



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Découverte de nouveaux médicaments antifongiques : les
échinocandines lipocyclohexapeptidiques

Présenté par Victoria SUSAN

Soutenu le **22 octobre 2024** devant le jury constitué de

Line BOUREL, Président

Line BOUREL, Directeur de thèse

Marcela SABOU et Nathalie BOULANGER, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	REITA	Biochimie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Line Bourel pour l'honneur de présider mon jury de thèse et de diriger ma thèse. Je lui suis également reconnaissante pour son soutien solide, sa bienveillance et son accompagnement tout au long de mes années d'étude à la Faculté de Pharmacie et à la Faculté de Chimie de Strasbourg. Sa passion pour la chimie médicinale et la recherche a été une source d'inspiration constante pour moi.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au Docteur Marcela Sabou et au Professeur Nathalie Boulanger d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse d'exercice de pharmacie et de leurs disponibilités. Leurs enseignements théoriques et pratiques ont enrichi mon parcours et m'ont permis de progresser dans ma réflexion scientifique.

Je remercie également toute l'équipe du Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives de la Faculté de Pharmacie à Strasbourg. Je suis particulièrement reconnaissante envers le Professeur Line Bourel pour son accueil chaleureux et ses conseils avisés tout au long de mon stage de recherche. Je suis infiniment reconnaissante envers Docteur Marcella De Giorgi pour les expériences pratiques inoubliables qu'elle m'a offertes en chimie organique et Docteur Mylène Lang pour son aide précieuse pour la relecture de cette thèse.

Mes sincères remerciements à l'équipe du Laboratoire de Bioimagerie et Pathologie de la Faculté de Pharmacie à Strasbourg pour leur accueil chaleureux durant mon premier stage. Ils ont semé en moi la passion et le désir de poursuivre ma carrière dans la recherche. Je remercie tout particulièrement Andrey Klymchenko, Elisabeth Da Silva, Deep Sekhar Biswas et Rémi Pelletier pour leur aide précieuse et leurs encouragements, qui continuent à me soutenir même après la fin de mon stage.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma famille et notamment mes parents, dont le soutien inconditionnel et l'amour m'ont permis de surmonter de nombreux défis. Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre patience. Sans votre soutien, je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Je vous en suis éternellement reconnaissante.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à mes camarades de stage et de master. Grâce à vous, ces années resteront gravées dans ma mémoire avec nostalgie, marquées par des souvenirs inestimables et des moments de partage.

En espérant que nos chemins se croiseront à nouveaux, je remercie chaleureusement tous ceux qui m'ont soutenue dans cette inoubliable expérience.

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des figures et tableaux.....	8
Figures.....	8
Schémas	8
Tableaux.....	9
1- Introduction.....	10
2- Les antifongiques actuellement disponibles et leur mécanisme d'action.....	13
2.1 - Polyènes.....	14
2.2 - Antimétabolites.....	16
2.3 - Les azolés.....	17
2.4 - Les échinocandines.....	20
3- Relations structure/activité des échinocandines.....	24
4- Spectre d'activité des échinocandines	30
5- Résistance aux échinocandines	33
6- Nouveaux antifongiques en développement	35
7- Conclusion	40
Références bibliographiques.....	41
Résumé.....	49
Abstract	50

Liste des abréviations

Δ : liaison insaturée

5-FC : 5-fluorocytosine

5-FU : 5-fluorouracile

5-FUMP : 5-fluorouridine monophosphate

5-FUTP : 5-fluorouridine triphosphate

AmpB : amphotéricine B

DCI : dénomination commune internationale

EWG : electron-withdrawing group (groupe électroattracteur)

FDA : Food and Drug Administration (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FLZ : fluconazole

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANF : anidulafungine

ARN : acide ribonucléique

CAS : caspofungine

CMI : concentration minimale inhibitrice

CME : concentration minimale efficace

CNRMA : Centre National de Référence des Mycoses invasives et des Antifongiques

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des Normes Cliniques et de Laboratoire)

COVID : maladie à coronavirus 2019

CYP : cytochrome P450

DHODH : dihydroorotate déshydrogénase

DI : données insuffisantes

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Comité Européen pour les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens)

IFI : infections fongiques invasives

ISA : sulfate d'isavuconazonium

ITZ : itraconazole

KTZ : kétoconazole

LIFE : Leading International Fungal Education (Initiative Internationale d'Éducation Fongique)

LogP : logarithme à base 10 du coefficient de partage octanol/eau

MAPK : mitogen-activated protein kinases

MCZ : miconazole

MICA : micafungine

NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen

ND : aucune donnée disponible

PKC : protein kinase C

QTc : intervalle QT corrigé

POS : posaconazole

REZ : rézafungine

ROS : reactive oxygen species

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

UDP : uridine diphosphate

UTP : uridine triphosphate

VOR : voriconazole

Liste des figures et tableaux

Figures

Figure 1. Nombre de cas et mortalité globale à trois mois pour les infections fongiques invasives les plus fréquentes en France, selon le Centre National de Référence des Mycoses Invasives et des Antifongiques depuis 2012 jusqu'au 2018.

Figure 2. Frise chronologique des antifongiques utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives. Les points chronologiques représentent les années de mise sur le marché par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration ou FDA).

Figure 3. Représentation schématique de la structure d'une cellule de levure, illustrant les caractéristiques principales de la paroi et de la membrane plasmique fongiques, ainsi que les cibles thérapeutiques des antifongiques couramment utilisées pour le traitement des infections fongiques invasives.

Figure 4. Représentation schématique du mécanisme d'action des potentiels antifongiques en développement pour le traitement des infections fongiques invasives.

Schémas

Schéma 1. Structure chimique des polyènes utilisés couramment en tant que des médicaments antifongiques.

Schéma 2. Structure chimique du seul antimétabolite antifongique utilisé aujourd'hui.

Schéma 3. Structure chimique des antifongiques azolés utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives.

Schéma 4. Mécanisme d'action des azolés au niveau moléculaire.

Schéma 5. Structure chimique des échinocandines.

Schéma 6. Hydrolyse du pont hémiaminal.

Schéma 7. Principaux amino-acides des échinocandines et leur position dans le cycle central.

Schéma 8. Structure chimique de nouveaux potentiels antifongiques en développement.

Tableaux

Tableau 1. Les échinocandines commercialisées en Europe et en France et leur utilisation clinique.

Tableau 2. Les principaux amino-acides des échinocandines et leur relation structure/activité.

Tableau 3. Les caractéristiques des chaînes latérales des échinocandines.

Tableau 4. Spectre d'activité des échinocandines.

Tableau 5. Valeurs seuils cliniques des échinocandines contre les espèces de *Candida* établies par le Comité Européen pour les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ou EUCAST).

1- Introduction

Les agents microbiens ont toujours interagi avec les êtres supérieurs, jouant un rôle central dans les processus évolutifs de ces derniers. Cette coexistence est due à leur remarquable capacité d'adaptation. Parmi les micro-organismes pathogènes, les champignons présentent des temps de génération courts, des génomes flexibles et une capacité constante à s'adapter à des environnements naturels contenant de nombreux composés nocifs, notamment des pesticides antifongiques, ce qui exerce une forte pression de sélection [1]. Cependant, les infections fongiques, en particulier les infections fongiques invasives (IFI), ne sont pas suffisamment perçues comme un problème de santé majeur. Malgré l'intérêt croissant de la communauté scientifique envers la résistance des bactéries aux antibiotiques, la résistance des champignons pathogènes aux antifongiques reste sous-estimée [2]. Pourtant, avec un potentiel de 300 millions de cas graves dans le monde, entraînant environ 3,75 millions de décès par an [3], les infections fongiques invasives apparaissent comme un enjeu de santé publique important.

Le règne fongique comprend plus de six millions d'espèces distinctes, largement répandues dans tous les environnements. Une grande majorité de champignons microscopiques établissent des colonies durables, existant au sein de communautés complexes tant dans l'environnement extérieur que chez l'Homme [4]. Certains champignons se révèlent être des agents pathogènes obligatoires ou opportunistes (parasite de faiblesse ou de blessure), entraînant des mycoses. Les mycoses superficielles, comprenant par exemple les infections des cheveux (teigne), de la peau (pied d'athlète) et des ongles (onychomycose), sont les plus fréquentes en terme de prévalence globale mais sont généralement bénignes et gérables. Les IFI, en revanche, sont associées à une morbidité, une mortalité et un fardeau économique disproportionnés, en particulier pour les patients dont le système immunitaire est affaibli [3]. Selon les critères de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du Consortium pour l'éducation et la recherche sur les mycoses [5], [6], une maladie fongique invasive ou systémique est confirmée lorsque l'examen histopathologique indique des lésions tissulaires attribuables à des constituants fongiques et/ou lorsque l'agent étiologique est isolé par culture à partir d'échantillons théoriquement stériles tels que le sang, les tissus ou le liquide céphalo-rachidien [7]. Une IFI peut être déclenchée par une invasion fongique du microbiote des muqueuses, par l'inhalation de spores fongiques provenant du milieu extérieur ou par une inoculation directe, entraînant une colonisation, une infection et une dissémination [8]. Pour pouvoir déclencher une maladie infectieuse, les champignons pathogènes doivent présenter à plusieurs critères : (i) avoir la capacité de se développer à une température proche de celle du corps humain, (ii) avoir la faculté d'accéder aux tissus internes en pénétrant ou en contournant les barrières de l'hôte, (iii) avoir la capacité de lysier les tissus et d'absorber leurs composants et (iv) avoir

l'aptitude d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte [9]. Les humains sont intrinsèquement résistants aux maladies infectieuses grâce à leur système immunitaire sophistiqué le rendant particulièrement efficace. Par conséquent, l'un des principaux facteurs contribuant à l'émergence accrue des IFI est le nombre croissant de patients à risque. Il s'agit notamment i) des patients dont le système immunitaire est affaibli (atteints par le Syndrome d'ImmunoDéficience Acquisée (SIDA), le diabète non contrôlé ou présentant une immunosuppression induite par le traitement), ii) des patients souffrant de co-infections (*Mycobacter tuberculosis*, cytomégalovirus par exemple), iii) des patients ayant subi des interventions médicales invasives (par exemple l'implantation de cathéters, de dispositifs intravasculaires et intracrâniens, de greffes d'organes solides) et iv) des patients ayant subi des traumatismes [3], [10]. À ce jour, de nouveaux groupes à risque d'infections fongiques invasives restent à définir. Un exemple récent de cette évolution est la pandémie de COVID-19, qui a conduit à une augmentation des infections fongiques invasives comorbides, telles que la mucormycose [11], [12] et l'aspergillose invasive [13].

En 2022, pour la première fois, une liste de pathogènes fongiques prioritaires associés à un risque important de mortalité et de morbidité a été publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé. De cette manière, dix-neuf espèces de champignons ont été réparties en trois groupes dépendant de leur priorité (critique, élevée et moyenne). Ainsi, les champignons les plus fréquemment liés aux IFI sont *Candida albicans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* et les Mucorales. Ils appartiennent au groupe "critique" [14]. De plus, le développement rapide de nouvelles résistances chez les champignons sensibles connus et les nouvelles espèces fongiques multi-résistantes (tels que *Candida auris*) est souvent lié à des taux de mortalité élevés et à des frais d'hospitalisation impactants [15], [16]. En effet, les champignons résistants à un ou plusieurs traitement(s) antifongique(s) sont capables de se disséminer rapidement dans divers environnements tels que les établissements de soins ou le milieu extérieur, y compris le sol et l'eau, provoquant des infections fongiques chez les patients à risque. Compte tenu du nombre limité de possibilités de traitements et de diagnostics disponibles pour une exploitation clinique contre les IFI, celles-ci constituent aujourd'hui une menace importante pour la santé publique.

Afin de mieux comprendre l'impact des IFI sur la santé publique, une perspective statistique s'impose. Actuellement, l'épidémiologie mondiale des IFI est difficilement évaluable en raison de l'absence de systèmes de surveillance nationaux et du manque de statistiques disponibles dans la plupart des pays. Selon l'initiative du projet LIFE (Leading International Fungal Education), les estimations des taux d'incidence et de mortalité des IFI couramment disponibles dans le monde sont impactées par les inégalités au niveau des systèmes de soins, des moyens de diagnostic et de la disponibilité des médicaments antifongiques en fonction des pays [10]. Compte-tenu de l'hétérogénéité des données

épidémiologiques mondiales disponibles à l'heure actuelle, un exemple au niveau régional pourrait être plus justifié qu'une approche globale. Par conséquent, ici nous détaillons quelques exemples de données épidémiologiques sur les IFI décrites par le Centre National de Référence des Mycoses invasives et des Antifongiques (CNRMA) français dans le cadre du programme national de surveillance mené entre 2012 et 2018 (**Figure 1**) [17].

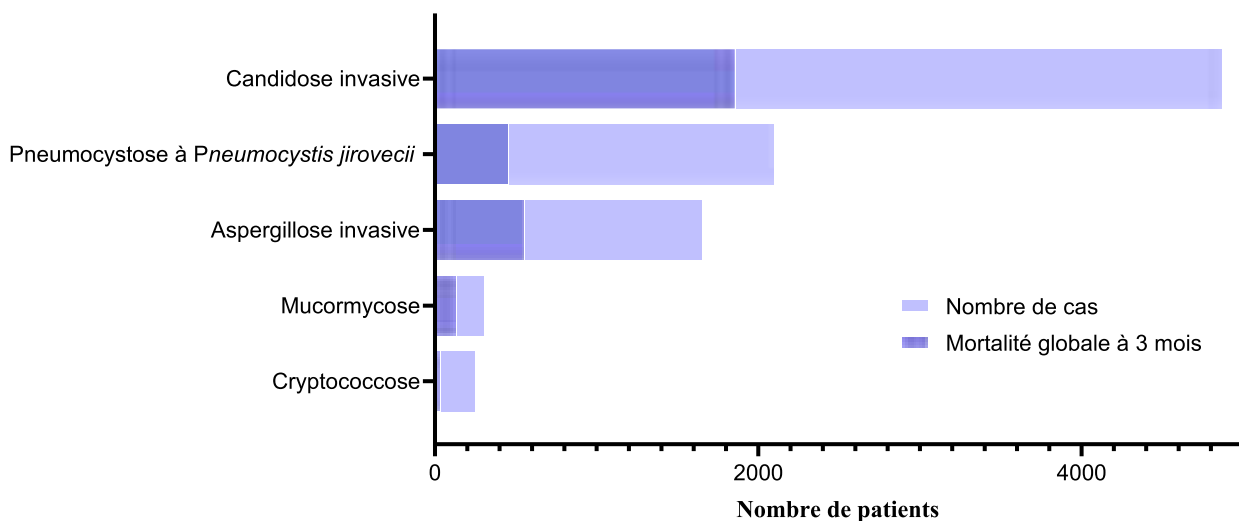


Figure 1. Nombre de cas et mortalité globale à trois mois pour les infections fongiques invasives les plus fréquentes en France, selon le Centre National de Référence des Mycoses Invasives et des Antifongiques depuis 2012 jusqu'au 2018 [17].

Selon le CNRMA, 10 886 cas d'IFI ont été notifiés au cours de l'étude, entraînant 38,8 % de mortalité globale à 3 mois [17]. La candidose invasive ou l'infection sanguine à *Candida* représente l'IFI la plus fréquente en France, avec 4 875 cas (correspondant à 45 % de l'ensemble de cas d'IFI déclarés) [17]. Les taux de mortalité varient en fonction de la population, allant d'un nombre relativement faible chez les patients les moins immunodéprimés à des taux plus élevés chez ceux dont l'immunodépression est la plus sévère [18]. Au total, 48,7 % de mortalité globale à 3 mois ont été rapportés, ce qui correspond à 1 867 décès [17]. *Pneumocystis jirovecii* est aujourd'hui l'un des principaux micro-organismes responsables d'infections opportunistes chez les personnes atteintes d'un SIDA avancé [14]. En France, 2 106 cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ont été rapportés, ce qui correspond à 19 % des IFI déclarées au cours de l'étude et à 25,9 % du taux de mortalité global à 3 mois [17]. L'aspergillose invasive est la troisième IFI la plus fréquente en France, avec 1 661 cas (soit 15 % de l'ensemble des IFI déclarées) [17]. Cette infection intervient dans les contextes de bronchopneumopathies chroniques obstructives [19], de soins intensifs [20], de greffes de cellules souches hématopoïétiques [21], de leucémies et de lymphomes [22]. Les taux de mortalité varient parmi ces groupes et représentent un total de 42,5 % de la mortalité globale à 3 mois [17]. La mucormycose, présente dans de nombreux contextes est de plus

en plus fréquemment observée, avec 314 cas signalés en France entre 2012 et 2018, entraînant 57 % de la mortalité à 3 mois de l'étude [17]. Les cryptococcoses méningées restent fréquentes dans les cas de SIDA non contrôlés [23], avec environ 255 cas rapportés (soit 2,3% de l'ensemble des IFI déclarées) et 19,2% de la mortalité globale à 3 mois [17].

