

LES ASSOCIATIONS D'ANTIFONGIQUES : où en sommes-nous?

Alain GERARD

Réanimation Médicale-Brabois
CACAI du 23 janvier 2006



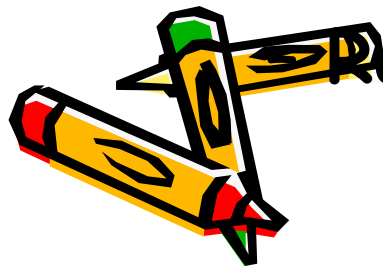
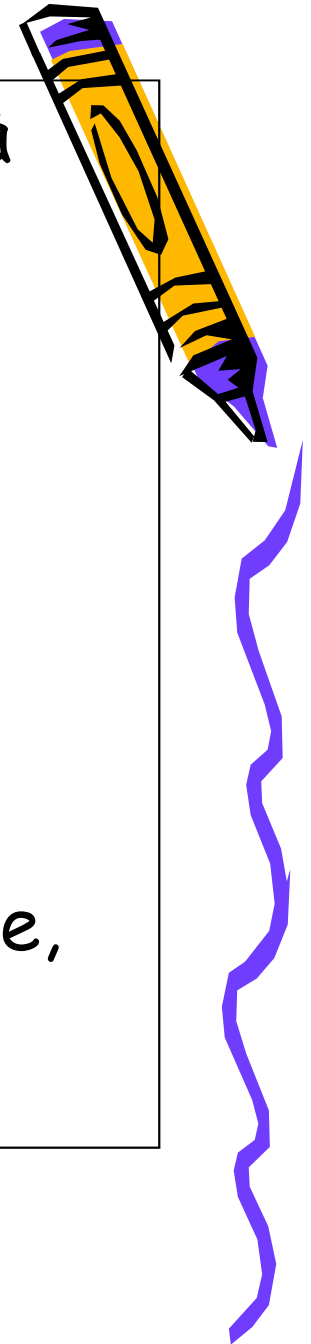


- Malgré l'amélioration liée à:
 - précocité du diagnostic
 - détection d'antigène, de matériel génétique
 - nouveaux antifongiques

- **Mortalité**
 - cryptococcose 13-25%
 - candidose 19-60%
 - aspergillose 40-90%



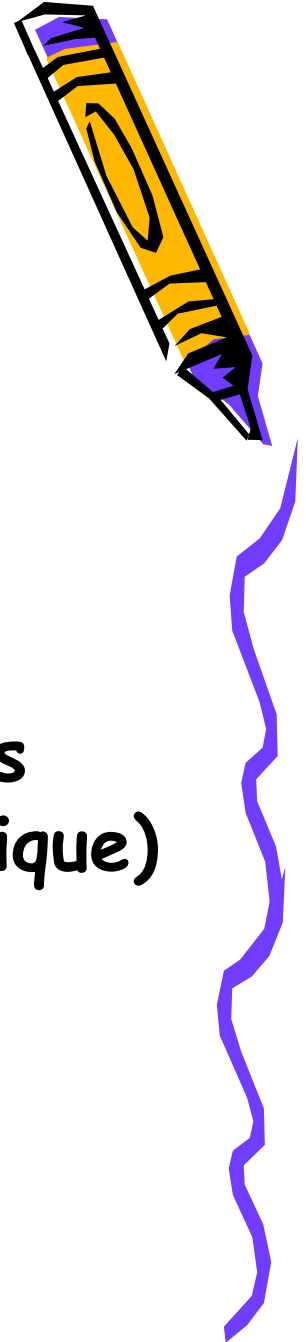
- Augmentation du nombre des patients à risques
- Plus grande diversité des espèces
- Emergence de résistance (levures, filamenteux)
- Mortalité élevée inacceptable (>30-50-90%)
- Toxicité, limitation du spectre, interactions médicamenteuses, cinétique, galénique limitent l'usage des molécules actuelles



Rapport coût/efficacité

INTERET POTENTIEL DES ASSOCIATIONS D'ANTIFONGIQUES

- Élargir le spectre (t. empirique)
- Renforcer et accélérer l'activité
- Réduire la durée de traitement
- Améliorer la pénétration dans certains sites (complémentarité pharmacocinétique)
- Réduire l'émergence de résistances
- Diminuer les doses (tolérance)



