



ANIDULAFUNGINE (ERAXIS^{MD})

MISE EN CONTEXTE

L'anidulafungine a été homologuée par Santé Canada en 2008. Toutefois, son inscription à la liste de médicaments du Québec a été refusée cette même année par l'INESSS principalement à cause de son coût élevé. Le sous-comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques du CHU de Québec-Université Laval a récemment recommandé l'ajout de l'anidulafungine à la liste de médicaments de notre établissement pour le traitement de la candidémie ou de la candidose invasive en présence d'une insuffisance hépatique modérée à grave chez le patient non neutropénique. Ce bulletin présente les caractéristiques et les indications retenues pour cet antifongique au CHU de Québec-Université Laval.

MÉCANISME D'ACTION

L'anidulafungine est un antifongique qui fait partie de la famille des échinocandines de même que la caspofongine et la micafungine. Ces médicaments agissent en inhibant de façon sélective la β (1,3)-D-glucane synthase, une enzyme qui synthétise une composante essentielle de la paroi cellulaire des champignons. Elle a un effet fongicide contre la plupart des espèces de *Candida*, incluant celles résistantes au fluconazole, et fongistatique contre *Aspergillus fumigatus* en inhibant l'élongation des hyphes.

ADMINISTRATION ET DURÉE DE TRAITEMENT

L'anidulafungine est administrée par la voie intraveineuse. La dose recommandée est de 200 mg au jour 1 puis 100 mg une fois par jour les jours suivants.

Habituellement, le traitement avec l'anidulafungine devrait durer 14 jours après la dernière culture positive. Toutefois, la durée peut varier selon la condition du patient et le jugement de l'équipe traitante.

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

L'anidulafungine est hydrolysée en un métabolite dépourvu de l'activité antifongique. Son métabolisme n'est pas influencé par la fonction hépatique, la fonction rénale ni la suppléance rénale. L'élimination se fait principalement par la voie biliaire. Donc, cette molécule semble sécuritaire chez les patients insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques et hémodialysés.

Étant donné que l'anidulafungine n'est pas métabolisée par le cytochrome p450, il y a peu de chance d'interaction. En effet, aucune interaction significative n'a été observée lors de l'utilisation d'anidulafungine jusqu'à présent.

Sa demi-vie d'élimination est longue (environ 26,5 heures), ce qui permet une administration unquotidienne.

AVANTAGES DE CE MÉDICAMENT

Dans la littérature, l'efficacité des différentes échinocandines semble similaire. L'avantage de l'anidulafungine se situerait dans son métabolisme n'utilisant ni la voie hépatique ni la voie rénale. Par conséquent, cette molécule constitue une thérapie antifongique d'intérêt chez une clientèle particulière, soit les patients présentant une dysfonction hépatique modérée à sévère. De plus, l'absence d'interaction la rend avantageuse dans un contexte de soins critiques où les patients sont souvent polymédicamentés.



TABEAU 1

Comparaison de certains antifongiques utilisés dans le traitement de candidose et de candidémie

CARACTÉRISTIQUES	FLUCONAZOLE	CASPOFONGINE	ANIDULAFUNGINE	MICAFUNGINE
Spectre	Espèces de <i>Candida</i> sensible	Plupart des espèces de <i>Candida</i> (incluant celles résistantes au fluconazole) et <i>Aspergillus</i>		
Dose de charge	Oui	Oui	Oui	Non
Élimination	Rénale	Oxydation hépatique	Biliaire	Hépatique
Ajustement en insuffisance rénale	Oui	Non	Non	Non
Ajustement en insuffisance hépatique	Non	Oui	Non	Non
Dialysable	Oui	Non	Non	Non
Interactions	Plusieurs car inhibiteur de 2C9, 2C19 et 3A4	Cyclosporine, tacrolimus, carbamazépine, décadron, phénytoïne, rifampin	Aucune significative	Nifédipine, cyclosporine, sirolimus
Effets indésirables	Hépatotoxicité, rash	Hypotension, rash, diarrhée, augmentation d'enzymes hépatiques	Hypokaliémie, diarrhée	Diarrhée, nausée, vomissement, thrombocytopénie, céphalée, fièvre

POURQUOI ALORS RESTREINDRE L'UTILISATION DE L'ANIDULAFUNGINE?