Uniquement quatre familles de médicaments antifongiques sont disponibles à l'heure actuelle pour traiter les IFI. Ce chiffre contraste fortement avec les près de dix familles de médicaments antibactériens qu'un médecin peut envisager de prescrire pour traiter une infection bactérienne invasive. En outre, parmi tous les agents pathogènes fongiques identifiés, les champignons résistants aux antifongiques sont à l'origine de plus de 50 % des taux de mortalité associés aux IFI [3], [10]. Face à ces défis, de grands efforts ont été entrepris dans le but de concevoir de nouveaux traitements antifongiques ayant des mécanismes d'action originaux. Contrairement au développement de nouveaux médicaments antibactériens, la découverte et le développement de médicaments antifongiques sont plus délicats en raison d'une quantité limitée de données scientifiques et, surtout, de la biochimie eucaryote partagée par l'Homme et les champignons. Dans la mesure où de nombreuses cibles potentielles se trouvent également dans les cellules humaines, le développement d'antifongiques comporte un risque substantiel de toxicité pour l'hôte. Ainsi, les médicaments antifongiques disponibles à ce jour présentent divers inconvénients, notamment en termes de sécurité et de paramètres pharmacocinétiques. Il est donc indispensable de comprendre les mécanismes sous-jacents aux résistances médicamenteuses et les limites des thérapies antifongiques utilisées en clinique. La recherche de stratégies différentes et complémentaires permettrait d'augmenter la découverte de nouveaux médicaments antifongiques susceptibles de résoudre ces problèmes et représente donc une priorité. De ce fait, l'exploitation de nouvelles cibles présentes exclusivement dans les cellules fongiques représente un objectif majeur dans la quête de nouvelles thérapies antifongiques. Dans ce contexte, les échinocandines (ciblant une enzyme propre aux champignons) constituent une famille d'agents antifongiques extrêmement intéressante. Leur mécanisme d'action étant fortement lié à leurs caractéristiques physicochimiques, l'utilisation de la chimie médicinale représente dans ce cas une clé pour la compréhension des mécanismes associées à ces peptides et ainsi le développement de nouveaux agents antifongiques. Cette perspective sera décrite plus en détail dans la partie 3 de cette thèse.

2- Les antifongiques actuellement disponibles et leur mécanisme d'action

À présent, la pratique clinique utilise quatre familles d'antifongiques pour le traitement des IFI : les polyènes, les antimétabolites, les azolés et les échinocandines (**Figure 2**). De plus, d'autres classes d'antifongiques, comme la terbinafine et d'autres allylamines, le cyclopirox/cyclopirox olamine,

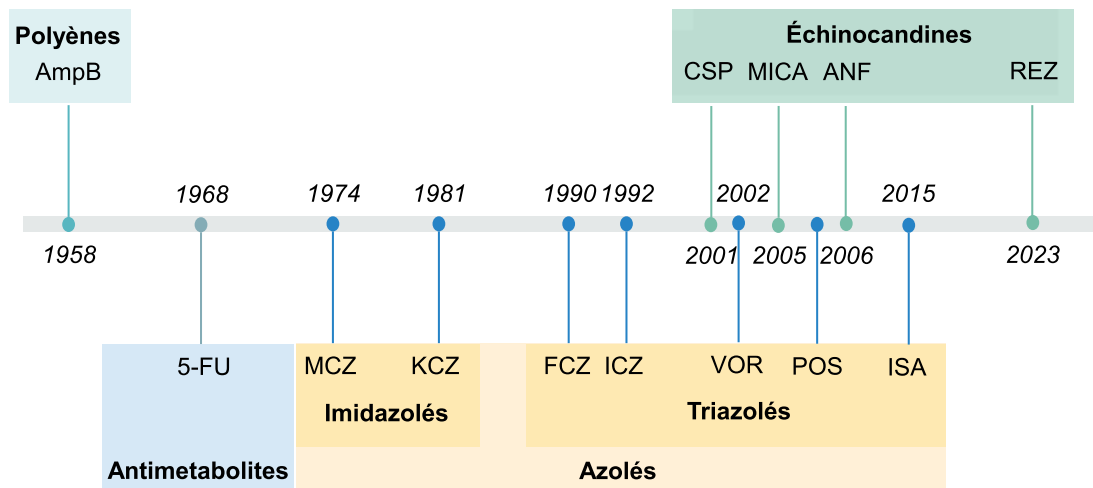


Figure 2. Frise chronologique des antifongiques utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives. Les points chronologiques représentent les années de mise sur le marché par la FDA. Abréviations : AmpB : amphotéricine B ; 5-FU : 5-fluorocytosine (5-FC) précurseur du 5-FU ; MCZ : miconazole ; KCZ : kétoconazole ; FLZ : fluconazole ; ITZ : itraconazole ; VOR : voriconazole ; POS : posaconazole ; ISA : sulfate d'isavuconazonium ; CSP : caspofungine ; MICA : micafungine ; ANF : anidulafungine ; REZ : rézafungine.

l'amorolfine ou la griséofulvine, sont également disponibles mais ne sont utilisées que pour traiter des mycoses cutanéomuqueuses et celles des phanères. Jusqu'à la fin du 20^e siècle, seuls les polyènes, les antimétabolites et les azolés étaient essentiellement utilisés pour traiter les IFI. Ces trois familles peuvent causer des effets secondaires graves et des interactions médicamenteuses, ce qui limite leur utilisation en contexte clinique. À l'inverse, les échinocandines, qui constituent le groupe d'antifongiques le plus récent, présentent des effets secondaires moins importants que les autres familles d'antifongiques [24].

2.1 - Polyènes

Les polyènes sont la première famille d'agents antifongiques découverte dans les années 1940 et introduite dans la pratique clinique dans les années 1950 [25]. Cependant, seuls trois polyènes sont à présent utilisés : la nystatine, la natamycine et l'amphotéricine B [26]. Ils ont été identifiés pour la première fois en tant que composés naturels isolés à partir des milieux de culture de *Streptomyces noursei*, *Streptomyces natalensis* et *Streptomyces nodosum*, respectivement [27], [28]. Par rapport à d'autres agents antifongiques, les polyènes présentent le spectre d'activité le plus large. La nystatine et la natamycine possèdent toutes deux des niveaux élevés de toxicité systémique, ce qui limite leur utilisation à des applications topiques [26]. L'utilisation des polyènes a débuté en 1958 avec l'approbation de l'amphotéricine B (sous forme de désoxycholate) (**Figure 2**), qui reste encore aujourd'hui l'antifongique de la famille le plus utilisé [25], [29]. Cette classe antifongique est composée de macrolides présentant une caractéristique chimique commune : un cycle macrolactone polyinsaturé lié à un monosaccharide extracyclique aminé, la D-mycosamine (**Schéma 1**) [24]. Cette structure

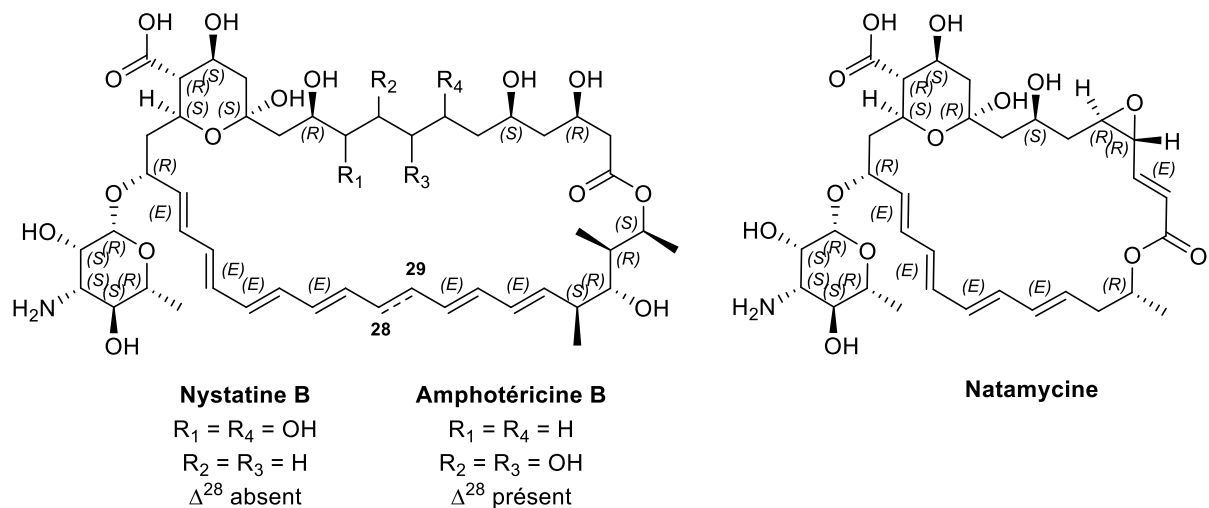


Schéma 1. Structure chimique des polyènes utilisés couramment en tant que des médicaments antifongiques. Uniquement l'amphotéricine B est actuellement utilisée pour le traitement des infections fongiques invasives. La nystatine B et la natamycine sont utilisées uniquement en application locale.

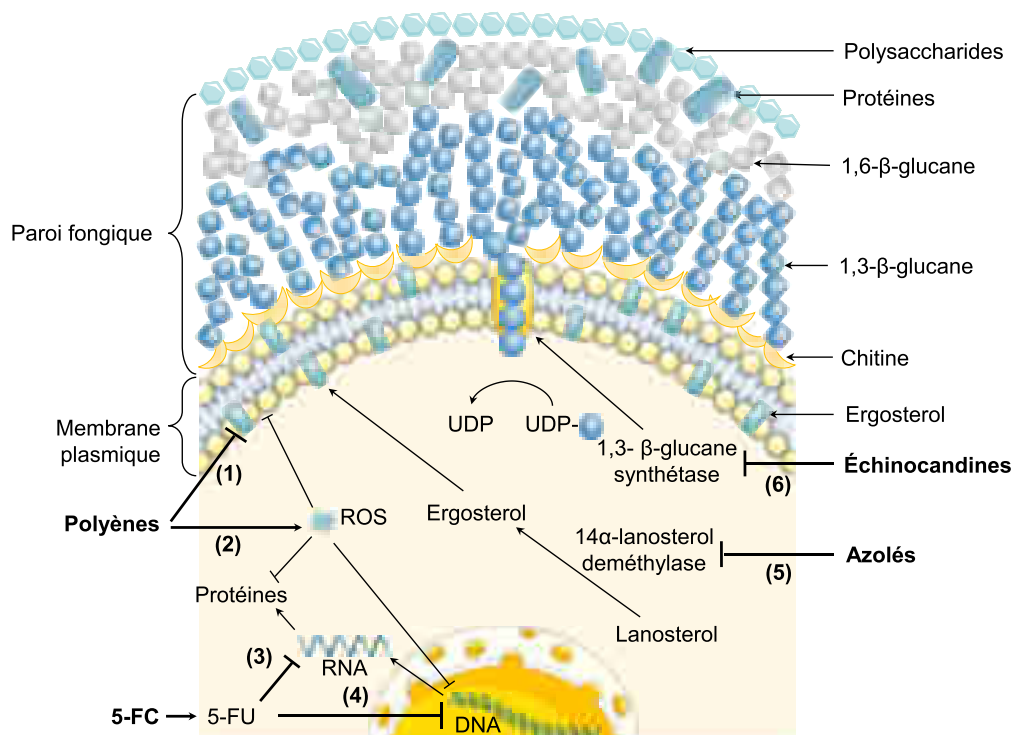


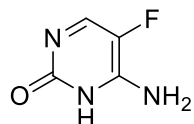
Figure 3. Représentation schématique de la structure d'une cellule de levure, illustrant les caractéristiques principales de la paroi et de la membrane plasmique fongiques, ainsi que les cibles thérapeutiques des antifongiques couramment utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives. Les polyènes interagissent irréversiblement avec l'ergostérol (1) et induisent la formation des espèces réactives d'oxygène (ROS) (2). La 5-fluorocytosine (5-FC) est convertie en 5-fluorouracile (5-FU) cytotoxique qui sera incorporé dans l'ARN (3) et l'ADN (4), inhibant ainsi la synthèse des protéines. Les azolés inhibent la 14 α -lanostérol déméthylase (5), une des enzymes-clés de la biosynthèse de l'ergostérol. Les échinocandines inhibent la 1,3- β -D-glucane synthétase (6), l'enzyme responsable de la synthèse du 1,3- β -D-glucane et de la structure de la paroi fongique.

amphiphile facilite la liaison à la membrane fongique par interaction irréversible avec l'ergostérol (**Figure 3**) [30]. Un effet « éponge » induit la formation de pores dans la membrane cellulaire, conduisant à sa rupture et à la libération du contenu cytoplasmique, menant à la mort de la cellule fongique [27], [31]. En outre, les polyènes favorisent la formation d'espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species ou ROS) et leur accumulation dans les cellules fongiques, ce qui entraîne un stress oxydatif et des dommages importants dans les biomacromolécules fongiques (protéines, lipides et acides nucléiques) (**Figure 3**) [15]. Bien qu'il existe une similitude structurelle entre l'ergostérol (que l'on trouve principalement dans les champignons) et le cholestérol (un constituant des membranes cellulaires humaines), l'amphotéricine B présente une affinité seulement dix fois inférieure pour le cholestérol ce qui explique ses nombreux effets indésirables et sa forte toxicité [24]. Par exemple, l'effet indésirable majeur de l'amphotéricine B est la néphrotoxicité, qui découle des interactions avec les cellules à membrane riche en cholestérol, telles que les cellules rénales [29], [31]. Par ailleurs, en raison de la fuite d'ions monovalents Na^+ , K^+ , H^+ et Cl^- consécutive à la formation de pores membranaires, les polyènes sont susceptibles de perturber l'homéostasie ionique [30]. À la fin des années 1970, les recherches sur les systèmes d'administration de médicaments ont permis de développer une formulation liposomale d'amphotéricine B riche en cholestérol, qui a réduit les effets secondaires liés à la perfusion mais n'a malheureusement pas éliminé le problème de la néphrotoxicité [29], [31].

2.2 - Antimétabolites

Aujourd'hui, le seul antimétabolite antifongique employé est la 5-fluorocytosine (5-FC). Les antimétabolites sont des analogues structuraux des bases nucléiques pyrimidiques (**Schéma 2**) requis pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ainsi que pour les processus métaboliques. La 5-FC illustre parfaitement le repositionnement pharmaceutique au cours du processus de découverte de médicaments. Initialement développée comme médicament anticancéreux potentiel en 1957, la 5-FC ne présentait pas d'activité antinéoplasique efficace [32]. Dix ans plus tard, en 1968, cet analogue synthétique de la cytosine a obtenu l'autorisation d'être utilisé comme médicament antifongique (**Figure 2**) [33], [34], [35]. Son mécanisme d'action fait intervenir des perméases membranaires de la cytosine pour le transport actif de la 5-FC dans les champignons. Une fois à l'intérieur de la cellule fongique, la 5-FC est convertie en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase (**Figure 3**) [36]. D'autres réactions enzymatiques permettent la formation des formes phosphorylées, à savoir le 5-fluorouridine monophosphate (5-FUMP) et le 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP), catalysée par l'uracile phosphoribosyltransférase [36], [37]. Le 5-FUTP est alors intégré à l'ARN, ce qui conduit à des altérations structurales et fonctionnelles. Parallèlement, le 5-FUMP est réduit en 5-fluoro-2'-désoxyuridylate, ce qui inhibe la thymidylate synthétase et, par conséquent, la synthèse de l'ADN en diminuant la quantité de nucléotides

disponibles [24]. Il est intéressant de noter que les cellules humaines sont dépourvues de cytosine désaminase, ce qui entrave la conversion du 5-FC en 5-FU. [36]. Par conséquent, les effets toxiques du 5-FU n'affectent pas directement toutes les cellules humaines [36]. Les principaux effets secondaires du 5-FC se limitent essentiellement à une toxicité sur les cellules de la moelle osseuse [38]. Pourtant, son utilisation en monothérapie est désormais peu fréquente en raison de l'émergence rapide de résistances.



5-fluorocytosine

Schéma 2. Structure chimique du seul antimétabolite antifongique utilisé aujourd'hui.

2.3 - Les azolés

À ce jour, les médicaments antifongiques les plus utilisés pour le traitement des mycoses appartiennent à la famille des azolés. Le pharmacophore des azolés est caractérisé par un cycle hétéroaromatique à cinq chaînons, riche en azote et attaché à un carbone quaternaire (**Schéma 3**) [24]. En fonction du nombre d'atomes d'azote présents dans leur cycle hétéroaromatique, ils peuvent être classés en trois groupes : les imidazolés, les triazolés et les tétrazolés [39]. La découverte des azolés antifongiques remonte à l'identification accidentelle des propriétés antifongiques du tritylimidazole [40]. Le premier imidazole antifongique commercialisé, le chlorimidazole, a été autorisé pour un usage topique en 1958 [28]. Cependant, les deux premiers antifongiques imidazolés utilisés pour le traitement des IFI, le miconazole et le kétoconazole, n'ont été approuvés qu'en 1974 et 1981, respectivement (**Figure 2**) [26], [24], [41]. Suite à des efforts considérables de recherche en chimie médicinale et de criblage systématique, les antifongiques triazolés ont été approuvés pour un usage clinique dans les IFI entre les années 1990 et 2010 [24], [25], [27], [41]. Il s'agit notamment du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole et du sulfate d'isavuconazonium (**Figure 2**) [26], [42]. Face à l'émergence de résistances aux agents azolés [43], [44], la recherche de nouveaux agents antifongiques basée sur les bioisostères a permis la découverte d'une nouvelle classe connue sous le nom de tétrazolés. Ces composés ont rapidement gagné en popularité en raison de leur large spectre d'activité et de leur disponibilité par voie orale [24]. Cependant, malgré leurs propriétés prometteuses, aucun antifongique à base de tétrazole n'a encore été introduit sur le marché pour le traitement des IFI.

