

# Les antifongiques



# La maladie fongique

## 1. Mycoses superficielles:

- dermatophytoses (*Trycophyton*, *Microsporum*, *Epidermophton*)
- candidoses (*Candida albicans*, ...)
- pytyriasis versicolor (*Malassezia furfur*, ...)
- onconomyose (terme non spécifique: *T. rubrum*, et bcp d'autres)

## 2. Mycoses profondes

- organismes pathogènes:  
*Histoplasma*, *Coccidoïdes*, *Blastomyces*, *Sporothrix*, *Paracoccidoïdes*
- organismes opportunistes:  
*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucorales*, ...

# La maladie fongique: quelques exemples de mycoses superficielles



**Candidose interdigitale**



**Onychomycose due à  
*Trichophyton rubrum***



**Début de blastomycose**



**sporotrichose**

# La maladie fongique: expressions cutanées de mycoses profondes

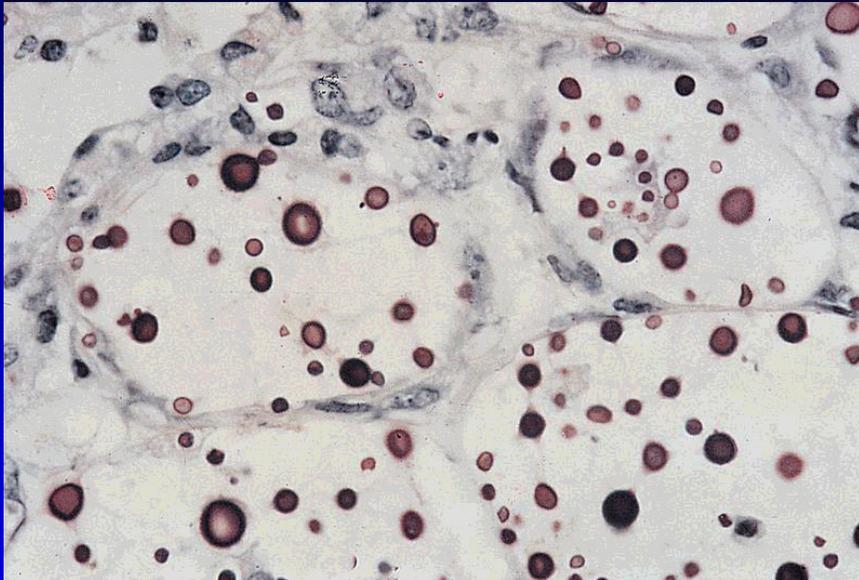


Lésions cutanées causées par *Blastomyces dermatidis* chez des sujets normaux

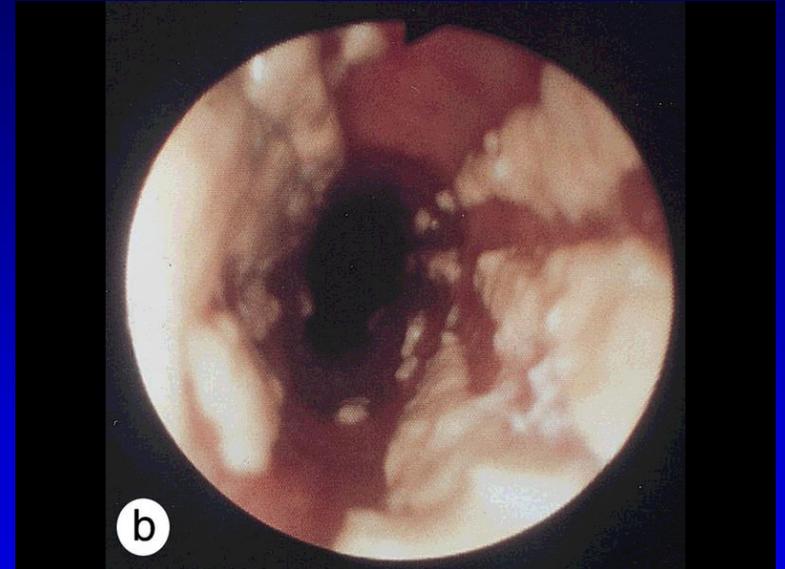


... et chez un patient atteint de myélome multiple

# La maladie fongique: altérations profondes...



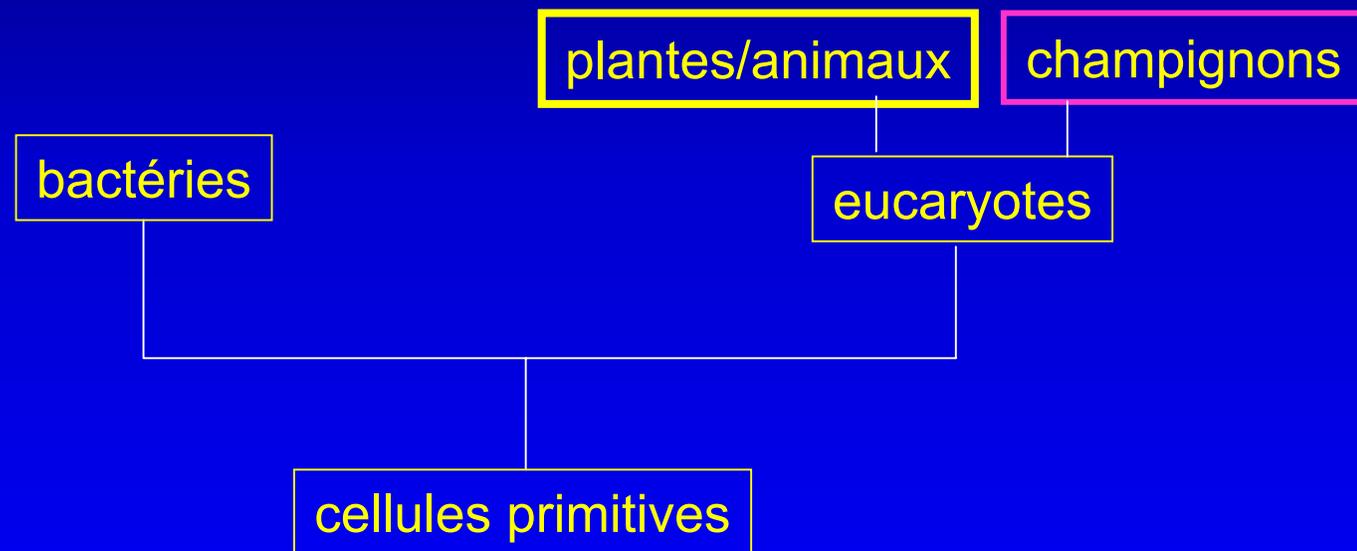
**Histologie d'une  
cryptococcose pulmonaire**



**Candidose de l'oesophage**

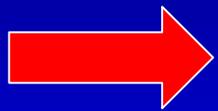
# Pourquoi est-il difficile de réaliser des médicaments antifongiques (1/2)?

Les champignons (moisissures, levures, etc... sont des eucaryotes (par opposition aux bactéries qui sont des procaryotes)



# Pourquoi est-il difficile de réaliser des médicaments antifongiques ? (2/2)

Les champignons partagent la plupart des voies métaboliques fondamentales avec les eucaryotes supérieurs (plantes/animaux)



*manque de cibles spécifiques (balles magiques...)*

métabolisme  
de l'ADN

~~quinolones  
sulfamides...~~

transcription  
de l'ARN

~~rifampicine~~

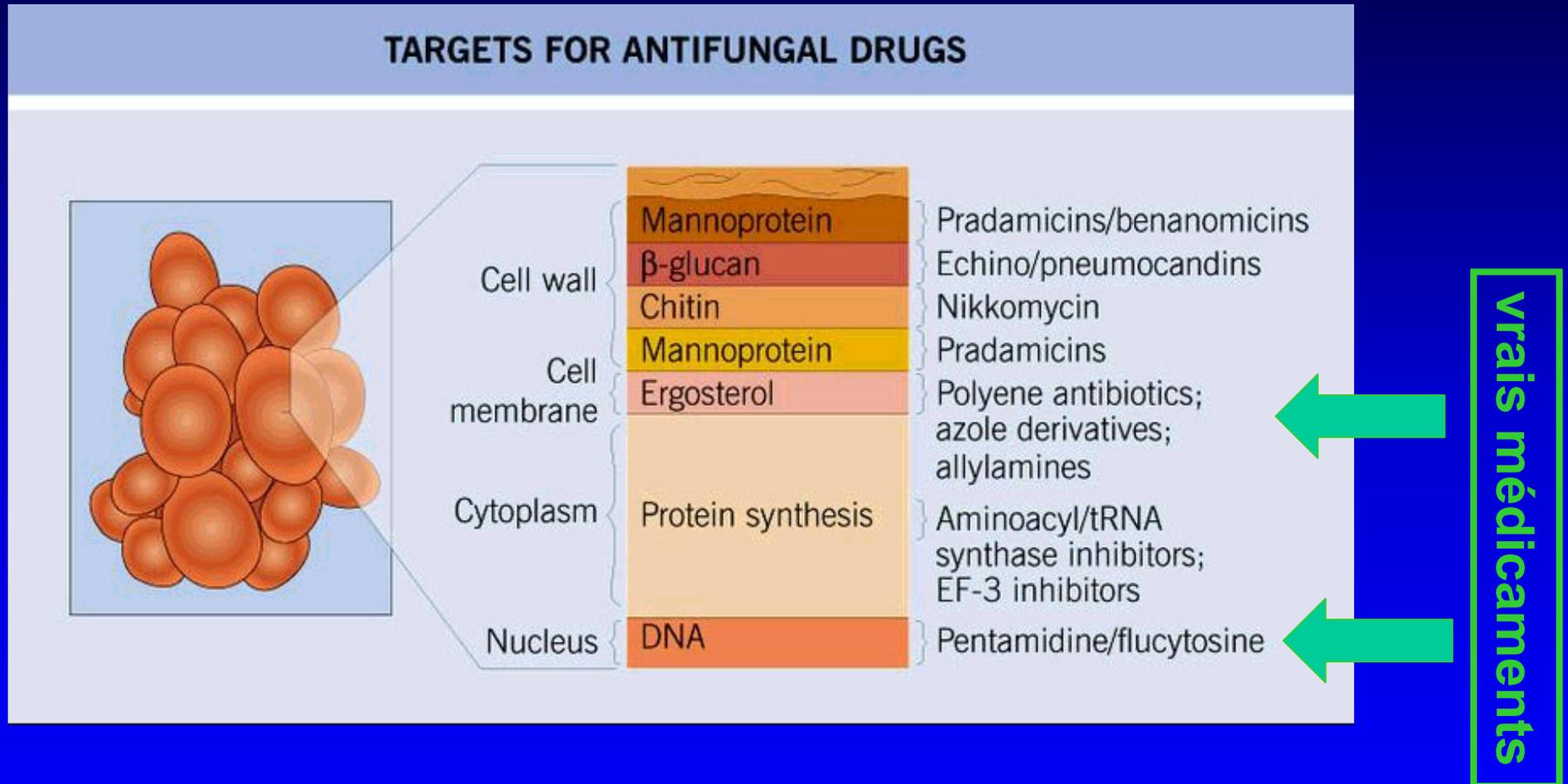
synthèse  
protéique

~~aminosides  
macrolides...~~

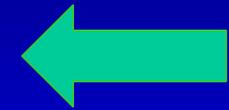
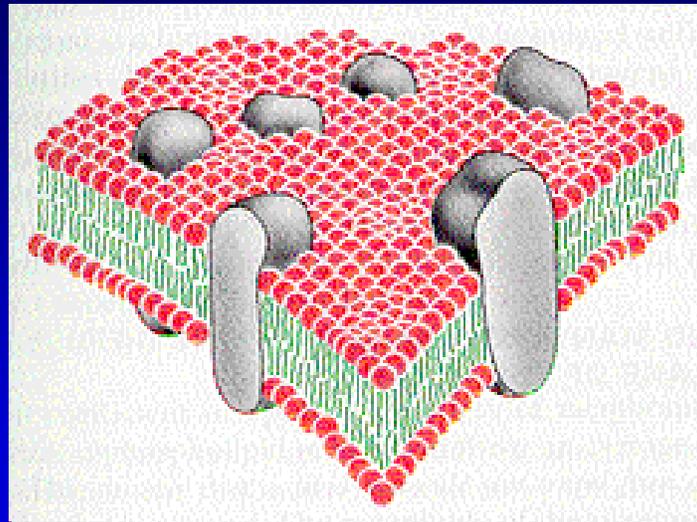
synthèse  
de la paroi