Inhibe la synthèse du β 1,3 D glucane
→ rupture de la paroi
→ instabilité osmotique et lyse cellulaire

Cible candidines
Biosynthèse de la paroi cellulaire

Liaison avec l'ergostérol de la membrane cytoplasmique
↑ perméabilité
mais affinité au cholestérol des cellules

Cible amphoterine B
Fonctions de la paroi membranaire

Inhibition de la synthèse de la C14- α d méthylase
↓ ergostérol
stérois toxiques

Captée par la cytosine perméase
Transformée en 5 FU (cytosine désaminase)
Altération de l'ARN

Cible azolés,
allylamines, morpholines
Biosynthèse de métabolites essentiels (ergostérol)

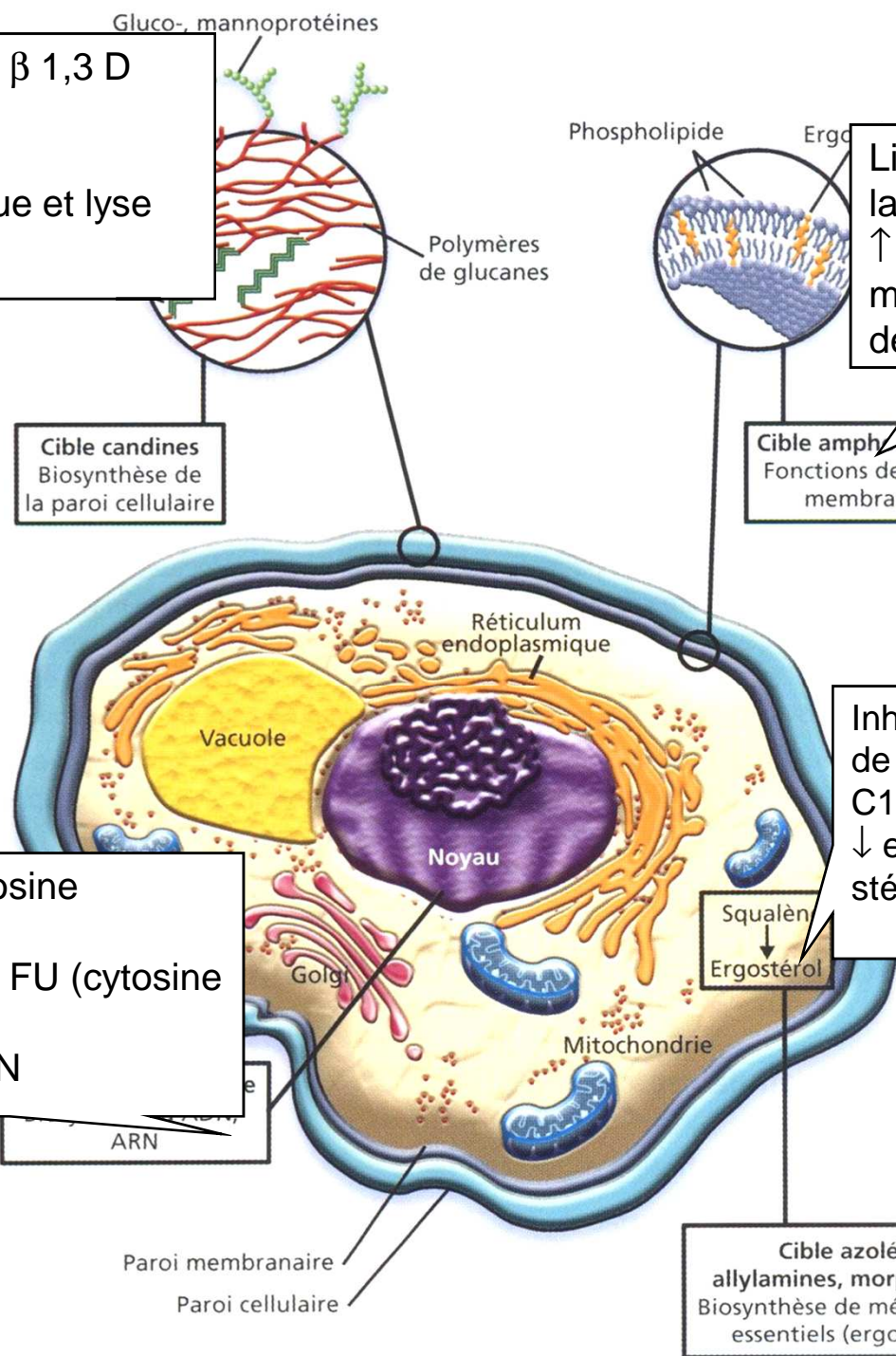


Tableau 7.II • Modèles expérimentaux : revue de la littérature. D'après [6]