Les trois classes ont un mécanisme d'action commun reposant sur l'inhibition de la 14 α -lanostérol déméthylase, qui joue un rôle crucial dans la synthèse de l'ergostérol (**Figure 3**). Cette enzyme est une monooxygénase dépendant du cytochrome P450 (CYP) et codée par le gène *ERG*. Elle contient une unité de protoporphyrine complexant l'ion Fe²⁺ [45]. Le doublet électronique libre de l'atome d'azote du

cycle hétéroaromatique de l'azolé entre en coordination avec les orbitales d libres de l'ion Fe^{2+} situé dans le site actif de l'enzyme [46]. Cela inhibe l'activation de l'oxygène moléculaire (O_2) qui est indispensable à la déméthylation du lanostérol en vue de la biosynthèse de l'ergostérol (**Schéma 4**) [48]. De plus, les

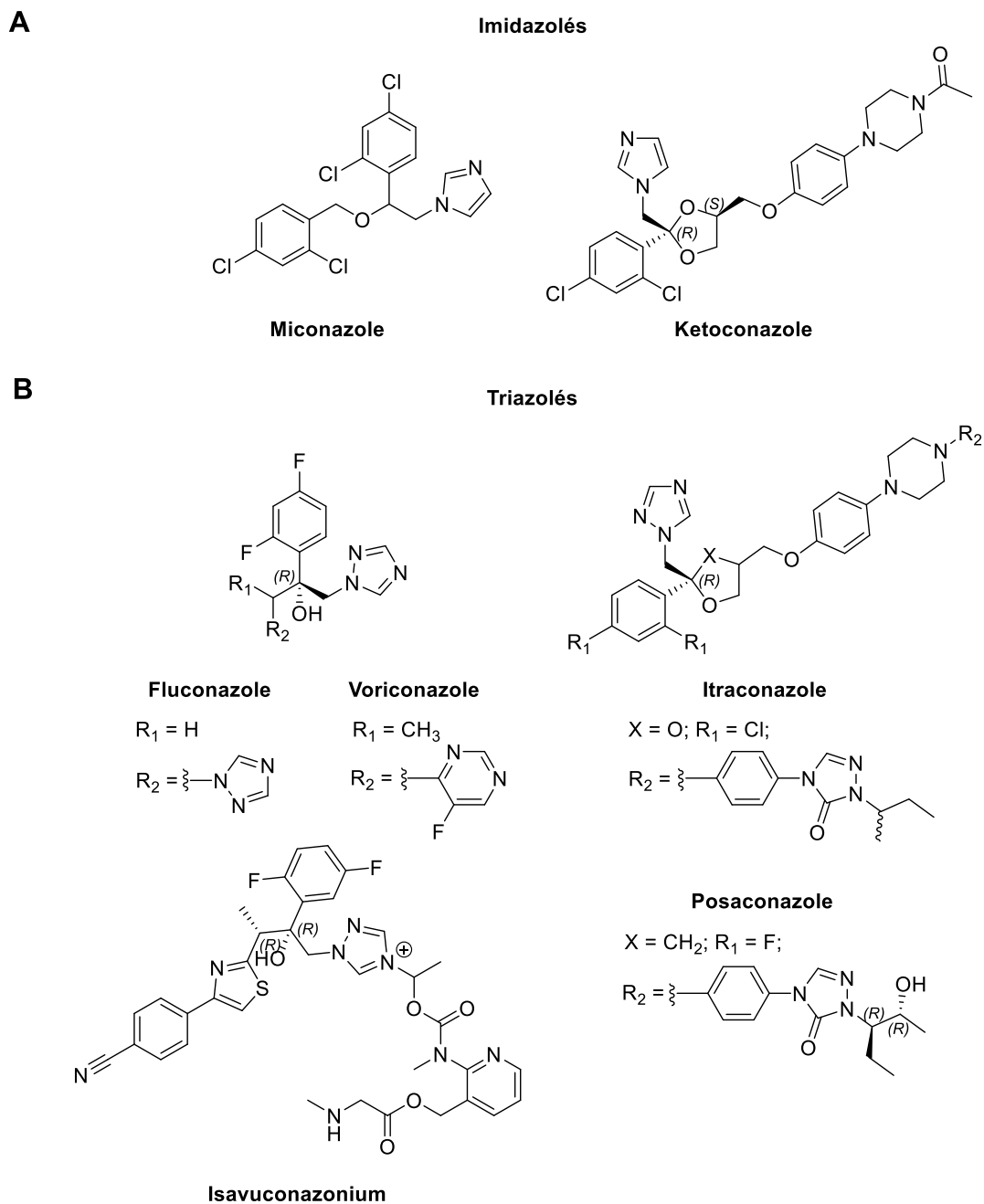


Schéma 3. Structure chimique des antifongiques azolés utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives. En fonction du nombre d'azotes du cycle hétéroaromatique, les azolés peuvent être classés en (A) imidazolés et (B) triazolés.

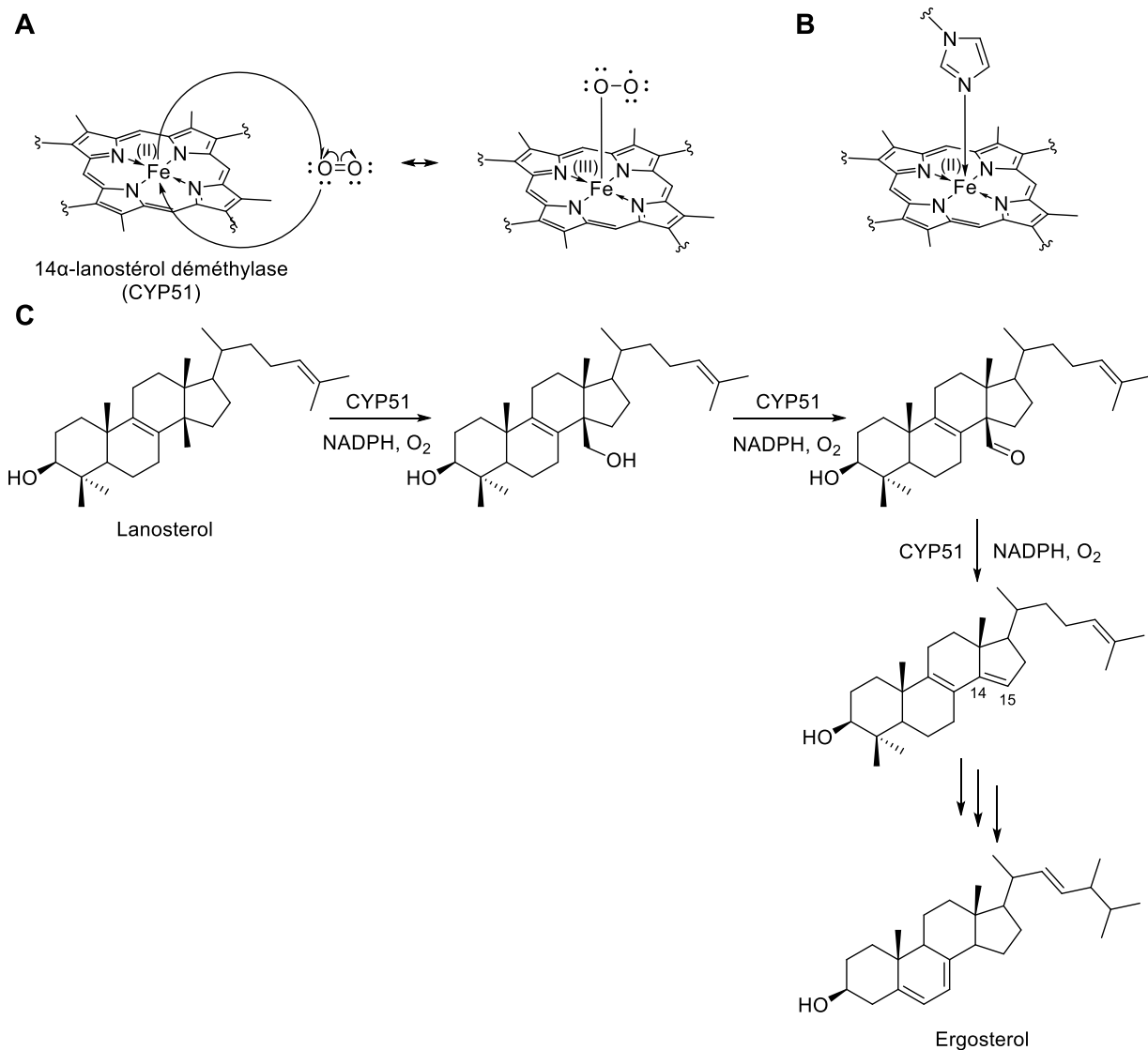


Schéma 4. Mécanisme d'action des azolés au niveau moléculaire. (A) Structure chimique de l'unité protoporphyrine de 14 α -lanostérol déméthylase (CYP51) fixant l'oxygène moléculaire O₂. (B) Les azolés sont capables de se complexer au Fe²⁺ inhibant ainsi la fixation de l'oxygène moléculaire O₂. (C) L'enzyme 14 α -lanostérol déméthylase (CYP51), l'oxygène moléculaire et le NADPH sont nécessaires pour démétayer la position 14-15 du cycle à 5 carbonnes et pour réaliser les premières étapes de la transformation du lanostérol en ergostérol.

stérols incomplètement méthylés sont incapables de s'orienter correctement dans la bicouche phospholipidique et s'accumulent donc dans la cellule fongique [46]. Ce phénomène a un impact considérable sur la fluidité et le fonctionnement de la membrane de la cellule fongique. En plus de l'inhibition de la lanostérol déméthylase, d'autres mécanismes d'action ont été décrits dans la littérature pour les azolés comme l'inhibition de la transformation morphogénétique des levures en forme mycélienne, la diminution de l'adhérence fongique et des effets toxiques directs sur les phospholipides membranaires [42]. L'absence de sélectivité des azolés pour leur cible thérapeutique, peut aussi entraîner une inhibition secondaire des enzymes dépendantes du CYP impliquées dans les mécanismes de biosynthèses humains. Il en résulte une forte hépatotoxicité et de nombreux effets indésirables,

notamment des hallucinations, une hypokaliémie et un allongement de l'intervalle QTc (QT corrigé) [41]. En outre, l'inhibition des enzymes dépendantes du CYP et la forte liaison de certains azolés (par exemple le posaconazole) aux protéines plasmatiques peuvent provoquer de graves interactions médicamenteuses avec d'autres substances essentielles telles que l'atazanavir (antirétroviral), la quinidine (antiarythmique) ou l'érythromycine (antibactérien). Comparativement aux imidazoles qui ont été découverts et développés dans les années 1970, les triazoles, entrés dans la pratique clinique entre les années 1990 et 2010 ont des profils de toxicité moindres [47]. Cela peut être attribué à une meilleure sélectivité pour la 14 α -lanostérol déméthylase fongique que pour les enzymes humaines dépendantes du CYP à des doses thérapeutiques [41]. C'est la principale raison pour laquelle les imidazoles sont limités au traitement des mycoses superficielles, à l'exception du miconazole et du kétoconazole [25]. En revanche, les triazoles, tels que le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole, sont aujourd'hui employés pour le traitement des mycoses superficielles et surtout systémiques [24].

2.4 - Les échinocandines

Une classe d'antifongiques particulièrement intéressante en raison de leur mécanisme d'action original est celle des échinocandines. Cette classe ne comprend que quatre médicaments disponibles en clinique : la caspofungine, l'anidulafungine, la micafungine [25] et la récente rézafungine [48], [49]. Leur développement est un parfait exemple de la recherche appliquée dans l'industrie pharmaceutique. En 1974, le premier membre de cette famille, l'échinocandine B, a été découvert dans des milieux de culture d'*Aspergillus nidulans* par Ciba-Geigy [49]. Initialement, elle a été décrite comme une arme chimique, aidant les champignons à éliminer d'autres champignons et à acquérir des nutriments [24]. Deux ans plus tard, Sandoz, concurrent de Ciba-Geigy (les deux sociétés ont fusionné pour créer Novartis en 1996), a décrit la production d'échinocandine B par *Aspergillus rugulosus* [50], [48], [51], ce qui a suscité un fort intérêt dans le secteur pharmaceutique. Plus tard, dans les années 1980, Eli Lilly a tenté de développer le premier candidat-médicament à base d'échinocandine, la cilofungine. Cependant, la phase I des essais cliniques a échoué en raison de la faible hydrosolubilité et de problèmes de toxicité (faiblesse, somnolence et azotémie) de la cilofungine ainsi qu'à la quantité de polyéthylène glycol (PEG) 300 utilisé en tant que co-solvant [48], [52], [54]. Parallèlement, Merck & Co. ont identifié la pneumocandine B₀ en 1987. Celle-ci est structurellement proche de l'échinocandine B et produite par *Glarea lozoyensis*, ce qui a suscité d'importants travaux de développement de médicaments à base de pneumocandine [53]. Ces efforts ont abouti au développement de la caspofungine par Merck & Co, qui a été approuvée en tant que première échinocandine pour une utilisation clinique dans le traitement des IFI en 2001 [52], [54]. Par la suite, d'autres échinocandines ont été conçues, notamment la micafungine, un dérivé du FR901379, par Fujisawa (aujourd'hui Astellas Pharma) en 2005 [55] et l'anidulafungine,

un dérivé de l'échinocandine B, par Vicuron Pharmaceuticals (aujourd'hui Pfizer) en 2006 [56]. Dernièrement, une nouvelle échinocandine, la rézafungine, a été développée par Cidara Pharmaceuticals et approuvée par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux FDA en mars 2023 [57]. En Europe, les échinocandines ont également obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) approuvée par l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency ou EMA). La date d'obtention de l'AMM ainsi que les indications thérapeutiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Les échinocandines commercialisés en Europe et en France et leur utilisation clinique.

Dénomination commune internationale (DCI)	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine	Rézafungine
Dénomination commerciale	CANCIDAS	MYCAMINE	ECALTA	REZZAYO
Autorisation de mise sur le marché (AMM)	24/10/2001	25/04/2008	20/09/2007	22/12/2023
Forme thérapeutique	50 mg ou 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.	50 mg ou 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.	100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.	200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Indication(s) ^(a)	<ul style="list-style-type: none"> • Candidose invasive ; • Traitement de 2^{ème} intention de l'aspergillose invasive ; • Traitement empirique de l'infection fongique présumée chez un patient neutropénique fébrile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de 2^{ème} intention de la candidose invasive ; • Traitement de 2^{ème} intention de la candidose invasive chez un sujet à risque neutropénique ; • Traitement préventif de 2^{ème} intention de la candidose du receveur d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; • Traitement de 2^{ème} intention de la candidose œsophagienne chez le sujet de moins de 16 ans. 	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans.	Traitement de la candidose invasive chez l'adulte.
Mode d'administration	Perfusion IV lente de minimum 60 min 1 fois par jour.	Perfusion IV lente de minimum 60 min 1 fois par jour.	Perfusion IV lente de minimum 60 min 1 fois par jour.	Perfusion IV lente de minimum 60 min 1 fois par semaine.
Référence	[58]	[59]	[60]	[61]

(a) Tous les prélèvements destinés à une culture mycologique doivent être effectués avant l'initiation du traitement antifongique. Dans le cas d'un traitement empirique, il peut être initié avant de connaître les résultats de la culture mycologique et être adapté en conséquence en fonction de ces résultats.

D'un point de vue structural, les échinocandines sont composées d'un noyau hexapeptidique portant une chaîne latérale acylée hydrophobe liée à un atome d'azote (**Schéma 5A**). Ce segment lipidique est essentiel pour l'activité antimycosique [58] et constitue le site principal des modifications des échinocandines en laboratoire, *via* une dérivatisation poussée, visant à atteindre le résultat thérapeutique recherché [24], [59]. Toutes les échinocandines approuvées en clinique sont produites industriellement par hémisynthèse : à partir de l'échinocandine B (pour l'anidulafungine [56] et la rézafungine [57]), de la pneumocandine B₀ (pour la caspofungine [50]) et du FR901379 (pour la micafungine [55]) (**Schéma 5B, C**).

Le mécanisme d'action des échinocandines repose sur la déstructuration de la paroi cellulaire fongique (**Figure 3**). Cette dernière est formée de plusieurs couches dont la chitine recouverte d'une matrice de 1,3-β-glucane puis de 1,6-β-glucane (chez la levure) ou de 1,3-α-glucane (chez les champignons filamenteux). Cette architecture est complétée par une dernière couche externe riche en glycoprotéines. En se liant de manière non compétitive à la sous-unité catalytique *Fks1*, les échinocandines inhibent la 1,3-β-D-glucane synthase, une protéine transmembranaire [60]. Celle-ci est une enzyme responsable de la biosynthèse du 1,3-β-D-glucane, un polymère trouvé exclusivement dans les champignons [24]. Cette enzyme est responsable du transfert et de la liaison d'une sous-unité de glucose (sous forme d'UDP-glucose) à la chaîne croissante de glucane à travers la formation d'un lien de type 1,3-β-glycosidique. La glucane-synthase transloque ensuite le polymère de 1,3-β-D-glucane nouvellement formé dans l'espace extracellulaire [61].

En règle générale, la stabilité structurale de la paroi cellulaire fongique dépend fortement de la structure polysaccharidique. L'activité fongicide contre les espèces de *Candida* ou l'activité fongistatique contre les espèces d'*Aspergillus* des échinocandines résulte de l'altération de la structure de cette paroi [62], [63]. Par ailleurs, comme la cible des échinocandines est absente des cellules humaines, de meilleurs profils de tolérance sont observés. Ainsi, leur hépatotoxicité et leur néphrotoxicité sont inférieures à celles d'autres familles d'antifongiques [64]. Par conséquent, les échinocandines sont considérées comme une thérapie de première ligne contre la candidémie invasive et d'autres formes d'infections à *Candida* (abcès intra-abdominal, péritonite et candidose œsophagienne) [54], [65], [56], [57]. Elles sont également utilisées pour le traitement de l'aspergillose chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres traitements antifongiques [56], [66], [67]. Elles sont aussi utilisées dans le cadre de la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients qui subissent une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients souffrant de neutropénie [68]. Les échinocandines restent des composés présentant une structure complexe issue de la pression évolutive entre les champignons, mais ne prenant pas en compte les contraintes de passage des membranes cellulaires, qui est un point critique de la pharmacocinétique. En raison de leur faible biodisponibilité par voie orale, elles ne sont

utilisées que par injection parentérale (par perfusion lente) [69]. Par conséquent, le champ d'application clinique de ces médicaments est encore limité.

