



Anidulafungine : perspectives cliniques en 2007

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

Résumé

Les candidoses invasives représentent une complication nosocomiale grave et redoutée, tout particulièrement dans les services de réanimation. La mise à disposition récente de nouveaux antifongiques pour les cliniciens est un des reflets du poids croissant des pathologies invasives liées à des micro-organismes fongiques à l'hôpital au cours de la dernière décennie. Ces nouveaux antifongiques sont caractérisés par des modes d'action différents, un spectre plus large et une meilleure tolérance. L'anidulafungine, de la classe thérapeutique des échinocandines, est un antifongique à large spectre qui a démontré son efficacité dans les candidoses invasives et dans les candidoses œsophagiennes.

Summary

Invasive candidiasis are severe nosocomial complications, especially for patients in intensive care units. For clinicians, recent availability of new antifungal agents reflects the growing importance of fungal invasive infections in hospital during the last decade. These new antifungal agents have different mechanisms of action, a wider spectrum of activity and a better tolerance. Anidulafungin, new echinocandin, is a wide spectrum antifungal with proven clinical efficacy in invasive and esophageal candidiasis.

Mots-clés : anidulafungine – *Candida* – candidémie – candidose invasive – candidose œsophagienne – échinocandine

Key words : anidulafungin – *Candida* – candidemia – invasive candidiasis – esophageal candidiasis – echinocandin

L'arsenal thérapeutique antifongique s'est étoffé en réponse à l'incidence en constante progression des infections fongiques, associées à une élévation significative de la mortalité et de la morbidité chez les patients immunodéprimés. Les options thérapeutiques pour traiter les infections fongiques systémiques ont pu ainsi se diversifier avec des formulations mieux tolérées de l'amphotéricine B, de nouvelles classes comme les triazolés et les échinocandines. Parmi les échinocandines, l'anidulafungine, outre des avantages pharmacocinétiques certains sur le plan de sa métabolisation qui n'implique pas la voie hépatique ni le système du cytochrome P450, présente une activité *in vitro* sur *Aspergillus* sp. et *Candida* sp., y compris sur ceux résistants au fluconazole et à l'amphotéricine B. Lors de différents essais cliniques, l'anidulafungine s'est révélée efficace dans le traitement des candidoses œsophagiennes, incluant celles résistantes aux triazolés. Les résultats de l'étude la plus récente comparant le fluconazole à l'anidulafungine démontrent la potentielle supériorité de l'anidulafungine dans le

traitement des candidémies et des candidoses invasives. À ce jour, l'anidulafungine est associée à un excellent profil de tolérance.

1. Candidoses invasives et candidémies

1.1. Étude de phase II

1.1.1. Méthodologie

Une étude de recherche de dose de phase II, randomisée, a été menée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies [1]. Un total de 123 patients a été randomisé en trois groupes en fonction de la posologie de l'anidulafungine (50 mg/j, 75 mg/j, 100 mg/j, après une dose de charge à J1 du double de la dose de maintenance). Le critère diagnostique d'une candidose invasive reposait sur la présence de *Candida* à partir d'une hémoculture ou d'un prélèvement tissulaire stérile, ou sur la preuve histologique d'une infection par levures dans un échantillon tissulaire provenant d'un site normalement stérile, et sur la présence d'au

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

moins un signe ou symptôme d'infection dans les quatre jours avant la mise en route du traitement. Les patients ayant été traités par un antifongique dans la semaine précédant l'inclusion étaient exclus. Le traitement était poursuivi deux semaines après l'amélioration ou la guérison clinique et la négativation des cultures. Parmi les 123 patients enrôlés, 120 (40 par groupe de traitement) ont reçu au moins une dose d'anidulafungine [population en intention de traiter (ITT)]. Dans cette population en ITT, 55 % des patients ont terminé l'étude. La population en intention de traiter modifiée (ITTm) était composée de 116 patients avec une culture positive à *Candida* à l'inclusion. Un total de 83 patients était cliniquement évaluable en fin de traitement et 68 à la visite de suivi à deux semaines. Les caractéristiques des sous-groupes étaient homogènes en dehors d'un score APACHE II plus élevé dans les groupes 75 mg/j et 100 mg/j d'anidulafungine.

