

## Voriconazole (Vfend<sup>MD</sup>)

Le voriconazole (Vfend<sup>MD</sup>) est le quatrième représentant d'une famille d'antifongique: les azoles<sup>(1)</sup>. Ce produit est disponible sur le marché canadien depuis août 2004 et il est commercialisé par la compagnie Pfizer Canada Inc<sup>(2)</sup>.

### Indications

Le voriconazole est approuvé par Santé Canada pour l'aspergillose invasive<sup>(1)</sup>. De plus, depuis l'automne 2005, Santé Canada a approuvé son utilisation dans le traitement de la candidémie et des infections à *Candida* suivantes: infections disséminées de la peau, infections de l'abdomen, du rein, de la paroi vésicale et des plaies<sup>(1)</sup>.

### Pharmacologie/pharmacocinétique

#### Mécanisme d'action

Le voriconazole inhibe la 14-alpha-stérol déméthylase, une enzyme du cytochrome P450 fongique. Cette inhibition entraîne une déplétion en ergostérol et conséquemment cela affecte l'intégrité de la membrane des cellules fongiques. L'inhibition de cette enzyme provoque aussi une accumulation de précurseurs stéroïdes toxiques<sup>(3)</sup>. La différence entre le fluconazole et le voriconazole s'expliquerait par une substitution sur la fraction triazole d'un groupe fluoropyrimidine<sup>(4)</sup>.

#### Paramètres pharmacocinétiques

Le voriconazole a une biodisponibilité de 96 % lorsque pris à jeun par la voie orale<sup>(1)</sup>. En présence de nourriture, la biodisponibilité de celui-ci est diminuée de 22 % et l'absorption est retardée d'environ 1,1 heures<sup>(5)</sup>. Comme pour le fluconazole, son absorption n'est pas influencée par les variations du pH gastrique<sup>(1)</sup>. Une concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) de voriconazole est obtenue après une heure, lorsque administrée par la voie intraveineuse et entre 1,5 à trois heures lorsque donnée par la voie orale<sup>(4)</sup>. Le voriconazole semble présenter une distribution importante au niveau des tissus, étant donné qu'à l'équilibre, son volume de

distribution est de 4,6 L/kg<sup>(6)</sup>. La liaison aux protéines plasmatiques est d'ailleurs peu importante, la fixation serait d'environ 58 %<sup>(6)</sup>. La biotransformation de cette molécule se fait intensivement au foie, principalement par le cytochrome P450 et 2C19 et dans une moins grande importance, par les cytochromes P4503A4 et 2C9<sup>(4)</sup>. De plus, il faut savoir qu'il existe un polymorphisme génétique sur le cytochrome P450 et 2C19<sup>(1)</sup>. Plus précisément, il y aurait entre 15 à 20 % de métaboliseurs lents dans la population asiatique, mais seulement entre 3 à 5 % chez les personnes de race blanche ou noire<sup>(1)</sup>. Des études auraient démontré que l'aire sous la courbe (ASC) serait en moyenne quatre fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que les métaboliseurs rapides<sup>(1)</sup>. Huit métabolites ont été identifiés jusqu'à présent et 72 % de ces métabolites sont un dérivé N-oxyde dont l'activité antifongique minime ne contribue pas à l'activité globale du voriconazole<sup>(6)</sup>. D'ailleurs, tous ces métabolites sont éliminés à 80 % dans les urines et à 20 % dans les selles<sup>(6)</sup>. Il y a seulement 2 % de la molécule mère qui se retrouve inchangée dans les urines<sup>(6)</sup>. Le voriconazole a un temps de demi-vie d'environ six heures, mais il faut être prudent, étant donné que son métabolisme est saturable, ce qui provoque une pharmacocinétique non linéaire<sup>(1)</sup>.

#### Spectre d'action

Le voriconazole est un antifongique triazole à large spectre, il est donc efficace contre les pathogènes fongiques communément rencontrés. Des études *in vitro* et *in vivo* démontrent une activité significative contre les pathogènes fongiques suivants: *Aspergillus*, le *Candida*, le *Fusarium*, le *Cryptococcus neoformans*, le *Bipolaris*, le *Scedosporium apiospermum*, l'*Histoplasma capsulatum* et le *Saccharomyces cerevisiae*<sup>(4)</sup>. Plus précisément, il a une activité contre la plupart des espèces de *Candida*, c'est-à-dire l'*albicans*, le *glabrata*, le *krusei*, le *tropicalis* et le *parapsilosis*<sup>(7)</sup>. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du *C. glabrata* et du *C. krusei* sont habituellement plus élevées que les autres espèces de *Candida*<sup>(7)</sup>. Il faut dire, par contre, qu'il est difficile actuellement d'interpréter les CMI, puisqu'il n'existe pas encore de relation claire entre les CMI du voriconazole et son activité sur un pathogène fongique donné<sup>(7)</sup>.