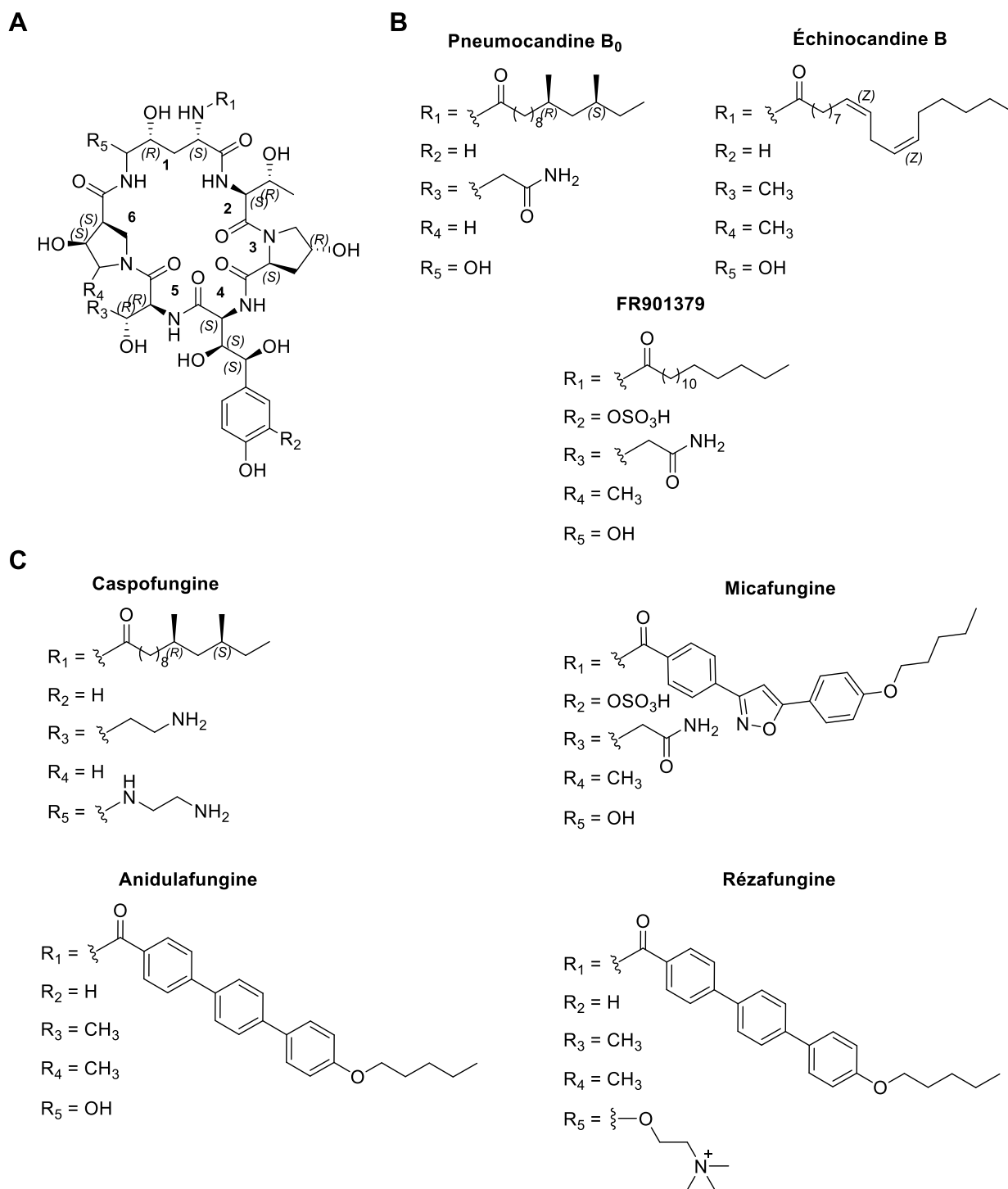


Schéma 5. Structure chimique des échinocandines. (A) Structure générale des échinocandines. (B) Les substituants des précurseurs produits naturellement (pneumocandine B₀, échinocandine B and FR901379) et (C) des échinocandines utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives (caspofungine, micafungine, anidulafungine and rézafungine).

En tenant compte des spectres antimicrobiens, des toxicités et des problèmes de formulation, l'arsenal antifongique actuel est donc restreint. Ceci ouvre des perspectives considérables pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments. Les échinocandines représentent une classe attrayante pour la recherche et le développement de nouveaux antifongiques. Leur synthèse totale permet de concevoir une grande variété de composés apparentés et d'étudier la relation entre leur structure et leur activité biologique. De plus, la production industrielle des précurseurs des échinocandines utilisés en pratique clinique repose sur le métabolisme secondaire des micro-organismes. Cette étape nécessite de longues étapes de fermentation qui limitent les rendements de production et augmentent les coûts de fabrication, entraînant un prix global élevé. La synthèse totale pourrait par conséquent également surmonter ces limitations.

3- Relations structure/activité des échinocandines

Les propriétés physicochimiques et biologiques des échinocandines sont étroitement dépendantes de leur structure chimique. Afin de développer de nouveaux lipocyclohexapeptides antifongiques efficaces, il est crucial de comprendre la relation complexe entre la structure chimique et l'activité de ces composés. Comme indiqué précédemment, tous les membres de la famille des échinocandines partagent la même structure générale avec un cycle central peptidique composé de six acides aminés liés entre eux par des liaisons amide et une chaîne extracyclique lipidique (**Schéma 5A**). Ces éléments constituent un système modulable qui peut être ajusté de manière à obtenir les propriétés physico-chimiques souhaitées (telles que la solubilité dans l'eau et la liaison aux protéines plasmatiques) et/ou l'activité biologique (telles que le spectre d'activité ou la sécurité). Les acides aminés prévalents dans les échinocandines sont présentés dans le **Schéma 7** et le **Tableau 2**, et les chaînes latérales lipidiques acylées dans le **Tableau 3**.

Actuellement, toutes les échinocandines commercialisées sont issues de l'hémisynthèse à partir des précurseurs naturels de échinocandines. En examinant les caractéristiques chimiques des trois précurseurs des échinocandines qui sont aujourd'hui sur le marché - l'échinocandine B, la pneumocandine B₀ et le FR901379 (**Schéma 5B**) - des similitudes et des différences peuvent être constatées. Ces observations jouent un rôle important dans la détermination des propriétés des médicaments hémi-synthétiques qui en résultent.

L'acide aminé en position 1 dans les trois précurseurs des échinocandines autorisées est la (4R,5R)-4,5-dihydroxy-L-ornithine (**Schéma 5A**, **Schéma 7**). Les deux groupements hydroxyle de cet acide aminé ne sont pas essentiels à la bioactivité, comme le montre l'efficacité antifongique élevée des

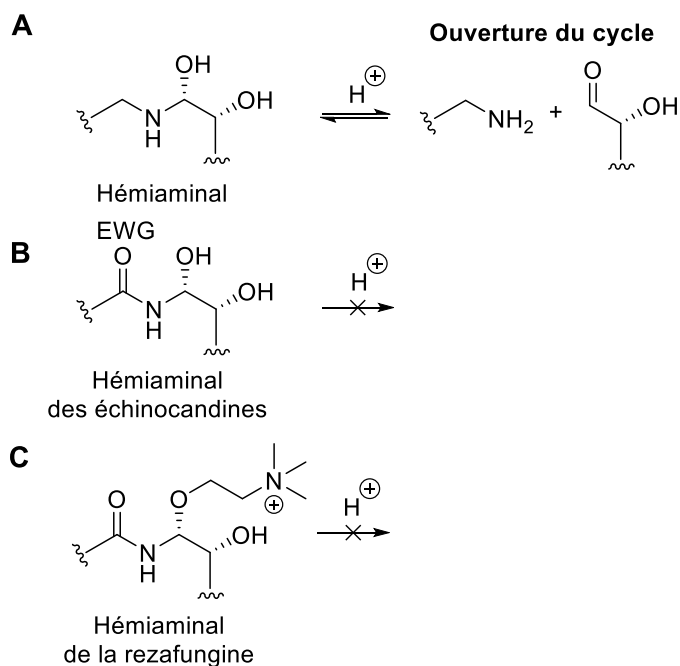


Schéma 6. Hydrolyse du pont hémiaminal. (A) Habituellement les hémiaminaux sont instables à des pH faiblement acides et subissent une ouverture du cycle donnant l'amine et l'aldéhyde correspondants. (B) Les hémiaminaux des échinocandines sont plus stables grâce à la présence d'un groupe électroattracteur (EWG) qui inactive sa réactivité et stabilise la molécule. (C) Le remplacement du groupe hydroxy par une fonction éther augmente la stabilité de la molécule.

dérivés ornithine des échinocandines [70], [71], [72], [73]. Par conséquent, dans la caspofungine et la rezafungine, le substituant R₅ est une éthylène diamine et un éther de choline-amine, respectivement (**Schéma 5C**). Ces modifications ont permis d'améliorer la solubilité aqueuse, l'activité et la stabilité [48]. Cette meilleure solubilité peut être attribuée à l'introduction d'un groupement contenant des atomes d'azote, qui permet la formation de liaisons hydrogène avec des solvants polaires comme l'eau lorsqu'ils sont neutres, ou d'une interaction cation/dipôle lorsqu'ils sont chargés. De plus, l'amélioration de l'activité peut être due à la présence de groupes cationiques capables de former des paires d'ions avec les groupes phosphates chargés négativement présents dans les phospholipides membranaires [76]. Cette interaction a pour effet d'augmenter la concentration des échinocandines au niveau de la membrane, du côté extracellulaire, où se trouve la 1,3-β-D-glucane synthase. Une caractéristique remarquable est la stabilité du pont N-acyl-hémiaminal entre l'ornithine en position 1 et l'hydroxyproline en position 6. Alors que les hémiaminaux sont généralement instables et sensibles à l'hydrolyse, l'hémiaminal des échinocandines reste stable à des pH faiblement acides ou neutres. Cette stabilité est due à la présence d'un groupe carbonyle qui réduit la réactivité de l'hémiaminal, par ses propriétés électroattractrices et de restriction conformationnelle (**Schéma 6**) [48]. Au cours du métabolisme, les échinocandines pourraient subir une ouverture de cycle au niveau du noyau peptidique en cette position. La substitution de la position R₅ générant un éther hémiaminal pourrait donc prévenir cette ouverture de cycle, réduisant ainsi

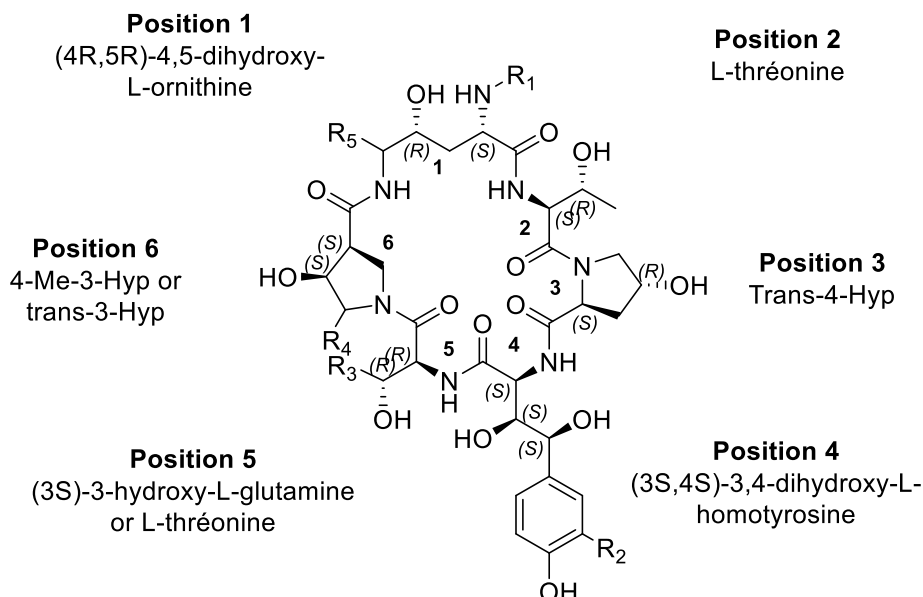


Schéma 7. Principaux amino-acides des échinocandines et leur position dans le cycle central. Les substituants R_1 - R_5 pour chaque amino-acide sont détaillés dans le **Schéma 5A-C**. Abréviations : trans-4-Hyp : trans-4-hydroxy-L-proline ; 4-Me-3-Hyp : (2S,3S,4S)-3-hydroxy-4-méthyl-L-proline ; trans-3-Hyp : trans-3-hydroxy-L-proline.

la métabolisation du médicament [76]. Ceci est particulièrement visible dans le cas de la rézafungine, qui est administrée par voie intraveineuse une seule fois par semaine, par rapport à d'autres échinocandines qui nécessitent une administration quotidienne [49].

Dans toutes les échinocandines couramment utilisées et leurs précurseurs respectifs, l'acide aminé en position 2 est la L-thréonine (**Schéma 7**). Les informations disponibles concernant les relations structure-activité en cette position sont limitées. Certaines échinocandines naturelles présentent une sérine en cette position, ce qui permet d'obtenir des composés présentant une activité antifongique [72]. En revanche, lorsque la thréonine est remplacée par des résidus plus hydrophobes, tels que la valine, l'activité antifongique diminue [75], soulignant ainsi l'importance du caractère hydrophile de cette position.

Toutes les échinocandines utilisées pour le traitement des IFI et leurs précurseurs respectifs présentent une trans-4-hydroxy-L-proline (trans-4-Hyp) en position 3 (**Schéma 7**). Selon les données de relations structure/activité (RSA), aucune substitution spécifique n'est possible sur l'acide aminé proline en cette position [75]. Par conséquent, des dérivés synthétiques de la cilofungine contenant simplement de la L-proline se sont révélés actifs contre *Candida* spp. [74]. De plus, des modifications synthétiques de l'échinocandine B, aboutissant à des dérivés contenant en cette position une L-proline non substituée ou une 4 β -amino-L-proline, ont montré une activité antifongique accrue [73]. Inversement, une diminution de l'activité a été constatée suite à la substitution de la dihydroxy-L-proline dans les structures de la cilofungine et de l'anidulafungine [74].

La position 4 des échinocandines est généralement occupée par la (3S,4S)-3,4-dihydroxy-L-homotyrosine (**Schéma 7**). La micafungine et son précurseur, FR901379, possèdent une fonction chimique unique - un groupement O-sulfoné en position ortho par rapport au groupement phénol (**Schéma 5A-C**) [77]. Cet élément structural participe à une meilleure solubilité dans l'eau du FR901379 par rapport à d'autres précurseurs d'échinocandines [72], ce qui est essentiel pour obtenir des paramètres pharmacocinétiques optimaux pour la micafungine. Selon les données sur l'activité antifongique obtenues à partir d'analogues synthétiques simplifiés des échinocandines, l'hydroxylation de la chaîne latérale n'est pas essentielle à l'activité [75], [77]. Néanmoins, le remplacement de l'homotyrosine par son homologue inférieur, la tyrosine, entraîne une perte totale de l'activité antifongique [74]. En revanche, la substitution de la chaîne latérale éthylène de l'homotyrosine par une unité éther de même longueur présente une bonne activité antifongique [73], ce qui souligne l'importance de la taille de la chaîne de l'homotyrosine pour l'activité. Par ailleurs, l'incorporation d'une homotyrosine de configuration D dans le noyau peptidique de l'échinocandine entraîne une perte totale d'activité antifongique [48], soulignant ainsi l'importance de la configuration L pour le maintien de l'activité.

L'acide aminé en position 5 varie au gré des échinocandines. Pour la pneumocandine B₀ et FR901379 (précurseurs de la caspofungine et de la micafungine, respectivement), cette position présente une (3S)-3-hydroxy-L-glutamine, tandis que pour l'échinocandine B (précurseur de l'anidulafungine et de la rézafungine), c'est une L-thréonine (**Schéma 5A-C**). Lors de l'hémisynthèse de la caspofungine, le résidu 3-hydroxy-L-glutamine présent dans la pneumocandine B₀ est réduit en 3-hydroxy-L-ornithine, ce qui améliore son activité antifongique et sa solubilité dans l'eau [78]. Le remplacement de cette position par des résidus sérine, éthylène-glycine, glycine, acide glutamique, acide diamino-propionique ou tyrosine entraîne une diminution de l'activité antifongique [73]. En outre, le remplacement par la D-thréonine ou par l' α,α -diméthylglycine réduit considérablement l'activité de l'analogue [48], accentuant la nécessité de tenir compte de la nature et de la configuration de l'acide aminé à cette position.

La position 6 est principalement occupée par la (2S,3S,4S)-3-hydroxy-4-méthyl-L-proline (4-Me-3-Hyp) dans la famille des échinocandines (**Schéma 7**). En revanche, dans la caspofungine et son précurseur naturel, la pneumocandine B₀, cette position est occupée par la trans-3-hydroxy-L-proline (**Schéma 5A-C**). Ces différences sont attribuées à la souche fongique (*G. lozoyensis*) produisant les pneumocandines A-E et à sa tendance à incorporer différents dérivés de L-proline en cette position en fonction des conditions expérimentales [51],[55]. Des études approfondies sur les relations structure-activité ont montré que la substitution du 4-Me-3-Hyp dans la cilofungine par d'autres dérivés de L-proline contenant des groupes hydroxyles et aminés supplémentaires, ou même de la thréonine, donne des composés analogues ayant une activité antifongique conservée [73]. En revanche, le remplacement de cette position par de la L-proline non substituée dans la cilofungine et l'anidulafungine entraîne une

Tableau 2. Les principaux amino-acides des échinocandines et leur relation structure/activité.

