

## Les antifongiques dans le traitement des infections invasives

Sylvie Carle, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne

Adjointe aux soins pharmaceutiques

Centre universitaire de santé McGill

### Résumé

La fréquence des infections fongiques a augmenté de façon considérable au cours des dernières années en raison principalement du nombre accru de patients immunodéprimés et d'interventions invasives. Le *Candida* et l'*Aspergillus* constituent les deux principaux types de champignons pathogènes. Le taux de mortalité associé aux infections invasives est très élevé. L'amphotéricine B représente toujours la norme de référence thérapeutique, mais son profil d'innocuité est médiocre, surtout au niveau des réactions en cours de perfusion et de la néphrotoxicité. Les formulations phospholipidiques présentent un meilleur profil de tolérabilité mais leur coût est énorme. Parmi les dérivés azolés, le fluconazole est relativement bien toléré mais n'offre aucune efficacité clinique contre l'*Aspergillus* et certaines souches de *Candida*. L'itraconazole couvre l'*Aspergillus*, mais n'est disponible que par voie orale et les capsules présentent une faible biodisponibilité. Le voriconazole semble prometteur dans le traitement de l'aspergillose invasive. Par ailleurs, un premier antifongique de la classe des échinocandines a fait son apparition, soit la caspofongine. Ce dernier agent nous offre une solution intéressante en cas d'infection réfractaire ou d'intolérance. L'association de deux antifongiques pour traiter les infections sévères semble attrayante, mais d'autres études sont nécessaires. Finalement, plusieurs nouveaux médicaments et de nouvelles classes pharmacologiques, comme les nikkomycines et les sordarines, pourraient s'ajouter à notre arsenal thérapeutique au cours des prochaines années.

### Introduction

L'incidence des infections fongiques a augmenté de façon dramatique au cours de la dernière décennie et celles-ci se classent maintenant au quatrième rang des infections nosocomiales.

Elles peuvent se manifester par des infections superficielles au niveau de la peau, des téguments et des membranes ou par des infections disséminées invasives très sévères responsables d'un taux de mortalité important chez les patients ayant un système immunitaire affaibli<sup>1</sup>. Les infections fongiques sont difficiles à diagnostiquer et à traiter. Les tests d'identification et de sensibilité pour les champignons sont beaucoup moins

rapides et performants que ceux qui existent pour les bactéries. De plus, la relation entre l'efficacité clinique, les résultats de sensibilité et les concentrations sériques des antifongiques demeure inconnue<sup>1,2</sup>. L'émergence de nouveaux pathogènes fongiques et le développement de résistance sont également des facteurs importants<sup>3,4</sup>. Face au défi de l'augmentation des mycoses invasives, l'industrie pharmaceutique a mis en marché plusieurs antifongiques au cours des dernières années, et plusieurs nouveaux agents seront commercialisés prochainement.

### Méthodologie

Afin d'élaborer cette mise à jour sur les antifongiques, nous avons consulté la base de données Medline en utilisant les mots clés énumérés ci-dessus sans restriction de période, pour rechercher des articles de revue et les études cliniques importantes, en anglais et en français. Les bibliographies des différents articles retenus ont été systématiquement consultées pour trouver toute autre référence pertinente sur le sujet. Des recherches ont aussi été menées sur des sites Internet, comme Medscape, afin de pouvoir prendre connaissance des articles de revue et des résumés de congrès et de conférences, ainsi que dans les journaux en ligne spécialisés en infectiologie. Les compagnies pharmaceutiques ont également été sollicitées pour l'obtention d'articles ou d'autres données pertinentes. Tous ces documents ont été lus et toute l'information pertinente pour le pharmacien retenue et résumée dans le présent article.

Après avoir lu le présent article, le pharmacien sera en mesure de connaître les facteurs prédisposant au développement d'une mycose et les principaux champignons responsables des infections invasives, d'expliquer le mécanisme d'action, de connaître le spectre d'activité et de décrire les paramètres pharmacocinétiques et le profil d'innocuité des agents antifongiques ainsi que leur place dans la prévention et le traitement des infections fongiques invasives.

### Mots clés

Amphotéricine, flucytosine, nystatine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofongine, micafongine, anidulafongine, antifongiques, polyènes, imidazoles, triazoles, azoles, échinocandines, candidose, aspergillose, *Candida*, *Aspergillus*, champignons.

**Tableau I : Facteurs de risque aux infections fongiques invasives<sup>2, 10</sup>**

Conditions sous-jacentes	Facteurs immunitaires	Facteurs iatrogènes
Hémopathies malignes		Chimiothérapie
Greffe de cellules souches		Médicaments immunosuppresseurs
Infection à VIH		Cathéters vasculaires centraux
Greffe d'organe solide		Séjour prolongé aux soins intensifs
Tumeur solide	Granulocytopenie/Neutropénie	Ventilation mécanique
Diabète	Lymphopénie	Antibiotiques à large spectre
Pancréatite sévère	(cellules T)	Corticostéroïdes à fortes doses
Brûlures sévères		Chirurgie abdominale
Maladie greffon versus hôte (GVHD)		Alimentation parentérale
Nouveau-nés prématurés		Dialyse

## Facteurs prédisposant aux infections fongiques

Les patients immunodéprimés présentent un risque élevé d'infections fongiques invasives. Le déficit de la fonction immunitaire peut être dû à la maladie sous-jacente ou au traitement de cette maladie. De ce fait, l'augmentation dramatique des infections fongiques est causée principalement par ce nombre toujours croissant de patients immunodéprimés comme les personnes atteintes d'un cancer, infectées par le VIH ou ayant subi une greffe d'organe solide. Les procédures de plus en plus invasives, telles les chimiothérapies plus intensives et les greffes de cellules souches hématopoïétiques plus nombreuses, l'usage accru de sondes vasculaires et l'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre constituent d'autres facteurs prédisposant au développement d'une mycose invasive<sup>1,5</sup>. Les principaux facteurs de risque se retrouvent au tableau I.

### Cancer et chimiothérapie

Dans le traitement d'un cancer, les patients à plus haut risque de mycose invasive sont ceux ayant reçu une thérapie myélosuppressive produisant une neutropénie sévère pendant une période prolongée, c'est-à-dire lorsque le compte des neutrophiles demeure inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  pendant plus de 10 à 14 jours. De plus, l'utilisation d'un agent cytotoxique pouvant endommager l'intégrité des muqueuses, comme les anthracyclines et l'idarubicine, représente également un facteur de risque pour le développement d'une infection fongique chez ces patients<sup>6</sup>.

### VIH

Chez les patients infectés par le VIH, le taux de candidose est inversement proportionnel au compte des cellules-T CD4. Le risque d'aspergillose invasive dans cette population augmentera de façon significative lorsque les comptes de CD4 seront inférieurs à  $0,2 \times 10^9/L$ <sup>7,8</sup>.

### Greffe d'organe solide

Le développement de mycose chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide est plus fréquent pendant

les trois premiers mois post-opératoires. En général, les greffés pulmonaires seront plus à risque d'aspergillose et les greffés hépatiques et pancréatiques plus à risque de candidose. Cependant, environ 1 % à 6 % des greffés hépatiques développeront une aspergillose invasive et tous présenteront de façon concomitante une insuffisance hépatique ou rénale importante. En fait, le greffé hépatique présentant de l'insuffisance rénale nécessitant de la dialyse sera de 15 à 25 fois plus à risque de développer une aspergillose invasive. De plus, une deuxième greffe (re-transplantation) chez le même patient est également un facteur de risque important, produisant un risque d'aspergillose 30 fois supérieur par rapport à une première greffe<sup>9</sup>.

### Champignons responsables

Les champignons se subdivisent en trois groupes principaux : les moisissures (réseaux de filaments comme l'*Aspergillus*), les levures (organisme unicellulaire comme le *Candida*) et les dimorphiques (comme l'*Histoplasma*). Notre discussion portera principalement sur le traitement des infections causées par les souches de *Candida* et d'*Aspergillus* car elles sont responsables de la majorité des mycoses invasives. Toutefois, l'émergence de nouveaux pathogènes fongiques comme le *Fusarium* et le développement de résistance sont également des facteurs importants à considérer<sup>3,4</sup>.

### Infections à Candida

Les infections causées par les souches de *Candida* représentent la principale cause des infections fongiques nosocomiales (80 %). Les souches de *Candida* peuvent produire une grande variété d'infections, allant des infections légères mucocutanées aux infections invasives affectant un organe<sup>11</sup>. Il existe au-delà de 150 espèces de *Candida*. Cependant, le *Candida albicans* (*C. albicans*) est responsable de la majorité des infections. Ce dernier répond habituellement bien au fluconazole même si quelques souches ont développé de la résistance. Les autres souches fréquemment rencontrées incluent le *C. tropicalis* plus invasif et responsable d'infections disséminées. Le *C. parapsilosis* est moins invasif et

**Tableau II : Sensibilités in vitro des pathogènes fongiques<sup>2, 11</sup>**

Champignons	Fluconazole	Itraconazole	Amphotéricine B	Caspofongine
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>Candida glabrata</i>	S-SD à R	S-SD à R	S à I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-SD à R	S à I	S
<i>Candida lusitaniae</i>	S	S	S à R	S
<i>Aspergillus</i>	R	S	S	S

S : sensible; S-SD : sensible selon la dose; R : résistant; I : intermédiaire et peut nécessiter des doses plus élevées

souvent associé aux infections de cathéter. Le *C. glabrata* est plus résistant au fluconazole et nécessite un traitement à dose plus élevée. Finalement, le *C. krusei* est résistant aux dérivés azolés et le *C. lusitaniae* est résistant à l'amphotéricine B<sup>11</sup>.

Selon une étude clinique américaine, le taux de mortalité associé aux candidémies dans les hôpitaux de soins tertiaires est d'environ 50 % chez les adultes indépendamment de leur maladie sous-jacente et de 30 % chez les enfants<sup>12</sup>. La majorité des patients (94 %) ont reçu une antibiothérapie antérieure au développement de l'infection fongique et 83 % des patients ont des cathéters centraux. Selon une autre étude, le taux de mortalité grimpe de 50 % à 76 % lorsque le patient souffre d'un cancer<sup>13</sup>.