La majorité des patients (94 %) présentait une candidémie. *Candida albicans* a été isolé chez 53 % des patients. *Candida glabrata* était retrouvé chez 31 % des patients concernés (Tableau 1).

1.1.2. Résultats

Le taux global de succès à la fin du traitement était de 84 %, 90 % et 89 % dans les groupes 50 mg/j, 75 mg/j et 100 mg/j respectivement (Tableau 2). Au cours du suivi, le taux de succès global était de 72 %, 85 % et 83 %. Les taux de réponse clinique à la fin du traitement (88 %, 90 % et 89 %) confortent les résultats globaux.

Les taux de succès sur le plan microbiologique à la fois à la fin du traitement (84 %, 93 % et 89 %) et au cours du suivi (78 %, 85 % et 88 %) étaient plus élevés dans les groupes à plus forte posologie d'anidulafungine.

1.1.3. Tolérance

Des effets secondaires considérés liés au traitement ont été rapportés chez ≤ 2 patients (5 %) dans chaque groupe, à l'exception de l'hypokaliémie observée chez 4 patients (10 %) du groupe 50 mg/j d'anidulafungine (Tableau 3).

Tableau 2 – Succès de l'anidulafungine par groupe de traitement [nombre de patients répondeurs/nombre de patients du groupe (%)] dans les candidoses invasives [1]

| | Groupe 50 mg | Groupe 75 mg | Groupe 100 mg |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Réponse globale | | | |
| À la fin du traitement | 21/25 (84) | 27/30 (90) | 25/28 (89) |
| À la visite de suivi | 13/18 (72) | 22/26 (85) | 20/24 (83) |
| Réponse clinique | | | |
| À la fin du traitement | 22/25 (88) | 27/30 (90) | 25/28 (89) |
| À la visite de suivi | 13/18 (72) | 22/26 (85) | 20/24 (83) |
| Réponse microbiologique | | | |
| À la fin du traitement | 21/25 (84) | 28/30 (93) | 25/28 (89) |
| À la visite de suivi | 14/18 (78) | 22/26 (85) | 21/24 (88) |

Les résultats concernent les patients évaluable.

Aucune relation entre la posologie de l'anidulafungine et la survenue d'effets secondaires n'a été mise en évidence.

Dans cette étude, l'anidulafungine s'est avérée efficace et bien tolérée chez des patients ayant des pathologies sous-jacentes graves. Ces résultats viennent d'être confirmés par l'étude suivante, une étude de phase III comparative *versus* fluconazole [2].

1.2. Anidulafungine versus fluconazole dans les candidoses invasives

Dans une étude de non-infériorité récemment publiée [2] dans le *New England Journal of Medicine* — randomisée anidulafungine *versus* fluconazole, multicentrique, en double aveugle, menée chez 245 patients avec une candidose invasive — l'anidulafungine s'est révélée plus efficace que le fluconazole [3]. Le taux de succès global était de 75,6 % dans le bras traité par l'anidulafungine contre 60,2 % dans le bras fluconazole [différence 15,4 % ; IC₉₅ : 3,9 à 27,0 ; $p = 0,01$].

Tableau 1 – Distribution des espèces de *Candida* par groupes de traitement dans les candidoses invasives [D'après 1]

| | Groupe 50 mg | Groupe 75 mg | Groupe 100 mg | Total |
|------------------------------|--------------|--------------|---------------|----------|
| <i>C. albicans</i> n (%) | 20 (54) | 20 (50) | 22 (56) | 62 (53) |
| <i>C. glabrata</i> n (%) | 11 (30) | 10 (25) | 15 (38) | 36 (31) |
| <i>C. parapsilosis</i> n (%) | 6 (16) | 4 (10) | 1 (3) | 11 (9) |
| <i>C. tropicalis</i> n (%) | 1 (3) | 6 (15) | 3 (8) | 10 (9) |
| <i>C. krusei</i> n (%) | 2 (5) | 3 (8) | 0 | 5 (4) |
| Autres espèces | 2 (5) | 0 | 1 (3) | 3 (3) |
| Sang | 36 (97) | 37 (93) | 36 (92) | 109 (94) |
| Tissu | 1 (3) | 7 (18) | 4 (10) | 12 (10) |
| Sang + tissu | 0 | 4 (10) | 1 (3) | 5 (4) |