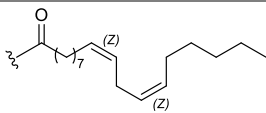
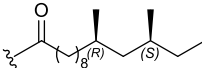
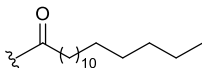
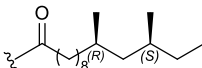
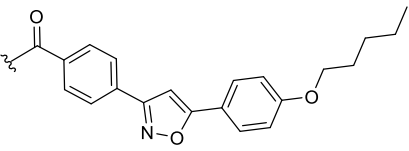
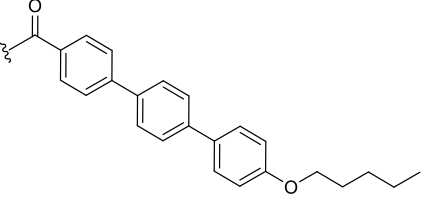
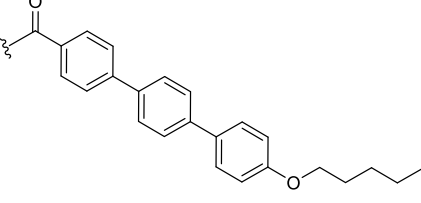
Position	Amino-acide	Relation structure/activité	Réf.
1	(4R,5R)-4,5-dihydroxy-L-ornithine	Connecté avec l'amino-acide 6 via un pont N-acyl-hémiacétal ; acylé en position α avec une chaîne latérale hydrophobe ; substitution du groupe hydroxyle dans la caspofungine et rézafungine améliore leur solubilité aqueuse, stabilité et activité antifongique contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> (essai de microdilution).	[48],[76],[78]
2	L-thréonine	Les dérivés de la caspofungine avec une valine (plus hydrophobe) sont moins actifs contre <i>C. albicans</i> et <i>C. krusei</i> (essai de microdilution standards CLSI).	[75]
3	Trans-4-hydroxy-L-proline	Les dérivés de l'échinocandine B avec une L-proline non-substituée et une 4 β -amino-L-proline présentent une activité antifongique plus importante contre <i>C. albicans</i> et <i>C. glabrata</i> (essai de microdilution) ; les dérivés de la cilofungine et de l'anidulafungine avec une dihydroxy-L-proline sont moins actifs contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> (essai de microdilution).	[73],[74]
4	(3S,4S)-3,4-dihydroxy-L-homotyrosine	La présence d'un groupement O-sulfoné en position ortho du phénol de la micafungine et FR901379 améliore la solubilité aqueuse ; la taille de la chaîne carbonée de l'homotyrosine est importante pour l'activité antifongique contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> (essai de microdilution).	[72],[73]
5	(3S)-3-hydroxy-L-glutamine ou L-thréonine	La réduction en 3-hydroxy-L-ornithine dans la caspofungine améliore la solubilité aqueuse et l'activité antifongique contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> (essai de microdilution) ; la substitution avec d'autres amino-acides impacte négativement l'activité antifongique contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> et <i>A. fumigatus</i> (essai de microdilution standards CLSI).	[73],[78],[75]
6	(2S,3S,4S)-3-hydroxy-4-méthyl-L-proline ou trans-3-hydroxy-L-proline	Connecté avec l'amino-acide 1 via la partie C-terminus ; la présence de la L-proline non-substituée dans cette position diminue l'activité antifongique de la cilofungine et l'anidulafungine contre <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> (essai de microdilution).	[73]

diminution de l'activité antifongique dans les deux cas [74], [73]. Comme pour les acides aminés précédents, l'incorporation de D-proline en cette position diminue fortement l'activité antifongique [74], [79].

Finalement, toutes les échinocandines possèdent une chaîne latérale hydrophobe attachée à l'acide aminé situé en position 1, la dihydroxy-L-ornithine (**Schéma 5A-C**). Cette chaîne latérale est déterminante pour l'activité antifongique et peut influencer fortement les propriétés physicochimiques des échinocandines. Certaines études suggèrent qu'une chaîne latérale hydrophobe est nécessaire pour l'ancrage dans la membrane cellulaire fongique, où se trouve la 1,3- β -D-glucane synthase [48]. Par conséquent, l'élimination de la chaîne latérale hydrophobe entraîne une perte totale de l'activité antimicrobienne [75]. Dans le cas des échinocandines naturelles, la chaîne latérale hydrophobe est

généralement un acide gras composés de 12 à 22 carbones, dérivé du métabolisme primaire, comme l'acide palmitique (C16:0) et l'acide linoléique (C18:2) (**Schéma 5B**) [51], [81]. Les exceptions sont les pneumocandines qui présentent un acide gras à chaîne ramifiée, comme l'acide (10R,12S)-10,12-diméthyl-myristique. Cette caractéristique chimique est héritée de la caspofungine synthétisée à partir de la pneumocandine B₀, et diminue considérablement les effets secondaires hémolytiques [72], [81],

Tableau 3. Les caractéristiques des chaînes latérales des échinocandines.

Nom de l'échinocandine	Chaîne latérale (R ₁)	cLogP de la chaîne latérale ^(a)	Longueur de la chaîne latérale (Å) ^(a)	Solubilité (mg/ml)	Réf.
Échinocandine B	 linoleyl	6.48	18.5	0.008	[72]
Pneumocandine B₀	 (10R, 12S)-10,12-diméthylmyristoyl	6.11	18.2	ND ^(b)	ND
FR901379	 palmitoyl	6.04	19.7	>50	[72]
Caspofungine	 (10R, 12S)-10,12-diméthylmyristoyl	6.11	18.2	28	[48]
Micafungine	 3,5-diphenyl isoxazole	5.32	18.7	>200	[72], [77]
Anidulafungine	 alkoxytriphenyle	6.74	19.8	0.05	[48], [57]
Rézafungine	 alkoxytriphenyle	6.74	19.8	>150	[48], [80]

(a) Les valeurs de cLogP et longueurs de la chaîne latérale ont été estimées en utilisant les logiciels ChemDraw et Chem3D de PerkinElmer™.

(b) ND: aucune donnée disponible.

[82], [83]. Les propriétés antifongiques et hémolytiques sont étroitement liées à la lipophilie de la chaîne latérale. Celle-ci peut être quantifiée par la valeur de cLogP (coefficient de partage octanol/eau calculé) (**Tableau 3**). L'augmentation de la lipophilie après un ajout d'un noyau de naphthalène améliore l'activité antifongique [77]. D'autre part, les dérivés des échinocandines substitués par des chaînes latérales alkyles plus longues peuvent entraîner une hémolyse accrue [75], [81], [83]. Par conséquent, pour améliorer les profils de sécurité de l'échinocandine B naturelle et du FR901379, les chaînes latérales de type linoleyl et palmitoyl, ont été remplacées par du 3,5-diphényl-isoxazole et de l'alcoxytriphényle, pour obtenir d'une part la micafungine et de l'autre l'anidulafungine et la rézafungine (**Schéma 5C**, **Tableau 3**). Au cours de l'hémisynthèse industrielle, ces modifications impliquent une désacétylation sélective par une acylase trouvée chez *Actinoplanes utahensis* suivi d'une réacétylation chimique en utilisant un ester activé portant la chaîne latérale correspondante [77]. Des procédures similaires ont été employées dans l'hémisynthèse de la micafungine [77], de l'anidulafungine [57] et de la rézafungine [49] (**Tableau 3**).

4- Spectre d'activité des échinocandines

Le spectre d'activité antimicrobienne désigne la gamme d'espèces fongiques contre laquelle un agent antimicrobien agit efficacement. Ainsi, des études *in vitro* évaluent la sensibilité d'un pathogène à un agent antifongique. Ces études permettent de quantifier la concentration minimale inhibitrice (CMI). Aujourd'hui, la CMI₅₀ ou la CMI₉₀ décrivent les concentrations minimales d'agent antifongique nécessaires pour inhiber la croissance de respectivement 50 % ou 90 % de la population fongique testée. Elle est généralement exprimée en microgrammes par millilitre ($\mu\text{g/ml}$), alors qu'un résultat en micromoles par millilitre ($\mu\text{mol/ml}$) serait préférable pour comparer de manière fiable des composés dont les structures et par conséquent les poids moléculaires sont significativement différents. En revanche, la concentration minimale efficace (CME) est définie comme la concentration minimale d'un antifongique qui provoque la croissance de segments d'hyphes courts et aberrants. Les directives du Comité Européen pour les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ou EUCAST) [84] et de l'Institut des Standards Cliniques et du Laboratoires (Clinical and Laboratory Standards Institute ou CLSI des États Unis) [85] ont mis au point des protocoles de microdilution qui sont utilisés aujourd'hui comme méthode normalisée pour évaluer ces valeurs. Les protocoles de l'EUCAST et du CLSI prévoient le recours à des concentrations définies d'agents antifongiques dans des milieux de culture liquides [84], [85]. Les critères utilisés par les deux organisations pour déterminer la CMI d'un antifongique sont similaires. Dans le cas des échinocandines, des azolés et de la 5-FC, la CMI₅₀ est déterminée dans les deux types de protocoles. En ce qui concerne

l'amphotéricine B, le CLSI exige une inhibition complète de la croissance (CMI₁₀₀) et l'EUCAST une diminution de 90 % de la croissance (CMI₉₀). Cependant, des différences importantes entre ces deux méthodes peuvent impacter considérablement la détermination de la CMI [86]. Par exemple, la préparation des agents antifongiques, la taille de l'inoculum et la teneur en glucose des milieux de culture sont différentes [86]. De plus, dans la méthode CLSI, la détermination de la CMI repose sur une lecture visuelle [85], alors que la méthode EUCAST repose sur une lecture de microplaques par spectrophotométrie [84], ce qui permet d'obtenir des résultats plus fiables. D'autres méthodes d'évaluation des valeurs de CMI, telles que la diffusion sur disque, présentent une variabilité considérable entre divers laboratoires [86]. Cela explique la multiplicité des valeurs de CMI et de CME rapportées dans diverses publications. Ainsi, nous détaillons ici les valeurs de CMI et de CME obtenues uniquement grâce à des procédures de référence pour les tests de sensibilité aux antifongiques.

Le mécanisme d'action des échinocandines explique leur efficacité contre un large spectre de souches fongiques cliniquement menaçantes. Toutes les échinocandines commercialisées possèdent une activité fongicide contre les espèces de *Candida*, y compris *C. albicans* (**Tableau 4**). Elles sont également efficaces contre les espèces de *Candida* connues pour leur résistance intrinsèque aux triazoles, comme *C. glabrata*, *C. krusei*, ou à l'amphotéricine B, comme *C. lusitaniae* (**Tableau 4**) [87], [88]. En ciblant la paroi cellulaire de la levure, les échinocandines déclenchent un élargissement et une distorsion de la cellule liée à des perturbations osmotiques, conduisant à la mort du micromycète. Selon la méthode EUCAST, la CMI₅₀ des échinocandines pour les souches sensibles de *Candida* spp. est inférieure à 0,1 µg/ml [84]. Une exception est la CMI₅₀ pour *C. parapsilosis* qui est plus élevée que celle pour *C. albicans* [84].

Quant aux espèces d'*Aspergillus*, les échinocandines présentent une activité fongistatique, y compris contre *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus* (**Tableau 4**) [89], due aux lésions des hyphes et des ramifications, empêchant ainsi la prolifération de l'agent pathogène. En effet, le 1,3-β-D-glucane, est incorporée aux niveaux des extrémités apicales d'*Aspergillus* spp. Par conséquent, pour les tests de sensibilité d'*Aspergillus* spp., les valeurs de CME sont préférées à celles de CMI. La détermination de la CME nécessite une lecture par microscopie, ce qui peut entraîner des divergences d'un laboratoire à l'autre. Selon la méthode de microdilution du CLSI, la CME de la caspofungine contre *A. fumigatus* varie de 0,015 à 0,25 µg/ml, alors que la CME de la micafungine et de l'anidulafungine est ≤ 0,015 µg/ml [76]. Toutefois, les échinocandines ne sont généralement pas utilisées comme traitement de première intention contre l'aspergillose invasive en raison de leur activité fongistatique. Ainsi, d'autres classes d'antifongiques comme les azolés (voriconazole et isavuconazole) et l'échinocandine B sont généralement privilégiées dans ces cas. Malgré ceci, une association azolé-échinocandine est en

Tableau 4. Spectre d'activité des échinocandines.

	Champignon	CAS	MICA	ANF	REZ	Référence
Levures	<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	[87]
	<i>Candida glabrata</i>	+	+	+	+	[87]
	<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	[87]
	<i>Candida krusei</i>	+	+	+	+	[87]
	<i>Candida parapsilosis</i>	+	+	+	+	[87]
	<i>Candida lusitanae</i>	+	+	+	ND	[88]
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	-	-	-	[87], [67]
	<i>Trichosporon</i> spp.	-	ND	-	ND	[91],[67]
	<i>Penicillium</i> spp.	+	+	+	ND	[92],[93]
Champignons filamenteux	<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	+	+	+	[87], [89]
	<i>Aspergillus flavus</i>	+	+	+	+	[87], [89]
	<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	ND	[89]
	<i>Aspergillus terreus</i>	+	+	+	ND	[89]
	<i>Madurella</i> spp.	ND	ND	+/-	ND	[94]
	<i>Wangiella</i> spp.	ND	ND	+/-	ND	[94]
	<i>Exophiala</i> spp.	ND	ND	+/-	ND	[94]
	<i>Fonsecaea</i> spp.	ND	ND	+/-	ND	[94]
	<i>Pseudallescheria boydii</i>	+/-	+	+/-	ND	[94], [95]
	<i>Lomentospora prolificans</i>	-	-	-	ND	[95]
	<i>Fusarium</i> spp.	-	-	-	ND	[94], [91], [67]
	Mucorales	-	ND	-	ND	[96]
	<i>Rhizopus</i> spp.	-	ND	-	ND	[91], [67]
	Champignons dimorphiques	<i>Histoplasma</i> spp.	+/-	ND	+/-	ND
<i>Blastomyces</i> spp.		+/-	ND	+/-	ND	[67]
<i>Coccidioides</i> spp.		+/-	+/-	+/-	ND	[97]
<i>Sporothrix</i> spp.		+/-	ND	+/-	ND	[94], [67]
<i>Talaromyces marneffeii</i>		+	+	+	ND	[92], [98]

CAS : caspofungine ; MICA : micafungine ; ANF : anidulafungine ; REZ : rézafungine.

+: la majorité des spécimens sauvages sont sensibles à l'agent antifongique.

-: la majorité des spécimens sauvages ne sont pas intrinsèquement sensibles à l'agent antifongique.

+/-: l'agent antifongique possède une activité variable contre l'espèce fongique.

ND: aucune donnée disponible.

phase III d'essais cliniques en ce moment pour le traitement de l'aspergillose invasive, grâce à leurs effets synergiques [90].

Dans le cadre des études *in vitro*, les échinocandines se sont révélées actives contre certaines espèces de *Penicillium* spp., *Talaromyces* spp. et *Paecilomyces* spp. (Tableau 4) [92], [98]. En outre, plusieurs études ont rapporté une activité *in vitro* plus faible contre des moisissures cliniquement graves avec peu d'options thérapeutiques alternatives, y compris *Madurella* spp., *Wangiella* spp., *Sporothrix* spp., *Exophiala* spp., *Pseudallescheria boydii* et *Fonsecaea* spp. (Tableau 4) [91], [94], [95], [99].

D'autre part, certains autres micromycètes, telles que les Mucorales, *Fusarium* spp., *Rhizopus* spp., *Lomentospora prolificans* et *Trichosporon* spp. se montrent intrinsèquement résistants aux échinocandines (**Tableau 4**). Ce phénomène peut s'expliquer par l'expression prédominante de la 1,6- β -D-glucane synthase, au lieu de la 1,3- β -D-glucane synthase, ciblée par les échinocandines [63], [100]. Ainsi, lorsque les échinocandines inhibent la 1,3- β -D-glucane synthase, l'intégrité de la paroi cellulaire fongique n'est pas affectée en raison d'une production accrue de 1,6- β -D-glucane qui compenserait la perte de 1,3- β -D-glucane.

Un autre champignon pouvant causer des IFI, *Cryptococcus neoformans*, montre une faible sensibilité aux échinocandines. Paradoxalement, la 1,3- β -D-glucane synthase est exprimée dans ce champignon et peut être efficacement inhibée par la caspofungine *in vitro* [101]. Ceci semble indiquer que les mécanismes de résistance ne sont pas liés à la 1,3- β -D-glucane synthase. Plusieurs études ont montré que *C. neoformans* a développé de multiples stratégies lui permettant de résister à l'inhibition par les échinocandines, y compris le remodelage de la paroi cellulaire. Bien que les mécanismes exacts de cette résistance intrinsèque restent à déterminer, il a été supposé que d'autres composants de la paroi cellulaire, principalement le 1,3- α -D-glucane, le 1,6- α -D-glucane et la chitine, pourraient compenser le manque de 1,3- β -D-glucane [102], [101]. Ainsi, une cible différente responsable de la biosynthèse de leur paroi cellulaire pourrait être explorée pour le développement de nouveaux agents antifongiques efficaces contre ce champignon, par exemple la 1,6- β -D-glucane synthase, la chitine synthase ou la laccase [103]. Cette stratégie est appliquée pour la découverte de nouveaux antifongiques, ce qui a conduit à des composés prometteurs tels que la nikkomycine Z [104] ciblant la chitine synthase fongique. Pour les champignons dimorphiques, les échinocandines ont montré une activité variable en fonction de la forme de développement. Par exemple, les échinocandines sont actives sur la forme mycélienne d'*Histoplasma* spp., mais sont moins efficaces contre la forme levure [100]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la variabilité des composants de la paroi cellulaire de la levure et de la forme mycélienne [99]. Par conséquent, les champignons dimorphiques, tels que *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp., et *Coccidioides* spp., présentent une sensibilité limitée aux échinocandines (**Tableau 4**).

5- Résistance aux échinocandines

Grâce à leur capacité exceptionnelle d'adaptation, les champignons peuvent développer des mécanismes pour résister à des conditions environnementales défavorables. Cette adaptabilité est l'une des principales raisons pour laquelle les espèces fongiques qui sont généralement sensibles à un agent antifongique peuvent acquérir une résistance à cet agent. Bien que les échinocandines soient relativement récentes, elles ne constituent pas une exception et exercent une pression de sélection sur les

communautés fongiques. Une résistance antifongique acquise est définie comme la faculté des champignons à se développer à des concentrations de médicaments antifongiques qui inhibent la croissance de la population de type sauvage. Pour déterminer si une souche fongique est résistante ou sensible à un agent antifongique, les lignes directrices de l'EUCAST définissent des valeurs seuils cliniques exprimées en microgrammes par millilitre ($\mu\text{g/ml}$). Ces valeurs sont basées sur des résultats de sensibilité multicentriques et des dosages de produits antifongiques chez l'adulte [84], [105]. Pour les échinocandines, l'EUCAST a publié des seuils pour la micafungine, l'anidulafungine et la rézafungine (**Tableau 5**) [84], [106]. Les seuils pour la caspofungine n'ont pas encore été établis en raison de la grande variabilité entre les différents laboratoires¹⁰⁴.