### Infections à *Aspergillus*

L'*Aspergillus* est le deuxième pathogène fongique après le *Candida*. Les espèces d'*Aspergillus* les plus fréquemment rencontrées en clinique sont l'*Aspergillus fumigatus* et l'*Aspergillus flavus*. Les autres espèces communes sont l'*A. niger*, l'*A. nidulans* et l'*A. terreus*. Une aspergillose invasive chez l'humain représente une infection très sérieuse. Elle affecte principalement les poumons, mais parfois les sinus et le SNC de l'hôte<sup>2</sup>. Le taux de mortalité associé à une aspergillose invasive est très élevé et approche les 90 % chez les patients sévèrement immunodéprimés, et ce, en dépit d'un traitement adéquat<sup>14</sup>. Le diagnostic de l'infection étant problématique, le délai du traitement est associé à une mortalité accrue. Environ 30 % des patients décèdent avant que le diagnostic soit posé. Le taux de mortalité est directement relié à la durée de la période de neutropénie sévère chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie et atteint environ 95 % chez les patients ayant subi une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques, 87 % pour les leucémies et lymphomes et variable pour les greffes d'organe solide : foie (68 %), reins (62 %) et poumons (45 %). Le diagnostic de l'aspergillose basé sur l'identification de cette moisissure par culture ou par biopsie histopathologique est particulièrement difficile. En pratique, un changement au niveau de la radiographie pulmonaire ou la présence d'un halo au niveau de la

scintigraphie (CT-scan), chez les patients à risque, sont souvent les seuls indices d'une aspergillose pulmonaire probable. La décision de traiter sera fonction de l'état clinique du patient<sup>2</sup>.

### Les classes d'antifongiques

Parmi les classes d'antifongiques d'administration systémique disponibles au Canada, nous retrouvons les polyènes (l'amphotéricine B et la nystatine), la flucytosine, la terbinafine, les dérivés azolés (le fluconazole et l'itraconazole) et les échinocandines (la caspofongine). Vous trouverez, au tableau II, les sensibilités in vitro des principaux antifongiques contre les espèces de *Candida* et d'*Aspergillus*.

Les antifongiques utilisés pour le traitement des mycoses invasives agissent principalement selon quatre mécanismes d'action différents. Nous notons, tout d'abord, les antifongiques qui agissent par altération du fonctionnement de la membrane cellulaire (amphotéricine B); par inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN (flucytosine); par inhibition de la synthèse de l'ergostérol nécessaire à la formation de la membrane de la cellule fongique (dérivés azolés); et, finalement, par inhibition de la synthèse des glucans de la paroi cellulaire (échinocandines)<sup>1,2</sup>. Ces mécanismes peuvent être visualisés aux figures 1 et 2.



**Figure 1 : Principales cibles des antifongiques**



**Figure 2 : Mécanismes d'action des antifongiques**

## Les polyènes

### **Amphotéricine B**

L'amphotéricine B est fongicide. Issue de la culture d'un champignon (*Streptomyces nodosus*), elle fut découverte en 1957 et représente le premier antifongique d'administration intraveineuse. Son mécanisme d'action principal est la liaison avec l'ergostérol nécessaire à l'intégrité de la membrane cellulaire, puis la formation de pores ou de canaux causant une dépolarisation de la membrane et une augmentation de la perméabilité cellulaire avec perte du contenu cytoplasmique. La fuite des ions  $K^+$ ,  $Na^+$  et  $H^+$  et des molécules intracellulaires altère la viabilité cellulaire, entraînant la mort de la cellule fongique<sup>1, 2</sup>. Cet agent possède un spectre d'activité très large couvrant la plupart des champignons opportunistes et endémiques, sauf le *Candida lusitanae*, l'*Aspergillus terreus* et quelques autres espèces plus rares. En dépit de plus de 45 ans d'utilisation, le taux de résistance à cet agent est relativement faible. Il possède une excellente activité contre les souches de *Candida*, le *Cryptococcus neoformans*, l'*Histoplasma capsulatum*, le *Blastomyces dermatidis* et le *Coccidioides immitis*<sup>2,15</sup>.

### **Amphotéricine B désoxycholate**

Présentement, l'amphotéricine B sous forme désoxycholate (Fungizone<sup>MD</sup>) ou amphotéricine B conventionnelle demeure un traitement de premier recours dans le traitement des infections fongiques disséminées. Grâce à son effet fongicide, son coût abordable et son faible taux de résistance, cet agent représente le traitement de première ligne des infections fongiques très graves chez les patients avec une fonction rénale adéquate. Sa distribution est excellente et atteint des concentrations élevées au niveau des liquides péritonéal et pleural correspondant à 60 % des concentrations sériques. Sa distribution au niveau du SNC est cependant plus faible (environ 2,5 % des concentrations plasmatiques). L'amphotéricine B est métabolisée, et seulement une faible quantité se retrouve au niveau urinaire<sup>1,2</sup>. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 15 jours, suggérant une libération provenant d'un compartiment périphérique. L'amphotéricine B est un antifongique dépendant de la concentration avec un effet post-antifongique<sup>15</sup>.

Malheureusement, ce médicament présente un profil d'innocuité et de tolérance très faible. En effet, l'incidence des réactions indésirables qui lui sont associées est relativement élevée et limite son utilisation. Notons tout d'abord les réactions reliées à la perfusion comme les frissons, la fièvre, les myalgies, les arthralgies, les nausées

et les vomissements ainsi que l'hypoxie pouvant parfois même causer un bronchospasme. Environ 28 % à 51 % des patients présenteront de la fièvre et des frissons en cours de perfusion et la plupart de ces réactions peuvent être prévenues ou atténuées par l'administration d'une prémédication, habituellement constituée de diphenhydramine, d'acétaminophène et de mépéridine<sup>16</sup>. Les patients peuvent également développer une tolérance à ces effets et il est recommandé de réévaluer la prémédication après 7 jours<sup>2</sup>. Les déséquilibres électrolytiques et en particulier l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie se produisent dans 10 % à 25 % et 26 % à 48 % des cas respectivement, d'où la nécessité de prescrire une thérapie de remplacement<sup>2</sup>. Des thrombophlébites sont également possibles et reliées au pH acide, surtout si le médicament est administré par voie périphérique.

Le développement de toxicité rénale, en cours de traitement, est le facteur le plus limitant à la poursuite de la thérapie avec l'amphotéricine B. On rapporte que 34 % des patients développeront de la néphrotoxicité, généralement définie comme une augmentation de la créatinine sérique à deux fois la valeur de base<sup>5</sup>. De plus, la sévérité de l'atteinte rénale s'accroît avec la dose cumulative administrée et peut conduire jusqu'à la dialyse<sup>2,15</sup>. La fonction rénale peut prendre plusieurs mois avant de revenir à la normale. Les dommages permanents sont rares et souvent associés à des doses cumulatives supérieures à 4 g<sup>10</sup>. L'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques devrait être évitée le plus possible, en particulier les aminosides et la cyclosporine<sup>17</sup>. Le mécanisme de la néphrotoxicité n'a pas été clairement élucidé. Une des explications probables fait appel à un mécanisme de rétroaction au niveau du système tubuloglomérulaire responsable de la libération et de la réabsorption des ions de chlorure au niveau du tubule distal. Ce mécanisme est amplifié en présence de déplétion sodique. Quelques études ont démontré que l'administration d'un bolus de chlorure de sodium avant la dose avait un effet bénéfique sur la fonction rénale. Plusieurs cliniciens s'entendent donc pour dire qu'un bolus de 500 mL à 1 L de chlorure de sodium administré sur une période de 30 à 60 minutes avant la dose serait souhaitable si le statut liquidien du patient le permet<sup>2</sup>.

Par le passé, une dose test de 1 mg était administrée afin d'évaluer la tolérance du patient au médicament. Il est maintenant pratique courante d'administrer la dose totale la première journée sur une période de 4 à 6 heures avec surveillance étroite du patient<sup>2</sup>. Cette pratique évite le délai dans le traitement à dose thérapeutique.

Les doses habituellement recommandées par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) varient en fonction du champignon en cause. La dose efficace pour

le traitement d'une infection à *Candida* se situe entre 0,5 et 0,7 mg/kg/jour et cette dose augmentera de 1 à 1,5 mg/kg/jour selon la tolérance du patient pour une infection au niveau du SNC ou une aspergillose invasive. Lorsqu'on l'utilise en traitement empirique lors de la neutropénie fébrile chez un patient atteint d'un cancer, la dose habituelle se situe autour de 0,6 mg/kg/jour<sup>11,14,18</sup>.

Pendant plusieurs années, l'amphotéricine B était le seul agent efficace et, lorsqu'un patient développait de la toxicité sévère, la dose d'amphotéricine B était réduite ou l'intervalle posologique était augmenté aux 48 heures. De nos jours, plusieurs choix sont maintenant disponibles et, en présence de toxicité sévère ou d'intolérance, il est conseillé de remplacer la thérapie par une préparation phospholipidique, un dérivé azolé ou une échinocandine.

### Études cliniques

Le rôle de l'amphotéricine B dans le traitement empirique des patients fébriles neutropéniques a été évalué en 1982 par Pizzo et ses collaborateurs, et cet agent est maintenant devenu le traitement de premier choix<sup>21</sup>.

Afin d'évaluer les coûts, la durée d'hospitalisation et la mortalité reliée à la néphrotoxicité secondaire à l'amphotéricine B, Harbath et ses collaborateurs ont récemment publié une étude rétrospective de 9 ans, effectuée auprès de 494 patients traités avec de l'amphotéricine B conventionnelle. Le taux de toxicité rénale a été de 12 % et la mortalité de 22 %. Le développement de néphrotoxicité a été associé à un risque 2,7 fois plus élevé de mortalité ( $p < 0,001$ )<sup>19</sup>. Toutefois, les coûts et la durée d'hospitalisation n'ont pas été affectés, contrairement à ce que montrent d'autres études<sup>20</sup>.