Dix patients avaient plus d'une espèce de *Candida* isolée à l'entrée dans l'étude

Tableau 3 – Effets secondaires du traitement en fonction de la posologie quotidienne de l'anidulafungine dans les candidoses invasives [D'après 1]

| Effets secondaires | Groupe 50 mg | Groupe 75 mg | Groupe 100 mg |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Tout événement n, (%) | 38 (95) | 38 (95) | 38 (95) |
| Événements liés au traitement | 11 (28) | 11 (28) | 12 (30) |
| Hypokaliémie n, (%) | 4 (10) | 2 (5) | 2 (5) |
| Augmentation des gamma-GT n, (%) | 1 (3) | 0 | 2 (5) |
| Hypomagnésémie n, (%) | 1 (3) | 1 (3) | 1 (3) |
| Événements graves | 20 (50) | 17 (43) | 18 (45) |
| Décès n, (%) | 12 (30) | 10 (25) | 11 (28) |
| Sepsis n, (%) | 4 (10) | 2 (5) | 0 |
| Arrêt cardiaque n, (%) | 1 (3) | 3 (8) | 1 (3) |
| Détresse respiratoire n, (%) | 0 | 2 (5) | 3 (8) |
| Défaillance multi-viscérale n, (%) | 3 (8) | 1 (3) | 0 |
| Choc septique n, (%) | 1 (3) | 2 (5) | 0 |

3 cas de détresse respiratoire, 2 cas de sepsis et 1 arrêt cardiaque n'ont pas eu d'issue fatale

1.2.1. Méthodologie

Les patients éligibles pour cette étude présentaient classiquement soit une candidémie (au moins une hémoculture positive à *Candida*), soit une autre forme de candidose invasive (une culture positive à *Candida* obtenue à partir d'un site normalement stérile) dans les 96 heures avant l'inclusion. Au moins un des critères suivants devait être présent : fièvre, hypothermie, hypotension, signes locaux et symptômes, ou une preuve radiologique de candidose invasive. Un traitement de plus de 48 heures par un antifongique systémique pour l'épisode en cours, une prophylaxie par un azolé sur plus d'une semaine et moins de 30 jours avant l'inclusion, une infection fongique réfractaire, une élévation des enzymes hépatiques, une infection à *Candida krusei*, ou une ostéomyélite, endocardite, ou méningite dues à *Candida sp.* étaient des critères d'exclusion.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'anidulafungine (100 mg/j après une dose de charge de 200 mg à J1) en intraveineux (IV), soit le fluconazole intraveineux (800 mg en dose de charge à J1 suivis de 400 mg/j en dose de maintenance). La posologie du fluconazole a été ajustée pour les patients ayant une clairance à la créatinine de 50 ml/min ou moins ou étant sous hémodialyse. Les patients étaient stratifiés en fonction du score APACHE II (≤ 20 ou > 20) et de la présence ou non d'une neutropénie ($\leq 500/\text{mm}^3$ ou $> 500/\text{mm}^3$). Le traitement a été administré au moins 14 jours et au maximum 42 jours. Les patients des deux bras pouvaient recevoir le fluconazole par voie orale après au moins dix jours de traitement intraveineux, dans la mesure où ils étaient en état d'absorber les comprimés, apyrétiques depuis au moins 24 heures et que la plus récente des hémocultures était négative à *Candida sp.*

Les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant une culture positive à *Candida sp.* avant l'entrée dans l'essai à partir d'un site normalement stérile (ITTm) ont été inclus dans l'analyse primaire de réponse globale à

la fin des traitements par voie intraveineuse. Une réponse globale positive reposait sur un succès clinique (résolution des signes et symptômes de candidose invasive sans recours à un autre traitement antifongique) et microbiologique (éradication du *Candida* présent initialement mise en évidence par négativation des cultures lors du suivi, l'éradication était présumée en l'absence de données microbiologiques chez un patient guéri cliniquement).

Les analyses secondaires comprenaient le taux de réponse globale à la fin de l'étude et aux visites de suivi à 2 semaines et 6 semaines.