L'utilisation de l'anidulafungine est restreinte essentiellement en raison de son coût important comparativement aux autres antifongiques déjà inscrits sur la liste de médicament du CHU de Québec-Université Laval. Par ailleurs, cet antifongique n'est pas inscrit à la liste des médicaments d'établissement de la RAMQ.

TABEAU 2

Coûts quotidiens de certains antifongiques

MÉDICAMENT	POSOLOGIE	COÛT QUOTIDIEN
Fluconazole	400 mg die IV	13,50 \$
Caspofongine	Jour 1 : 70 mg IV	Jour 1 : 138,32 \$
	Autres jours : 50 mg IV die	Autres jours : 98,80 \$
Anidulafungine	Jour 1 : 200 mg IV	Jour 1 : 427,76 \$
	Autres jours : 100 mg IV die	Autres jours : 213,88 \$

INDICATIONS RETENUES POUR LA PRESCRIPTION D'ANIDULAFUNGINE DANS LE CHU DE QUÉBEC-UNIVERSITÉ LAVAL

L'anidulafungine est indiquée dans le traitement des candidoses invasives et de la candidémie chez les adultes non neutropéniques. Selon les lignes directrices du traitement de la candidose de l'Infectious Disease Society of America (IDSA), il est recommandé d'utiliser une échinocandine en première intention chez les patients ayant eu une exposition récente à un azole, avec une maladie considérée comme modérément sévère à sévère ou qui ont un risque accru d'avoir une infection à *Candida glabrata* ou *Candida krusei*.

Au CHU de Québec-Université Laval, l'utilisation de l'anidulafungine est restreinte aux patients non neutropéniques avec une atteinte hépatique modérée à sévère présentant une candidose invasive ou une candidémie. La caspofongine demeure l'échinocandine avec laquelle l'expérience clinique

et la gamme d'indications sont les plus extensives. Son coût est également plus avantageux comparé à celui de l'anidulafungine. Toutefois, il est parfois plus délicat d'utiliser la caspofongine en présence d'insuffisance hépatique, ce qui ne constitue pas un problème avec l'anidulafungine.

CRITÈRES D'UTILISATION DE L'ANIDULAFUNGINE RETENUS PAR LE COMITÉ DE PHARMACOLOGIE DU CHU DE QUÉBEC-UNIVERSITÉ LAVAL :

- Pour le traitement de la candidémie ou de la candidose invasive en présence d'une insuffisance hépatique modérée à grave chez le patient non neutropénique
- Prescription réservée aux infectiologues et intensivistes

BIBLIOGRAPHIE

1. Comité de pharmacologie du CHU de Québec. *Recommandation 2014-05-21-01*. Mai 2014.
2. Pfizer Canada Inc. Monographie d'anidulafungine (Eraxis). Kirkland, Québec. Octobre 2014.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009 Mar 1;48(5):503-35.
4. Gestion de ressources matérielles au Centre hospitalier de l'Université Laval. Prix des médicaments en vigueur au CHU de Québec selon les contrats d'approvisionnement en cours. Consulté le 12 janvier 2015.
5. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'anidulafungine. Thomson Micromedex, 1974-2014. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 30 novembre 2014).
6. Micromedex Healthcare series. Monographie du fluconazole. Thomson Micromedex, 1974-2014. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 30 novembre 2014).
7. Micromedex Healthcare series. Monographie de la caspofongine. Thomson Micromedex, 1974-2014. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 30 novembre 2014).
8. Micromedex Healthcare series. Monographie de la micafungine. Thomson Micromedex, 1974-2014. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 30 novembre 2014).

Rédaction : Polina Kharaman, résidente en pharmacie

Révision : Josée Boily et Luc Bergeron, pharmaciens