



Éditorial

L'anidulafungine – Une nouvelle échinocandine dans les candidoses invasives

Olivier Lortholary

Faculté de Médecine Paris Descartes, Service des Maladies infectieuses et tropicales,

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Groupe hospitalier Necker-Enfants Malades, 75743 Paris cedex 15, France¹

Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, CNRS URA 3012, Institut Pasteur, 75724 Paris cedex 15, France²

Les infections fongiques systémiques restent des infections graves dont l'incidence est en constante progression depuis ces dix dernières années. Jusqu'en 1978, les options thérapeutiques pour traiter les infections fongiques systémiques se limitaient à l'amphotéricine B déoxycholate et à la flucytosine. Cependant leur toxicité reste toujours un effet limitant de leur utilisation et les progrès thérapeutiques ont permis le développement de nouvelles générations d'antifongiques qui représentent désormais une classe thérapeutique en pleine expansion. Malgré le nombre croissant de molécules mises à disposition du thérapeute, les infections fongiques invasives restent des pathologies à forte mortalité, difficiles à traiter du fait même de la nature de la population touchée, notamment en unités de soins intensifs. L'arrivée sur le marché de nouveaux antifongiques, voire de nouvelles formulations de molécules anciennes, permet d'espérer des thérapeutiques de plus en plus efficaces et moins toxiques. Les formulations lipidiques d'amphotéricine B, mieux tolérées, permettent ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique des patients par rapport à l'amphotéricine B déoxycholate. L'apparition des antifongiques azolés, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et depuis peu, de la classe des échinocandines ont enrichi l'arsenal thérapeutique. En 2004, les stratégies thérapeutiques dans les candidoses invasives de l'adulte ont fait l'objet d'une conférence de consensus commune de la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation), de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) [1]. La stratégie proposée par la conférence de consensus pour les candidoses systémiques en cas d'isolement de *Candida* sp. et dans l'attente de l'identification de l'espèce est l'amphotéricine B (en cas d'insuffisance rénale, utiliser une forme lipidique) ou le fluconazole intraveineux pour un patient non neutropénique ou n'ayant pas encore

reçu de fluconazole. Dans les cas contraires, l'utilisation d'une échinocandine sera à privilégier. Dans un second temps, après identification de l'espèce et si le prélèvement met en évidence *Candida albicans* ou un *Candida* non *albicans* sensible au fluconazole : le fluconazole intraveineux avec relais *per os* dès que possible était proposé. En revanche en cas de *Candida* non *albicans* résistant au fluconazole, l'utilisation d'amphotéricine B est recommandée quand le patient n'est pas insuffisant rénal. Dans le cas contraire, il est possible d'utiliser une échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale ou encore le voriconazole pour un *Candida krusei*. Dans ce dernier cas, le relais oral par voriconazole est proposé systématiquement lorsque l'infection est contrôlée. La tolérance clinique et biologique des différents antifongiques doit être prise en compte dans le choix d'une molécule. Depuis 2004, le panel des antifongiques utilisables pour le traitement des candidoses systémiques s'est enrichi de nouvelles molécules qui présentent une excellente tolérance, très supérieure à celle de l'amphotéricine B. D'autre part, un diagnostic de candidose systémique impose de débiter en urgence un traitement antifongique. Même si *Candida albicans* est l'espèce la plus impliquée, la part relative des espèces non *albicans* comme *C. glabrata* s'accroît. Plusieurs espèces de *Candida* non *albicans* étant volontiers résistantes aux thérapeutiques conventionnelles, l'apport des nouveaux antifongiques offre donc des perspectives intéressantes pour la prise en charge de ces pathologies fongiques. L'adaptation d'un traitement antifongique tient compte du patient (terrain, antécédents, pathologie sous-jacente, utilisation récente d'antifongiques), de l'écologie de l'établissement de soins, des capacités de réponse du laboratoire de microbiologie et des médicaments antifongiques disponibles dans la pharmacie hospitalière. Si en première intention, la tendance serait de privilégier les antifongiques ayant fait leurs preuves dans les différentes situations de candidoses systémiques, le traitement doit impérativement atteindre sa cible, plus spécifiquement lorsque la gravité des signes cliniques peut mettre en jeu le pronostic vital.

Adresses e-mail : olivier.lortholary@nck.aphp.fr (Olivier Lortholary)¹
olortho@pasteur.fr (Olivier Lortholary)²

Les échinocandines sont une nouvelle classe d'antifongiques systémiques présentant un mode d'action innovant, spécifique et original. Ces molécules interfèrent avec la synthèse de la paroi fongique par inhibition non compétitive de la β -1,3-D-glucane synthétase, système enzymatique présent chez la plupart des champignons pathogènes mais absent des cellules de mammifères. Leur spectre d'action est étendu, englobant *Candida* sp. y compris ceux résistants aux triazolés [2], *Aspergillus* sp. et *Pneumocystis jiroveci*. Elles sont inactives sur *Fusarium* sp., les mucorales, *Trichosporon* sp. et *Cryptococcus neoformans*. Deux molécules sont actuellement disponibles : la caspofungine et l'anidulafungine ; la micafungine est en cours de développement. Ces molécules, bien tolérées et caractérisées par une rareté d'interférences médicamenteuses, toutes disponibles par voie intraveineuse, représentent une réelle avancée dans le traitement des candidoses invasives. Les données concernant l'efficacité de la caspofungine, de l'anidulafungine et de la micafungine sont bien documentées dans le traitement des infections à *Candida* sp. [3-8].

Le développement de nouvelles molécules antifongiques, les données de l'examen mycologique plus fiables et disponibles plus rapidement, l'affinement des données pharmacocinétiques sont autant d'éléments qui plaident en faveur d'une réactualisation des stratégies thérapeutiques en 2008.

Références

- [1] SFAR, SPILF, SRLF. Conférence de consensus. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. 13 mai 2004. Institut Pasteur, Paris.
- [2] Vazquez J, Schranz JA, Krause D, Goldstein BP, Reboli A, Hernandez J, et al. Efficacy of anidulafungin in patients with azole-refractory mucosal candidiasis [abstract]. 44th ICAAC 2004 ; Abst M1038.
- [3] Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 451-7.
- [4] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 2020-9.
- [5] Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 2021-4.
- [6] Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 770-5.
- [7] Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2472-82.
- [8] Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis : a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 1519-27.