1.2.2. Résultats

Sur un total de 261 patients enrôlés dans l'étude, 256 ont été inclus dans la population en intention de traiter, 245 dans la population en ITT modifiée (127 dans le bras anidulafungine et 118 dans le bras fluconazole (Tableau 4). La population des deux bras de l'étude était homogène (Tableau 5). La distribution des espèces de *Candida* était similaire dans le groupe anidulafungine et dans le groupe fluconazole (Tableau 6). L'espèce prédominante, *Candida albicans*, était retrouvée chez 61,6 % des patients, *C. glabrata* chez 15,7 % des patients du groupe anidulafungine et 25,4 % du groupe fluconazole ($p = 0,08$). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des différentes espèces de *Candida* vis-à-vis de l'anidulafungine et du fluconazole sont rapportées dans le Tableau 7. Pour toutes les souches — sauf pour 10 (5 dans chaque bras) sur un total de 242 souches (95,9 %) — les CMI du fluconazole étaient en dessous de 16 µg/ml.

Le premier critère de non-infériorité du traitement par l'anidulafungine versus fluconazole a été atteint à la fin des traitements par voie intraveineuse dans la population en ITTm : le taux de réponse positive a atteint 75,6 % dans le bras anidulafungine contre 60,2 % dans le bras fluconazole (différence de 15,4 % ; IC₉₅ : 3,9 à 27,0) (Fig. 1). Puisque

Tableau 4 – Description des populations incluses dans l'étude comparative de phase III de l'anidulafungine versus fluconazole dans les candidoses invasives [D'après 2]

| Caractéristiques | Bras anidulafungine | Bras fluconazole | Total |
|--|---------------------|------------------|-------|
| Randomisés (n) | 132 | 129 | 261 |
| ITT (n) | 131 | 125 | 256 |
| Pas de traitement (n) | 1 | 4 | 5 |
| ITTm (n) | 127 | 118 | 245 |
| Pas de culture positive à <i>Candida</i> (n) | 4 | 7 | 11 |
| Évaluable à la fin du suivi (n) | 90 | 75 | 245 |
| Décès (n) | 29 | 36 | 65 |
| Perdus de vue (n) | 8 | 7 | 15 |

ITT : intention de traiter – ITTm : intention de traiter modifiée

Tableau 5 – Caractéristiques de la population évaluée en ITTm dans l'étude comparative de phase III de l'anidulafungine versus fluconazole dans les candidoses invasives [D'après 2]

| Caractéristiques | Groupe anidulafungine (n = 127) | Groupe fluconazole (n = 118) | p |
|---|---------------------------------|------------------------------|------|
| Âge (années) | 57,0 ± 17,0 | 59,2 ± 16,5 | 0,29 |
| Extrêmes | 16-89 | 24-91 | |
| APACHE II | | | |
| ≤ 20 n (%) | 101 (80) | 98 (83) | 0,52 |
| > 20 n (%) | 26 (21) | 20 (17) | 0,51 |
| Numération neutrophiles n (%) | | | |
| > 500/mm ³ | 124 (98) | 114 (97) | 0,71 |
| ≤ 500/mm ³ | 3 (2) | 4 (3) | |
| Site de l'infection n (%) | | | |
| Sang | 116 (91) | 103 (87) | 0,41 |
| Autre site stérile | 7 (6) | 11 (9) | 0,33 |
| Les deux | 4 (3) | 4 (3) | 1,00 |
| Durée du traitement IV en jours | | | |
| Moyenne (médiane) | 13,5 (14) | 12,1 (11) | 0,10 |
| Extrêmes | 1-33 | 1-37 | |
| Durée totale du traitement (IV + PO) | | | |
| Moyenne (médiane) | 15,9 (15) | 14,4 (14) | 0,12 |
| Extrêmes | 1-43 | 1-42 | |