~~$\beta$ -lactames  
glycopeptides...~~

# Quelle cible pour les antifongiques ? (1/4)

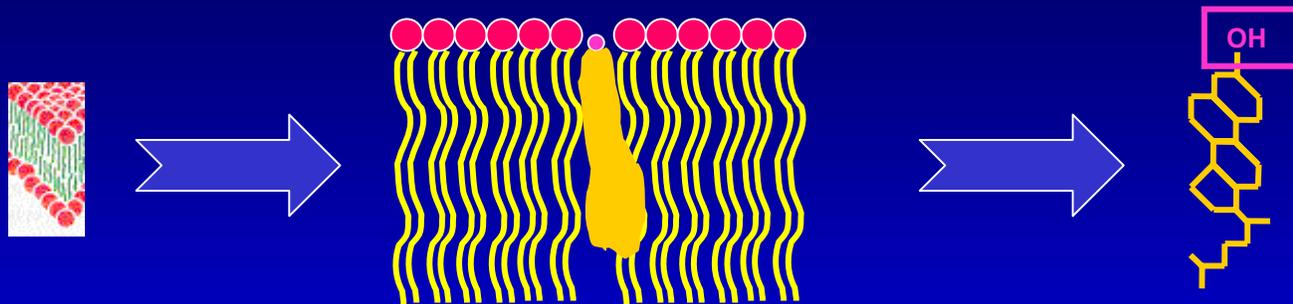


# Quelle cible pour les antifongiques ? (2/4)



**essentiellement la membrane ...**

# Quelle cible pour les antifongiques ? (3/4)



**dans la membrane, les lipides...  
et parmi les lipides les stérols...**

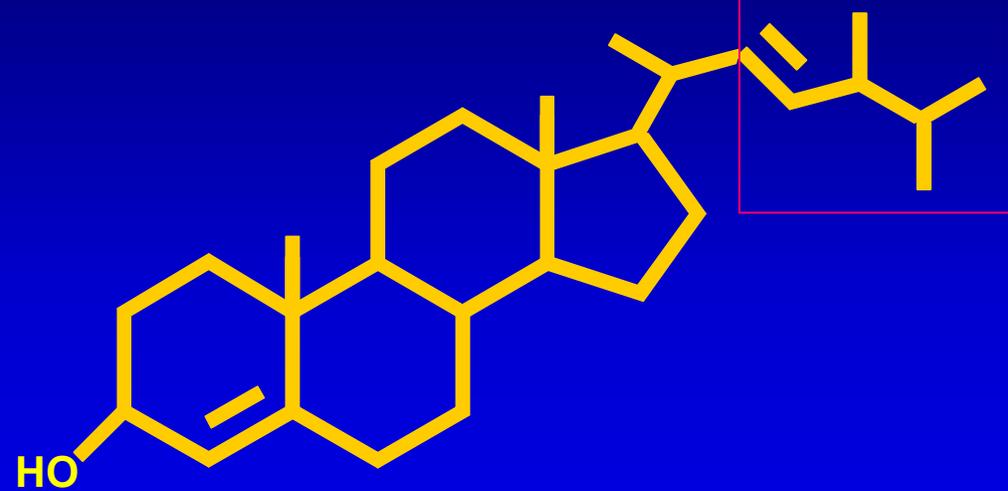
# Quelle cible pour les antifongiques ? (4/4)

**eucaryotes supérieurs**



**cholestérol**

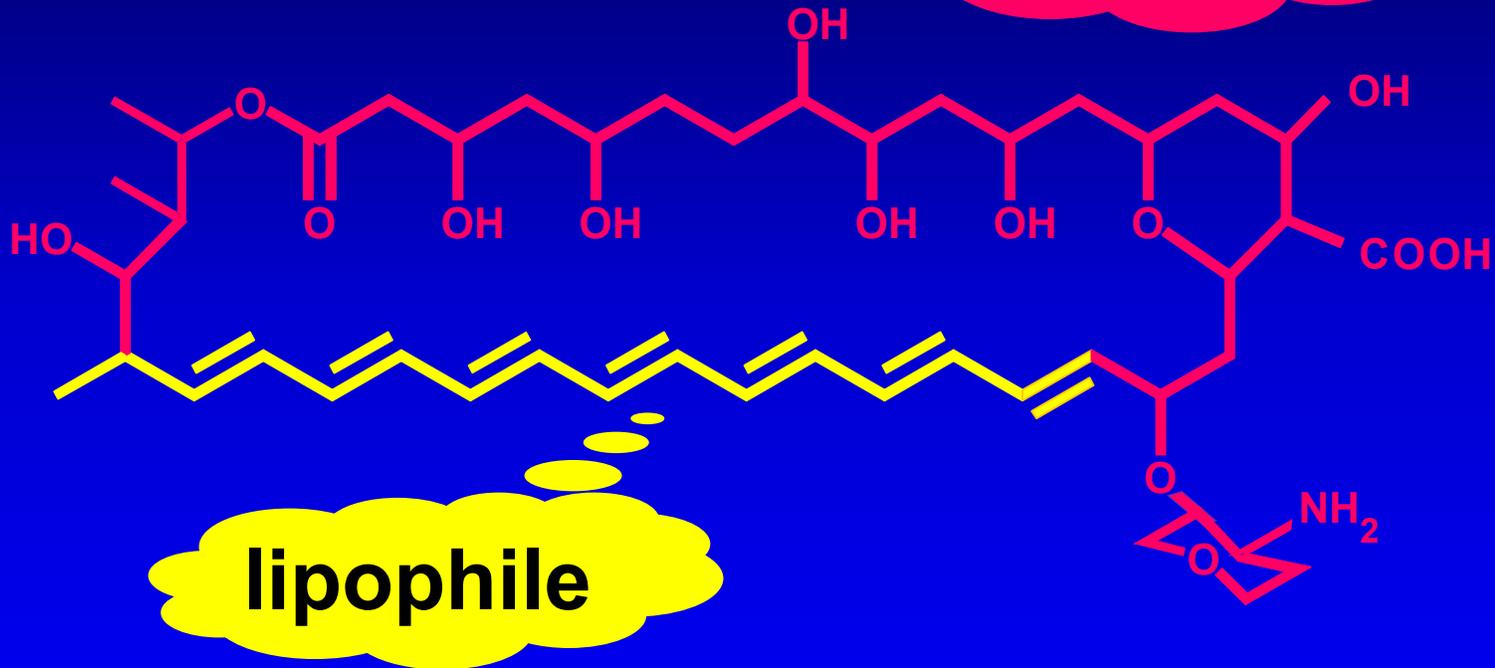
**champignons**



**ergostérol**

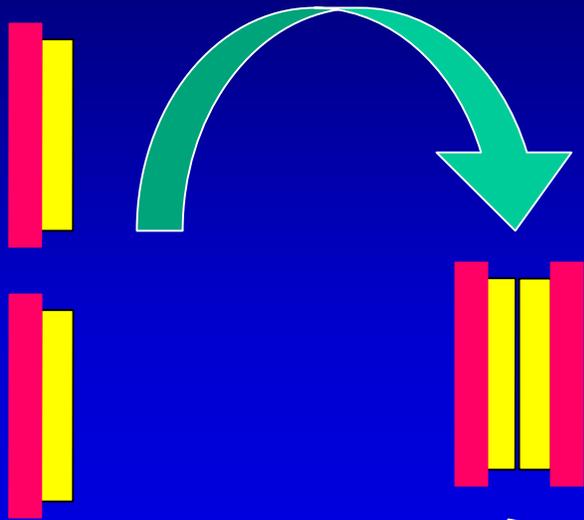
# Quelles sont les armes ?

## 1. Les polyènes (amphotéricine/nystatine)

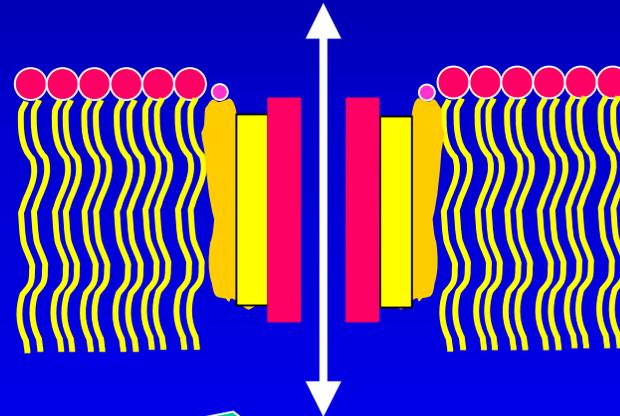


# Les polyènes créent des canaux dans les membranes...

1. formation de dimères peu solubles...



3. passage d'eau et ions



2. Insertion dans la membrane au niveau de l'ergostérol

# Avantages et inconvénients des polyènes...



- grande activité (fongicides)
- très peu de résistances
- spectre étendu



- très mauvaise résorption et diffusion  
(nystatine = 0)
- faible spécificité (cholestérol ~ ergostérol)
  - toxicité immédiate:  
fièvres, frissons, nausées, vomissements  
hypotension, arythmies, ...
  - toxicité à court terme: néphrotoxicité
  - toxicité à moyen terme: anémie ( ↓érythropoïétine)

# Usages des polyènes... (1/2)

## Nystatine (1951)

nommé d'après le lieu de la découverte: NY state Health Dept)

- **usage topique** (oral: candidoses; peau: dermatophytes)
- **décontamination intestinale**



antagonisme avec les imidazolés...

# Usages des polyènes... (2/2)

## Amphotéricine (1956...)

- mycoses systémiques
- mycoses oropharyngées et digestives graves



hypersensibilité  
insuffisance rénale  
antagonisme avec les imidazolés



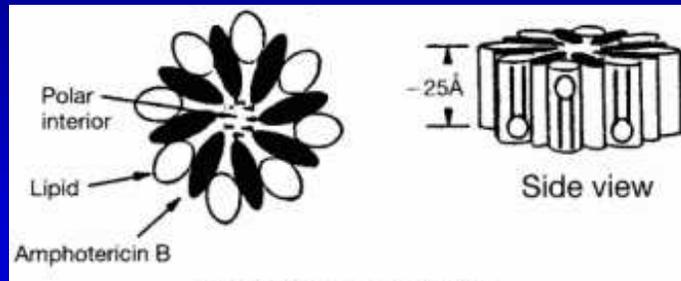
... formes "lipidiques"

# Les nouvelles formes pharmaceutiques des polyènes ... (1/2)

## Amphotéricines “lipidiques” (1995 ...)

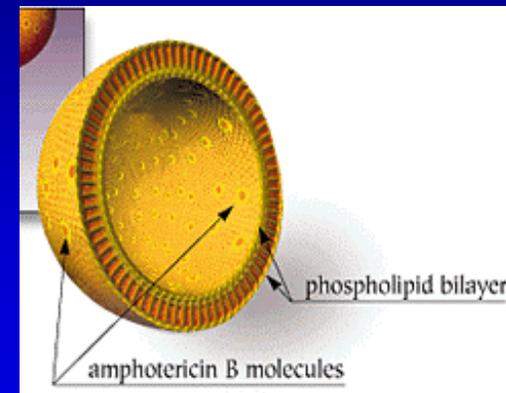
**AMB<sub>deoxycholate</sub>**

**ABELCET**



**AMPHOTEC**

**AmBisome**



The various lipid formulations of AMB have demonstrated antifungal efficacy at least equivalent to the conventional product with significantly reduced nephrotoxicity. In: THE USE OF LIPID FORMULATIONS OF AMPHOTERICIN B IN CANCER PATIENTS -- Rod Quilitz, PharmD, Department of Pharmacy, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, University of San Francisco, Cal.  
<http://www.moffitt.usf.edu/cancjrnl/v5n5/department3.html>

# Les nouvelles formes pharmaceutiques des polyènes ... (2/2)

## Amphotéricines liposomiales



- administration intraveineuse
- coût



### **ABELCET :**

#### **Indications de la notice scientifique 10/04/2000**

Infections fongiques généralisées: Abelcet est recommandé dans le traitement des infections fongiques graves, chez les patients n'ayant montré aucune amélioration avec l'amphotéricine B conventionnelle, ou chez les patients ayant développé une insuffisance rénale lors du traitement à l'amphotéricine B, même lorsque ce dernier avait été administré en même temps qu'un litre de solution saline physiologique par jour.