Afin d'évaluer la toxicité en cours de perfusion, la néphrotoxicité et la mortalité en fonction de la vitesse de perfusion, Eriksson et ses collaborateurs ont, lors d'une étude randomisée, comparé l'administration d'une dose journalière d'amphotéricine B désoxycholate sur une période de 4 heures versus une administration en perfusion continue sur 24 heures. Deux groupes de 40 patients neutropéniques, avec fièvre réfractaire et un diagnostic d'aspergillose pulmonaire probable ou prouvée, ont participé à l'étude. La dose moyenne administrée était de 0,97 mg/kg/jour. La perfusion de 24 heures était mieux tolérée au niveau de la fièvre ( $p = 0,021$ ) et des frissons ( $p = 0,0001$ ), alors que la nécessité de prémédication était moindre ( $p = 0,02$ ). La néphrotoxicité était également réduite de façon statistiquement significative ( $p = 0,005$ ) dans le groupe ayant reçu la perfusion de 24 heures<sup>22</sup>. Le taux de mortalité était similaire dans chacun des groupes;

toutefois, à cause du faible nombre de patients, il est difficile de statuer sur l'efficacité réelle de ce mode d'administration. L'amphotéricine B étant un antifongique dépendant de la concentration avec un effet post-antifongique, l'administration optimale de cet agent devrait théoriquement être une dose élevée administrée sur une courte période au lieu d'une perfusion continue. Malgré les résultats encourageants de cette étude, les experts s'entendent pour dire que la perfusion continue ne devrait pas être encouragée et que d'autres études sont nécessaires pour mesurer l'efficacité de ce mode d'administration.

### Préparations phospholipidiques d'amphotéricine B

Afin de contrer les effets secondaires de l'amphotéricine B, de nouvelles formulations phospholipidiques et liposomiques ont été commercialisées au cours des dernières années. Deux préparations sont disponibles au Canada, soit le complexe lipidique d'amphotéricine B (Abelcet<sup>MD</sup>) et l'amphotéricine B liposomique (Ambisome<sup>MD</sup>). Plusieurs études comparatives entre l'amphotéricine B conventionnelle et les nouvelles formulations ont démontré une efficacité similaire mais une toxicité réduite au niveau des réactions en cours de perfusion et de la néphrotoxicité pour les préparations lipidiques. L'étude de Walsh a démontré une toxicité moindre au niveau des réactions en cours de perfusion avec la formulation liposomique versus l'amphotéricine B conventionnelle, comme le montre le tableau III. Le taux de néphrotoxicité comparative, définie comme une hausse du double de la valeur de créatinine sérique de base, était aussi réduit de façon statistiquement significative. En effet, on a noté un taux de toxicité rénale de 33,7 % chez les patients recevant de l'amphotéricine B conventionnelle versus 18,7 % chez les patients recevant la formulation liposomique ( $p < 0,001$ )<sup>23</sup>.

Par contre, le coût des formulations liposomiques est très élevé et il est nécessaire de contrôler leur utilisation au moyen de critères d'indications spécifiques, par exemple une intolérance ou une non-réponse à un autre agent ou la présence d'une insuffisance rénale. De plus, il faut garder à l'esprit que ces nouveaux ajouts à notre arsenal thérapeutique ne sont pas dépourvus de réactions indésirables et peuvent tout de même produire les mêmes effets que l'amphotéricine B<sup>2</sup>.

### Études cliniques comparatives entre les différentes préparations phospholipidiques

Afin d'évaluer la toxicité reliée à la perfusion, la néphrotoxicité et l'efficacité dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile, Wingard et ses collaborateurs ont comparé des doses d'amphotéricine B liposomique de 3 mg/kg et de 5 mg/kg au complexe lipidique d'amphotéricine B à 5 mg/kg à l'aide d'une étude à double insu, randomisée et multicentrique. Deux cent quarante-

**Tableau III** : Comparaison de la toxicité en cours de perfusion de l'amphotéricine B conventionnelle vs amphotéricine B liposomique, selon l'étude de Walsh<sup>23</sup>

Réactions liées à la perfusion et nécessité d'une prémédication		
	Amphotéricine B liposomique n = 343	Amphotéricine B désoxycholate n = 344
<b>Réactions au jour 1</b>		
Fièvre (≥ 1 °C)	58 (16,9 %)	150 (43,6 %)
Frissons et tremblements	63 (18,4 %)	187 (54,4 %)
Nausées	42 (12,2 %)	35 (10,2 %)
Vomissements	21 (6,1 %)	28 (8,1 %)
Autres <sup>a</sup>	57 (16,6 %)	82 (23,8 %)
<b>Utilisation d'une prémédication après le jour 1<sup>b</sup></b>		
Acétaminophène	141 (41,1 %)	208 (60,5 %)
Diphénhydramine	130 (37,9 %)	203 (59,0 %)
Mépididine	36 (10,5 %)	118 (34,3 %)
Hydrocortisone	37 (10,8 %)	108 (31,4 %)
Lorazépam	7 (2,0 %)	18 (5,2 %)

<sup>a</sup>) Autres réactions incluant dyspnée, hypotension, hypertension, tachycardie, diaphorèse et flushing

<sup>b</sup>) Aucune prémédication permise au jour 1

**Tableau IV** : Comparaison de la toxicité des différentes formulations d'amphotéricine B selon l'étude de Wingard<sup>24</sup>

Incidence des réactions liées à la perfusion dans chacun des 3 groupes						
Réaction en cours de perfusion	Jour 1			Jours 2-5		
	Ambisome 3 mg/kg n = 85	5 mg/kg n = 81	Abelcet 5 mg/kg n = 78	Ambisome 3 mg/kg n = 81	5 mg/kg n = 74	Abelcet 5 mg/kg n = 71
Frissons/tremblements	16 (18,8 %)	19 (23,5 %)	62 (79,5 %)	17 (21,0 %)	18 (24,3 %)	36 (50,7 %)
Fièvre (≥ 1 °C)	20 (23,5 %)	16 (19,8 %)	45 (57,7 %)	16 (19,8 %)	21 (28,4 %)	32 (45,1 %)
Nausées	9 (10,6 %)	7 (8,6 %)	9 (11,5 %)	8 (9,9 %)	11 (14,9 %)	8 (11,3 %)
Vomissements	5 (5,9 %)	5 (6,2 %)	11 (14,1 %)	5 (6,2 %)	6 (8,1 %)	7 (9,9 %)
Autres réactions	16 (18,8 %)	21 (25,9 %)	32 (41,0 %)	21 (25,9 %)	13 (17,6 %)	21 (29,6 %)
Incidence de la néphrotoxicité dans chacun des 3 groupes						
Élévation de la créatinine sérique (CrS) de base	Ambisome		Abelcet			
	3 mg/kg n = 85	5 mg/kg n = 81	5 mg/kg n = 78	5 mg/kg n = 78		
1,5 X CrS	25 (29,4 %)		21 (25,9 %)	49 (62,8 %)		
2 X CrS	12 (14,1 %)		12 (14,8 %)	33 (42,3 %)		
3 X CrS	5 (5,9 %)		5 (6,2 %)	21 (26,9 %)		

quatre (244) patients neutropéniques avec une infection fongique présomptive ont participé à l'étude. On a mesuré l'incidence des frissons et des tremblements au jour 1. L'utilisation d'une prémédication n'était pas permise la première journée, mais autorisée par la suite si le patient présentait des réactions en cours de perfusion. L'efficacité était comparable pour tous les groupes; par contre, l'incidence de toxicité était supérieure dans le groupe complexe lipidique (Abelcet<sup>MD</sup>). Nous retrouvons au tableau IV l'incidence de réactions en cours de perfusion au jour 1 et au cours des jours subséquents ainsi que la néphrotoxicité des autres traitements<sup>24</sup>.

Deux autres études, une rétrospective et une prospective, n'ont observé aucune différence au niveau de la néphrotoxicité des deux formulations lipidiques et ont rapporté un taux supérieur de toxicité en cours de perfusion avec le complexe lipidique<sup>25, 26</sup>.

### **Nystatine**

La nystatine tire son nom du lieu de sa découverte (New York STATE). Il s'agit d'un tétraène-diène et du premier antifongique polyène avec une activité semblable à celle de l'amphotéricine B. Son utilisation topique est présentement limitée à des infections légères à modérées.

La nystatine sous forme liposomique d'administration intraveineuse est en investigation clinique et serait principalement utilisée pour les infections fongiques invasives<sup>18</sup>. Contrairement aux préparations phospholipidiques d'amphotéricine B, le médicament serait rapidement éliminé du plasma, présentant une demi-vie d'élimination de 6 heures<sup>15</sup>. Cette formulation présente plusieurs effets toxiques et il est possible que les études ne soient pas poursuivies<sup>30</sup>.

### Les dérivés azolés

Les dérivés azolés sont des agents fongostatiques qui exercent leur activité antifongique par inhibition de

l'isoenzyme lanostérol 14- $\alpha$ -déméthylase du cytochrome P450 de la cellule fongique. Cette inhibition prévient la conversion du lanostérol en ergostérol, élément essentiel au maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire fongique. La déplétion en ergostérol et l'accumulation de stérols toxiques qui en résultent endommagent la membrane cytoplasmique, entraînant un effet fongistatique<sup>27</sup>. À cause de cet effet sur le cytochrome P450, tous les agents de cette classe sont associés à des interactions médicamenteuses importantes, en particulier avec l'isoenzyme 3A4. Vous trouverez, au tableau V, les principales interactions rencontrées. Les effets de certains médicaments comme la phénytoïne, les

**Tableau V : Interactions médicamenteuses avec les antifongiques**<sup>1, 28, 32, 38</sup>

ANTIFONGIQUES	MÉDICAMENT	EFFET DE L'INTERACTION	CONDUITE À SUIVRE	
• <b>Amphotéricine B</b>	Aminosides	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr, K, Mg et dosages de l'aminoside	
	Cisplatine	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr, bonne hydratation	
	Corticostéroïdes	↑ hypokaliémie	Surveiller K	
	Cyclosporine	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr, K, Mg, dosages de CyA, considérer préparation lipidique ou liposomale d'ampho B	
	Digoxine	↑ cardiotoxicité	Surveiller K, digoxinémie	
	Diurétiques	↑ hypokaliémie	Surveiller K	
	Pentamidine	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr	
	Relaxants musculaires	↑ effets des relaxants musculaires	Surveiller signes d'apnée	
	Tacrolimus	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr, K, Mg, dosages de tacrolimus, considérer préparation lipidique ou liposomale d'ampho B	
	Transfusions de GB	Toxicité pulm. aiguë	—	
	Vancomycine	↑ néphrotoxicité	Surveiller Cr, dosages de vancomycine	
	• <b>Caspofongine</b>	Activateurs de la clairance médicamenteuse (efavirenz, rifampicine)	↓ conc. caspofongine	↑ dose de caspo à 70 mg die si aucune réponse
		Cyclosporine Hépatotoxicité possible	↑ conc. caspofongine (AST, ALT)	Surveiller les enzymes hépatiques
Tacrolimus		↓ conc. tacrolimus	Dosage de tacrolimus	
• <b>Fluconazole</b>	Antihistaminiques non sédatifs (astémizole, loratadine et terféndine)	↑ effet antihistaminique, prolongation intervalle QT et arythmies ventriculaires	Éviter	
	Benzodiazépines (alprazolam, midazolam, triazolam)	↑ conc. benzodiazépines	Surveiller sédation, peut être nécessaire de réduire doses de benzo	
	Cimétidine	↓ conc. fluconazole	Considérer autre anti-H2	
	Clarithromycine	↑ conc. clarithro	Privilégier azithromycine	
	Contraceptifs oraux	↓ efficacité des CO	Autre moyen contraceptif nécessaire	
	Cyclosporine	↑ néphrotoxicité	Dosages de CyA + surveiller Cr	