Tableau 5. Valeurs seuils cliniques des échinocandines contre les espèces de *Candida* établis par EUCAST [84], [106].

Champignon	Caspofungine ^(a) ($\mu\text{g/ml}$)		Micafungine ($\mu\text{g/ml}$)		Anidulafungine ($\mu\text{g/ml}$)		Rézafungine ($\mu\text{g/ml}$)	
	S \leq	R >	S \leq	R >	S \leq	R >	S \leq	R >
<i>Candida albicans</i>	ND	ND	0.016	0.016 ^(b)	0.03	0.03	0.008	0.008
<i>Candida dubliniensis</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.016	0.016
<i>Candida glabrata</i>	ND	ND	0.03	0.03	0.06	0.06	0.016	0.016
<i>Candida tropicalis</i>	ND	ND	DI	DI	0.06	0.06	0.03	0.03
<i>Candida krusei</i>	ND	ND	DI	DI	0.06	0.06	0.03	0.03
<i>Candida parapsilosis</i>	ND	ND	2	2	4	4	4	4

ND : aucune donnée disponible.

DI : données insuffisantes pour considérer les populations fongiques sauvages comme sensibles à la micafungine.

(a) : les valeurs seuils cliniques de la caspofungine n'ont pas encore été établis à cause de la forte variabilité des concentrations minimales inhibitrices entre les différents laboratoires. Les souches fongiques sensibles à l'anidulafungine et la micafungine doivent être considérées également sensibles à la caspofungine.

(b) : incertitude technique : Si la souche fongique est sensible à l'anidulafungine, elle doit être également considérée sensible à la micafungine. Dans le cas contraire, elle doit être considérée résistante et envoyée au laboratoire de référence pour le séquençage *fks* et la confirmation de la concentration minimale inhibitrice.

La résistance acquise aux échinocandines par diverses souches fongiques, telles que *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* et *C. lusitaniae*, est signalée de plus en plus fréquemment [43], [102]. Du point de vue moléculaire, la résistance aux échinocandines peut être causée par (i) une modification de la cible, (ii) une adaptation compensatoire au stress cellulaire et/ou (iii) une hétérogénéité phénotypique [107].

Des mutations dans les gènes *Fks* (*Fks1*, *Fks2* et *Fks3*), codant pour la sous-unité catalytique de la 1,3- β -D-glucane synthase, se traduisent par une sensibilité réduite aux échinocandines [102]. Ainsi, des mutations telles que les mutations ponctuelles, les duplications de gènes et les insertions de transposons sont courantes chez les champignons [53]. De plus, les champignons sont souvent multinucléés et/ou multicellulaires et peuvent porter plusieurs chromosomes, augmentant ainsi les possibilités de modifications génétiques et d'émergence de résistances dues à la pression de sélection

exercée par l'exposition répétée à un agent antifongique [43]. Par conséquent, les mutations des gènes *Fks* se trouvent dans des régions hautement conservées appelées « hot-spots » (points chauds de mutation) [107]. La majorité des espèces de *Candida* présentant une résistance acquise aux échinocandines ont des « hot-spots » dans le gène *Fks1* [107]. Cependant, chez *C. glabrata*, des mutations peuvent également se produire dans le gène *Fks2* [107]. Le développement de la résistance aux échinocandines dépend fortement de la position et de la mutation spécifique d'un acide aminé (qui peut être une substitution, une délétion ou une insertion). Ces mutations diminuent l'efficacité catalytique de la biosynthèse du 1,3- β -D-glucane, induisant des modifications dans la structure de la paroi cellulaire [43], [44]. En outre, les mutations des gènes *Fks* peuvent entraîner une résistance croisée à toutes les échinocandines [102].

Les champignons disposent également de mécanismes adaptatifs compensatoires qui leur permettent de réparer leur paroi cellulaire en réponse aux perturbations causées par les échinocandines. Le stress cellulaire causé par l'inhibition de la β -glucane synthase active indirectement la voie PKC-MAPK (Protein Kinase C – Mitogen-Activated Protein Kinases) qui est responsable de la reconstruction régulière de la paroi cellulaire, par une régulation à la hausse de la chitine et du mannane [102]. La synthèse compensatoire de chitine peut également être activée par les voies Ca^{2+} /calcineurine et HOG (High Osmolarity Glycerol) [101], [103], qui sont connues pour leur contribution à la tolérance aux antifongiques. Notamment, l'expression de *Fks2* dans *C. glabrata* est dépendante de la calcineurine, ce qui suggère qu'elle pourrait être régulée de manière synergique avec des inhibiteurs de la calcineurine [104], [105].

L'hétérogénéité phénotypique pourrait également impacter la sensibilité aux antifongiques. Tout comme les bactéries, les champignons peuvent former des communautés organisées et complexes, appelées biofilms. Ceux-ci sont constitués de cellules fongiques entourées d'une matrice extracellulaire principalement composée de polysaccharides [24]. Cette matrice agit en tant que barrière séquestrant des médicaments antifongiques, ce qui empêche leur accès aux cellules fongiques du biofilm [15], [106]. Par conséquent, la formation de biofilms est une stratégie non génétique développée par les champignons pour résister aux médicaments antifongiques et ainsi survivre [107].

6- Nouveaux antifongiques en développement

D'importantes opportunités se présentent aujourd'hui dans le développement de nouveaux médicaments, en réponse aux nombreuses lacunes de l'arsenal antifongique actuel, notamment en ce qui concerne les spectres d'action, la toxicité, les défis liés à la formulation et à la résistance croissante. Pour pallier ces limitations, des études se sont concentrées sur diverses stratégies telles que (i) la dérivatisation

chimique des familles antifongiques actuelles, (ii) la conception et la synthèse de nouveaux antifongiques et (iii) la découverte et le développement de produits naturels et héli-synthétiques dotés d'une activité antifongique potentielle. Ici seront décrit brièvement des candidats-médicaments représentatifs et leurs perspectives.

La dérivation chimique est largement utilisée dans la découverte de médicaments antifongiques. Elle implique la synthèse et le développement de nouveaux dérivés visant à réduire la toxicité, à minimiser les interactions médicamenteuses et à identifier de nouveaux candidats-médicaments pour vaincre les résistances émergentes. Cette stratégie a donc conduit à la découverte de nouveaux dérivés azolés prometteurs, tels que le posaconazole, l'opelconazole, le quilseconazole et le VT-1598 (**Schéma 8**). L'opelconazole est un triazole à longue durée d'action développé pour une administration par nébulisation afin de traiter les infections fongiques pulmonaires invasives. Ceci permettrait de limiter le passage du médicament dans la circulation, la toxicité systémique et les interactions médicamenteuses [108]. Ce nouveau triazole montre une activité contre un large spectre de champignons pathogènes, tels que *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. neoformans* et *A. fumigatus* [109], [110]. En revanche, des pathogènes comme *A. niger* et *Fusarium* spp. y sont résistants [110]. L'opelconazole fait l'objet d'essais de phase III pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive réfractaire, en association avec d'autres traitements antifongiques systémiques [111]. Par conséquent, l'opelconazole inhalé pourrait constituer un progrès thérapeutique considérable pour les patients atteints d'aspergillose pulmonaire invasive, considérant le nombre limité de médicaments efficaces au niveau local. Une autre innovation notable dans la famille des antifongiques azolés concerne le développement des tétrazoles, qui présentent moins d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses que les triazoles [38]. À ce jour, trois tétrazoles sont étudiés comme nouveaux antifongiques potentiels à différents stades cliniques et précliniques : VT-1161 (oteseconazole), VT-1129 (quilseconazole) et VT-1598. Ces composés offrent des perspectives prometteuses pour le traitement des IFI, en raison de leur activité à large spectre contre des champignons potentiellement mortels tels que *Candida auris* [109], *Cryptococcus* spp. [113], *Aspergillus* spp. [114] et *Coccidioides* spp [114].

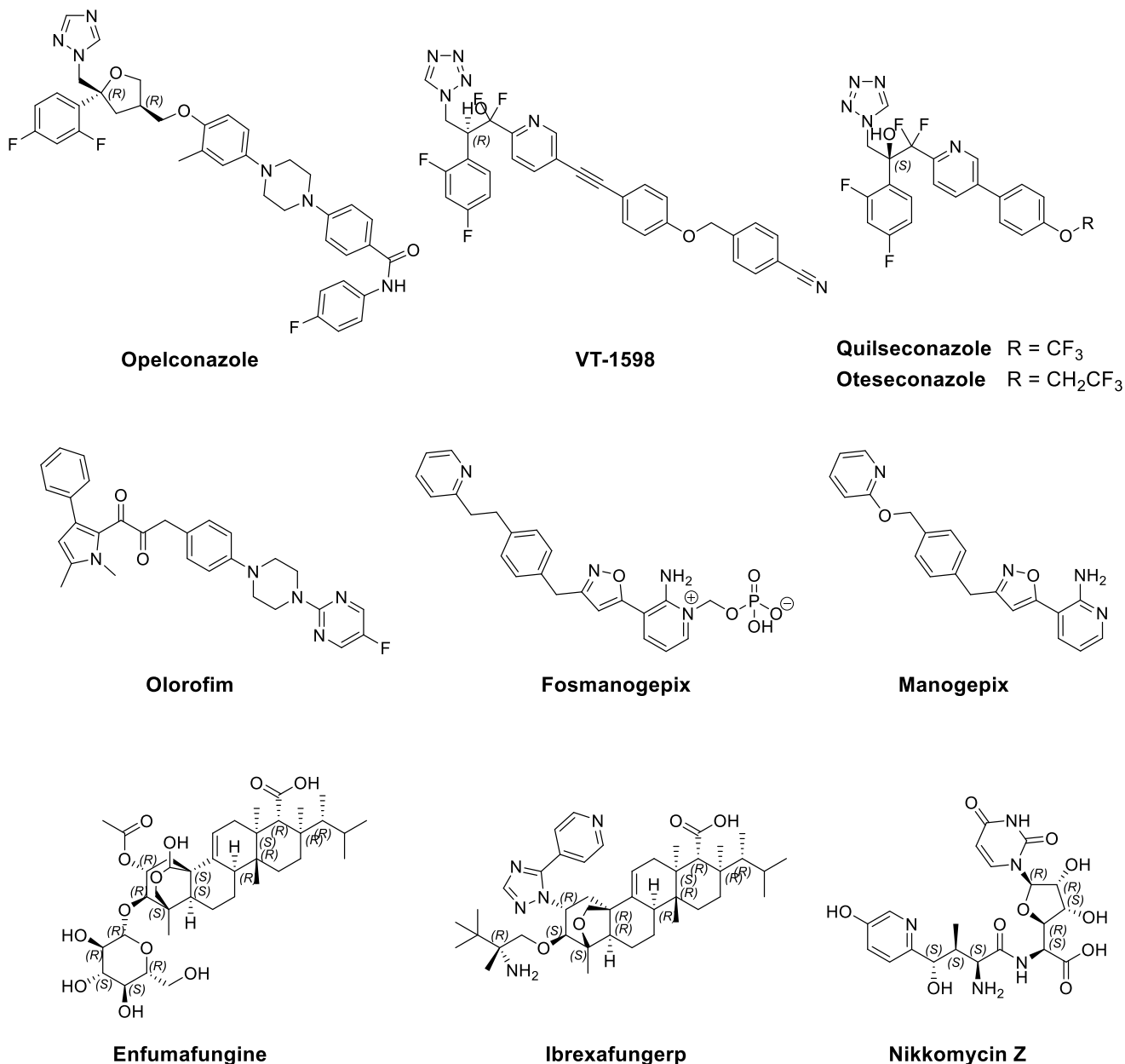


Schéma 8. Structure chimique de nouveaux potentiels antifongiques en développement.

L'exploration de nouvelles voies et de nouveaux composants cellulaires est cruciale pour le développement de nouveaux agents antifongiques. Par exemple, le criblage *in vitro* de chimiothèques contre *A. fumigatus* a conduit à la découverte de l'olorofim (**Schéma 8**), qui cible la DiHydroOrotate DésHydrogénase (DHODH) (**Figure 4**) [115]. Grâce à sa bonne biodisponibilité orale, l'olorofim peut être administré à la fois par voie orale et par voie intraveineuse¹²³. L'olorofim perturbe la biosynthèse des pyrimidines, affectant des processus cellulaires fondamentaux pour la survie des champignons. Ce composé possède un large spectre d'activité contre les champignons filamenteux, y compris *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., ou dimorphiques comme *Histoplasma* spp. et *Coccidioides* spp. [116]. En revanche, il a montré une activité minimale ou une absence d'activité contre *Candida* spp., *Mucorales* spp. et *Cryptococcus neoformans* [115]. Des essais cliniques évaluent en ce moment son efficacité dans

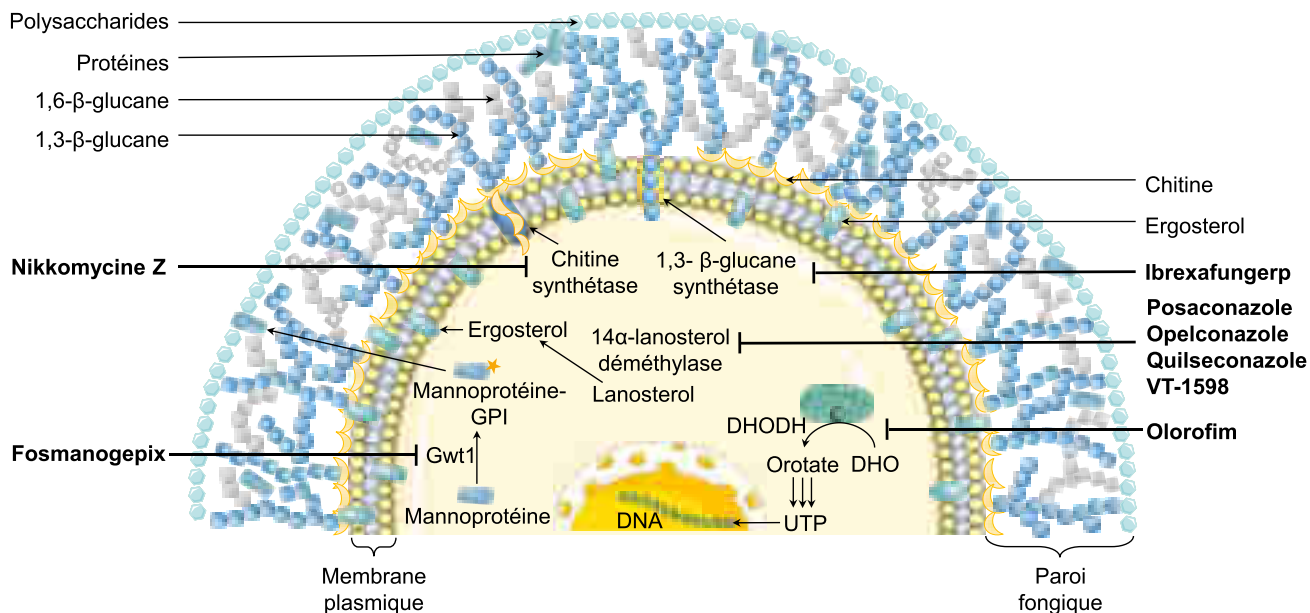


Figure 4. Représentation schématique du mécanisme d'action des potentiels antifongiques en développement pour le traitement des infections fongiques invasives. Les nouveaux azolés – posaconazole, opelconazole, quilseconazole et VT-1598 - agissent en inhibant l'enzyme-clé de la synthèse d'ergostérol, la 14α-lanostérol déméthylase, perturbant ainsi la structure de la membrane cellulaire. L'olorofim cible la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) responsable pour la transformation du dihydroorotate en orotate, qui est impliqué dans la biosynthèse des pyrimidines nécessaires pour la synthèse d'acides nucléiques. L'ibrexafungerp inhibe l'enzyme-clé de la biosynthèse de 1.3-β-glucane, comme les échinocandines, ce qui impacte la structure de la paroi cellulaire fongique. Le fosmanogepix inhibe l'enzyme Gwt1, qui est essentielle pour la mise en place de l'étiquette glycosylphosphatidylinositol (GPI) permettant le transfert des mannoprotéines à la paroi cellulaire fongique. La nikkomycine Z bloque la chitine synthétase responsable de la synthèse de la chitine de la paroi fongique.

le traitement des infections fongiques invasives et de l'aspergillose invasive, en s'attaquant possiblement aux souches résistantes aux azolés [117], [118].

Le fosmanogepix (APX001), prodrogue du manogepix (**Schéma 8**) [116], est aujourd'hui le premier agent antifongique d'une nouvelle famille chimique développée au cours des dernières décennies. Grâce à des études sur la biosynthèse des mannoprotéines de la paroi cellulaire des champignons, la 1-(4-butylbenzyl)isoquinoléine a été identifiée et, après optimisation, le monogepix a finalement été découvert [119]. Le Fosmanogepix inhibe l'enzyme Gwt1 (**Figure 4**), perturbant l'intégrité de la paroi cellulaire fongique, diminuant ainsi la formation d'hyphes et la virulence [119]. L'évaluation *in vitro* du manogepix a montré une activité antifongique contre les levures, y compris *C. auris*, *Cryptococcus* spp. et *Coccidioides* spp. [120]. En outre, le manogepix a également montré une inhibition de la croissance des champignons filamenteux, tels que *A. fumigatus*, *Scedosporium* spp, *Fusarium* spp et *L. prolificans* [121]. Les essais cliniques de phase II ont montré des résultats prometteurs pour le traitement de la candidémie et d'autres candidoses invasives, et le fosmanogepix fait aujourd'hui

l'objet d'essais de phase III [122], [123]. Le fosmanogepix a une biodisponibilité orale élevée et peut être administré par voie orale ou intraveineuse [116].