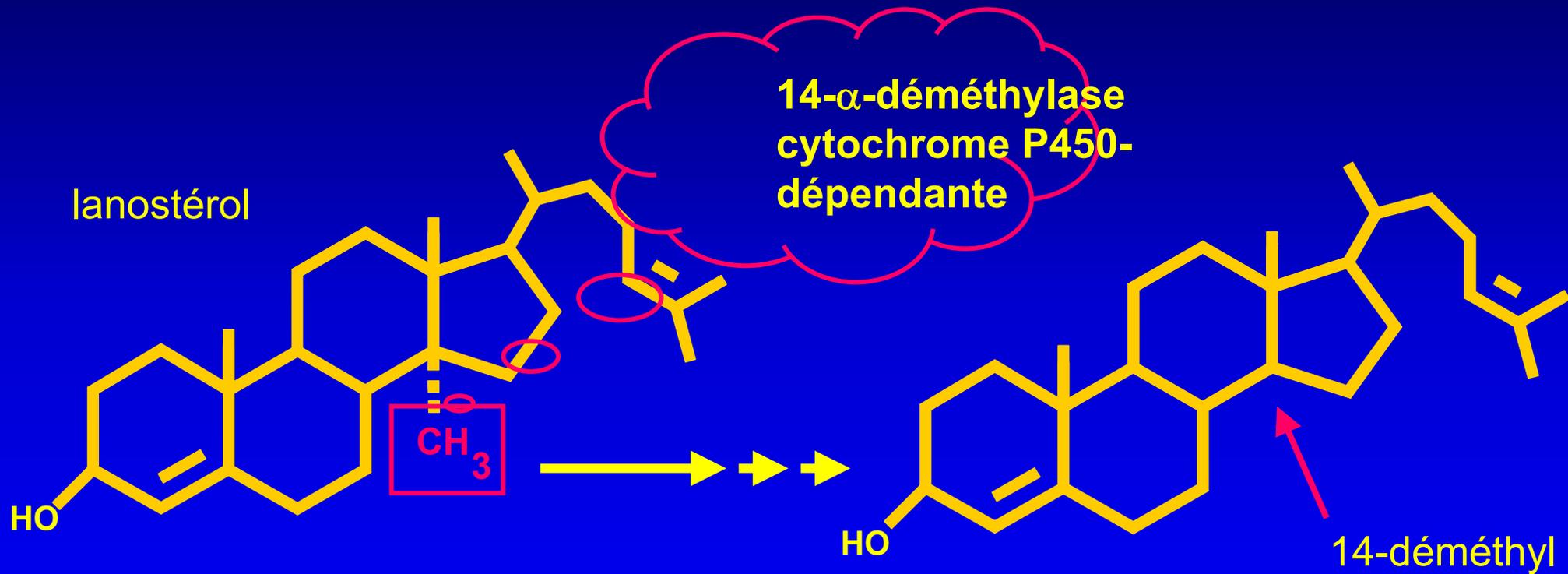
# Les nouvelles formes pharmaceutiques des polyènes ... (2/2)

## **AMBISOME:** Indications de la notice scientifique 6/08/2001

AmBisome est destiné au traitement des formes graves de mycoses systémiques et/ou profondes des patients ne répondant pas à l'amphotéricine B conventionnelle ou des patients représentant une contre-indication à l'administration de celle-ci due à l'existence de lésions rénales. Une réponse positive a été obtenue chez 80 % de ces patients traités pour une candidiase systémique, chez 70 % des patients traités pour une aspergillose et chez 100 % des patients traités pour une cryptococcose. Les mycoses traitées avec succès par AmBisome sont notamment les suivantes: candidiase diffuse, aspergillose, mucormyose, mycétome chronique et méningite cryptococcique. AmBisome serait également efficace dans le traitement des mycoses suivantes: blastomyose nord-américaine, coccidioidomycose, histoplasmosse, mucormyose provoquée par certaines espèces de la génération Mucor, Rhizopus, Absidia, Entomophthora, Basidiobolus, et sporotrichose due à *Sporothrix schenckii*. Ce médicament ne peut être utilisé pour le traitement des infections mycotiques banales, cliniquement imprécis ou vagues, qui donnent, uniquement, des tests cutanés ou sérologiques positifs.

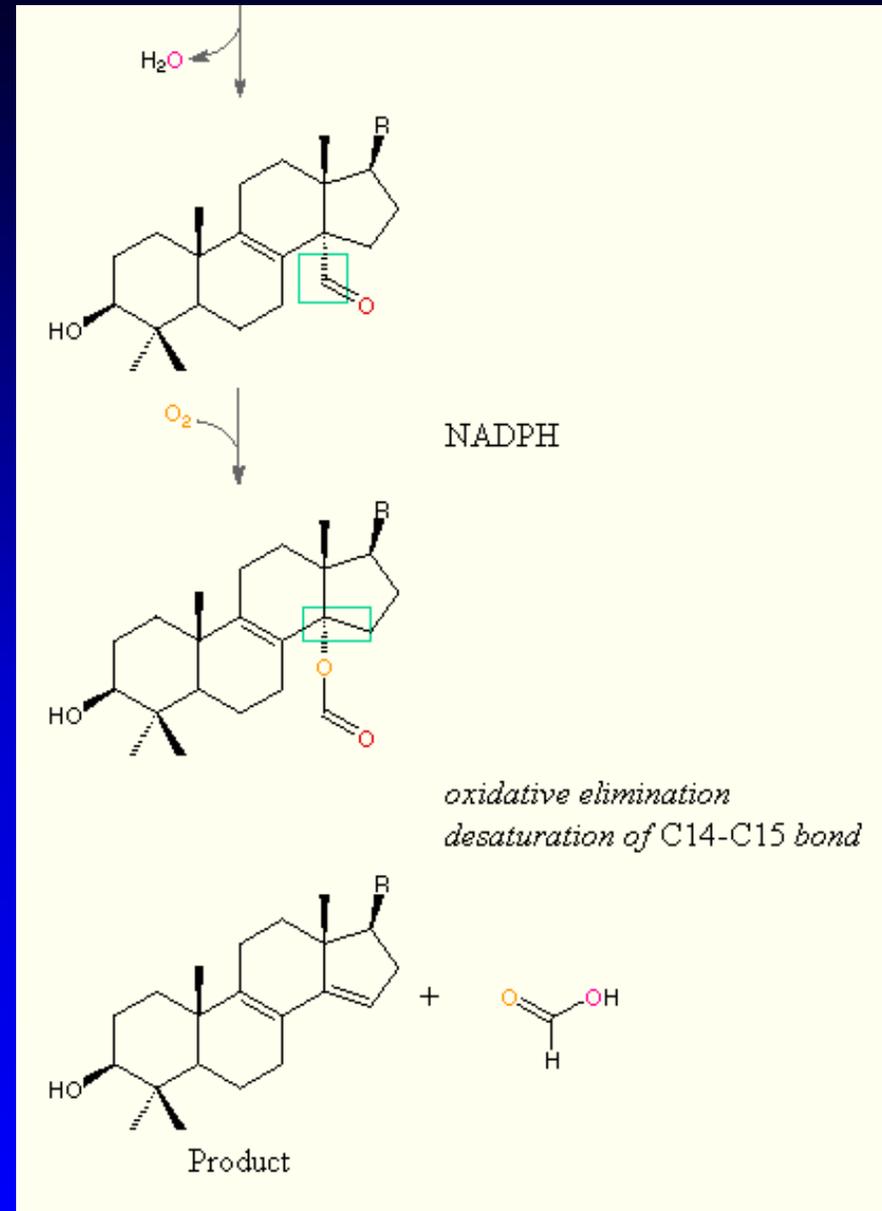
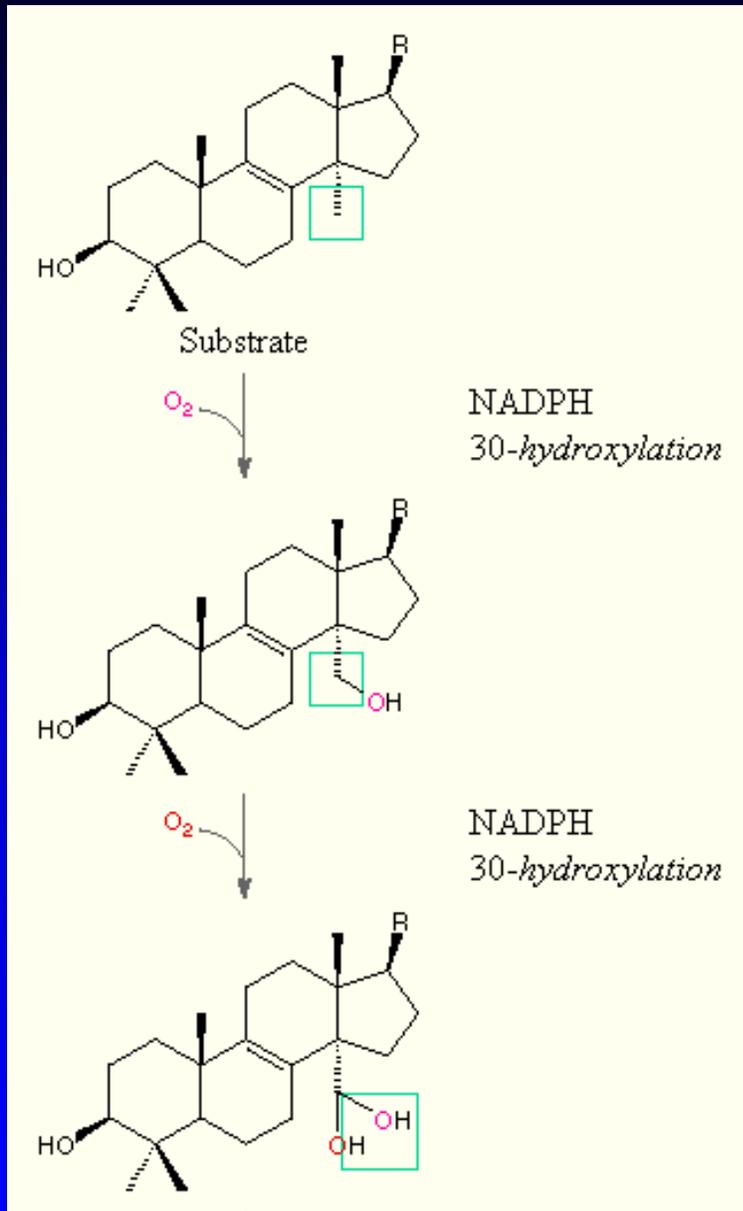
# Quelles sont les armes ?

## 2. Les inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol

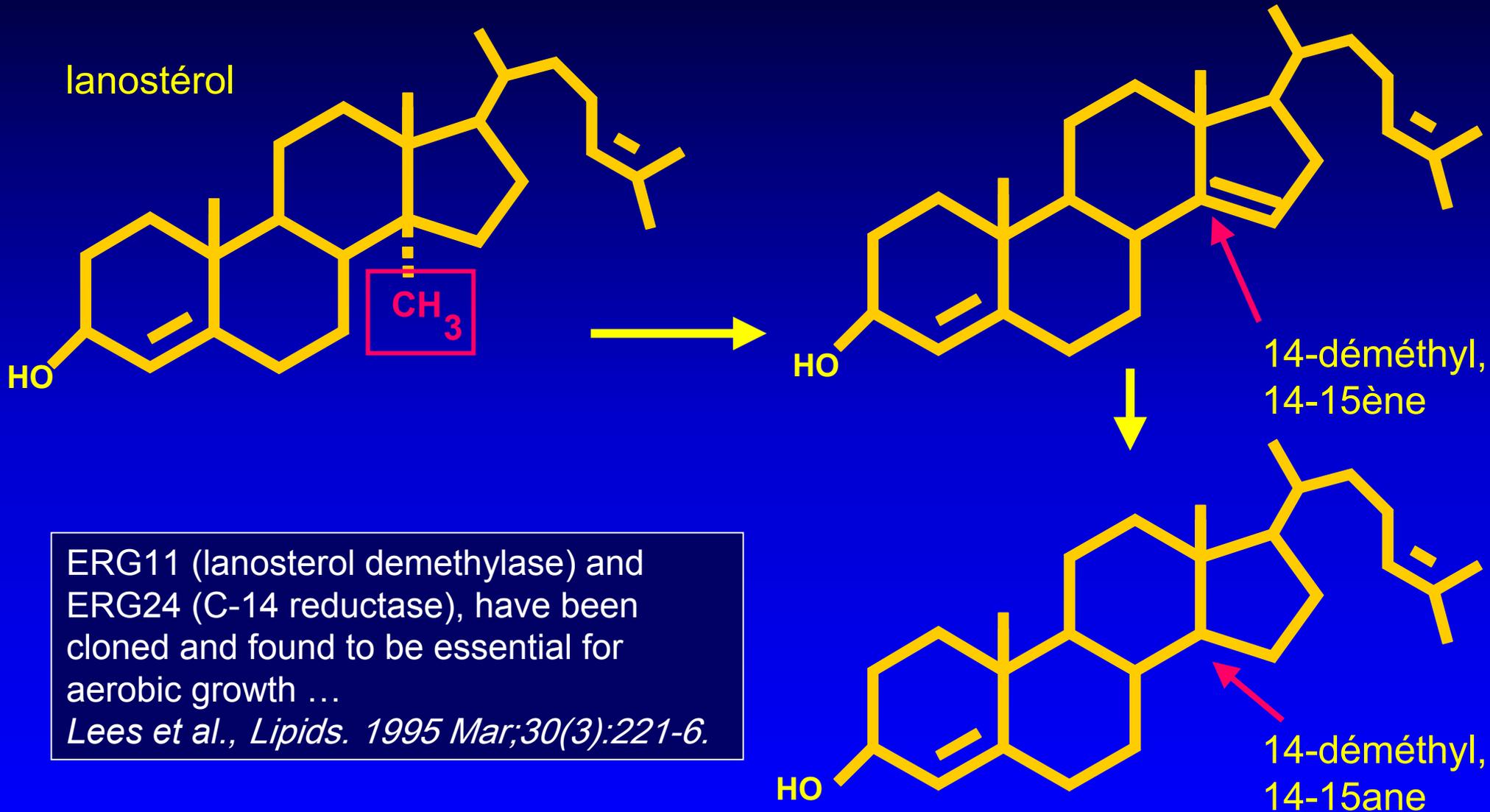


cell growth arrest correlates with the accumulation of 14 $\alpha$ -methyl-sterols