ANTIFONGIQUES	MÉDICAMENT	EFFET DE L'INTERACTION	CONDUITE À SUIVRE	
• Fluconazole	Méthylprednisolone	↑ conc. méthylprednisolone	Surveiller K, glycémie	
	Nortriptylline	↑ sédation et arythmies	EKG	
	Phénytoïne	↑ conc. phénytoïne	Dosages de phénytoïne	
	Quétiapine	↑ conc. quétiapine	Surveiller symptômes de toxicité	
	Rifabutine		Uvéite	
	Rifampicine	↓ conc. fluconazole	Considérer dose supérieure de fluconazole	
	Saquinavir	↑ conc. saquinavir	Surveiller symptômes de toxicité	
	Sulfonylurées	↑ effet hypoglycémiant	Surveiller glycémie	
	Tacrolimus	↑ conc. tacrolimus	Surveiller Cr et dosages tacrolimus	
	Théophylline	↑ conc. théophylline	Théophyllinémie	
	Vinblastine, vincristine	↑ toxicité aux alcaloïdes de l'inca	Surveiller signes de constipation, myalgie et neutropénie	
	Warfarine	↑ effet anticoagulant	Surveiller INR	
	Zidovudine	↑ conc. zidovudine	Surveiller symptômes de toxicité	
	• Itraconazole	Antiacides, anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons	↓ absorption de l'itraconazole	Espacer la prise de 2 h
		Benzodiazépines (alprazolam, midazolam, triazolam)	↑ effet sédatif	Surveiller symptômes de toxicité, dépr. SNC
Carbamazépine		↓ conc. itraconazole	Considérer dose supérieure d'itraconazole	
Cyclosporine		↑ conc. CyA	Dosages CyA et surveiller Cr	
Didanosine (ddI)		↓ abs. itraconazole	Espacer de 2 h	
Digoxine		↑ conc. digoxine	Digoxinémie	
Féلودipine		↑ conc. féلودipine, ↑ œdème	Surveiller symptômes de toxicité	
Hypoglycémiants oraux (sulfonylurées)		Hypoglycémie sévère	Surveiller glycémie	
INH		↓ conc. itraconazole	Considérer dose supérieure d'itraconazole	
Inhibiteurs de la protéase		↑ conc. saquinavir, indinavir et ritonavir	Surveiller symptômes de toxicité	
Lovastatine		↑ importante lovastatine et rhabdomyolyse	Surveiller symptômes de toxicité	
Nifédipine		↑ conc. nifédipine avec œdème	Surveiller symptômes de toxicité	
Phénobarbital		↓ conc. itraconazole	Considérer dose supérieure d'itraconazole	
Phénytoïne		↓ conc. itraconazole	Considérer dose supérieure d'itraconazole	
Rifampicine		↓ conc. itraconazole	Considérer dose supérieure d'itraconazole	
Tacrolimus	↑ conc. tacrolimus	Dosage de tacrolimus		
Sucralfate	↓ abs. itraconazole	Espacer de 2 h		
Warfarine	↑ effet anticoagulant	Surveiller INR		

ANTIFONGIQUES	MÉDICAMENT	EFFET DE L'INTERACTION	CONDUITE À SUIVRE
• Voriconazole	Alcaloïdes de l'ergot (ergotamine, DHE)	↑ conc. dérivés de l'ergot et ergotisme	Éviter (association contre-indiquée)
	<i>Antihistaminiques non sédatifs (astémizole, loratadine et terfénadine)</i>	↑ effet antihistaminique, prolongation intervalle QT et arythmies ventriculaires	Éviter (association contre-indiquée)
	Barbituriques	↓ importante des conc. voriconazole	Éviter (association contre-indiquée)
	Benzodiazépines (alprazolam, midazolam, triazolam)	↑ conc. benzodiazépines	Surveiller sédation, peut être nécessaire de réduire doses de benzo
	Carbamazépine	↓ importante des conc. voriconazole	Éviter (association contre-indiquée)
	Cyclosporine	↑ conc. CyA	Dosages CyA et surveiller Cr
	Féلودipine	↑ conc. féلودipine, ↑ œdème	Surveiller symptômes de toxicité
	Hypoglycémiant oraux (sulfonylurés)	Hypoglycémie sévère	Surveiller glycémie
	Inhibiteurs de la protéase	↑ conc. saquinavir, indinavir et ritonavir	Surveiller symptômes de toxicité
	Inhibiteurs de la transcriptase inverse (delavirdine, efavirenz)	↑ conc. delavirdine et efavirenz	Surveiller symptômes de toxicité
	Oméprazole (possiblement autres IPP)	↑ conc. oméprazole	↓ dose oméprazole de moitié
	Phénytoïne	↓ conc. voriconazole	Considérer dose supérieure de vorico
	Quinidine	↑ effet quinidine, prolongation intervalle QT et arythmies ventriculaires	Éviter (association contre-indiquée)
	Rifabutine	↓ importante des conc. voriconazole et ↑ importante des conc. rifabutine	Éviter (association contre-indiquée)
	Rifampicine	↓ importante des conc. voriconazole	Éviter (association contre-indiquée)
	Sirolimus	↑ importante des conc. sirolimus	Éviter (association contre-indiquée)
	Statines	↑ statines métabolisées par le CYP3A4	Surveiller signes de rhabdomyolyse
	Tacrolimus	↑ conc. tacrolimus	Dosage de tacrolimus
	Vinblastine, vincristine	↑ toxicité aux alcaloïdes de l'inca	Surveiller signes de constipation, myalgie, neurotoxicité et neutropénie
	Warfarine	↑ effet anticoagulant	Surveiller INR

hypoglycémiant oraux, la warfarine et la cyclosporine pourront être amplifiés<sup>28</sup>. Les molécules disponibles au Canada sont les dérivés imidazoles comme le kétoconazole et les dérivés triazoles comme le fluconazole et l'itraconazole. Le kétoconazole ne sera pas abordé dans le présent document, puisqu'il ne joue aucun rôle dans le traitement des infections fongiques invasives. Le voriconazole est présentement commercialisé aux États-Unis et devrait être disponible sous peu. D'autres azoles actifs contre l'*Aspergillus*, soit le posaconazole et le ravuconazole, verront également le jour au cours des prochaines années. Au niveau de la pharmacodynamie, les dérivés azolés sont des agents indépendants de la concentration.

### **Fluconazole**

Le fluconazole (Diflucan<sup>MD</sup>) possède plusieurs propriétés pharmacocinétiques attrayantes. Il présente une excellente biodisponibilité (90 %) favorisant l'administration orale, une distribution adéquate dans la plupart des tissus (sang, LCR, liquide péritonéal, salive et expectorations), une longue demi-vie (de 22 à 37 h) permettant une administration unique quotidienne et un profil d'innocuité très intéressant. Les effets secondaires les plus importants sont les nausées (4 %), les céphalées (2 %) et le rash (1,8 %). Des élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été rapportées. Son coût est abordable. Il est disponible sous formulation orale et injectable. Il est

éliminé par le rein, sous forme inchangée, et il est nécessaire d'ajuster les doses en insuffisance rénale. Environ 50 % du médicament est éliminé par l'hémodialyse<sup>1, 2, 28</sup>.

Son spectre d'activité inclut le *C. albicans*, le *C. tropicalis* et le *C. parapsilosis*. Il est peu actif contre le *C. glabrata* et des doses de 800 mg sont souvent nécessaires pour traiter cette infection. Il est inactif contre le *C. krusei* et l'*Aspergillus*. Quelques souches de *C. albicans* présentent une résistance au fluconazole<sup>2</sup>.

En fonction du site d'infection, les doses peuvent varier entre 50 et 800 mg par jour. Des doses allant jusqu'à 1 200 mg par jour ont également été utilisées. Il est efficace en traitement et en prophylaxie.

### **Itraconazole**

L'itraconazole (Sporanox<sup>MD</sup>) possède un spectre antifongique semblable au fluconazole contre les espèces de *Candida* mais incluant en plus l'*Aspergillus*. Il est efficace grâce à son métabolite, le OH-itraconazole, en traitement et en prophylaxie. Au Canada, il est disponible uniquement par voie orale, contrairement aux États-Unis, où la formulation intraveineuse est également commercialisée. Les capsules présentent une faible biodisponibilité (55 %) et il est important de les administrer avec un breuvage acide (cola, jus de canneberges ou soda au gingembre). Il est conseillé de les prendre avec de la nourriture ou immédiatement après un repas. Il faut éviter la prise concomitante d'un antiacide, d'un anti-H<sub>2</sub> ou d'un IPP. Il est préférable d'utiliser la formulation liquide pour une meilleure efficacité. Celle-ci présente une biodisponibilité de l'ordre de 88 % et doit se prendre à jeun<sup>2, 29</sup>.

La demi-vie de l'itraconazole est approximativement de 24 heures et, contrairement au fluconazole, il est éliminé par métabolisme hépatique. Sa distribution est excellente dans la plupart des tissus, mais puisque cette molécule est lipophile, des concentrations thérapeutiques ne sont pas atteintes au niveau de l'œil et du LCR<sup>2</sup>. Les doses normales varient entre 50 et 600 mg par jour. Plusieurs interactions médicamenteuses ont été rapportées avec l'itraconazole et se retrouvent au tableau V.