Association	Cryptococcose
Flucytosine/Amphotéricine B	Addition/Synergie
Flucytosine/Kétoconazole	Indifférence/Synergie
Flucytosine/Itraconazole	Indifférence/Addition
Flucytosine/Fluconazole	Indifférence/Addition/ Synergie
Amphotéricine B/Kétoconazole	Synergie
Amphotéricine B/Itraconazole	Addition/Synergie
Amphotéricine B/Fluconazole	Addition/Synergie
Flucytosine/Amphotéricine B/Itraconazole	Indifférence/ Addition
Flucytosine/Amphotéricine B/Fluconazole	Indifférence/ Addition/Synergie

En gras : résultat le plus documenté



Tableau 7.IV • Modèles expérimentaux : revue de la littérature. D'après [6]

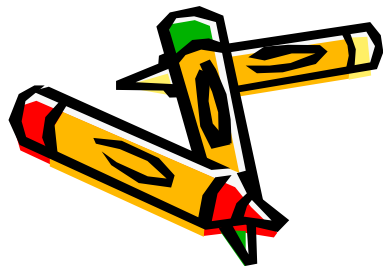
Association	● Candidose
Flucytosine/Amphotéricine B	Addition/Synergie
Flucytosine/Kétoconazole	Indifférence/Addition/Synergie
Flucytosine/Itraconazole	Indifférence/ Addition/Synergie
Flucytosine/Fluconazole	Indifférence/ Addition/Synergie
Amphotéricine B/Kétoconazole	Antagonisme /Indifférence
Amphotéricine B/Itraconazole	Antagonisme /Indifférence
Amphotéricine B/Fluconazole	Antagonisme/Indifférence
Flucytosine/Amphotéricine B + Itraconazole	Antagonisme/ Indifférence /Addition
Flucytosine/Amphotéricine B + Fluconazole	Antagonisme/ Indifférence /Addition

En gras : résultat le plus documenté

Tableau 7.III • Modèles expérimentaux : revue de la littérature. D'après [6]

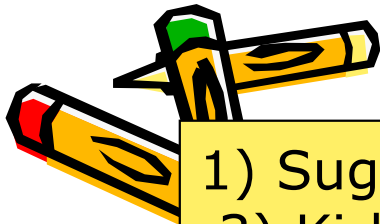
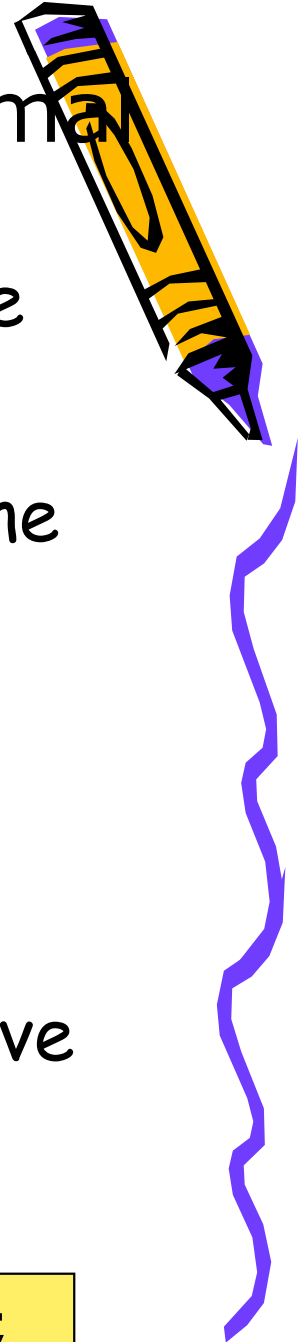
Association	Aspergillose
Flucytosine/Amphotéricine B	Indifférence/Addition/Synergie
Flucytosine/Kétoconazole	Indifférence
Flucytosine/Itraconazole	Indifférence/ Addition/Synergie
Flucytosine/Fluconazole	Indifférence
Amphotéricine B/Kétoconazole	Antagonisme
Amphotéricine B/Itraconazole	Antagonisme/Indifférence/Synergie
Amphotéricine B/Fluconazole	Antagonisme/Indifférence/Synergie
Flucytosine/Amphotéricine B/Itraconazole	Antagonisme/Indifférence