IV : intraveineux – PO : per os

l'intervalle de confiance pour la différence excluait le 0, le taux de réponse était significativement meilleur dans le bras anidulafungine ($p = 0,01$). Les différences entre les deux groupes étaient également significatives dans un modèle de régression logistique multivarié, après ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion (immunodépression, diabète, antécédent de traitement par azolé, présence de *C. glabrata* et retrait du cathéter). Les multiples analyses statistiques réalisées (test de Cochran-Mantel-Haenszel, test de Breslow-Day, analyses de régression logistique et modèles CATMOD) n'ont pas montré d'effet-centre. Cependant, la non-prise en compte d'un centre sur les 47 participants, ayant enrôlé 25 patients, ferait passer les taux de succès pour l'anidulafungine à 73,2 % versus 61,1 % pour le fluconazole

Tableau 6 – Distribution des espèces de *Candida* à l'inclusion dans les deux bras de l'étude comparant l'anidulafungine au fluconazole dans les candidoses invasives [D'après 2]

| | Groupe anidulafungine (n = 127) | Groupe fluconazole (n = 118) | p |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------|
| <i>C. albicans</i> , n (%) | 81 (64) | 70 (59) | 0,51 |
| <i>C. glabrata</i> , n (%) | 20 (16) | 30 (25) | 0,08 |
| <i>C. parapsilosis</i> , n (%) | 13 (10) | 16 (14) | 0,44 |
| <i>C. tropicalis</i> , n (%) | 15 (12) | 11 (9) | 0,54 |
| Autres, n (%) | 6 (5) | 3 (3) | 0,50 |

Tableau 7 – Sensibilité *in vitro* des souches de *Candida* sp à l'anidulafungine et au fluconazole dans la population en intention de traiter modifiée dans l'étude comparative de phase III de l'anidulafungine versus fluconazole dans les candidoses invasives [D'après 2]

| | CMI ₅₀ (µg/ml) | CMI ₉₀ (µg/ml) | Intervalle |
|---|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Toutes les espèces de <i>Candida</i> (242 souches) | | | |
| Anidulafungine | 0,008 | 0,50 | ≤ 0,002 à 2,00 |
| Fluconazole | 0,25 | 8,00 | ≤ 0,06 à > 128,0 |
| <i>Candida albicans</i> (140 souches) | | | |
| Anidulafungine | 0,004 | 0,015 | ≤ 0,002 à 0,06 |
| Fluconazole | 0,25 | 1,00 | ≤ 0,06 à > 128,00 |
| <i>Candida glabrata</i> (44 souches) | | | |
| Anidulafungine | 0,03 | 0,06 | ≤ 0,002 à 0,12 |
| Fluconazole | 4,00 | 16,00 | 0,12 à 128,00 |
| <i>Candida parapsilosis</i> (26 souches) | | | |
| Anidulafungine | 1,00 | 2,00 | 0,03 à 2,00 |
| Fluconazole | 0,25 | 1,00 | ≤ 0,06 à 1,00 |
| <i>Candida tropicalis</i> (24 souches) | | | |
| Anidulafungine | 0,015 | 0,060 | ≤ 0,002 à 0,12 |
| Fluconazole | 0,25 | 1,00 | ≤ 0,06 à 2,00 |

CMI₅₀ : concentration minimale inhibitrice à 50%CMI₉₀ : concentration minimale inhibitrice à 90%

Les CMI ont été déterminées par la méthode de dilution de référence (M27-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).

Pour l'anidulafungine, la valeur seuil de 24 heures a été recommandée.

(12,1 % de différence, IC₉₅ : -1,1 à 25,3). Ces résultats montreraient la non-infériorité du traitement par l'anidulafungine plutôt que la supériorité par rapport au fluconazole.

Dans la population des patients avec candidémie (la grande majorité, 89 %), le taux de succès à la fin du traitement par voie veineuse était de 75,9 % dans le bras anidulafungine et de 61,2 % dans le bras fluconazole (différence de 14,7 % ; IC₉₅ : 2,5 à 26,9 ; $p = 0,02$). Dans les candidoses invasives, l'anidulafungine était plus efficace que le fluconazole mais le nombre de patients était faible.