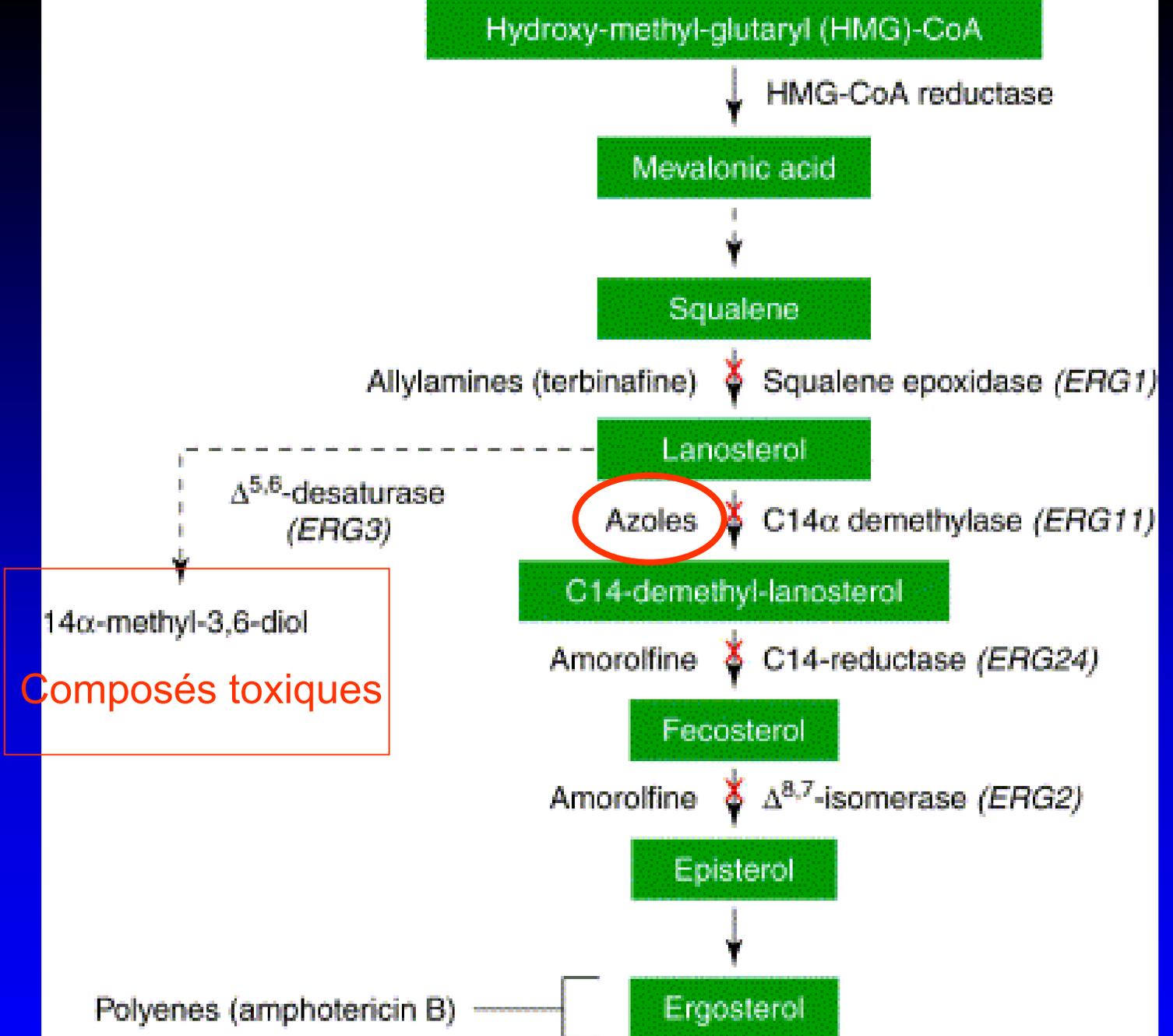
# Déméthylase cytochrome P<sub>450</sub>-dépendante



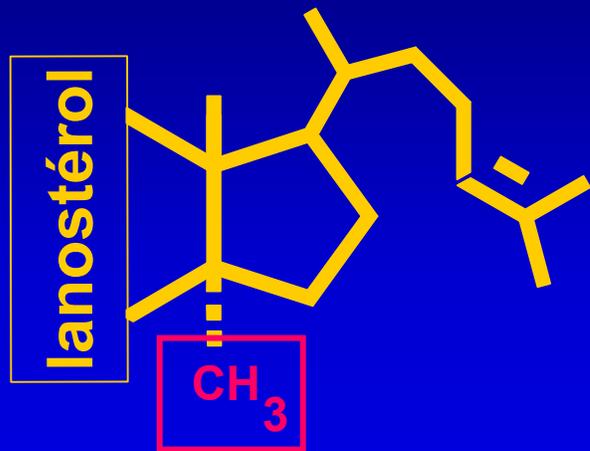
# En route vers l'ergostérol



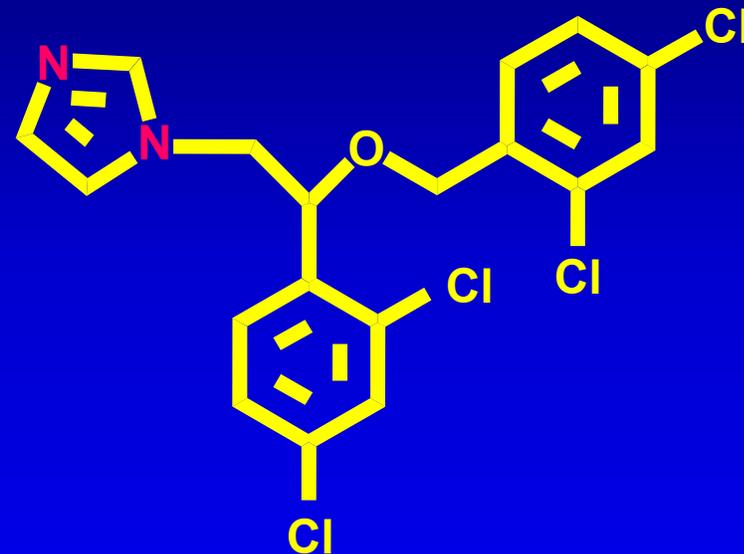
Pour ceux  
qui  
veulent  
tout savoir  
...



# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase



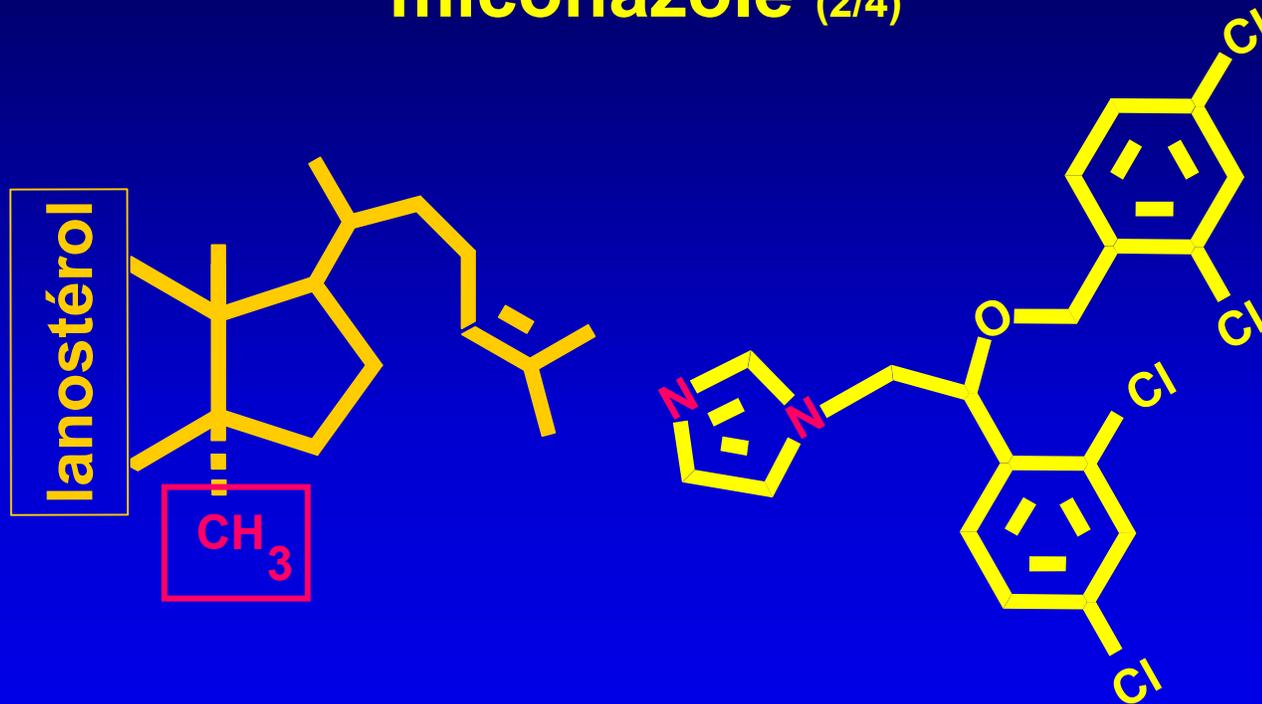
miconazole \* (1/4)



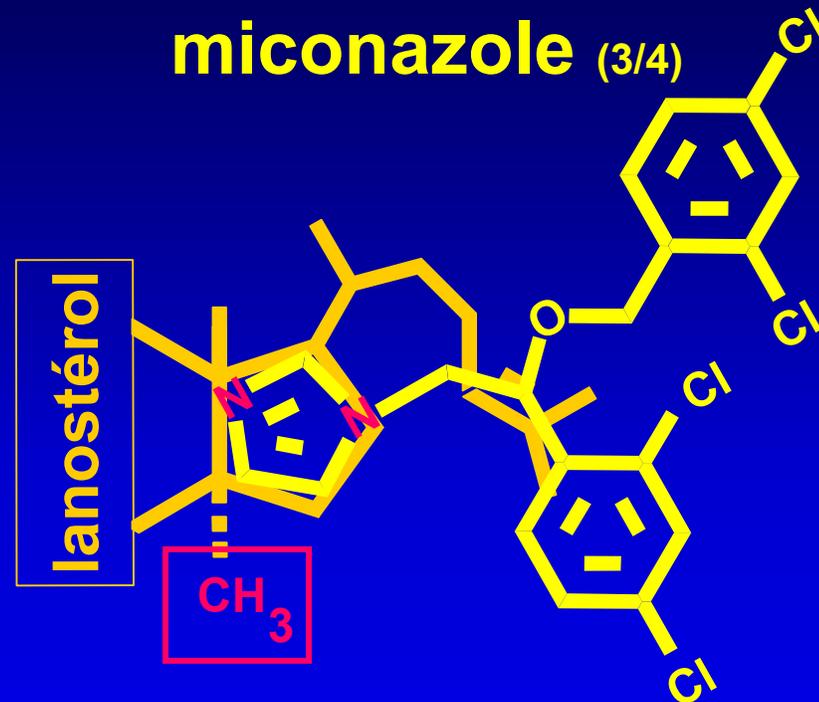
\* Janssen Pharm., 1970

# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

## miconazole (2/4)



# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase



inhibition par recouvrement du substrat ??

**Recent data:** cell growth arrest correlates with the accumulation of 14 $\alpha$ -methyl-ergosta-8,24(28)-dien-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol in a yeast strain with a sterol 14 $\alpha$ -demethylase gene disruption, which mimics stringent treatment conditions (Kelly et al., B.B.A., 1995, 207:910-915).

# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

## miconazole (4/4)

- inhibiteur efficace de la déméthylase cytochrome P<sub>450</sub>-dépendante



premier antifongique azolé

- mauvaise résorption digestive

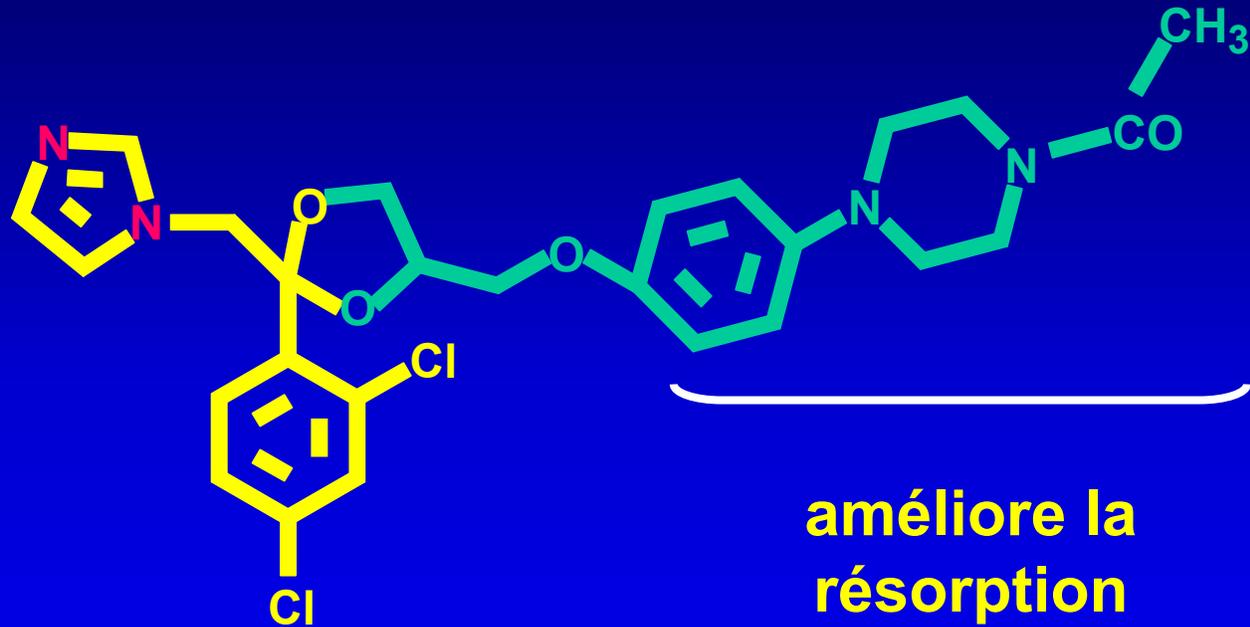
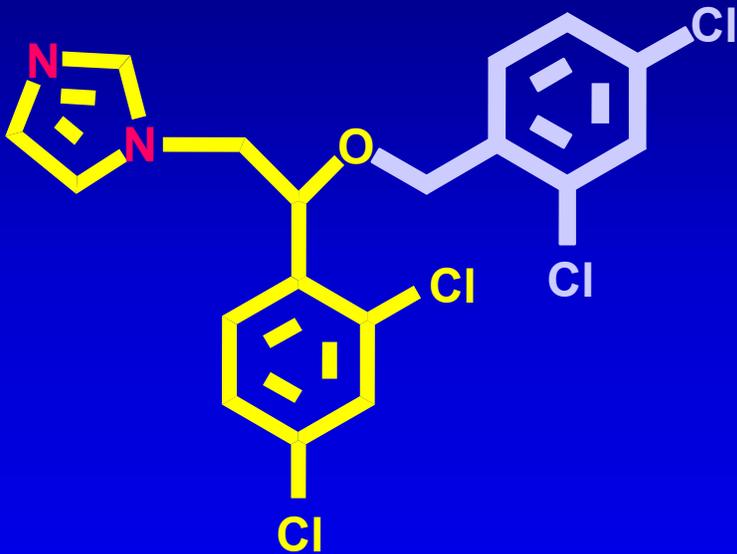


usage essentiellement topique

# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

du miconazole...

au kétoconazole \* ...

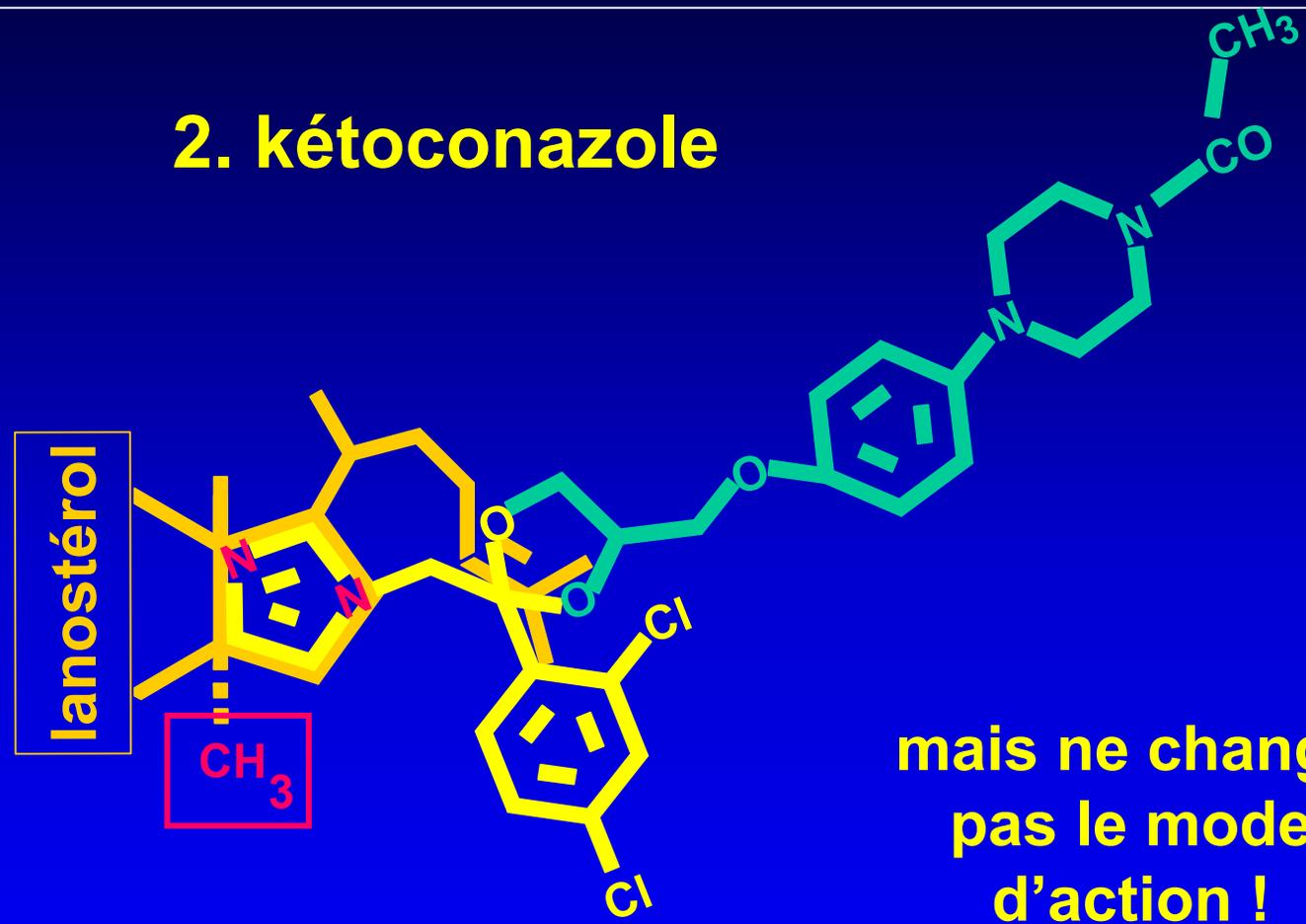


améliore la  
résorption  
digestive  
si acidité  
gastrique

\* Janssen Pharm., 1978

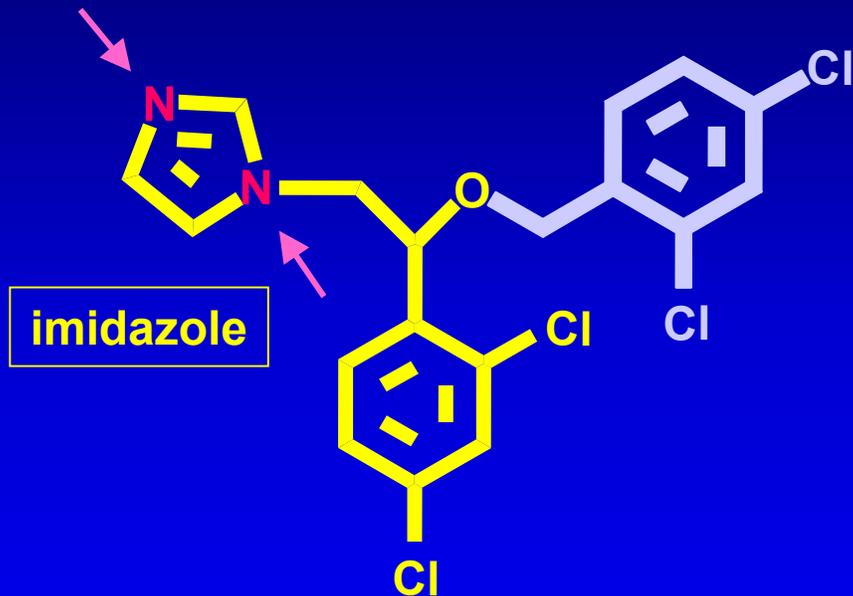
# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

## 2. kétoconazole

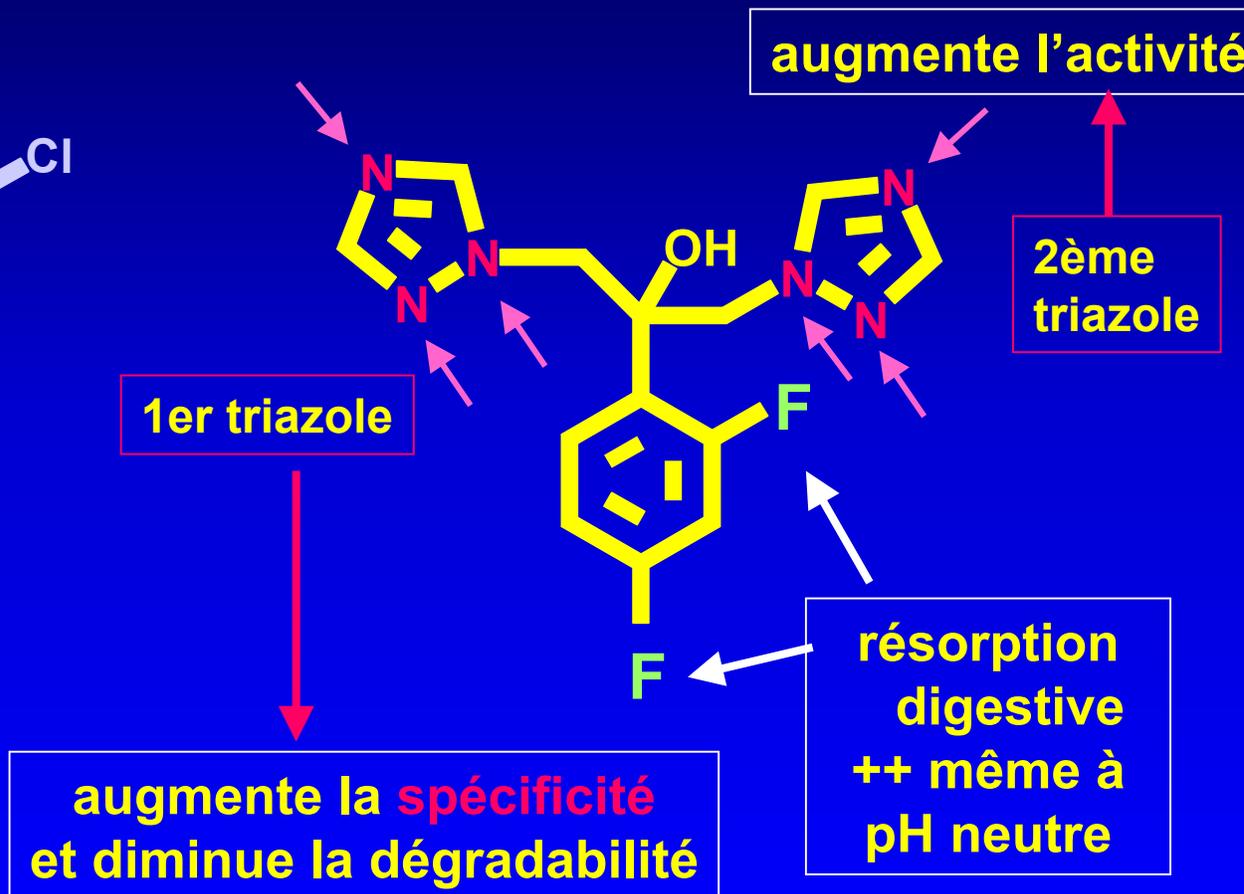


# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

du miconazole



au fluconazole \* ...