En gras : résultat le plus documenté



Associations: études chez l'animal

- 1) AmBc + cilofungin \Rightarrow candidose murine
= \uparrow survie et \downarrow cfu dans les reins
- 2) AmBc + FK 463 \Rightarrow asperg. pulm. murine
= \uparrow survie et \downarrow histologie
- 3) caspo + vori \Rightarrow AI dis. du cobaye
neutrop
survie: idem
58-75% des organes = culture négative

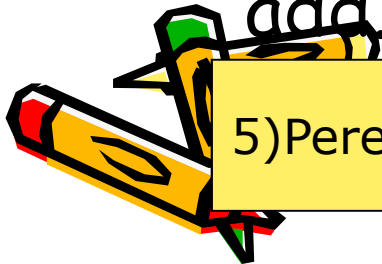
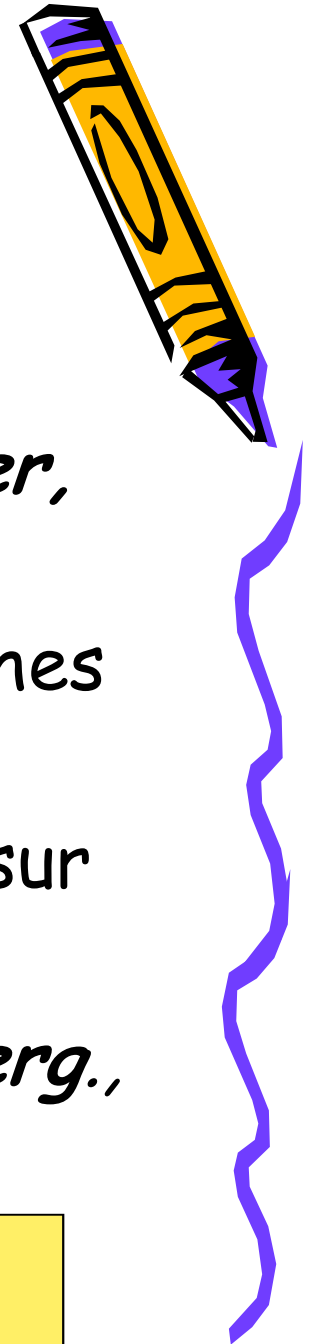


1) Sugar, 1991; 2) Nakajima, 2000 et Kohno, 2000;
3) Kirkpatrick, 2002

Associations: études *in vitro* (2)

- 5) caspo + voric ⇒ *Aspergillus (fumig, ter, flav)*
additif/synergique: 87.5% des 48 souches
- 6) caspo + AmBc ⇒ *Cryptococcus* :
augmente l'activité de AmBc (et ±FCZ) sur *Crypto*.
- 7) caspo + voric ⇒ *Candida, Crypto., Asperg.*,
add./syn sur 81,8% des souches

5)Perea,2002; 6)Franzot, 1997; 7)Hossain, 2001



...*en cours d'évaluation (in vitro ou modèles animaux)*

- Caspofungine + Ampho B liposomale (in vivo)

Aliff. *Abstract 2002*

- Caspofungine + Voriconazole (in vivo): *effet synergique*

Perea. *Antimicrob Agents Chemother* 2002

Kirkpatrick. *Antimicrob Agents Chemother* 2002

- Anidulafungine + Itra / Vorico (in vitro): *effet synergique*

Philipp. *ICAAC* (abstract) 2003

- Caspofungine + Ampho B vs Voriconazole + Caspofungine
(in vitro)