Comme avec le fluconazole, des élévations d'enzymes hépatiques ont été signalées avec l'itraconazole, et la FDA américaine a signalées récemment 24 cas d'hépatotoxicité possiblement reliée à l'itraconazole. De plus, quelques cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été associés à une utilisation prolongée de ce médicament<sup>2</sup>. À la suite de ces rapports de cas, une vaste étude rétrospective, incluant 54 803 patients ayant reçu le fluconazole ou l'itraconazole, a été entreprise. La

conclusion de cette étude fut que l'incidence d'effets secondaires sérieux est très faible, avec l'un ou l'autre de ces produits<sup>30</sup>.

### **Voriconazole**

Le voriconazole (Vfend<sup>MD</sup>) représente le premier d'une nouvelle génération de dérivés azolés avec une activité accrue contre les souches d'*Aspergillus*. Il est commercialisé aux États-Unis et devrait bientôt être disponible au Canada.

Le voriconazole est intrinsèquement plus actif que le fluconazole contre les souches de *Candida*, avec des CMI de 4 à 16 fois plus faibles que celles du fluconazole. De plus, le voriconazole est actif contre le *C. glabrata*, le *C. krusei* et l'*Aspergillus*.

Le voriconazole est disponible sous forme orale et injectable. Il présente une excellente biodisponibilité. Il possède une cinétique non linéaire avec des élévations substantielles des concentrations sériques avec une augmentation légère des doses. Le voriconazole est extensivement métabolisé au foie, et moins de 2 % de la dose se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine. Des études in vitro ont démontré que le voriconazole est un substrat et un inhibiteur des isoenzymes du CYP2C9 et du CYP2C19. Le CYP2C19, en grande partie, et le CYP3A4, en plus faible partie, seraient responsables de son métabolisme. Le CYP2C19 présente un polymorphisme génétique, et de 3 % à 5 % de la population caucasienne ainsi que 20 % de la population asiatique sont de faibles métaboliseurs, donc ces derniers produiront des concentrations plus élevées de voriconazole. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures et nécessite une administration biquotidienne. Plusieurs interactions médicamenteuses ont été rapportées et l'usage de certains médicaments est contre-indiqué avec le voriconazole. Ces interactions se retrouvent au tableau V<sup>31, 32</sup>. Les effets secondaires sont semblables à ceux de sa classe. Une réaction indésirable particulière consiste en des troubles visuels réversibles rapportés chez 8 % à 24 % des patients dans les études cliniques. Ces troubles se manifestent par une vision brouillée, des changements de coloration, une sensibilité accrue à la lumière et des hallucinations<sup>2</sup>. En présence d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), il faudra réduire la dose de maintien de moitié et, puisque le médicament n'a pas été étudié en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), il n'est pas recommandé de l'utiliser. En présence d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses administrées par voie orale. Cependant, la formulation intraveineuse n'est pas indiquée lorsque la clairance à la créatinine est inférieure à 50 mL/min (0,83 mL/sec), puisqu'elle renferme un

véhicule toxique, la cyclodextrine, qui risque de s'accumuler<sup>32</sup>.

### Études cliniques

Deux importantes études ont récemment été publiées.

Une étude internationale randomisée et multicentrique a comparé le voriconazole à l'amphotéricine B liposomique dans le traitement empirique chez les patients fébriles neutropéniques. Huit cent trente sept (837) patients ont participé à l'étude, 415 patients ont reçu le voriconazole et 422 l'amphotéricine B liposomique<sup>33</sup>. Le succès global de l'étude fut 23,7 % pour le groupe voriconazole versus 30,1 % pour le groupe amphotéricine B liposomique<sup>34</sup>. À la suite de cette étude, le voriconazole n'a pas reçu l'indication officielle de la FDA pour l'utilisation en traitement empirique aux États-Unis.

Le voriconazole a été évalué pour le traitement de l'aspergillose invasive chez 392 patients. Les patients recevaient de façon aléatoire le voriconazole à 6 mg/kg IV Q12h pour les 2 premières doses suivi de 4 mg/kg IV Q12h ou l'amphotéricine B conventionnelle à 1 mg/kg/jour. D'autres médicaments commercialisés pouvaient remplacer le traitement initial en présence de toxicité, d'intolérance ou de non-réponse. La réponse a été mesurée à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement. Une réponse complète ou partielle a été observée chez 52,8 % des patients dans le groupe voriconazole versus 31,6 % des patients dans le groupe amphotéricine B. Le taux de survie a été également plus élevé dans le groupe voriconazole (70,8 % versus 57,9 %). À la fin de la thérapie, le taux de réponse fut de 53,5 % pour le groupe voriconazole versus 21,8 % pour le groupe amphotéricine B. Les auteurs ont conclu que le voriconazole a démontré une meilleure efficacité que l'amphotéricine B après 12 semaines de traitement et un meilleur taux de survie chez les patients avec une aspergillose invasive<sup>35</sup>.

### Flucytosine

La flucytosine ou 5-fluorocytosine (5FC) est une pyrimidine fluorée et analogue de la cytosine produisant une inhibition de la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Utilisée en association avec l'amphotéricine B et le fluconazole, la flucytosine agit en synergie contre des espèces fongiques, en particulier les souches de *Candida* et le *Cryptococcus neoformans*. La flucytosine est bien absorbée par voie orale avec une bonne pénétration dans la plupart des tissus, incluant le LCR. Le médicament est éliminé par les reins et nécessite des modifications en insuffisance rénale. Il est également éliminé par hémodialyse et dialyse péritonéale. La dose habituelle en présence d'une fonction rénale normale est de 150 mg/kg/jour. La myélosuppression est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré et est habituellement

réversible à la cessation de la thérapie. Il est recommandé de monitorer étroitement la formule sanguine et la fonction rénale du patient en cours de traitement<sup>12, 15</sup>.

### Terbinafine

La terbinafine (Lamisil<sup>MD</sup>) ne sera pas traitée puisqu'elle est utilisée uniquement dans le traitement des infections superficielles cutanées.

### Les échinocandines (la caspofongine)

Substance issue d'un produit de fermentation de *Glarea lozoyensis*, la caspofongine est le premier d'une nouvelle classe d'antifongiques : les inhibiteurs de la synthèse du  $\beta$ -(1,3) D-glucan, composant essentiel à la paroi cellulaire de plusieurs champignons pathogènes.

En brisant l'intégrité structurale de la paroi cellulaire, la caspofongine entraîne un déséquilibre osmotique, puis finalement la lyse de la cellule fongique. Contrairement à l'amphotéricine B et aux dérivés azolés, la caspofongine agit sur la paroi cellulaire plutôt que sur la membrane cellulaire<sup>36, 37</sup>.

La caspofongine est une échinocandine avec une activité fongicide contre une grande variété de pathogènes, incluant les souches de *Candida*, d'*Aspergillus* et d'*Histoplasma*. Elle est active contre les espèces de *Candida albicans* sensibles ou résistantes au fluconazole, l'*Histoplasma capsulatum*, les souches de *Blastomyces* et le *Pneumocystis carinii*. Elle est cependant moins active que l'amphotéricine B contre les souches de *C. parapsilosis*<sup>36</sup>.

Au Canada, le médicament est approuvé dans le traitement de l'aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres. Il n'a pas été évalué comme traitement initial de l'aspergillose. Des études récentes ont démontré son efficacité contre les candidoses oropharyngées et la candidose invasive<sup>36</sup>.

Une dose de charge de 70 mg doit être administrée au jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 50 mg. L'acétate de caspofongine doit être administré en perfusion d'une heure. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses en insuffisance rénale. Toutefois, il est recommandé de réduire la dose de maintien à 35 mg par jour pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh 7-9). Puisqu'il n'y a pas d'expérience clinique avec ce médicament en insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh > 9), il faudra éviter son utilisation<sup>38</sup>.

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'origine gastro-intestinale (nausées et vomissements). Des cas de thrombophlébite en cours de perfusion, ainsi que des élévations d'enzymes hépatiques, ont été rapportés. La

caspofongine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450, mais quelques interactions médicamenteuses ont été documentées et se retrouvent au tableau V.

## Études cliniques

### Aspergillose invasive

Une étude non comparative multicentrique a été menée chez 56 patients immunodéprimés avec aspergillose invasive confirmée en l'absence de réponse ou en cas d'intolérance aux traitements usuels, dont l'amphotéricine B, les formulations lipidiques d'amphotéricine B et les dérivés azolés. Les patients étaient classés comme réfractaires si on notait une évolution de la maladie ou une absence d'amélioration après au moins 7 jours de traitement et intolérants s'ils présentaient une toxicité rénale définie par une hausse de la créatinine sérique du double de la valeur de base ou une intolérance importante comme une toxicité aiguë reliée à la perfusion. On a évalué l'efficacité clinique en se fondant sur les signes, symptômes, radiographies et résultats d'autopsie. Une réponse favorable nécessitait une amélioration significative au niveau radiologique et était confirmée par un comité d'experts indépendants. Le taux global de réponses favorables a été de 41 %. La durée moyenne de traitement a été de 31,1 jours. La majorité des patients (80 %) présentaient une aspergillose invasive réfractaire à la thérapie conventionnelle et une maladie maligne d'origine hématologique (25 des 56 patients). La caspofongine a été bien tolérée. Les résultats de cette étude ont démontré que la caspofongine constituait un choix de traitement intéressant dans les cas d'aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres traitements<sup>38</sup>.

### Candidose œsophagienne et oropharyngée

Deux études cliniques multicentriques comparatives, menées à double insu, avec répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et le profil de tolérance des doses variées de caspofongine et d'amphotéricine B chez les patients atteints de candidose œsophagienne ont été publiées<sup>39-40</sup>. La majorité des patients étaient infectés par le VIH. Les analyses des deux études ont été réalisées au moyen d'une méthode modifiée selon l'intention de traiter (MITT). Une réponse clinique favorable signifiait une disparition des symptômes et une diminution importante des lésions endoscopiques ou oropharyngées.

La candidose mucocutanée est la manifestation infectieuse la plus fréquente chez le patient infecté par le VIH et touche principalement l'oropharynx et l'œsophage. Elle peut devenir très sévère en fonction du degré d'immunodéficience du patient<sup>8</sup>.