Sur le plan microbiologique, le taux de succès, toutes espèces de *Candida* confondues, était de 88,1 % chez les patients du bras anidulafungine et de 76,2 % dans le bras fluconazole ($p = 0,02$) (Tableau 8). Concernant *Candida albi-*

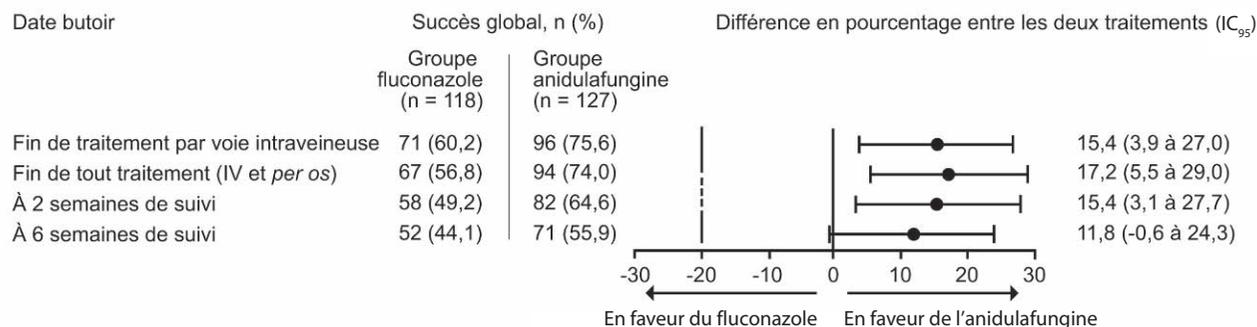


Figure 1 – Réponse globale aux traitements dans la population en ITTm dans l'étude comparative de phase III de l'anidulafungine *versus* fluconazole dans les candidoses invasives [D'après 2]

Tableau 8 – Réponses globale et microbiologique à la fin du traitement par voie intraveineuse dans la population en intention de traiter modifiée traitée par anidulafungine ou fluconazole pour une candidose invasive [D'après 2]

| Espèce de <i>Candida</i> | Réponse microbiologique positive [nombre de souches/nombre total (%)] | | | Réponse globale positive [nombre de patients/nombre total (%)] | | |
|--------------------------|--|------------------|------|---|------------------|------|
| | Bras anidulafungine | Bras fluconazole | p | Bras anidulafungine | Bras fluconazole | p |
| <i>C. albicans</i> | 77/81 (95) | 57/70 (81) | 0,01 | 60/74 (81) | 38/61 (62) | 0,02 |
| <i>C. glabrata</i> | 15/20 (75) | 18/30 (60) | 0,37 | 9/16 (56) | 11/22 (50) | 0,75 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 9/13 (69) | 14/16 (88) | 0,36 | 7/11 (64) | 10/12 (83) | 0,37 |
| <i>C. tropicalis</i> | 13/15 (87) | 7/11 (64) | 0,35 | 13/14 (93) | 4/8 (50) | 0,04 |
| Autres | 5/6 (83) | 3/3 (100) | 1,00 | 3/4 (75) | 2/3 (67) | 1,00 |
| Toutes espèces | 119/135 (88) | 99/130 (76) | 0,02 | 92/119 (77) | 65/106 (61) | 0,01 |

cans, le taux de succès était de 95,1 % dans le bras anidulafungine et de 81,4 % dans le bras fluconazole ($p = 0,01$). Dans le bras anidulafungine, le taux d'éradication de *C. parapsilosis* — pour lequel la CMI de l'anidulafungine est plus élevée que pour les autres espèces de *Candida* — était plus faible (69 % versus 88 % pour fluconazole ; $p = 0,36$). Les patients traités par anidulafungine obtiennent donc de meilleurs résultats que ceux traités par fluconazole concernant le taux de succès microbiologique excepté pour *C. parapsilosis*.

Le nombre d'effets secondaires liés au traitement était similaire dans les deux groupes (bras anidulafungine, 59 événements chez 32 patients [24,4 %] ; bras fluconazole, 64 événements chez 33 patients [26,4 %]). Une élévation des enzymes hépatiques était plus souvent observée dans le groupe fluconazole (9 patients ; 7,2 %) que dans le groupe anidulafungine (2 patients ; 1,5 % ; $p = 0,03$).

Les décès ont été plus fréquents dans le groupe fluconazole (37/118 ; 31,4 %) que dans le groupe anidulafungine (29/127 ; 22,8 % ; $p = 0,13$).