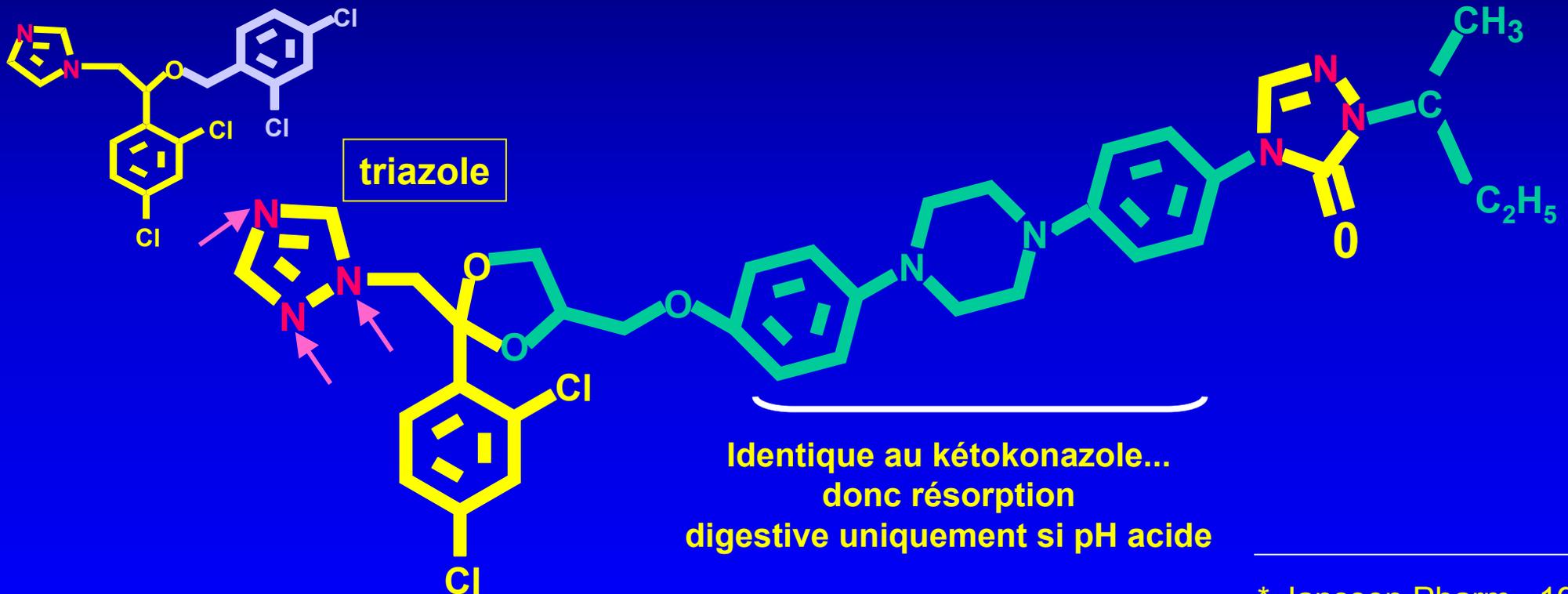


\* Pfizer, 1983

# Inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

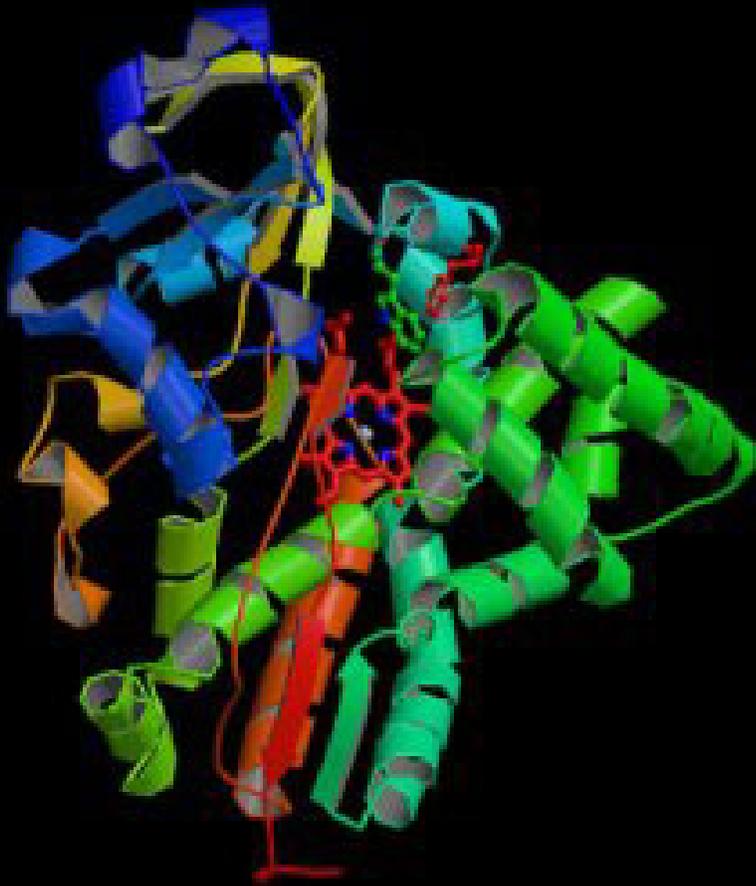
du miconazole ...

à l'itraconazole \* ...

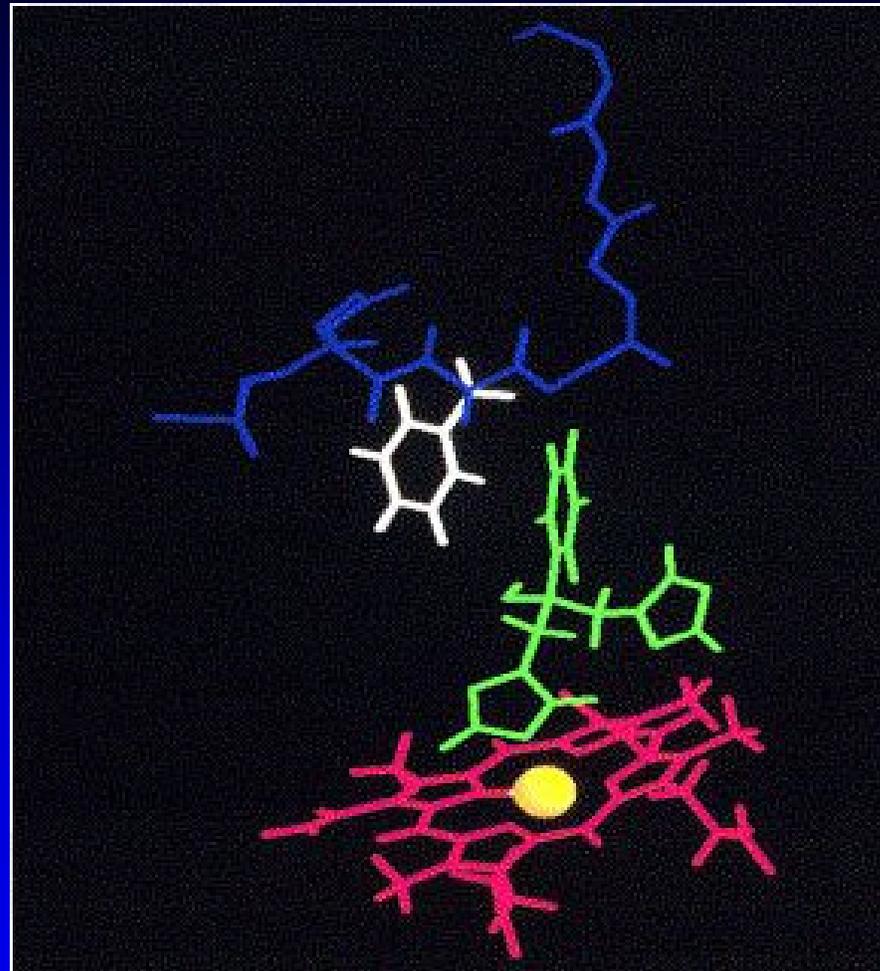


\* Janssen Pharm., 1984

# Mais comment agissent-ils ?



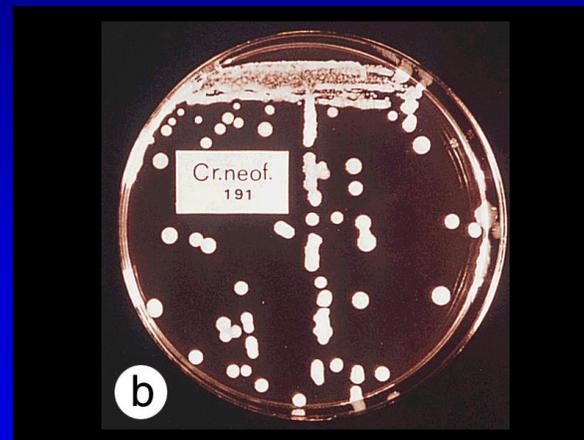
Le cytochrome P450 possède un hème essentiel à l'activité oxydo-reductasique



Le cycle imidazole ou triazole se colle à l'hème ...

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (1/5)

1. Kétoconazole, itraconazole, fluonazoles sont susceptibles d'inhiber la croissance des champignons *in vitro*....



mais les tests *in vitro* sont peu prédictifs  
de l'efficacité thérapeutique !!

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (2/5)

**2. En effet, pour agir cliniquement, les azolés, et les antifongiques en général, doivent atteindre les tissus infectés...**

**Donc, pour un antifongique (surtout oral)...**

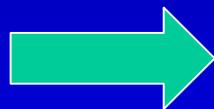


**Activité = dose x résorption x distribution**

Rex, John H.; Nelson, Page W.; Paetznick, Victor L.; Lozano-Chiu, Mario; Espinel-Ingroff, A.; Anaissie, Elias J. **Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis.** Antimicrob. Agents Chemother. (1998), 42(1), 129-134.

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (3/5)

**Le premier facteur critique sera donc la distribution d'une quantité suffisante dans les organes atteints...**



- veiller à la bonne résorption
- examiner la possibilité de diffuser jusqu'au tissu infecté
- combiner traitement systémique et traitement local

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (4/5)

**3. L'activité des azolés consiste en une inhibition réversible par analogie de substrat , ce qui entraîne un effet fungistatique (et pas fungicide) limité à la durée d'exposition**

Donc, l'effet antifongique sera donc temps-dépendant et nécessitera la maintenance d'une concentration critique à l'endroit d'infection



Activité = dose x résorption x distribution x temps

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (5/5)

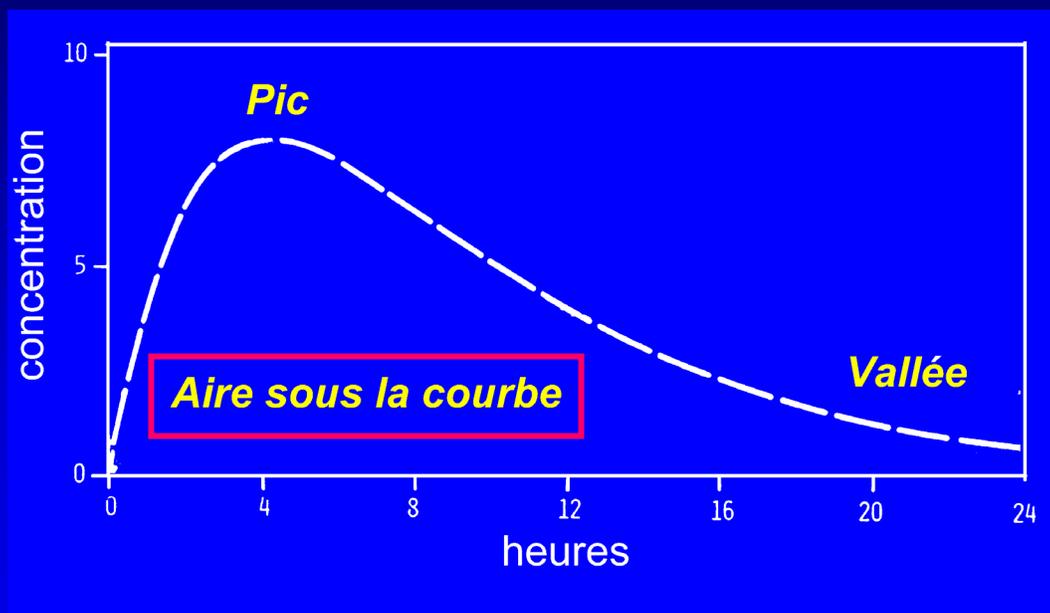
**Le deuxième facteur critique sera donc la durée d'un traitement (efficace)**



- poursuivre jusqu'à preuve clinique et/ou de laboratoire de succès
- attention aux récurrences
- envisager un traitement très prolongé chez les immunodéprimés

# Pharmacodynamie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase (5/5)

Données récentes...



L'activité des azolés est directement dépendante de l'ASC !!

Or

$$\text{ASC} = \frac{\text{dose} \times \text{biodisp.}}{\text{clairance}}$$

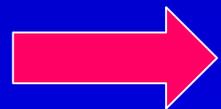
Andes D, et al. Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Sep;43(9):2116-20.

# Mais est-ce sans danger ?



# Toxicologie des inhibiteurs de la 14- $\alpha$ -déméthylase

**Kétokonazole, itraconazole, fluonazoles** sont des inhibiteurs efficaces de la déméthylase cytochrome P<sub>450</sub>-dépendante..., et à bonne distribution systémique



inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> des mammifères  
et en particulier du foie mais aussi  
d'autres organes...

# Inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> de mammifères:

- **diminution de la formation de cortisol**
- **interactions médicamenteuses (inhibition du métabolisme)**



- terfénadine, astémisole, cisapride
- cyclosporine, corticostéroïdes
- anticoagulants coumariniques
- benzodiazépines, hypoglycémiants oraux
- antiépileptiques, antagonistes calciques
- antacides, anticholinergiques, quinidine
- hypocholestérolémiants
- etc...

# Inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> de mammifères:

Y-a-t-il une différence entre azolés ?