L'étude de Villanueva portait sur 128 patients et comparait des doses de caspofongine de 50 ou de 70 mg/jour à l'amphotéricine B 0,5 mg/kg/jour. Le taux de succès a été de 74 % pour la caspofongine 50 mg, de 89 % pour la caspofongine 70 mg et de 63 % pour le groupe amphotéricine B. La thérapie a dû être cessée par suite d'une réaction indésirable chez 24 % des patients sous amphotéricine B et chez 4 % et 7 % des patients sous caspofongine<sup>39</sup>. L'étude d'Arathoon et ses collaborateurs a comparé trois doses de caspofongine (35 mg/jour, 50 mg/jour et 70 mg/jour) à l'amphotéricine B 0,5 mg/kg/jour<sup>40</sup>. Dans les deux études, la caspofongine à toutes les doses semble aussi efficace que l'amphotéricine B et mieux tolérée que cette dernière.

Dans une autre étude comparant la caspofongine à un traitement de fluconazole chez les patients présentant une infection par le VIH et une candidose œsophagienne établie, le taux de réponse favorable, la fréquence de réactions défavorables et les abandons de traitement attribuables au médicament ont été comparables dans les deux groupes<sup>40</sup>.

### Candidose invasive

Afin d'évaluer l'efficacité comparative de la caspofongine et de l'amphotéricine B dans le traitement de la candidose invasive chez les patients neutropéniques et non neutropéniques, une étude randomisée, à double insu et multicentrique a été menée auprès de 239 adultes. Une analyse avec intention de traiter modifiée a démontré un succès global de 73,4 % pour le groupe caspofongine versus 61,7 % pour le groupe amphotéricine B. La caspofongine a également démontré une activité similaire à l'amphotéricine B dans le sous-groupe de patients avec candidémie (71,7 % versus 62,8 % respectivement). Les réactions indésirables ont été significativement moins nombreuses dans le groupe caspofongine<sup>41</sup>.

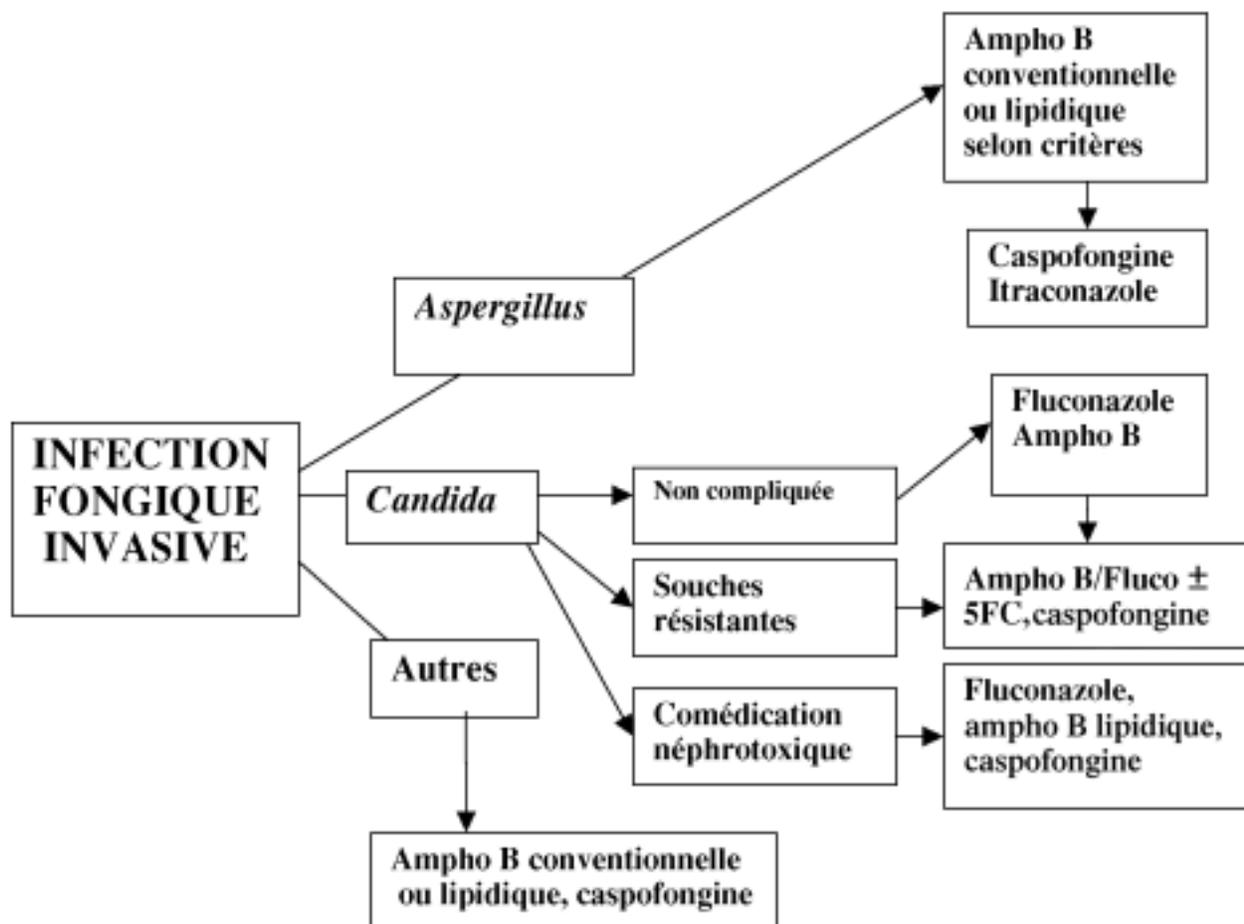
## Place des antifongiques dans la thérapie

À cause de la complexité de diagnostiquer les infections fongiques systémiques, il est souvent difficile de savoir à quel moment entreprendre la thérapie. L'utilisation des antifongiques se fera selon quatre approches différentes : en prophylaxie, en traitement empirique, en traitement préemptif et en cas d'infection prouvée. La figure 3 présente un algorithme de traitement des infections fongiques.

### Prophylaxie

Puisque la morbidité et la mortalité associées aux infections fongiques invasives sont élevées, il peut être tentant d'utiliser des antifongiques en prophylaxie chez les patients à risque.

**Figure 3 : Traitement des infections fongiques**



Il n'y a présentement aucune étude clinique justifiant l'utilisation prophylactique d'un antifongique, comme le fluconazole, chez tous les patients hospitalisés admis aux soins intensifs médicaux ou chirurgicaux<sup>10</sup>.

Une étude contrôlée à double insu chez les patients neutropéniques ayant subi une greffe de moelle osseuse a démontré les bénéfices du traitement prophylactique au début de la période de neutropénie. Les patients étaient randomisés pour recevoir un placebo ou le fluconazole à 400 mg jusqu'au retour des neutrophiles au-dessus de  $1,0 \times 10^9/L$ . Les patients ayant reçu le fluconazole ont démontré des réductions significatives d'épisodes de candidoses systémiques, de colonisation à *Candida* et de mortalité due à une infection fongique. Par contre, le taux d'infections causées par le *C. glabrata* était supérieur dans le groupe fluconazole. Il n'y avait aucune différence pour les infections à *C. krusei* entre les deux groupes<sup>10, 42</sup>. Selon les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), le fluconazole 400 mg/jour en prophylaxie durant la période de neutropénie est recommandé pour les patients à risque. Ce groupe est constitué des patients ayant reçu des

chimiothérapies à doses usuelles pour une leucémie myéloïde aiguë et une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, puisque les protocoles de chimiothérapie et l'utilisation des cytokines peuvent varier d'un centre à l'autre, la pertinence de la prophylaxie devrait être fonction de la période de neutropénie anticipée dans chacun des centres<sup>11</sup>.

Les patients devant subir une greffe d'organe solide peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique contre le *Candida*. En effet, les patients devant subir une greffe hépatique et ayant plus de deux facteurs de risque, incluant une deuxième greffe de foie, de l'insuffisance rénale, une cholédochojéjunostomie, une colonisation fongique ou l'utilisation de plus de 40 unités de sang au cours de la chirurgie, ou devant subir une greffe pancréatique, ont été identifiés à haut risque de candidose invasive. Les études ont porté sur le fluconazole à 400 mg/jour, l'amphotéricine B conventionnelle à 10 à 20 mg/jour ou la formulation liposomique d'amphotéricine B à 1 mg/kg/jour pour une période de 7 jours suivant la greffe. De même, l'utilisation prophylactique de l'amphotéricine B par inhalation lors des greffes

pulmonaires a démontré une réduction du taux d'aspergillose et de candidose pulmonaire<sup>11</sup>.

### **Traitement empirique**

Un traitement empirique se définit comme une thérapie pour les patients chez qui on soupçonne une infection fongique, en l'absence de preuve microbiologique, histologique ou sérologique.

L'utilisation du fluconazole en traitement empirique chez les patients admis aux soins intensifs a considérablement augmenté au cours des dernières années. Une étude américaine a démontré une augmentation de l'utilisation du fluconazole, de 1990 à 1995, de 16 à 20 fois supérieure chez les patients avec des cultures négatives<sup>44</sup>. Cette augmentation de l'utilisation du fluconazole correspond également à une augmentation des souches de *C. glabrata*, pour lesquelles le fluconazole est moins efficace. D'autres études ont également démontré que l'utilisation empirique du fluconazole provoque un changement au niveau de la flore des soins intensifs vers des microorganismes plus résistants, et suggèrent que l'utilisation prophylactique ou empirique chez cette population devrait être limitée. Si un traitement empirique s'avère nécessaire, des doses de fluconazole de 400 à 800 mg sont recommandées afin d'atteindre des concentrations sériques optimales et de limiter la sélection d'organismes résistants<sup>10</sup>.

Les patients neutropéniques sont à très haut risque de développer une infection fongique, en particulier si le compte des neutrophiles descend au-dessous de  $0,5 \times 10^9/L$ . Ces risques incluent une diminution de la réponse immunitaire secondaire à la chimiothérapie et des corticostéroïdes. La mucosite et la maladie du greffon versus l'hôte (GVHD) favorisent le passage des organismes du système gastro-intestinal vers d'autres sites. De plus, la majorité de ces patients portent un cathéter central et reçoivent des antibiotiques à large spectre. Ces patients sont donc à très grand risque d'infections à *Candida* ou à *Aspergillus*. La sévérité et la durée de la neutropénie sont également des déterminants majeurs de la mortalité reliée à ces infections. Plusieurs études ont démontré une réduction de la mortalité par infection fongique chez les patients fébriles neutropéniques, sous antibiotiques depuis au moins 4 jours, et il est maintenant pratique usuelle de débiter empiriquement l'amphotéricine B à 0,6 mg/kg/jour chez cette population<sup>2,11</sup>. Le voriconazole n'est pas indiqué dans le traitement empirique des patients fébriles neutropéniques<sup>34</sup>.