À noter quelques limites de cette étude : la faible proportion de patients neutropéniques, la faible proportion de candidoses invasives et un effet « centre » possible. Cette étude montre que l'anidulafungine n'est pas inférieure au fluconazole pour le traitement en première intention chez les patients ayant une candi-

dose invasive. De plus le profil de tolérance de l'anidulafungine est similaire à celui du fluconazole.

2. Candidose œsophagienne

L'efficacité et la tolérance de l'anidulafungine par voie intraveineuse ont été étudiées en comparaison à celles du fluconazole *per os* chez 601 patients ayant une candidose œsophagienne documentée microbiologiquement et par endoscopie [4].

2.1. Méthodologie

Un total de 300 patients a reçu de l'anidulafungine en intraveineux (100 mg en dose de charge à J1, puis 50 mg/j les jours suivants) et un placebo par voie orale ; 301 patients ont reçu un placebo par voie intraveineuse et du fluconazole par voie orale (200 mg en dose de charge puis 100 mg/j). Les traitements ont été poursuivis sept jours au-delà de la résolution de la symptomatologie, pas moins de 14 jours, ni au-delà de 21 jours au total. Les contrôles endoscopiques, cliniques et microbiologiques ont eu lieu à l'entrée dans l'étude, à la fin du traitement et à une visite de suivi deux semaines après la fin du traitement. Trois grades ont été retenus pour

l'apparence de la muqueuse œsophagienne : muqueuse œsophagienne normale (grade 0) ; plaques isolées chacune ≤ 2 mm de diamètre (grade 1) ; plaques isolées chacune > 2 mm de diamètre (grade 2) ; plaques confluentes et/ou friabilité de la muqueuse (grade 3). La sévérité de l'odynophagie et/ou de la dysphagie et de la douleur rétrosternale a été évaluée quotidiennement (absente, légère, modérée, sévère).

L'analyse primaire a reposé sur les données endoscopiques chez les patients évaluables en fin de traitement. Les analyses secondaires ont fait état des données cliniques et microbiologiques.

2.2. Résultats

Les caractéristiques à l'inclusion étaient homogènes dans les deux groupes de patients. La majorité des patients avaient une infection à VIH ou un sida (77,3 et 77,4 % respectivement dans les bras anidulafungine et fluconazole). Le diagnostic de candidose œsophagienne a été fait chez tous les patients. Les candidoses œsophagiennes de grade 3 étaient les plus représentées (42,3 % dans le bras anidulafungine et 48,8 % dans le bras fluconazole). Parmi les 442 patients avec candidose œsophagienne confirmée par culture, 401 (91 %) étaient infectés par *Candida albicans* comme unique pathogène de base, 7 avaient un *Candida glabrata*, 1 patient avait un *Candida tropicalis* et pour 9 d'entre eux, l'espèce n'a pas été identifiée.

Un total de 504 patients (83,8 %) était évaluable à la fin du traitement. Sur le plan endoscopique, 97,2 % des patients du bras anidulafungine étaient soit guéris, soit améliorés, comparés aux 98,8 % du bras fluconazole (Tableau 9). La différence est de -1,6 % avec un IC_{95} de -4,1 à 0,8, ce qui remplit le critère de non-infériorité. Une analyse en intention de traiter de la réponse endoscopique à la fin du traitement a montré des taux de succès similaires pour l'anidulafungine (86,7 %) et le fluconazole (88 %) (IC_{95} : -6,7 à 3,9).

Dans les deux bras de traitement, le taux de succès clinique était élevé (Tableau 10) (97,2 % de guérison dans le bras anidulafungine et 98,0 % dans le bras fluconazole). Le délai de résolution de la symptomatologie était également similaire (une médiane de cinq jours). Le suc-

cès mycologique était atteint chez la majorité des patients évaluables à la fin du traitement dans les deux bras (Tableau 10).

À la visite de suivi deux semaines après la fin du traitement, 462 patients ont pu être évalués. Parmi eux, 150 (64,4 %) des 233 patients ayant reçu l'anidulafungine et 205 (89,5 %) des 229 patients traités par fluconazole ont maintenu les résultats endoscopiques (IC_{95} : -32,5 % à -17,8 % ; $p < 0,01$).