Les interactions sont généralement:  
kétokonazole ~ itraconazole > fluconazole  
mais toujours attention à



- terfénadine, astémisole, cisapride
- cyclosporine, tcrolimus, corticostéroïdes, hydrochlorothiazide
- anticoagulants coumariniques, contraceptifs
- benzodiazépines, hypoglycémiants oraux, théophylline
- antiépileptiques

*Le médecin et le pharmacien devront garder à l'esprit que d'autres interactions que celles déjà connues peuvent se produire...*

# Inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> de mammifères:

## *Le vrai et le faux ...*

### *Mythe*

- si l'interaction est mentionnée dans la notice, l'association est contre-indiquée
- tous les médicaments de la même classe présentent les mêmes interactions
- toutes les interactions ont été étudiées avant commercialisation
- tous les patients sont semblables

### *Réalité*

- parfois oui, mais beaucoup d'interactions peuvent être gérées par un monitoring adéquat
- parfois correct, souvent faux (bioisostères, influence de radicaux, conformation moléculaire 3D)
- les interactions "connues" pour la classe l'ont été, mais les autres...
- **GRANDES** variations (plrs raisons)

# Inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> de mammifères:

*Pourquoi de grandes variations entre patients ?*

- **Facteurs génétiques**

- race, origine ethnique précise, sous-groupe génétique
- métaboliseurs rapides vs lents

- **Facteurs d'environnement**

- médicaments (!! aux produits de comptoir...)
- aliments, alcool, milieu professionnel

- **Facteurs hépatiques / vasculaires**

- fonction hépatique
- vitesse et voies de résorption

# Indications des azolés administrés oralement

## Fluconazole

- cryptococcose
- candidoses systémiques
- candidoses des muqueuses
- candidoses vaginales (local)
- dermatomycoses
- mycoses profondes  
(coccidioïmycose, sporothrichose, histoplasmosse)

**PAS Aspergillus...**

50 à 400 mg /jour

## Itraconazole

- cryptococcose
- candidoses systémiques
- candidoses des muqueuses
- dermatomycoses
- mycoses profondes  
(coccidioïmycose, sporothrichose, histoplasmosse, blastomycose)
- aspergillose

100-200 mg

**!! à la bonne résorption...**

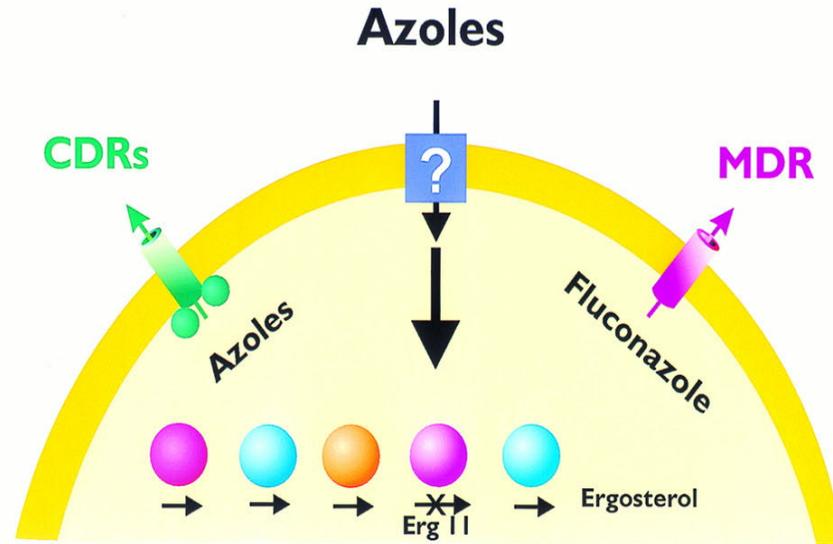
# Résistance ...

**Table 2.** Fungal resistance (intrinsic and acquired) to 14 $\alpha$ -demethylase inhibitors (DMI): mechanism of resistance.

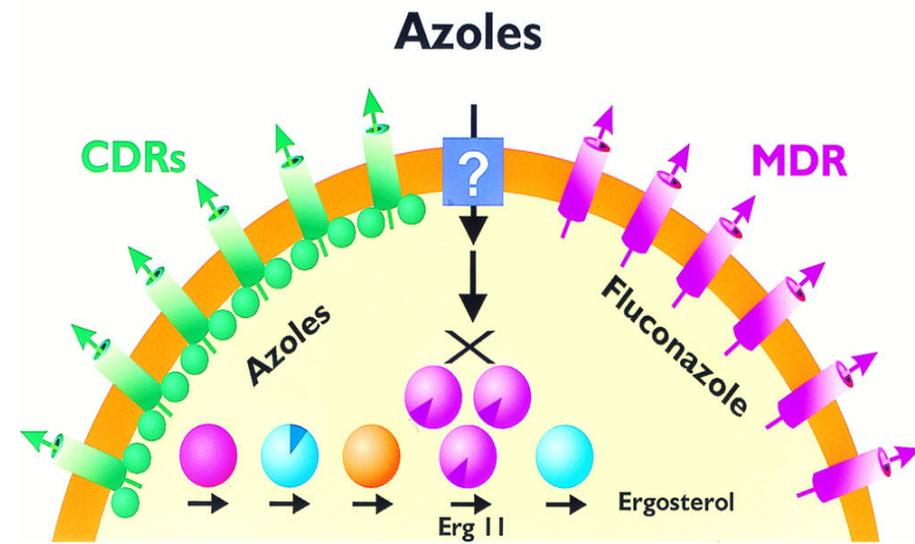
Organism	Resistance to DMIs <sup>a</sup>	Possible mechanism(s) of resistance	References
<i>C. albicans</i> AD&KB	<b>Ketoconazole</b>	Reduced intracellular accumulation (low phospholipid: nonesterified sterol ratio); increase in <i>CDR1</i> mRNA levels	[17,19,20]
<i>C. albicans</i> Darlington	<b>Ketoconazole</b> ICI 153066	Altered 14 $\alpha$ -demethylase and $\Delta^{5,6}$ -sterol desaturase; increase in <i>CDR1</i>	[20-24]
<i>C. albicans</i> B41628	<b>Ketoconazole</b> Fluconazole Itraconazole	Altered 14 $\alpha$ -demethylase	[28,29]
<i>C. albicans</i> B67078 & B67081	<b>Fluconazole<sup>b</sup></b>	Reduced intracellular accumulation	[9,40]
<i>C. albicans</i> C39	<b>Fluconazole<sup>b</sup></b> Ketoconazole	Increase in <i>CDR1</i> (decreased fluconazole accumulation)	[32]
<i>C. albicans</i> C26 & C56	<b>Fluconazole</b> Ketoconazole Itraconazole	Increase in <i>CDR1</i> (decreased fluconazole accumulation)	[32]
<i>C. albicans</i> C40	<b>Fluconazole</b> Ketoconazole Itraconazole	Increase in <i>Benf</i> (decreased fluconazole accumulation)	[32]
<i>C. krusei</i>	<b>Fluconazole<sup>b</sup></b>	Reduced intracellular fluconazole accumulation	[15]
<i>C. glabrata</i> B57149	<b>Fluconazole</b> Ketoconazole Itraconazole	Reduced intracellular accumulation of fluconazole <i>CYP51</i> gene amplification Increased oxidosqualene cyclase (?) Other enzymes (?)	[9,39]
<i>C. glabrata</i> Y33.91	<b>Fluconazole</b> Ketoconazole Itraconazole	Reduced intracellular accumulation of fluconazole	[41]
<i>H. capsulatum</i>	<b>Fluconazole<sup>c</sup></b>	Decreased sensitivity of ergosterol synthesis	[43]
<i>A. fumigatus</i>	<b>Fluconazole<sup>b</sup></b>	Reduced intracellular accumulation of fluconazole	d

# Résistance ...

SUSCEPTIBLE



RESISTANT



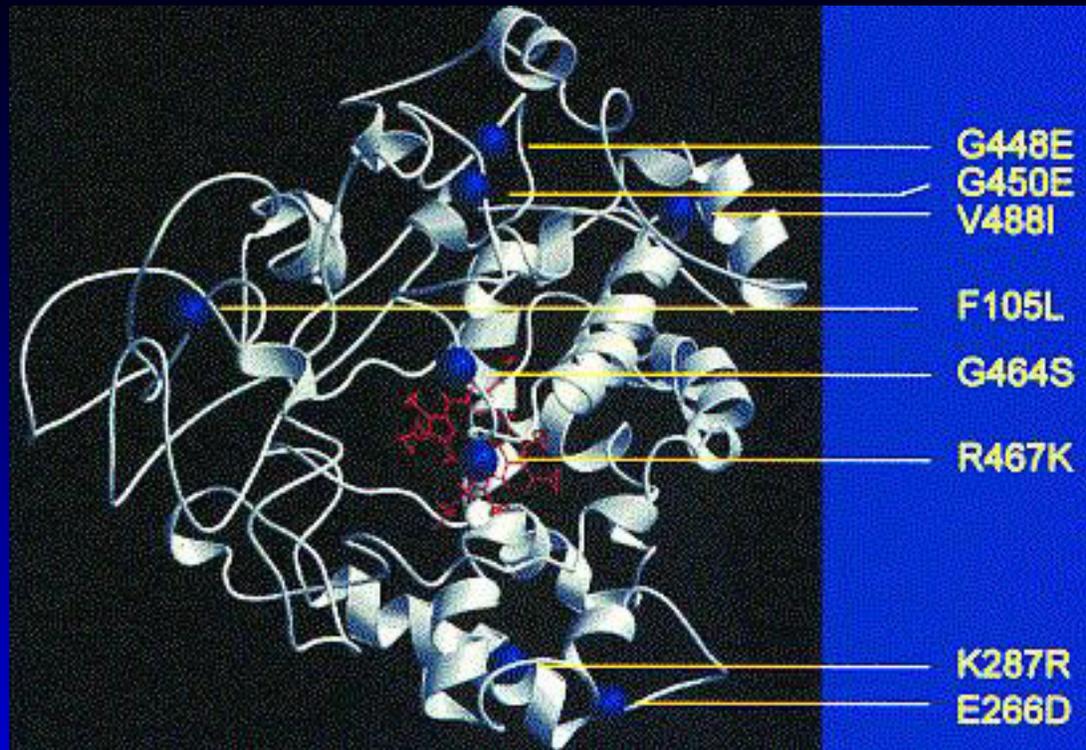
Molecular mechanisms of azole resistance. Drugs enter the cell through an unknown mechanism (passive diffusion ?). Two types of efflux pumps are expressed at low levels.

In a "model" resistant cell, the drugs are less effective because

- the target enzyme has been modified (point mutations) and is overexpressed;
- the sterol components of the plasma membrane are modified;
- the azoles are effluxed through overexpression of the CDR (ABCT) and MDR (MF) genes.

Adapted from White, T. C. 1997. Antifungal drug resistance in *Candida albicans*. ASM News 63:427-433

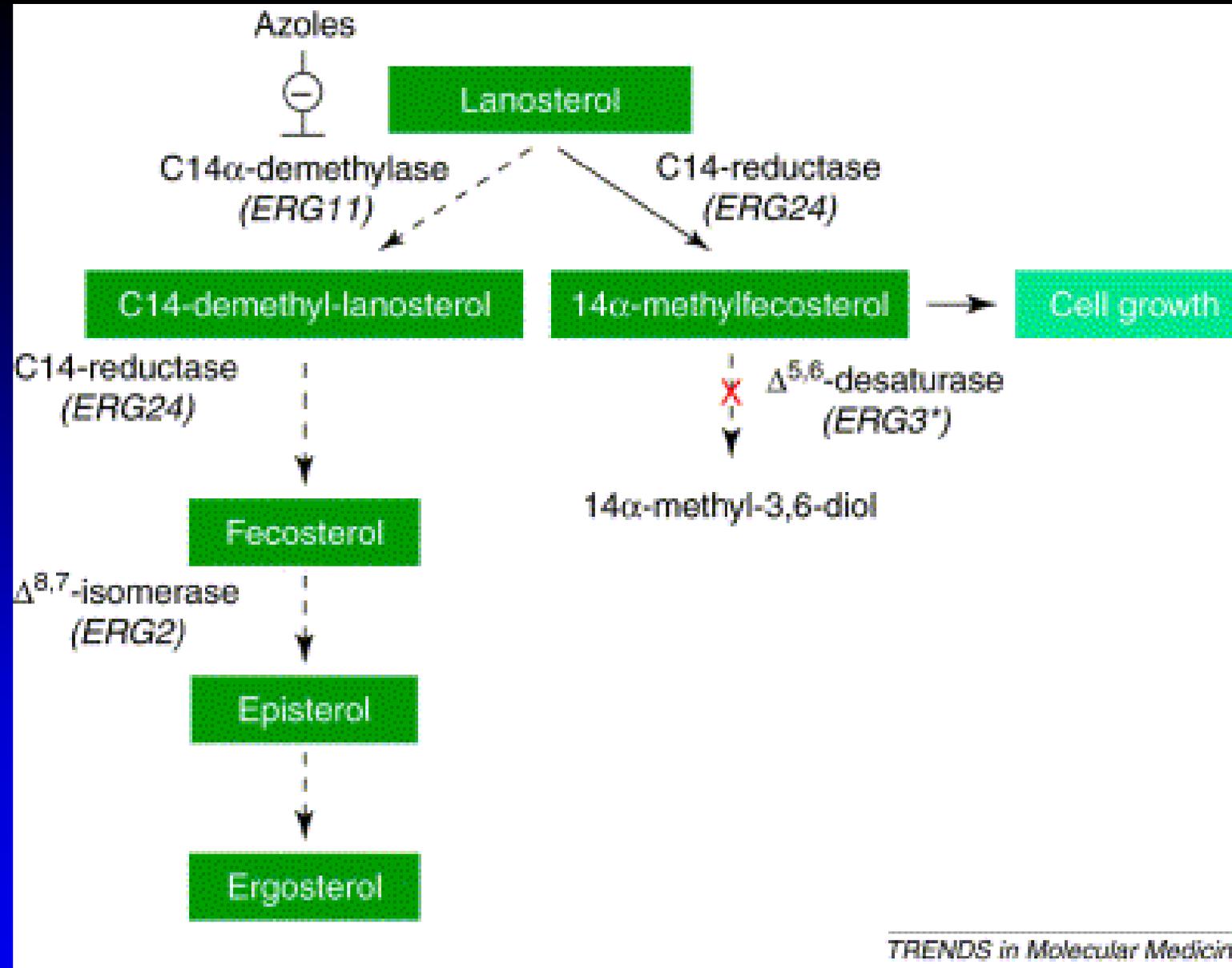
# Altération de la cible...