### **Traitement préemptif**

Un traitement préemptif se définit comme une thérapie chez les patients à haut risque et présentant des signes

cliniques d'infection avec des résultats microbiologiques non probants mais laissant supposer une infection.

Eggiman et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité clinique et l'innocuité d'une administration préemptive de fluconazole à 400 mg par jour (n = 23) versus un placebo (n = 20) chez des patients chirurgicaux à haut risque. Les patients devaient avoir subi une chirurgie abdominale récente avec perforations gastro-intestinales ou écoulements anastomotiques. Tous les patients recevaient un traitement antibactérien à large spectre, et la plupart présentaient d'autres facteurs de risque comme une colonisation à *Candida*, un score Apache II élevé et une alimentation parentérale. Seulement 1 patient (4 %) dans le groupe fluconazole a développé une péritonite à *Candida*, comparativement à 7 patients (35 %) dans le groupe placebo. Aucune mortalité reliée à une infection fongique n'est survenue dans le groupe fluconazole. À la suite de cette étude, une recommandation unanime sous forme de consensus sur le traitement et la prévention des infections à *Candida* a été formulée<sup>45</sup>. Ainsi, le fluconazole constitue un traitement préemptif de premier recours chez les patients non neutropéniques à haut risque, c'est-à-dire sous traitement antimicrobien depuis plus de 14 jours, en présence de sondes intravasculaires, sous alimentation parentérale et ayant subi une chirurgie abdominale complexe, pour lesquels une ou plusieurs souches de *Candida* ont été isolées de sites normalement stériles<sup>10,45</sup>.

De façon similaire, des facteurs de risque reliés au développement d'une infection à *Candida* ont été identifiés chez les patients avec un cancer, lors d'une étude effectuée au centre de cancérologie M.D. Anderson, au Texas. Une analyse à variables multiples a révélé que le séjour aux soins intensifs, la durée de la neutropénie et l'utilisation de corticostéroïdes sont les principaux facteurs de risque prédisposant à une infection fongique chez cette population et sont associés à un taux de mortalité élevé<sup>44</sup>.

### **Infections prouvées**

#### **Infections à *Candida***

Une étude récente effectuée auprès de 4 276 patients admis aux soins intensifs chirurgicaux et porteurs d'un cathéter vasculaire central a démontré que le taux de candidémie était significativement plus élevé chez les porteurs de cathéters centraux avec un ratio de risque de 8:1 (p = 0,04). Le taux était respectivement de 1,42 pour 1 000 jours-patients pour les patients avec un cathéter versus 0,11 pour 1 000 jours-patients pour les patients sans cathéter. Lors d'une candidémie, le retrait ou le remplacement du cathéter constitue la première étape du traitement chez les patients non neutropéniques<sup>46</sup>. Pour

les patients neutropéniques, puisque la source de candidémie est souvent d'origine gastro-intestinale, le remplacement du cathéter central est moins essentiel<sup>11</sup>.

Le fluconazole représente le choix approprié pour le traitement des infections à *C. albicans* incluant les candidémies chez les patients non neutropéniques. Deux études nord-américaines ont opté pour l'utilisation du fluconazole aux dépens de l'amphotéricine B, démontrant une efficacité semblable et une toxicité moindre pour le fluconazole<sup>2</sup>. Pour les infections à *C. tropicalis* et à *C. parapsilosis*, le fluconazole demeure également le traitement le plus adéquat. Pour le traitement d'une infection causée par le *C. glabrata*, des doses de fluconazole de 800 mg peuvent être nécessaires. En effet, ce microorganisme démontre une sensibilité dépendante de la dose, est habituellement résistant à des faibles doses de 200 mg et devient sensible lorsque la dose est augmentée à 400 ou 800 mg. Par contre, si le *C. krusei* est isolé, les patients devraient être traités avec l'amphotéricine B. Le rôle du voriconazole demeure incertain, surtout pour les souches résistantes au fluconazole. La caspofongine a démontré une activité similaire à l'amphotéricine B dans le traitement de la candidose invasive tout en étant moins toxique et constitue une solution de rechange certaine<sup>47</sup>. Le coût de cette dernière étant inférieur à celui des préparations phospholipidiques, il peut être attrayant de considérer la caspofongine comme une seconde possibilité. Si nous optons pour une préparation phospholipidique d'amphotéricine B, des doses de 3 à 5 mg/kg pour l'amphotéricine B liposomique et de 5 mg/kg/jour pour le complexe lipidique ont démontré une efficacité clinique<sup>11</sup>.

Pour les patients neutropéniques, l'amphotéricine B désoxycholate à dose variant de 0,6 à 1 mg/kg demeure le traitement standard pour les infections invasives. Les études avec le fluconazole dans cette population étant limitées, le fluconazole devrait être administré uniquement aux patients stables avec une infection prouvée à *C. albicans*, à *C. tropicalis* ou à *C. parapsilosis*. Pour les infections à *C. glabrata* et à *C. krusei*, l'amphotéricine B à 0,8 mg/kg devrait être utilisée<sup>11</sup>. Tout récemment, la caspofongine a démontré une efficacité similaire à l'amphotéricine B et peut constituer une solution de rechange<sup>35</sup>.

Chez certains patients, la candidurie est le seul indicateur d'une candidose disséminée et devrait être traitée, même si elle est asymptomatique chez les patients neutropéniques, les greffés rénaux et les patients devant subir une manipulation urologique. La sonde urinaire devrait également être retirée ou remplacée<sup>11</sup>.

Dans les cas d'infections sévères à *Candida*, comme les endocardites, on peut associer la flucytosine par voie

orale à l'amphotéricine B ou au fluconazole. La flucytosine est également associée à l'amphotéricine B dans le traitement des méningites à *Cryptococcus neoformans* ou à *Candida*<sup>11</sup>.

### Infections à *Aspergillus*

L'amphotéricine B désoxycholate à dose de 1,0 à 1,5 mg/kg/jour demeure toujours le traitement de premier recours de l'aspergillose invasive<sup>14</sup>. Si le patient présente de la toxicité avec cet agent, une préparation phospholipidique à 5 mg/kg/jour constitue un choix valable<sup>23</sup>. Le voriconazole a démontré une efficacité supérieure à l'amphotéricine B et ses solutions de rechange lors d'une étude randomisée, dans le traitement de l'aspergillose invasive. Le voriconazole n'est pas indiqué dans le traitement empirique des patients fébriles neutropéniques<sup>34</sup>. La caspofongine est également une solution possible en cas d'intolérance ou d'échec du traitement avec un autre agent. Une fois la phase aiguë de l'infection passée et la neutropénie résolue, la solution orale d'itraconazole peut compléter un traitement débuté avec l'amphotéricine B ou la caspofongine. Une fois commercialisé au Canada, le voriconazole par voie orale pourra également être utilisé en thérapie séquentielle.

### Associations d'antifongiques

Lorsqu'on considère le taux de mortalité élevé relié aux infections fongiques invasives, l'association de deux agents est attrayante, en particulier pour l'aspergillose invasive et la candidémie. Cette science très complexe est encore non élucidée. La combinaison d'un dérivé azolé et de l'amphotéricine B produit un effet antagoniste, à cause de l'interférence au niveau des mécanismes d'action. Par contre, l'administration du fluconazole après l'amphotéricine B a un effet synergique. Il est bien reconnu que l'amphotéricine B ou le fluconazole en association avec la flucytosine a démontré une action synergique dans les infections sévères à *Candida* et à *Cryptococcus*; cette combinaison est utilisée en clinique depuis plusieurs années. Ce sont les associations avec les nouvelles molécules qui attirent davantage notre attention. La caspofongine administrée avec l'amphotéricine B ou un dérivé azolé peut entraîner des effets additifs selon certaines données in vitro<sup>48</sup>. Quelques rapports de cas sur l'utilisation de la caspofongine en association avec l'itraconazole et l'amphotéricine B phospholipidique dans le traitement de l'aspergillose invasive ont démontré des résultats encourageants<sup>49</sup>. Actuellement, il n'y a pas de preuve concluante encourageant ou décourageant l'utilisation d'une combinaison de ces agents en traitement empirique. Certains cliniciens sont d'avis que l'association de deux agents pourrait être appropriée chez certains patients à haut risque n'ayant pas répondu à un agent en

monothérapie<sup>49</sup>. En l'absence d'information précise, la combinaison est une solution de dernier recours.

## Nouveaux antifongiques

En plus du voriconazole, deux autres dérivés azolés, le posaconazole (Schering-Plough) et le ravuconazole (Bristol-Myers Squibb), sont à des stades avancés d'expérimentation clinique. Comparativement au fluconazole, les nouveaux azoles présentent une activité améliorée contre les souches de *C. albicans* et *non-albicans*, ainsi que l'*Aspergillus*.

### Posaconazole

Le posaconazole pour administration orale et un promédicament hydrosoluble du posaconazole pour administration intraveineuse sont en étude clinique. Ce médicament possède une structure chimique semblable à l'itraconazole. Chez les sujets sains, l'administration de ce médicament avec un repas gras augmente d'environ 40 % la biodisponibilité du produit. La demi-vie du posaconazole augmente avec la dose, suggérant un mécanisme d'élimination saturable. Des études ont démontré une efficacité similaire au fluconazole dans le traitement des candidoses oropharyngées. Le médicament s'est également avéré efficace dans le traitement de l'aspergillose chez les patients infectés par le VIH<sup>50</sup>.

### Ravuconazole

Le ravuconazole est en développement pour une formulation orale. Il possède une structure similaire au fluconazole et une très longue demi-vie d'environ 100 heures. Il semble causer moins d'induction au niveau du CYP3A4 que les autres dérivés azolés<sup>50</sup>.

## Échinocandines

### Micafongine

La micafongine (Fujisawa) fait partie de la classe des échinocandines et possède une puissante activité contre les espèces de *Candida* et l'*Aspergillus*. Plusieurs études cliniques sont en cours.

### Anidulafongine

L'anidulafongine (Versicor) est en phase III d'expérimentation clinique pour le traitement de la candidose oropharyngée. Ce médicament d'administration intraveineuse présente une pharmacocinétique linéaire, suggérant un modèle bicompartimental<sup>50</sup>.