Les produits naturels ont toujours été au cœur de la découverte de médicaments. Étant donné que les antibiotiques antifongiques ont évolué comme des mécanismes biochimiques de survie et d'adaptation, la quête de nouveaux produits naturels représente une stratégie particulièrement pertinente. Un parfait exemple de produits naturels antifongiques récemment découverts est l'enfumafungine, identifiée par criblage à haut débit et produite par des champignons endophytes [28]. L'optimisation de la molécule a conduit au développement de l'ibrexafungerp (**Schéma 8**), un antifongique hémisynthétique ciblant, comme les échinocandines, la 1,3- β -D-glucane synthase (**Figure 4**) [24]. Contrairement aux échinocandines, l'ibrexafungerp se lie à un site différent et il est biodisponible par voie orale. Des études précliniques *in vitro* ont montré une activité contre *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasmosis* spp., *Coccidioides* spp. et *Blastomyces* spp. [124]. Il présente notamment une activité puissante contre les souches de *C. glabrata* et de *C. auris* résistantes aux échinocandines [124]. Bien qu'il ait été approuvé pour la candidose vulvovaginale [125], il n'est pas encore disponible pour traiter les infections fongiques invasives. Les résultats attendus des récents essais de phase III [126] pourraient bientôt élargir ses indications. Un autre exemple intéressant de produits naturels antifongiques est la nikkomycine Z, initialement isolée à partir de *Streptomyces tendae* [127]. Cet antifongique, le premier de sa famille, est un peptidyl nucléoside qui inhibe la chitine-synthase (**Figure 4**) et montre une activité antifongique contre *Coccidioides* spp. grâce à la perturbation de l'intégrité de la paroi cellulaire fongique [98]. Les essais de phase I ont été achevés mais les essais de phase II pour le traitement de la coccidioïdomycose ont été interrompus en raison de problèmes de financement et de recrutement [128]. Néanmoins, la poursuite de l'exploration et de la conception d'analogues de la nikkomycine reste prometteuse.

7- Conclusion

L'émergence de résistances aux agents antifongiques existants, y compris la plus récente classe, les échinocandines, combinée à l'arsenal thérapeutique étroit, souligne le besoin urgent de découvrir et de développer de nouveaux agents antifongiques. Ce document met en lumière les lacunes et les avancées actuelles dans ce domaine en prenant l'exemple des échinocandines lipocyclohexapeptidiques. Il souligne également la nécessité d'explorer rapidement de nouvelles cibles et des mécanismes d'action innovants pour développer des thérapies plus efficaces. Dans cette optique, la chimie médicinale joue un rôle crucial dans le développement de nouveaux agents antifongiques visant à réduire la toxicité et à améliorer l'efficacité. Bien que leur utilisation clinique ait été approuvée récemment, les échinocandines ont déjà démontré qu'il était possible d'améliorer les résultats thérapeutiques grâce à des modifications structurales. Une étude plus approfondie des relations structure/activité au sein des échinocandines pourrait ouvrir la voie au développement d'une nouvelle génération d'agents antifongiques plus efficaces et moins toxiques. Disposer de la beta-1,3-glucane synthase en tant qu'outil d'études structurales et de criblage serait très bénéfique. Une approche globale est donc nécessaire pour améliorer la thérapie antifongique.

Références bibliographiques

- [1] N. A. R. Gow *et al.*, « The importance of antimicrobial resistance in medical mycology », *Nat. Commun.*, vol. 13, n° 1, Art. n° 1, sept. 2022, doi: 10.1038/s41467-022-32249-5.
- [2] D. W. Denning, « Global incidence and mortality of severe fungal disease », *Lancet Infect. Dis.*, p. S1473309923006928, janv. 2024, doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
- [3] Z. Zhang, G. F. Bills, et Z. An, « Advances in the treatment of invasive fungal disease », *PLoS Pathog.*, vol. 19, n° 5, p. e1011322, mai 2023, doi: 10.1371/journal.ppat.1011322.
- [4] M. Drexler et I. of Medicine (US), « How infection works », in *What You Need to Know About Infectious Disease*, National Academies Press (US), 2010. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209710/>
- [5] P. G. Pappas, S. C.-A. Chen, et J. P. Donnelly, « The evidence supporting the revised EORTC/MSGERC definitions for invasive fungal infections », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 72, n° Suppl 2, p. S77-S78, mars 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1765.
- [6] M. Bassetti *et al.*, « EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: Summary of activities of the intensive care unit working group », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 72, n° Suppl 2, p. S121-S127, mars 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1751.
- [7] J. P. Donnelly *et al.*, « Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 71, n° 6, p. 1367-1376, déc. 2019, doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- [8] G. D. Brown, D. W. Denning, et S. M. Levitz, « Tackling human fungal infections », *Science*, vol. 336, n° 6082, p. 647, mai 2012, doi: 10.1126/science.122236.
- [9] J. R. Köhler, B. Hube, R. Puccia, A. Casadevall, et J. R. Perfect, « Fungi that infect humans », *Microbiol. Spectr.*, vol. 5, n° 3, juin 2017, doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016.
- [10] F. Bongomin, S. Gago, R. O. Oladele, et D. W. Denning, « Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 3, n° 4, p. 57, oct. 2017, doi: 10.3390/jof3040057.
- [11] C.-S. Tsai *et al.*, « COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections », *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, p. S1684-1182(22)00283-3, déc. 2022, doi: 10.1016/j.jmii.2022.12.002.
- [12] A. Raut et N. T. Huy, « Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India against the second wave? », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 8, p. e77, août 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(21)00265-4.
- [13] A. Rouzé *et al.*, « Invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with SARS-CoV-2 or influenza pneumonia: a European multicenter comparative cohort study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 26, n° 1, p. 11, janv. 2022, doi: 10.1186/s13054-021-03874-1.
- [14] C. Firacative, « Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? », *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 115, p. e200430, oct. 2020, doi: 10.1590/0074-02760200430.
- [15] A. A. Rabaan *et al.*, « Potential strategies to control the risk of antifungal resistance in humans: A comprehensive review », *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 12, n° 3, p. 608, mars 2023, doi: 10.3390/antibiotics12030608.
- [16] G. Vanreppelen, J. Wuyts, P. Van Dijck, et P. Vandecruys, « Sources of Antifungal Drugs », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 9, n° 2, p. 171, janv. 2023, doi: 10.3390/jof9020171.
- [17] S. Bretagne *et al.*, « Active surveillance program to increase awareness on invasive fungal diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018) », *mBio*, vol. 13, n° 3, p. e00920-22, mai 2022, doi: 10.1128/mbio.00920-22.
- [18] « Fungal Disease Frequency - Gaffi | Gaffi - Global Action For Fungal Infections ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/>

- [19] F. Chen, D. Qasir, et A. C. Morris, « Invasive pulmonary aspergillosis in hospital and ventilator-associated pneumonias », *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 43, n° 2, p. 234-242, avr. 2022, doi: 10.1055/s-0041-1739472.
- [20] S. Rusu *et al.*, « Comparison of antemortem clinical diagnosis and post-mortem findings in intensive care unit patients », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 479, n° 2, p. 385-392, août 2021, doi: 10.1007/s00428-020-03016-y.
- [21] M. Bassetti *et al.*, « Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis », *J. Infect.*, vol. 81, n° 1, p. 131-146, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.065.
- [22] A. Candoni *et al.*, « Impact of invasive aspergillosis occurring during first induction therapy on outcome of acute myeloid leukaemia (SEIFEM-12B study) », *Mycoses*, vol. 63, n° 10, p. 1094-1100, oct. 2020, doi: 10.1111/myc.13147.
- [23] R. Rajasingham *et al.*, « Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, n° 8, p. 873-881, août 2017, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [24] K. C. Howard, E. K. Dennis, D. S. Watt, et S. Garneau-Tsodikova, « A comprehensive overview of the medicinal chemistry of antifungal drugs: perspectives and promise », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 49, n° 8, p. 2426-2480, avr. 2020, doi: 10.1039/c9cs00556k.
- [25] L. Ostrosky-Zeichner, A. Casadevall, J. N. Galgiani, F. C. Odds, et J. H. Rex, « An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, n° 9, p. 719-727, sept. 2010, doi: 10.1038/nrd3074.
- [26] A. Carmo, M. Rocha, P. Pereirinha, R. Tomé, et E. Costa, « Antifungals: from pharmacokinetics to clinical practice », *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 12, n° 5, p. 884, mai 2023, doi: 10.3390/antibiotics12050884.
- [27] S. Campoy et J. L. Adrio, « Antifungals », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 133, p. 86-96, juin 2017, doi: 10.1016/j.bcp.2016.11.019.
- [28] G. Vanreppelen, J. Wuyts, P. Van Dijck, et P. Vandecruys, « Sources of antifungal drugs », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 9, n° 2, p. 171, janv. 2023, doi: 10.3390/jof9020171.
- [29] X. Wang *et al.*, « Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections », *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 11, n° 8, p. 2585-2604, août 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2021.04.010.
- [30] N. Matsumori, Y. Sawada, et M. Murata, « Mycosamine orientation of amphotericin B controlling interaction with ergosterol: sterol-dependent activity of conformation-restricted derivatives with an amino-carbonyl bridge », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, n° 30, p. 10667-10675, août 2005, doi: 10.1021/ja051597r.
- [31] F. B. Cavassin, J. L. Baú-Carneiro, R. R. Vilas-Boas, et F. Queiroz-Telles, « Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 115-147, mars 2021, doi: 10.1007/s40121-020-00382-7.
- [32] C. Heidelberger *et al.*, « Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds », *Nature*, vol. 179, n° 4561, p. 663-666, mars 1957, doi: 10.1038/179663a0.
- [33] D. Tassel et M. A. Madoff, « Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus* meningitis with 5-fluorocytosine. A new antifungal agent », *JAMA*, vol. 206, n° 4, p. 830-832, oct. 1968.
- [34] A. Vermes, H.-J. Guchelaar, et J. Dankert, « Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 46, n° 2, p. 171-179, août 2000, doi: 10.1093/jac/46.2.171.
- [35] A. H. Groll, S. C. Piscitelli, et T. J. Walsh, « Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development », in *Advances in Pharmacology*, vol. 44, J. T. August, M. W. Anders, F. Murad, et J. T. Coyle, Éd., Academic Press, 1998, p. 343-500. doi: 10.1016/S1054-3589(08)60129-5.

- [36] F. Z. Delma *et al.*, « Molecular mechanisms of 5-fluorocytosine resistance in yeasts and filamentous fungi », *J. Fungi*, vol. 7, n° 11, p. 909, oct. 2021, doi: 10.3390/jof7110909.
- [37] J. Houšť, J. Spížek, et V. Havlíček, « Antifungal drugs », *Metabolites*, vol. 10, n° 3, p. 106, mars 2020, doi: 10.3390/metabo10030106.
- [38] T. J. Gintjee, M. A. Donnelley, et G. R. Thompson, « Aspiring antifungals: review of current antifungal pipeline developments », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 6, n° 1, p. 28, févr. 2020, doi: 10.3390/jof6010028.
- [39] J. Houšť, J. Spížek, et V. Havlíček, « Antifungal Drugs », *Metabolites*, vol. 10, n° 3, p. 106, mars 2020, doi: 10.3390/metabo10030106.
- [40] AFECT (Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique, *Principaux antifongiques et antiparasitaires : Traité de chimie thérapeutique*, vol. 5. Lavoisier - Technique et Documentation, 1996.
- [41] D. J. Sheehan, C. A. Hitchcock, et C. M. Sibley, « Current and emerging azole antifungal agents », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, n° 1, p. 40-79, janv. 1999.
- [42] J. A. Como et W. E. Dismukes, « Oral azole drugs as systemic antifungal therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, n° 4, p. 263-272, janv. 1994, doi: 10.1056/NEJM199401273300407.
- [43] S. Dahiya *et al.*, « Antimycotic drugs and their mechanisms of resistance to *Candida* Species », *Curr. Drug Targets*, vol. 23, n° 2, p. 116-125, 2022, doi: 10.2174/1389450122666210719124143.
- [44] « Antimicrobial-Resistant Fungi | Fungal Diseases | CDC ». Consulté le: 5 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>
- [45] « Cytochrome P-450 and chloroperoxidase: thiolate-ligated heme enzymes. Spectroscopic determination of their active-site structures and mechanistic implications of thiolate ligation | Chemical Reviews ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr00081a015>
- [46] T. Joseph-Horne et D. W. Hollomon, « Molecular mechanisms of azole resistance in fungi », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 149, n° 2, p. 141-149, avr. 1997, doi: 10.1111/j.1574-6968.1997.tb10321.x.
- [47] J. A. Maertens, « History of the development of azole derivatives », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 10, p. 1-10, janv. 2004, doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x.
- [48] W. Hüttel, « Echinocandins: structural diversity, biosynthesis, and development of antimycotics », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 105, n° 1, p. 55-66, janv. 2021, doi: 10.1007/s00253-020-11022-y.
- [49] Y. Y. Syed, « Rezafungin: First Approval », *Drugs*, vol. 83, n° 9, p. 833-840, juin 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01891-8.
- [50] F. Benz *et al.*, « Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen 143. Mitteilung. Echinocandin B, ein neuartiges Polypeptid-Antibiotikum aus *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus*: Isolierung und Bausteine », *Helv. Chim. Acta*, vol. 57, n° 8, p. 2459-2477, 1974, doi: 10.1002/hlca.19740570818.
- [51] J. M. Balkovec, D. L. Hughes, P. S. Masurekar, C. A. Sable, R. E. Schwartz, et S. B. Singh, « Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)—A case study », *Nat. Prod. Rep.*, vol. 31, n° 1, p. 15-34, 2014, doi: 10.1039/C3NP70070D.
- [52] C. Keller-Juslén, M. Kuhn, H. R. Loosli, T. J. Petcher, H. P. Weber, et A. von Wartburg, « Struktur des cyclopeptid-antibiotikums sl 7810 (Echinocandin B) », *Tetrahedron Lett.*, vol. 17, n° 46, p. 4147-4150, nov. 1976, doi: 10.1016/S0040-4039(00)74618-1.
- [53] M. B. Kurtz et J. H. Rex, « Glucan synthase inhibitors as antifungal agents », in *Advances in Protein Chemistry*, vol. 56, in Drug Discovery and Design, vol. 56. , Academic Press, 2001, p. 423-475. doi: 10.1016/S0065-3233(01)56011-8.
- [54] T. J. Walsh *et al.*, « Antifungal effects of the nonlinear pharmacokinetics of cilofungin, a 1,3-beta-glucan synthetase inhibitor, during continuous and intermittent intravenous infusions in treatment of experimental disseminated candidiasis », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 35, n° 7, p. 1321-1328, juill. 1991, doi: 10.1128/AAC.35.7.1321.

- [55] G. M. Keating et B. Jarvis, « Caspofungin », *Drugs*, vol. 61, n° 8, p. 1121-1129; discussion 1130-1131, 2001, doi: 10.2165/00003495-200161080-00007.
- [56] A. K. Zaas et W. J. Steinbach, « Micafungin: the US perspective », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 3, n° 2, p. 183-190, avr. 2005, doi: 10.1586/14787210.3.2.183.
- [57] J. A. Vazquez et J. D. Sobel, « Anidulafungin: a novel echinocandin », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 43, n° 2, p. 215-222, juill. 2006, doi: 10.1086/505204.
- [58] « Cancidas (previously Caspofungin MSD) | European Medicines Agency ». Consulté le: 24 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cancidas-previously-caspofungin-msd>
- [59] « Mycamine | European Medicines Agency ». Consulté le: 24 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mycamine#product-info>
- [60] « Ecalta | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ecalta>
- [61] « Rezzayo | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezzayo>
- [62] C. S. Taft et C. P. Selitrennikoff, « Cilofungin inhibition of (1-3)-beta-glucan synthase: the lipophilic side chain is essential for inhibition of enzyme activity », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 43, n° 4, p. 433-437, avr. 1990, doi: 10.7164/antibiotics.43.433.
- [63] D. Aguilar-Zapata, R. Petraitiene, et V. Petraitis, « Echinocandins: The expanding antifungal armamentarium », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 61, n° suppl_6, p. S604-S611, déc. 2015, doi: 10.1093/cid/civ814.
- [64] C. M. Douglas *et al.*, « Identification of the FKS1 gene of *Candida albicans* as the essential target of 1,3-beta-D-glucan synthase inhibitors », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, n° 11, p. 2471-2479, nov. 1997.
- [65] X. Hu *et al.*, « Structural and mechanistic insights into fungal β -1,3-glucan synthase FKS1 », *Nature*, vol. 616, n° 7955, Art. n° 7955, avr. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-05856-5.
- [66] M. K. Hussain, S. Ahmed, A. Khan, A. J. Siddiqui, S. Khatoun, et S. Jahan, « Mucormycosis: A hidden mystery of fungal infection, possible diagnosis, treatment and development of new therapeutic agents », *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 246, p. 115010, janv. 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2022.115010.
- [67] A. Espinel-Ingroff, « Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 36, n° 10, p. 2950-2956, oct. 1998, doi: 10.1128/JCM.36.10.2950-2956.1998.
- [68] B. Zhu *et al.*, « The synthesis and activity evaluation of N-acylated analogs of echinocandin B with improved solubility and lower toxicity », *J. Pept. Sci. Off. Publ. Eur. Pept. Soc.*, vol. 26, n° 11, p. e3278, nov. 2020, doi: 10.1002/psc.3278.
- [69] P. de la Torre et A. C. Reboli, « Micafungin: an evidence-based review of its place in therapy », *Core Evid.*, vol. 9, p. 27-39, févr. 2014, doi: 10.2147/CE.S36304.
- [70] A. M. Bormann et V. A. Morrison, « Review of the pharmacology and clinical studies of micafungin », *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 3, p. 295-302, déc. 2009.
- [71] C. Lacroix, M. Dubach, et M. Feuilhade, « Les échinocandines : une nouvelle classe d'antifongiques », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 33, n° 4, p. 183-191, avr. 2003, doi: 10.1016/S0399-077X(03)00059-3.
- [72] S. Hashimoto, « Micafungin: a sulfated echinocandin », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 62, n° 1, p. 27-35, janv. 2009, doi: 10.1038/ja.2008.3.
- [73] L. L. Klein *et al.*, « Total synthesis and antifungal evaluation of cyclic aminohexapeptides », *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 8, n° 7, p. 1677-1696, juill. 2000, doi: 10.1016/s0968-0896(00)00097-3.