Sur le plan de la tolérance, 237 des 300 patients traités par anidulafungine (79 %) et 226 des 301 patients traités par fluconazole (75,1 %) ont rapporté au moins un événement indésirable. Le nombre d'effets secondaires sévères rapportés dans les deux bras était faible.

On le sait, les candidoses œsophagiennes sont des affections volontiers récidivantes dans cette population de patients immunodéprimés. C'est pourquoi, dans cette étude, la fin du traitement a été considérée comme le palier le plus important en ce qui concerne l'efficacité des deux traitements.

Dans cette étude, l'anidulafungine s'est montrée aussi efficace et aussi bien tolérée que le fluconazole dans le traitement des candidoses œsophagiennes. À noter cependant que la candidose œsophagienne ne fait pas partie des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne de l'anidulafungine.

L'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses muqueuses réfractaires aux azolés a été évaluée dans une étude conduite aux États-Unis d'août 2002 à 2004 [5]. L'étude a inclus 12 hommes et 7 femmes. Dix-sept des patients présentaient un sida et deux patients étaient séronégatifs pour le VIH. Sept patients avaient une candidose oropharyngée, 12 une candidose oropharyngée associée à une candidose œsophagienne. La candidose muqueuse était considérée comme réfractaire si le patient avait reçu préalablement du fluconazole à une posologie d'au moins 200 mg/j ou du voriconazole, quelle que soit la posologie, pendant au moins 14 jours. L'anidulafungine a été administrée à la posologie de 100 mg à J1, suivie de 50 mg/j du 2^e jour au 14^e jour. Une réponse clinique favorable en fin de traitement fut obtenue chez 94 % des patients. Un succès endoscopique a été observé à la fin du traitement pour 11 des 12 patients présentant une candidose œsophagienne. Huit des 18 patients en succès clinique ont présenté une récidi-

Tableau 9 – Réponses endoscopiques à la fin du traitement par anidulafungine ou par fluconazole dans le traitement des candidoses œsophagiennes [D'après 4]

| Réponse endoscopique | Groupe anidulafungine IV (n = 249) | Groupe fluconazole per os (n = 255) | Différence % (IC_{95}) |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Succès, n (%) | | | |
| Total | 242 (97,2) | 252 (98,8) | - 1,6 (- 4,1 à 0,8) |
| Guérison | 219 (88,0) | 238 (93,3) | - |
| Amélioration | 23 (9,2) | 14 (5,5) | - |
| Échec | 7 (2,8) | 3 (1,2) | - |

Tableau 10 – Succès clinique et mycologique à la fin du traitement par anidulafungine ou par fluconazole dans le traitement des candidoses œsophagiennes [D'après 4]

| Réponse | Anidulafungine | Fluconazole per os |
|---|----------------|--------------------|
| Succès clinique | 246/249 (98,8) | 254/255 (99,6) |
| n patients avec réponse/n patients avec données (%) | | |
| Succès mycologique | 156/180 (86,7) | 169/186 (90,9) |
| n patients avec réponse/n patients avec données (%) | | |

dans le suivi. L'anidulafungine est une alternative efficace dans le traitement des patients ayant une candidose muqueuse réfractaire aux azolés avec des taux de succès de 94 % dans les candidoses oropharyngées et de 92 % dans les candidoses œsophagiennes.

Que ce soit dans les candidoses invasives ou dans les candidoses œsophagiennes, l'anidulafungine a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance chez des patients aux pathologies sous-jacentes sévères et polymédicamentés. Son spectre large, son mécanisme d'action original et l'absence d'interférence avec le système du cytochrome P450 sont des atouts qui lui permettront de s'insérer dans l'arsenal anti-candidosique moderne. À ce jour, l'autorisation de mise sur le marché de l'anidulafungine en Europe est limitée aux candidoses invasives.

Références

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] European Public Assessment Report (EPAR) Ecalta. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ecalta/ecalta.htm>. Accédé le 17 octobre 2007.
- [4] 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.
- [5] Vazquez J, Schranz JA, Krause B, Goldstein BP, Reboli A, Hernandez J, et al. Efficacy of anidulafungin in patients with azole-refractory mucosal candidiasis [abstract]. 44th ICAAC 2004. Abst M1038.