition au fluconazole

Préexposition à la caspofungine

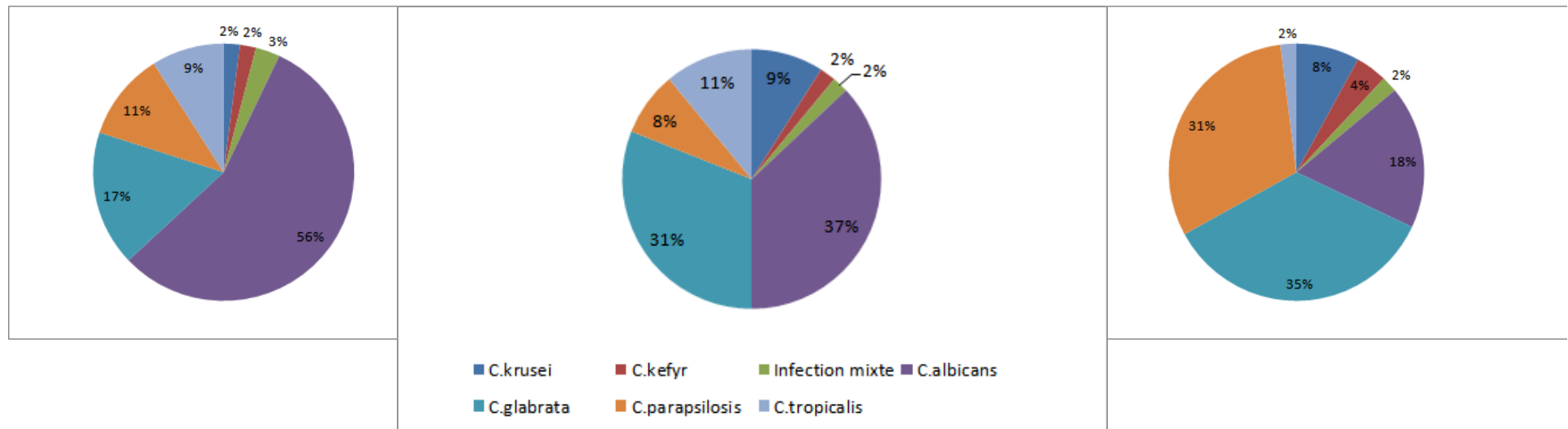


Figure: Répartition des espèces de Candida non rares responsables d'un premier épisode de fungémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n=135), à la caspofungine (n=53) ou à aucun antifongique (n=2383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010

Conclusion

- IFI : infections graves, mortelles
- Incidence en augmentation
- Importance de la précocité du traitement
- Utilisation rationnelle des antifongiques (recommandations)

Remerciements :
Dr Caroline Charlier Woerther
Dr Sophie Touratier

Merci de votre attention