- [74] R. A. Zambias *et al.*, « Preparation and structure-activity relationships of simplified analogs of the antifungal agent cilofungin: a total synthesis approach », *J. Med. Chem.*, vol. 35, n° 15, p. 2843-2855, juill. 1992, doi: 10.1021/jm00093a018.
- [75] J. Yao *et al.*, « Total synthesis and structure-activity relationships of new echinocandin-like antifungal cyclolipohexapeptides », *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 50, p. 196-208, avr. 2012, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.054.
- [76] M. Szymański, S. Chmielewska, U. Czyżewska, M. Malinowska, et A. Tylicki, « Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy », *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 37, n° 1, p. 876-894, déc. 2022, doi: 10.1080/14756366.2022.2050224.
- [77] A. Fujie, « Discovery of micafungin (FK463): A novel antifungal drug derived from a natural product lead », *Pure Appl. Chem.*, vol. 79, n° 4, p. 603-614, janv. 2007, doi: 10.1351/pac200779040603.
- [78] F. A. Bouffard *et al.*, « Synthesis and antifungal activity of novel cationic Pneumocandin Bo derivatives », *J. Med. Chem.*, vol. 37, n° 2, p. 222-225, janv. 1994, doi: 10.1021/jm00028a003.
- [79] F. Zhang *et al.*, « Biochemical and genetic characterization of fungal proline hydroxylase in echinocandin biosynthesis », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 102, n° 18, p. 7877-7890, sept. 2018, doi: 10.1007/s00253-018-9179-y.
- [80] M. Hoenigl *et al.*, « The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin », *Drugs*, vol. 81, n° 15, p. 1703-1729, oct. 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01611-0.
- [81] L. Chen *et al.*, « Engineering of new Pneumocandin side-chain analogues from *Glarea lozoyensis* by mutasynthesis and evaluation of their antifungal activity », *ACS Chem. Biol.*, vol. 11, n° 10, p. 2724-2733, oct. 2016, doi: 10.1021/acscchembio.6b00604.
- [82] D. M. Schmatz *et al.*, « Biological evaluation of natural and semisynthetic pneumocandins for activity against *Pneumocystis carinii* and *Candida* species », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 45, n° 12, p. 1886-1891, déc. 1992, doi: 10.7164/antibiotics.45.1886.
- [83] M. Debono *et al.*, « Synthesis and evaluation of LY121019, a member of a series of semisynthetic analogues of the antifungal lipopeptide Echinocandin Ba », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 544, n° 1, p. 152-167, 1988, doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb40398.x.
- [84] « EUCAST: Breakpoints for antifungals ». Consulté le: 11 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals>
- [85] « Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines », Clinical & Laboratory Standards Institute. Consulté le: 6 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clsi.org/>
- [86] W. R. Otto, M. C. Arendrup, et B. T. Fisher, « A practical guide to Antifungal Susceptibility Testing », *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.*, vol. 12, n° 4, p. 214-221, avr. 2023, doi: 10.1093/jpids/piad014.
- [87] M. A. Pfaller, C. Carvalhaes, S. A. Messer, P. R. Rhomberg, et M. Castanheira, « Activity of a long-acting Echinocandin, Rezafungin, and comparator antifungal agents tested against contemporary invasive fungal isolates (SENTRY Program, 2016 to 2018) », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 64, n° 4, p. e00099-20, mars 2020, doi: 10.1128/AAC.00099-20.
- [88] M. Castanheira, S. A. Messer, R. N. Jones, D. J. Farrell, et M. A. Pfaller, « Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 44, n° 4, p. 320-326, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.007.
- [89] A. I. Martos *et al.*, « Evaluation of the Etest method for susceptibility testing of *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. to three echinocandins », *Med. Mycol.*, vol. 48, n° 6, p. 858-861, sept. 2010, doi: 10.3109/13693781003586943.
- [90] B. Rijnders, « Azole-echinocandin combination therapy for invasive aspergillosis: A randomized pragmatic superiority trial », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04876716, oct. 2021. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876716>

- [91] M. A. Pfaller, F. Marco, S. A. Messer, et R. N. Jones, « *In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 30, n° 4, p. 251-255, avr. 1998, doi: 10.1016/s0732-8893(97)00246-0.
- [92] M. Guevara-Suarez *et al.*, « Identification and antifungal susceptibility of Penicillium-like fungi from clinical samples in the United States », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 54, n° 8, p. 2155-2161, août 2016, doi: 10.1128/JCM.00960-16.
- [93] L. Monpierre *et al.*, « Species Identification and In Vitro Antifungal Susceptibility of Paecilomyces/Purpureocillium Species Isolated from Clinical Respiratory Samples: A Multicenter Study », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 8, n° 7, p. 684, juin 2022, doi: 10.3390/jof8070684.
- [94] Z. Odabasi, V. L. Paetznick, J. R. Rodriguez, E. Chen, et L. Ostrosky-Zeichner, « *In vitro* activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, n° 5, p. 1912-1915, mai 2004, doi: 10.1128/AAC.48.5.1912-1915.2004.
- [95] M. Lackner *et al.*, « Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 5, p. 2635-2642, mai 2012, doi: 10.1128/AAC.05910-11.
- [96] J. Singh, D. Rimek, et R. Kappe, « *In vitro* susceptibility of 15 strains of zygomycetes to nine antifungal agents as determined by the NCCLS M38-A microdilution method », *Mycoses*, vol. 48, n° 4, p. 246-250, 2005, doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01132.x.
- [97] G. R. Thompson, B. M. Barker, et N. P. Wiederhold, « Large-Scale Evaluation of In Vitro Amphotericin B, Triazole, and Echinocandin Activity against Coccidioides Species from U.S. Institutions », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, n° 4, p. e02634-16, avr. 2017, doi: 10.1128/AAC.02634-16.
- [98] L. Fang *et al.*, « MALDI-TOF MS-Based clustering and antifungal susceptibility tests of *Talaromyces marneffi* isolates from Fujian and Guangxi (China) », *Infect. Drug Resist.*, vol. 15, p. 3449-3457, juill. 2022, doi: 10.2147/IDR.S364439.
- [99] G. G. Zhanel *et al.*, « *In vitro* activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, n° 4, p. 863-865, avr. 1997, doi: 10.1128/AAC.41.4.863.
- [100] D. Cappelletty et K. Eiselstein-McKitrick, « The echinocandins », *Pharmacotherapy*, vol. 27, n° 3, p. 369-388, mars 2007, doi: 10.1592/phco.27.3.369.
- [101] M. A. Maligie et C. P. Selitrennikoff, « *Cryptococcus neoformans* resistance to echinocandins: (1,3)-beta-glucan synthase activity is sensitive to echinocandins », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 49, n° 7, p. 2851-2856, juill. 2005, doi: 10.1128/AAC.49.7.2851-2856.2005.
- [102] M. Sanguinetti, P. Posteraro, et B. Posteraro, « Echinocandin antifungal drug resistance in *Candida* species: a cause for concern? », *Curr. Infect. Dis. Rep.*, vol. 12, n° 6, p. 437-443, nov. 2010, doi: 10.1007/s11908-010-0131-2.
- [103] K. R. Iyer, N. M. Revie, C. Fu, N. Robbins, et L. E. Cowen, « Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, n° 7, p. 454-466, juill. 2021, doi: 10.1038/s41579-021-00511-0.
- [104] Y. Wu *et al.*, « Structures and mechanism of chitin synthase and its inhibition by antifungal drug Nikkomycin Z », *Cell Discov.*, vol. 8, n° 1, p. 129, déc. 2022, doi: 10.1038/s41421-022-00495-y.
- [105] M. C. Arendrup, J. Guinea, et J. Meletiadis, « Twenty years in EUCAST antifungal susceptibility testing: progress & remaining challenges », *Mycopathologia*, vol. 189, n° 4, p. 64, juill. 2024, doi: 10.1007/s11046-024-00861-2.
- [106] « EUCAST: Rezafungin rationale document from the AFST ». Consulté le: 13 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=574&cHash=8b4557ed090148e1bead97b8dccc9ed8

- [107] Y. Lee, N. Robbins, et L. E. Cowen, « Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance », *Npj Antimicrob. Resist.*, vol. 1, n° 1, p. 1-9, juill. 2023, doi: 10.1038/s44259-023-00007-2.
- [108] M. Mroczyńska et A. Brillowska-Dąbrowska, « Review on Current Status of Echinocandins Use », *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 9, n° 5, p. 227, mai 2020, doi: 10.3390/antibiotics9050227.
- [109] D. S. Perlin, « Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1354, n° 1, p. 1-11, sept. 2015, doi: 10.1111/nyas.12831.
- [110] E. Lotfali *et al.*, « A review on molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida glabrata*: update and recent advances », *Microb. Drug Resist.*, vol. 27, n° 10, p. 1371-1388, oct. 2021, doi: 10.1089/mdr.2020.0235.
- [111] M. Rasheed, A. Battu, et R. Kaur, « Host-pathogen interaction in *Candida glabrata* infection: current knowledge and implications for antifungal therapy », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 18, n° 11, p. 1093-1103, nov. 2020, doi: 10.1080/14787210.2020.1792773.
- [112] A. Arastehfar *et al.*, « Drug-resistant fungi: an emerging challenge threatening our limited antifungal armamentarium », *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 9, n° 12, p. 877, déc. 2020, doi: 10.3390/antibiotics9120877.
- [113] M. C. Fisher *et al.*, « Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 20, n° 9, Art. n° 9, sept. 2022, doi: 10.1038/s41579-022-00720-1.
- [114] L. Cass *et al.*, « Safety and nonclinical and clinical pharmacokinetics of PC945, a novel inhaled triazole antifungal agent », *Pharmacol. Res. Perspect.*, vol. 9, n° 1, p. e00690, déc. 2020, doi: 10.1002/prp2.690.
- [115] G. T. Seiler et L. Ostrosky-Zeichner, « Investigational agents for the treatment of resistant yeasts and molds », *Curr. Fungal Infect. Rep.*, vol. 15, n° 3, p. 104-115, sept. 2021, doi: 10.1007/s12281-021-00419-5.
- [116] T. Colley *et al.*, « *In vitro* and *in vivo* antifungal profile of a novel and long-acting inhaled azole, PC945, on *Aspergillus fumigatus* infection », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, n° 5, p. e02280-16, mai 2017, doi: 10.1128/AAC.02280-16.
- [117] Pulmocide Ltd, « A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Nebulized PC945 When Added to Systemic Antifungal Therapy for the Treatment of Refractory Invasive Pulmonary Aspergillosis (OPERA-T Study) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT05238116, mai 2024. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238116>
- [118] N. P. Wiederhold *et al.*, « The fungal Cyp51 inhibitor VT-1129 Is efficacious in an experimental model of *Cryptococcal* meningitis », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 62, n° 9, p. e01071-18, sept. 2018, doi: 10.1128/AAC.01071-18.
- [119] A. T. Nishimoto *et al.*, « *In vitro* activities of the novel investigational tetrazoles VT-1161 and VT-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 63, n° 6, p. e00341-19, mai 2019, doi: 10.1128/AAC.00341-19.
- [120] J. D. Oliver *et al.*, « F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, n° 45, p. 12809-12814, nov. 2016, doi: 10.1073/pnas.1608304113.
- [121] F2G Biotech GmbH, « Phase IIb Study of F901318 as Treatment of Invasive Fungal Infections Due to *Lomentospora Prolificans*, *Scedosporium Spp.*, *Aspergillus Spp.*, and Other Resistant Fungi in Patients Lacking Suitable Alternative Treatment Options », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03583164, nov. 2022. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03583164>
- [122] F2G Biotech GmbH, « Phase III, Adjudicator-blinded, Randomised Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With Olorofim Versus Treatment With AmBisome® Followed by Standard of Care in Patients With Invasive Fungal Disease Caused by *Aspergillus* Species »,

- clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT05101187, avr. 2024. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101187>
- [123] K. J. Shaw et A. S. Ibrahim, « Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections », *J. Fungi Basel Switz.*, vol. 6, n° 4, p. 239, oct. 2020, doi: 10.3390/jof6040239.
- [124] J. Covell *et al.*, « The Discovery of Manogepix/Fosmanogepix and Other Gwt1 Inhibitors for the Treatment of Invasive Fungal Infections », 2019, p. 221-237. doi: 10.29200/acsmchemrev-v54.ch10.
- [125] K. M. Jørgensen, K. M. T. Astvad, et M. C. Arendrup, « *In vitro* activity of Manogepix (APX001A) and comparators against contemporary molds: MEC comparison and preliminary experience with colorimetric MIC determination », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 64, n° 8, p. e00730-20, juill. 2020, doi: 10.1128/AAC.00730-20.
- [126] Pfizer, « An open-label study to evaluate the efficacy and safety of APX001 in patients with candidemia and/or invasive candidiasis caused by *Candida auris* », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04148287, mars 2023. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04148287>
- [127] Basilea Pharmaceutica, « An interventional efficacy and safety Phase 3 double-blind 2-arm study to investigate IV followed by oral Fosmanogepix compared with IV Caspofungin followed by oral Fluconazole in adult participants with candidemia and/or invasive candidiasis », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT05421858, avr. 2024. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421858>
- [128] E. L. Berkow, D. Angulo, et S. R. Lockhart, « *In vitro* activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, n° 7, p. e00435-17, juill. 2017, doi: 10.1128/AAC.00435-17.
- [129] A. Lee, « Ibrexafungerp: First Approval », *Drugs*, vol. 81, n° 12, p. 1445-1450, août 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01571-5.
- [130] Scynexis, Inc., « Open-label study to evaluate the efficacy and safety of SCY-078 (Ibrexafungerp) in patients with fungal diseases that are refractory to or intolerant of standard antifungal treatment (FURI) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03059992, avr. 2024. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03059992>
- [131] C. J. Stenland *et al.*, « A practical and scalable manufacturing process for an anti-fungal agent, Nikkomycin Z », *Org. Process Res. Dev.*, vol. 17, n° 2, p. 265-272, févr. 2013, doi: 10.1021/op3003294.
- [132] University of Arizona, « Phase I/II evaluation of the safety, pharmacokinetics, and preliminary effectiveness of Nikkomycin Z in the treatment of patients with uncomplicated *Coccidioides pneumonia* », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT00614666, févr. 2013. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00614666>



Découverte de nouveaux médicaments antifongiques : les échinocandines lipocyclohexapeptidiques

Résumé

Les infections fongiques invasives constituent aujourd'hui l'un des principaux défis pour la santé publique, en raison du nombre croissant de personnes à risque, ainsi que des hauts taux de morbidité, de mortalité et du fardeau économique disproportionnés qu'elles engendrent. Malgré cette menace, l'arsenal thérapeutique permettant de traiter ces infections reste limité, avec seulement quatre familles d'antifongiques disponibles à ce jour. Ces agents antifongiques présentent de nombreux inconvénients, notamment en termes de sécurité et de paramètres pharmacocinétiques, qui couplés au développement de résistances, soulignent l'urgence de rechercher de nouvelles thérapies antifongiques. Dans ce contexte, les échinocandines lipocyclohexapeptidiques, grâce à leur mécanisme d'action original constituent une famille d'antifongiques extrêmement prometteuse. Ce mécanisme est étroitement lié à leurs caractéristiques physicochimiques. Ainsi, la chimie médicinale joue un rôle crucial dans le développement de nouveaux agents antifongiques visant à réduire la toxicité et à améliorer l'efficacité. L'étude approfondie des relations structure/activité au sein des échinocandines pourrait ouvrir la voie au développement d'une nouvelle génération d'agents antifongiques. Une approche globale est donc nécessaire pour améliorer les thérapies contre les infections fongiques invasives. Dans cette thèse d'exercice de pharmacie, nous mettons en lumière le fort lien entre la chimie médicinale et l'activité biologique en prenant comme exemple la découverte et le développement des échinocandines. Nous récapitulons également les nouveaux agents antifongiques potentiels, tout en soulignant l'importance de la perspective chimique pour expandre l'arsenal thérapeutique.

Mots-clés : infections fongiques invasives, échinocandines, antifongiques, chimie médicinale, découverte des médicaments.



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

Discovery of new antifungal drugs: lipocyclohexapeptidic echinocandins

Abstract

Invasive fungal infections are one of the most significant public health challenges worldwide, due to the rising number of people at risk, and the high levels of morbidity, mortality and economic burden they entail. Despite this threat, the therapeutic toolbox addressing these infections remains limited, with only four families of antifungals available so far. These antifungal agents have numerous drawbacks, notably in terms of safety and pharmacokinetic parameters. These limitations, coupled with the development of resistance, underline the urgency of seeking new antifungal therapies. In this context, the lipocyclohexapeptidic echinocandins are highly promising antifungal family, with their original mechanism of action. This mechanism is tightly linked to their physicochemical characteristics, and medicinal chemistry plays a crucial role in the development of new antifungal agents designed to reduce toxicity and improve efficacy. The comprehensive study of structure/activity relationships among echinocandins could provide the basis for the development of a new generation of antifungal agents. Hence, a global approach is needed to improve antifungal therapies. In this pharmacy diploma thesis, we highlight the powerful link between medicinal chemistry and antifungal activity, using the example of the discovery and development of echinocandins. We also summarize potential new antifungal agents, highlighting the importance of the chemical perspective in expanding the antifungal therapeutic arsenal.

Key words: invasive fungal infections, echinocandins, antifungals, medicinal chemistry, drug discovery.