Manavathu. *Abstract ICAAC* 2001

- Caspofungine + Vorico / Ravuco → *effet indifférent*

- Caspofungine + Itraco / Posaco → *effet synergique*

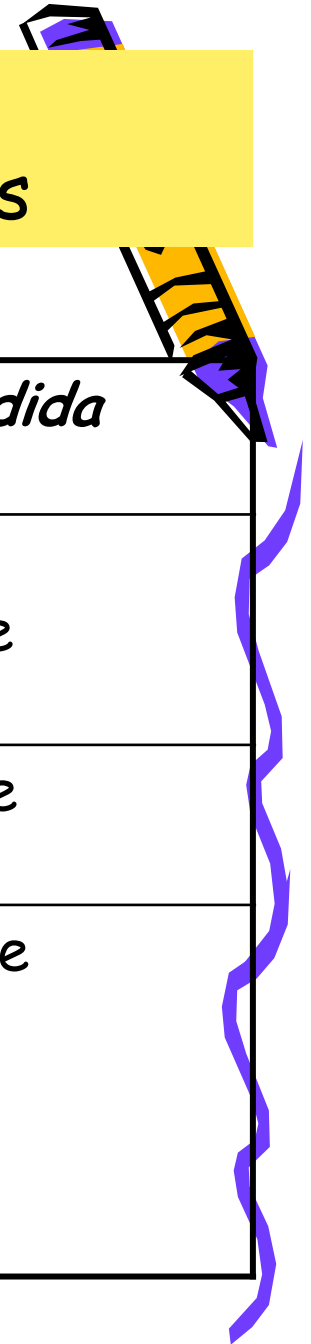
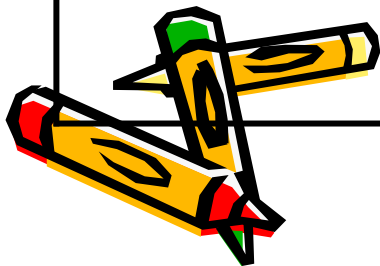
(in vitro)

Manavathu. *J Antimicrob Chemother* 2003




Effet des associations d'antifongiques

<i>Association</i>	<i>Contre Aspergillus</i>	<i>Contre Candida</i>
AmB + flucytosine	Synergie ou indifférence (voire antagonisme in vitro)	Synergie ou indifférence
AmB + azolées	Antagonisme ou indifférence in vitro	Antagonisme
AmB + échinocandines	Synergie ou indifférence (antagonisme possible à fortes doses seulement)	Indifférence



Effet des associations d'antifongiques

<i>Association</i>	<i>Contre Aspergillus</i>	<i>Contre Candida</i>
AmB + flucytosine	Antagonisme ou indifférence in vitro	Synergie ou indifférence (antagonisme possible)
AmB + azolées	Synergie ou indifférence	Antagonisme possible in vitro
Echinocandines + flucytosine	Synergie ou indifférence	

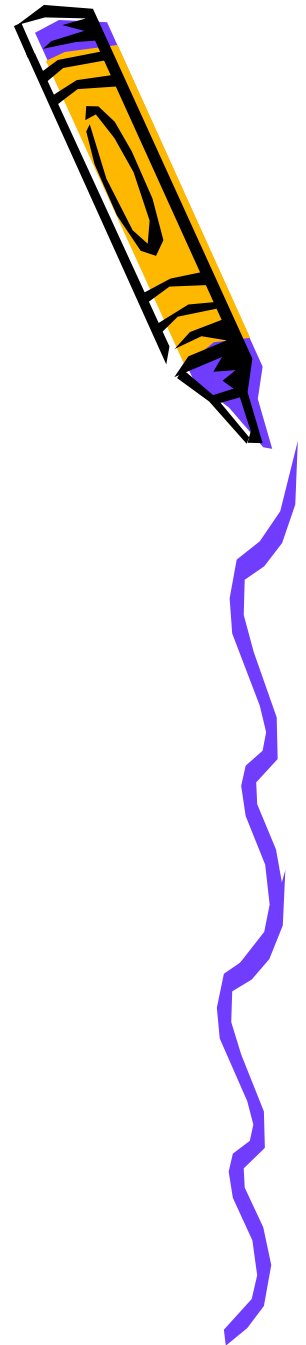
D'après  Epitholary, conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLOP [2004], et d'après Polak et al. [1999].

 Indifférence : additivité simple.