Alterations of amino-acids in fungal CYP51 which are implicated in reducing the binding of drug and giving rise to resistance. The haem is depicted in red and the position of the residues by the blue spheres.

<http://users.aber.ac.uk/ccca/p450/intro.html>

# Mise en place d'une voie alternative



Survival mechanisms in fungi during exposure to inhibitors of C14 -demethylase;  
\*indicates mutation of *ERG3* gene; dotted line indicates reduced activity of the pathway, whereas solid line indicates preferential biochemical pathway.

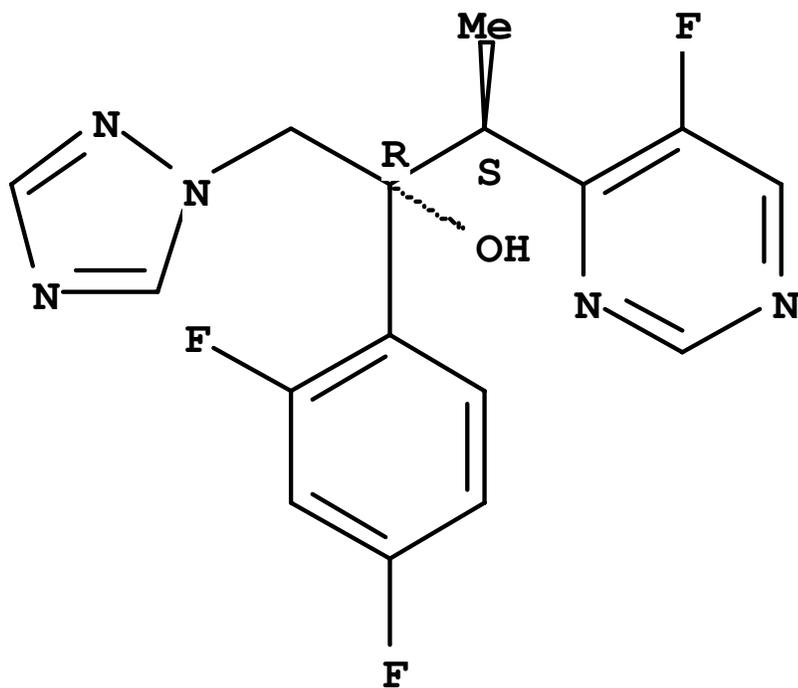
# Une réalité clinique chez les patients difficiles ...

Fluconazole resistant pseudomembranous candidiasis



Copyright © 1996-2000 David Reznik, D.D.S. All Rights Reserved.

# Le futur ...



4-Pyrimidineethanol, **a**-  
(2,4-difluorophenyl)-5-  
fluoro-**b**-methyl-**a**-(1H-  
1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-,  
[R-(R\*,S\*)]-

ou **voriconazole**

# Voriconazole...: le plus ...

- antifongique triazolé à large spectre dont les indications sont :
  - Traitement des **aspergilloses invasives**
  - Traitement des **infections invasives graves à Candida (y compris C. krusei) résistant au fluconazole.**
  - Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.
- peut être administré en première intention aux patients immunodéprimés, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

# Voriconazole... le "mais ..."

interactions médicamenteuses prévisibles dans l'usage pratique de la spécialité ...

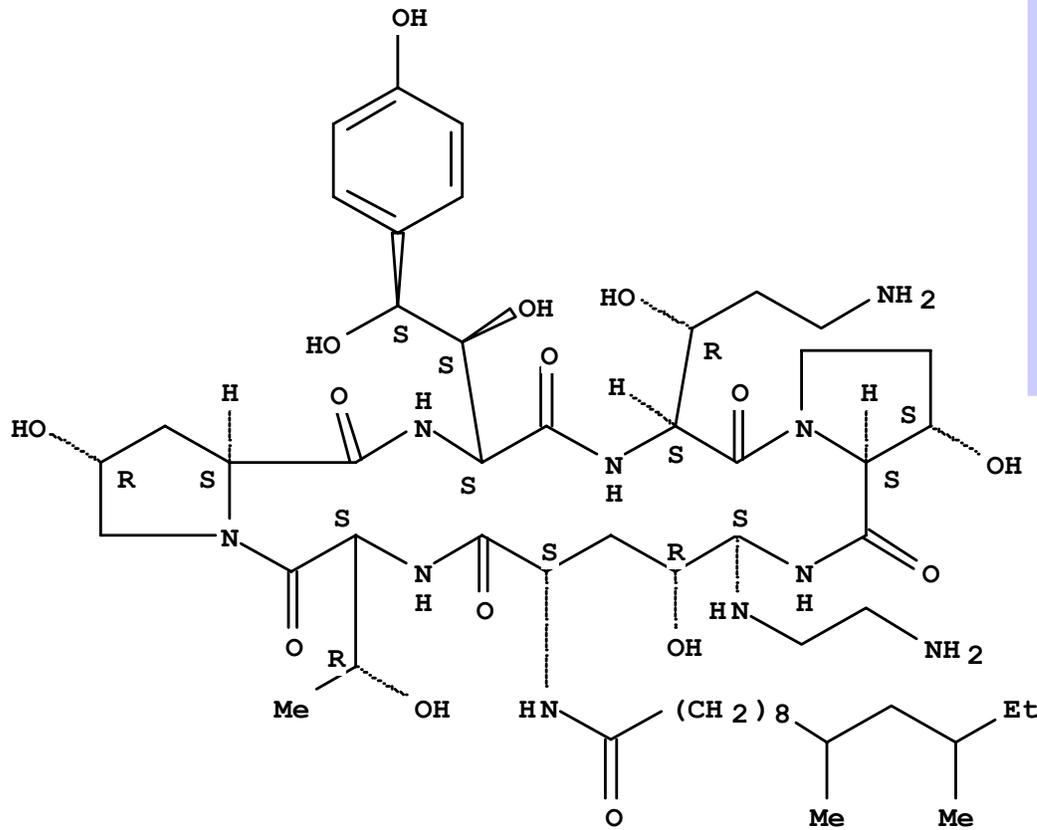
Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs ou inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement accroître ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole. Dans ce cadre, la rifampicine, la carbamazépine et le phénobarbital sont contre-indiqués.

# Voriconazole... encore "le mais"...

Le voriconazole inhibe l'activité des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450. Dans ce cadre les médicaments suivantes sont contre-indiquées : terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine, sirolimus, alcaloïdes de l'ergot de seigle ; une surveillance étroite est recommandée en cas d'administration concomitante de ciclosporine, tacrolimus, anticoagulants oraux, sulfonylurées ; une adaptation de la posologie est nécessaire en cas d'administration concomittante pour: statines, benzodiazépines.

Des interactions réciproques peuvent se produire avec la phénytoïne, le rifabutine, l'oméprazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse.

# Le futur ... (suite...)

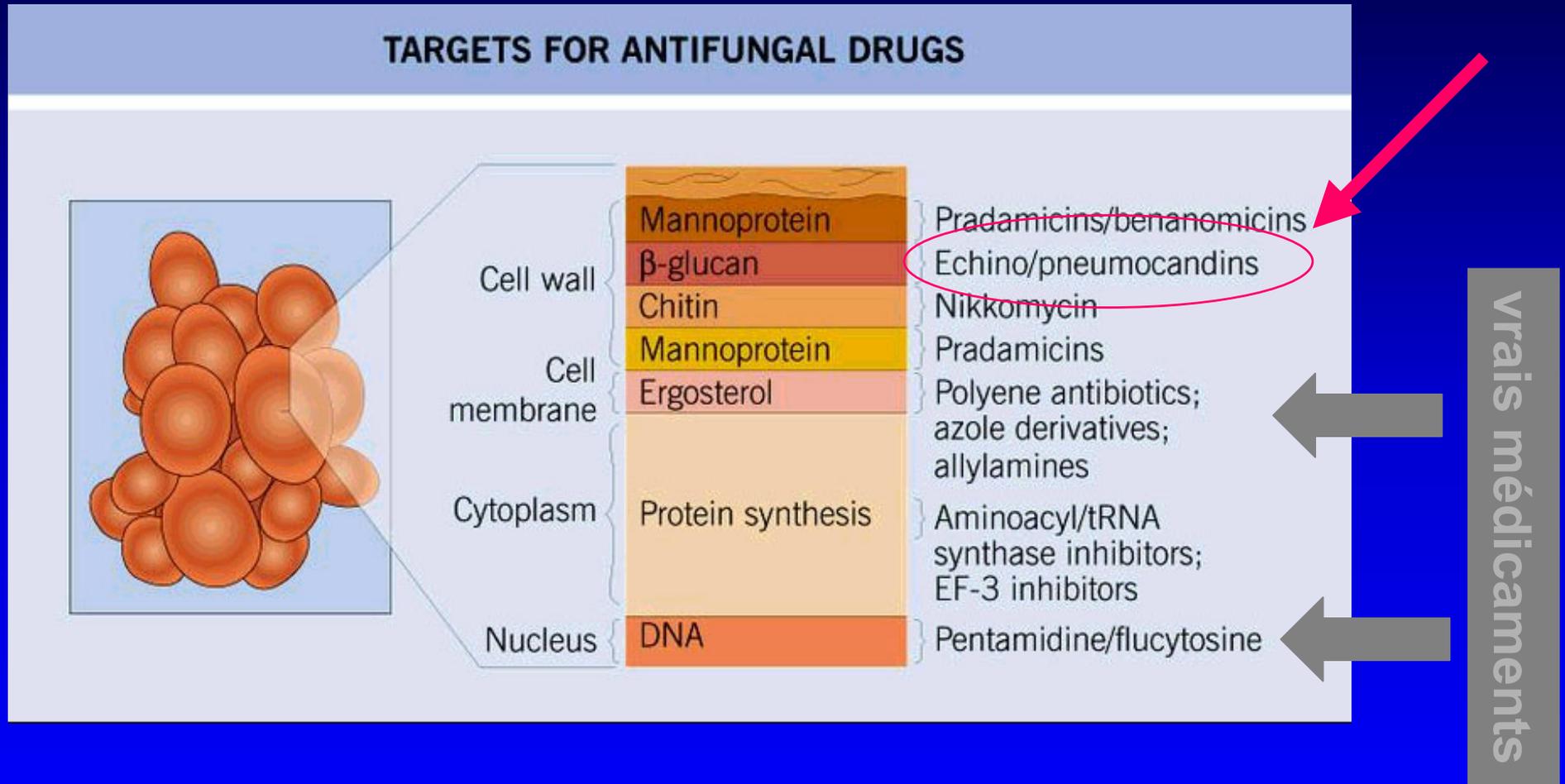


## Pneumocandin B0 -- Caspofungin

1-[(4R,5S)-5-[(2-aminoethyl)amino]-N2-(10,12-dimethyl-1-oxotetradecyl)-4-hydroxy-L-ornithine]-5-(threo-3-hydroxy-L-ornithine)-; L 743872

Inhibitor of the synthesis of 1,3-β-D-glucan

# Quelles nouvelles cibles pour les antifongiques ?



vrais médicaments

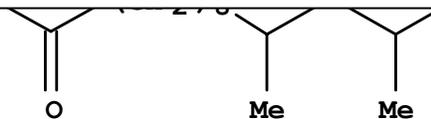
## Quel intérêt ...

OH

Vazquez, Jose A.; Lynch, Maria; Boikov, Dina; Sobel, Jack D. **In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant Candida species.** Antimicrob. Agents Chemother. (1997), 41(7), 1612-1614

HO

L-743,872 demonstrated the best activity against **Aspergillus** and **azole susceptible and -resistant strains** of *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. kefyr* and less activity against *C. krusei*, *C. lusitaniae*, and *C. guilliermondii*.



# Le futur maintenant ...

## INDICATIONS AND USAGE

CANCIDAS is indicated for the treatment of:

- Candidemia and the following *Candida* infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections. CANCIDAS has not been studied in endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to *Candida*.
- Esophageal Candidiasis (see CLINICAL STUDIES).
- Invasive Aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (i.e., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, and/or itraconazole). CANCIDAS has not been studied as initial therapy for invasive aspergillosis.

## Le futur prudent ...

- En ce moment, les données publiées sur la caspofungine dans l'aspergillose sont rares; il faudra attendre des essais cliniques, publiés en entier, pour évaluer les avantages et la place véritable de ce médicament. Il n'a été étudié que chez des patients pour lesquels il n'y avait plus d'autres alternatives thérapeutiques. Les données disponibles laissent entrevoir que le profil d'effets indésirables du médicament diffère de celui du traitement de référence, l'amphotéricine B.
- Il n'y a aucune évidence clinique pour l'utilisation de la caspofungine en combinaison avec d'autres traitements.

Source: motivation de la décision de remboursement (<http://www.inami.be>)

**Mais n'oubliez pas les autres champignons...**



<http://www.mcn.org/2/tfl/default.html>