## Sordarines

La synthèse des protéines fongiques constitue une nouvelle cible pour les nouvelles classes d'antifongiques. En effet, les dérivés sordarines inhibent la synthèse protéinique des champignons pathogènes en inhibant le facteur 2 d'élongation au niveau de l'ARN. Chez l'animal, les sordarines ont démontré une puissante activité fongicide contre les souches de *Candida*, à l'exception du *C. krusei* et du *C. lusitaniae*, et une excellente activité contre le *Pneumocystis carinii*. Par contre, l'activité contre l'*Aspergillus* n'a pas été démontrée dans le modèle animal<sup>15,50</sup>. Cette nouvelle classe semble prometteuse dans le traitement des candidoses, des histoplasmoses et des coccidioïdomycoses<sup>15</sup>.

## Nikkomycines

Les nikkomycines agissent par inhibition compétitive de la chitine synthétase, une enzyme fongique formant la chitine, un composé essentiel à la paroi cellulaire du champignon. La nikkomycine Z a démontré une activité in vitro et in vivo contre l'*Aspergillus*, l'*Histoplasma capsulatum* et le *Blastomyces dermatitidis*. Ce médicament ne possède aucune activité contre les levures, comme le *Candida* et le *Cryptococcus*, puisque ces derniers ne possèdent pas de chitine au niveau de leur paroi cellulaire<sup>50</sup>.

## Conclusion

Les infections fongiques représentent une complication des nouveaux traitements immunosuppresseurs et des techniques plus invasives. Ces infections sont associées à un taux de morbidité et de mortalité élevé. Les médicaments à notre disposition présentent des limites, et les thérapies actuelles ont un taux de succès relativement faible, en particulier pour les mycoses invasives à *Aspergillus* et les candidémies. De nouvelles molécules sont en voie de développement et la possibilité de combinaisons avec ces agents semble prometteuse. L'identification des patients à risque, l'amélioration des tests diagnostiques, la compréhension des mécanismes de résistance ainsi que de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique des antifongiques permettront, dans un avenir rapproché, d'optimiser les traitements antifongiques et, possiblement, de réduire la mortalité reliée aux mycoses invasives.

Pour toute correspondance :

Sylvie Carle

Adjointe aux soins pharmaceutiques

Centre universitaire de santé McGill

Téléphone : (514) 934-1934, poste 34363

Courriel : sylvie.carle@muhc.mcgill.ca

## Abstract

The occurrence of fungal infections has increased considerably over the course of the last few years, mainly because the number of immuno-suppressed patients and invasive interventions has also increased. *Candida* and *Aspergillus* are the two main types of pathogenic fungi. The mortality rate linked to invasive infections is very high. Amphotericin B is still the standard therapeutic reference, but its innocuous profile is poor, especially with respect to reactions while in perfusion or nephrotoxicity. Phospholipid formulations show a better tolerance profile, but they are very costly. Among the azole compounds, fluconazole is relatively well tolerated, but offers no clinical efficiency against *Aspergillus* and some forms of *Candida*. Itraconazole fights *Aspergillus*. It can only be administered orally, but caplets offer a very low bioavailability. Voriconazole seems promising in the treatment of invasive aspergillosis. Furthermore, the first antifungal drug in the echinocandins category has been introduced, namely caspofungin. The latter offers an interesting alternative in cases of refractory infection or intolerance. The combination of two antifungal drugs to treat severe infections seems appealing, but further studies are required. Finally, several new drugs and new pharmacological categories such as nikkomycins and sordarins may, in the next few years, be added to our therapeutic arsenal.

## Références

1. Yashuda JM. An update on Antifungal Therapy: A Focus on Systemic Agents for Invasive Fungal Infections. California J Health-System Pharm 2001; May/June: 4-12.
2. McTaggart B, Wong G. Invasive Fungal Infection: Review and Update of Drug Management. Can J Hosp Pharm 2002;55(suppl 2):S1-S19.
3. Perea S, Patterson TF. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. Clin Infect Dis 2002;35:1073-80.
4. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12(4):501-17.
5. Carle S, Rousseau Y. Bronchospasme associé à la perfusion d'un complexe lipidique d'amphotéricine B chez 4 patients. Québec Pharmacie 2000; 8: 681-6.
6. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS et coll. Cytotoxic Therapy-Induced D-xylose Malabsorption and Invasive Fungal Infection During Remission-Induction Therapy For Acute Myeloid Leukemia in Adults. J Clin Oncol 1997;15:2254-61.
7. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC et coll. Aspergillosis Among People Infected with Human Immunodeficiency Virus: Incidence and Survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Clin Infect Dis 2000;31:1253-7.
8. Ampel NM. Emerging Disease Issues and Fungal Pathogens Associated with HIV Infection. Emerging Infect Dis 1996;2(2):109-116.
9. Singh Navey RK, Munoz P, Pruett TL et coll. Trends in Risk Profiles for and Mortality Associated with Invasive Aspergillosis among Liver Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2003;36:46-52.
10. Kam LW, Lin JD. Management of Systemic Candida Infections in the Intensive Care Unit. Am J Health-Syst Pharm 2002;59:33-41.
11. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et coll. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000;30:662-78.
12. Viudes et coll. Candidemia in Tertiary Care Hospitals. ICAAC 2000, Toronto. Abstr J 216, p. 356.
13. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk Factors and Predictors of Outcome in Patients with Cancer and Breakthrough Candidemia. Clin Infect Dis 2001;32:1713-7.
14. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et coll. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus* sp. Clin Infect Dis 2000;30:696-709.
15. Groll AH, Piscitelli SV, Walsh TJ. Antifungal Pharmacodynamics: Concentration-Effect Relationship in Vitro and in Vivo. Pharmacotherapy 2001;21(8Pt2):133S-148S.
16. Goodwin AD, Cleary JD, Walawander CA et coll. Pretreatment Regimens for Adverse Events Related to Infusion of Amphotericin B. Clin Infect Dis 1995;20:755-61.
17. Wingard JR, Kubilis P, Lee L et coll. Clinical Significance of Nephrotoxicity in Patients Treated with Amphotericin B for Suspected or Proven Aspergillosis. Clin Infect Dis 1999;29:1402-7.
18. Groll AH, Walsh TJ. Invasive Fungal Infections in the Neutropenic Cancer Patient: Current Approaches and Future Strategies. Infect Med 2002;19(7):326-334.
19. Harbath S, Burke JP, Lloyd JF et coll. Clinical and Economic Outcomes of Conventional Amphotericin B-Associated Nephrotoxicity. Clin Infect Dis 2002;35:120-127.
20. Bates DW, Su L, Yu DT et coll. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy. Clin Infect Dis 2001;32:686-93.
21. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101-10.
22. Eriksson U. Comparison of Effects of Amphotericin B Deoxycholate Infused over 4 or 24 hours: Randomized Controlled Trial. Br Med J 2001;322:1-6.
23. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et coll. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999;340:764-71.
24. Wingard JR, White MH, Anaissie E et coll. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus Amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2000;31:1155-63.
25. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R et coll. Comparison of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) vs. Ambisome in the Treatment of Suspected or Documented Fungal Infections in Patients with Leukemia. Leuk Lymphoma 2001;40(5-6):511-20.
26. Cannon JP, Garey KW, Danzinger LH. A Prospective and Retrospective Analysis of the Nephrotoxicity and Efficacy of Lipid Based Amphotericin B Formulations. Pharmacotherapy 2001;21(9):1107-14.
27. Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. Mayo Clin Proc. 1999;74:78-100.
28. Dismukes WE. Introduction to Antifungal Drugs. Clin Infect Dis 2000;30:653-7.
29. DeBeule K, Van Gestel J. Pharmacology of Itraconazole. Drugs 2001;61:27-37.
30. Bradbury BD, Jick SS. Itraconazole and Fluconazole and Certain Rare, Serious Adverse Events. Pharmacotherapy 2002;22(6):697-700.
31. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et coll. Efficacy and Safety of Voriconazole in the Treatment of Acute Invasive Aspergillosis. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.
32. Vfend : Monographie américaine. Pfizer USA. 2002.
33. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et coll. Voriconazole compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. N Engl J Med 2002;346(4):225-234.
34. Powers JH, Dixon C, Goldberger MJ. Voriconazole versus Liposomal Amphotericin B in Patients with Neutropenia. N Engl J Med 2002;346:289-90.
35. Herberich R, Denning D, Patterson TF et coll. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. N Engl J Med 2002;347(6):408-15.
36. Lomaestro BM. Caspofungin: An Echinocandin Antifungal for the Treatment of Invasive Aspergillosis. Formulary 2001;36:427-36.
37. Hoang AT. Caspofungin Acetate: An Antifungal Agent. Am J Health-Syst Pharm 2001;588:1206-14.
38. Caspofungine : Monographie. Merck Canada. 2001.
39. Villanueva A, Arathoon E, Gottuzo E et coll. A Randomized Double-Blind Study of Caspofungin versus Amphotericin B for the Treatment of Candidal Esophagitis. Clin Infect Dis 2001;33:1529-35.
40. Arathoon E, Gortuzzo E, Noriega LM et coll. A Randomized-Double Blind Study of Caspofungin versus Amphotericin B for the Treatment of Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis. Antimicrob Ag Chemother 2002;46(2):451-7.
41. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et coll. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. N Engl J Med 2002;347(25):2020-9.
42. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et coll. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-51.
43. Walsh TJ. Echinocandins - An advance in The Primary Treatment of Invasive Candidiasis. N Engl J Med 2002;347(25):2070-2.
44. Gleason TG, May AK, Caparelli D. Emerging Evidence of Selection of Fluconazole-Tolerant Fungi in Surgical Intensive Care Unit. Arch Surg 1997;132:1197-201.
45. Edwards JE, Bodey GP, Bowden RA. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin J Infect Dis 1997;25:43-59.
46. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et coll. Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: the NEMIS Prospective Multicenter Study. National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis 2001;33:177-86.
47. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK et coll. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239-44.
48. Lam LR, Turco TF. Combination therapy with caspofungin and amphotericin B lipid complex. Am J Health-Syst Pharm 2002;59:81-2.
49. Robin MA, Carroll KC, Cahill BC. Caspofungin in Combination with Itraconazole for the Treatment of Invasive Aspergillosis in Humans. Clin Infect Dis 2002;34:1160.
50. Ernst EJ. Investigational Antifungal Agents. Pharmacotherapy 2001;21(8Pt2):165S-174S.