- portent surtout sur *Aspergillus* sp.
- surtout AmBc ou lipidiques +
échinocandines

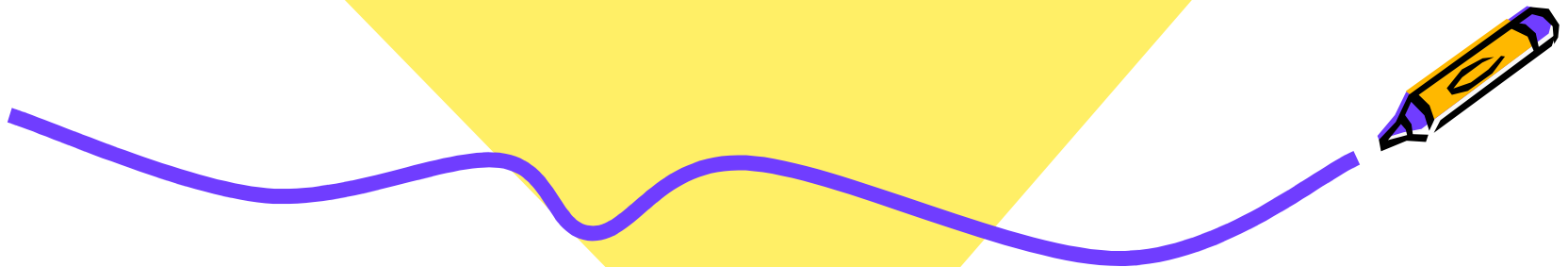
- ✓ jamais d'antagonisme
- ✓ addition ou synergie (parfois marquée)
- ✓ mécanisme inconnu:

↓CMI d'AmB ou ↓CMI de caspo





Associations en pathologie humaine



Cryptococcoses: association bénéfrique

- Méningites:

5FC + AmBc: Bennett NEJM 1977

5FC + AmBc: Dismukes NEJM 1987

5FC + AmBc: van der Hoorst NEJM 1997

+FCZ 400 puis entretien = FCZ 200 si ID

5FC + AmBc > FCZ: Larsen Ann Int Med

1990

5FC + FCZ > FCZ: Myanza Kizza CID 1998



Candidémies : AmB + FCZ

FCZ : 800 mg/j + placebo vs FCZ + AmB (0,7 mg/kg/j)

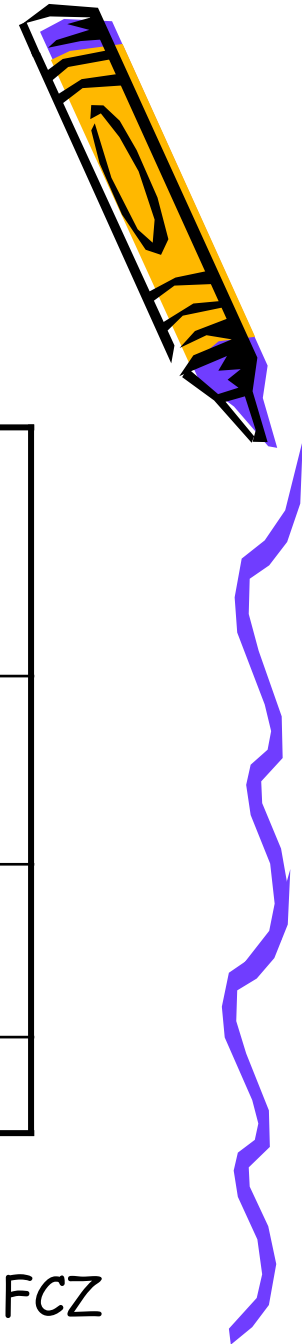
	FCZ	FCZ + AmB	p
Succès (modèle)	56%	68%	.045
Échec/hémoc +	17%	7%	.02
Décès	39%	40%	NS

- Toxicité rénale significativement accrue avec AmB

Changement de cathéter : clairance significativement + rapide

Pas influence des CMI ou administration antérieure de FCZ

[Rex et al. CID 2003, 36 1221-8]



Associations en pathologie humaine

- Petit nombre d'observations anecdotiques
 - **E. Gatbois et al: J. Mycol. Med. 2002; 12: 90-92**
 - guérison d'une aspergillose pulmonaire et cérébrale réfractaire à 15mg/kg/j d'AmBisome* avec caspo+ vori
 - **G. Chedeville et al: CID (2003)**
 - guérison d'une péritonite à *C.albicans* (leucémie) et d'une ostéo-arthrite du genou (GSC) avec caspo + vori



AUTRES EXEMPLES EN CLINIQUE

A. Thiebaut: 14 pts: ampho + caspo ou
vori

aspergillose réfractaire (LAM, LAL,
myelome)

= réponse favorable: 35.7%

T. Gentina: 6 pts: caspo + vori ou AmBi
API réfractaire

réponse favorable: 100%

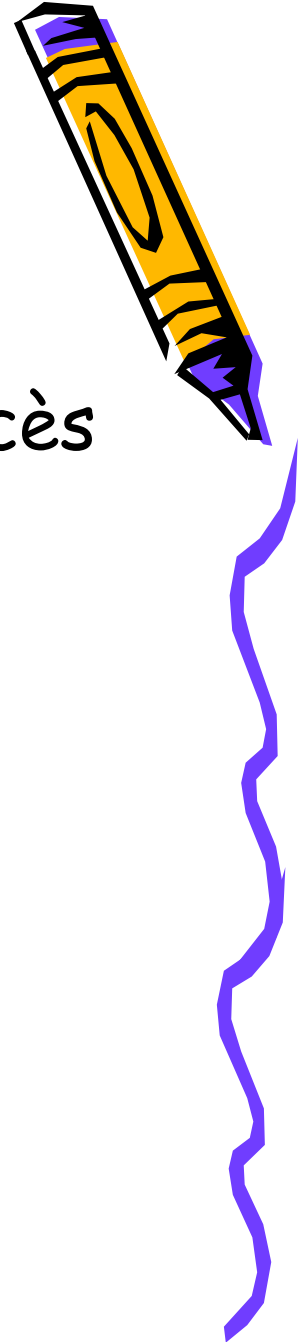
(IAAC et SFMM 2002)



Associations en pathologie humaine

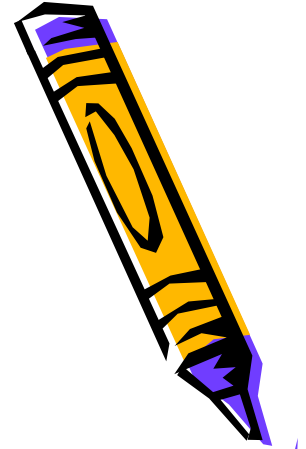
Recommandées dans les localisations d'accès difficiles :

- Endocardite (coeur gauche +++)
- Endophtalmie
- Méningite, abcès du cerveau



RATIONNEL POUR L'UTILISATION D'UNE ASSOCIATION

- Tests *in vitro* favorables (*Aspergillus* > *Candida* ou *Cryptococcus*)
- Expérimentation animale encourageante
- Cas cliniques spectaculaires...mais encore anecdotiques
- Etudes randomisées comparatives attendues +++
- Etudes ouvertes (en attendant) en curatif: 1ère ou 2ème intention et en empirique ou prophylaxie



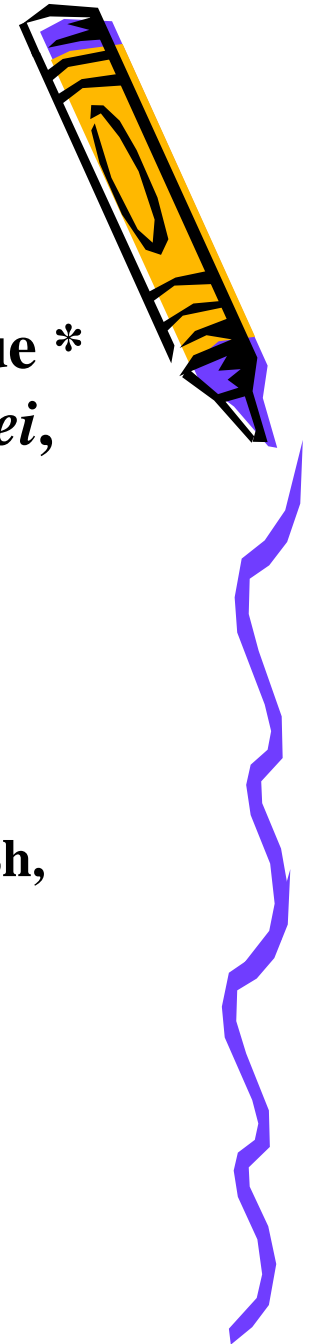
Candidémies: place de la 5-FC

Certaines espèces de *Candida* chez malades à risque *
(Uzun & Anaissie, CID 1996) : *C. glabrata*, *C. krusei*,
C. lusitaniae

Complications : endocardite, endophtalmie,
méningite [IDSA guidelines; Rex JH et al. CID 2000; 30: 662-78.]

Maladie rapidement fatale, neutropénique (cliniquement
instable, Conférence de Consensus, CID 1997), hémoc + > 48h,
score APACHE élevé

*



Evaluation clinique prometteuse ... mais partielle

- Caspofungine + Itraconazole
- Caspofungine + Ampho B liposomale

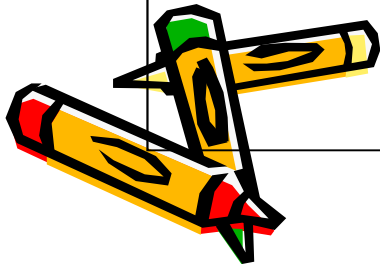
Rubin. *Clin Infect Dis* 2002

Kontoyiannis. *Cancer* 2003

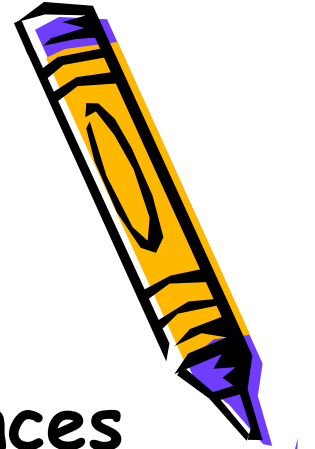
Aliff. *Cancer* 2003

probablement la plus intéressante (Etude CONBISTRAT
2006) : 30 patients – API°:
AMB-L + Caspo vs AMB-L s non encore publié

→ **Nécessité URGENTE d'études randomisées prospectives pour comparer la survie, l'efficacité radio-clinique et microbiologique, mais difficultés +++**

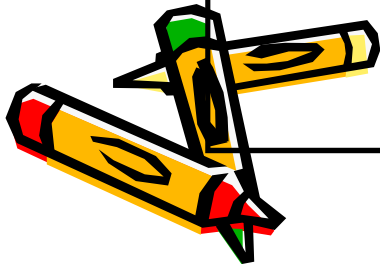
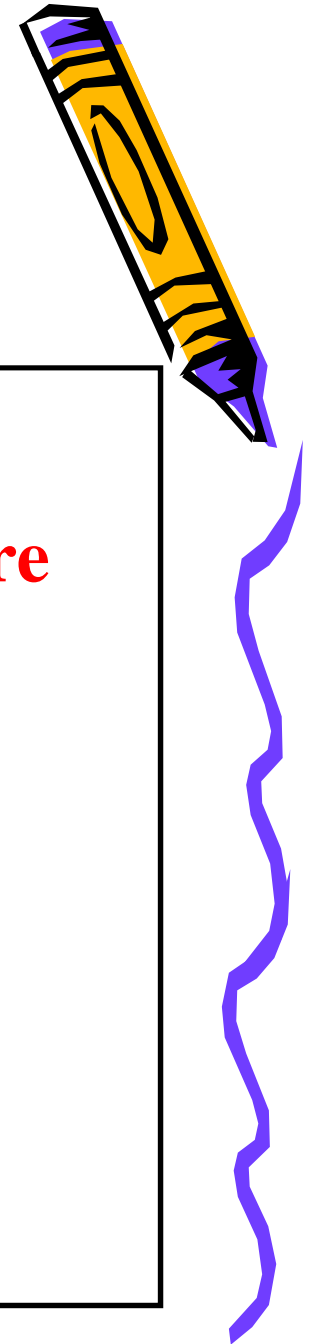


- « mais en l'état actuel des connaissances il est prématuré de proposer une telle association en première ligne pour une aspergillose, à l'exception peut-être des formes d'emblée gravissimes : patient allogreffé de cellules souches hématopoïétiques, localisation cérébrale ou infection disséminée » (HERBRECHT-2005).



Controverses thérapeutiques dans les aspergilloses invasives

- **Voriconazole vs AmB liposomale en 1ère intention**
- **Monothérapie vs Bithérapie**
- **Quelle association?**
 - Vori + caspofungine**
 - L-AmB + caspofungine**
 - Vori + L-AmB**
 - Autres**



Association: en pratique ?



- Ne doit pas être systématique
- Dans certaines localisations de candidoses systémiques
- L'avenir pour l'aspergillose invasive ?
- Doivent faire l'objet d'une évaluation
- Le risque de toxicité peut être majoré
- Interactions médicamenteuses



- Toxicité financière: effet additif... en terme de coût,





MERCI DE VOTRE ATTENTION...