Des résultats suggèrent que le voriconazole a une activité fongistatique sur les espèces du *Candida*, comme les autres azoles d'ailleurs<sup>(8)</sup>. Par contre, pour ce qui est des espèces de *Aspergillus*, le

voriconazole aurait une activité fongicide, caractéristique importante pour la clientèle immunosupprimée<sup>(9)</sup>.

## Essais cliniques

**Le tableau I présente les études cliniques impliquant le voriconazole.**

Référence	Type d'étude	Population	Traitements	Mesures	Résultats
<b>Thérapie primaire de l'aspergillose invasive (confirmé ou probable)</b>					
Herbrecht et coll. <sup>(10)</sup>	Randomisée Ouvverte Multicentrique	277 patients immunosupprimés ≥ 12 ans	V 6 mg/kg IV q12h x 2 doses, puis 4 mg/kg IV q12h x ≥ 7 jours, puis 200 mg PO bid ou AB 1-1,5 mg/kg IV die x ≥ 2 semaines, puis autre traitement homologué contre l'aspergillose invasive	RTP des symptômes à 12 semaines	V: 52,8 %* AB: 31,6%
				Survie à 12 semaines	V: 70,8 %* AB: 57,9%
<b>Traitement de la candidose invasive</b>					
Kullberg et coll. <sup>(11)</sup>	Randomisée Multicentrique Étude de non infériorité	370 patients non neutropéniques ≥ 12 ans	V 6 mg/kg IV q12h x 2 doses, puis 3 mg/kg IV q12h x ≥ 3 jours, puis 200 mg PO bid ou AB 0,7-1,0 mg/kg IV die x ≥ 3 jours mais maximum 7 jours, puis F 400 mg/jour	EM/CG à 12 semaines (objectif primaire)	V: 41 % <sup>NI</sup> AB: 41 %
				EM/CG à la dernière visite (objectif secondaire)	V: 65,5 % <sup>I</sup> AB: 71,3%
<b>Traitement de la neutropénie fébrile</b>					
Walsh et coll. <sup>(12)</sup>	Ouvverte Randomisée Multicentrique Étude de non infériorité	837 patients entre 12-82 ans ayant subi une chimiothérapie ou transplantation	V 6 mg/kg IV q12h x 2 doses, puis 3 mg/kg IV q12h x ≥ 3 jours, puis 200 mg PO bid ou ABL 3 mg/kg IV die	Objectif primaire en 5 éléments <sup>§</sup>	V: 26 % <sup>I</sup> ABL: 31%
<b>Traitement de la candidose oesophagienne</b>					
Ally et coll. <sup>(13)</sup>	Double aveugle Randomisée Multicentrique Étude de non infériorité	391 patients entre 18-75 ans étant immunosupprimés	V 200 mg PO bid avec placebo ou F 400 mg die avec placebo x 1 dose, puis F 200 mg die avec placebo	Oesophagite guérie ou améliorée à la fin du traitement (analyse primaire per protocole chez 256 patients)	V: 98,3% <sup>NI</sup> F: 95,1 %

Note : AB: amphotéricine B désoxycholate, ABL: amphotéricine B liposomique; \*: différence statistiquement significative; EM/CG: éradication mycologique/cliniquement guéri; F: fluconazole; I: inférieur; NI: non inférieur;

§: pas d'infection fongique perthérapeutique, RTP: résolution totale ou partielle; V: voriconazole; survie ≥ 7 jours après la fin du traitement, pas d'abandon prématuré, résolution de la fièvre, traitement de toute infection fongique initiale

## Réactions indésirables / Interactions

Les effets indésirables les plus souvent signalés lors des études cliniques sont les troubles visuels (30 %), les éruptions cutanées (6 %), les nausées (5,9 %), les vomissements (4,8 %), les céphalées (3,2 %), les douleurs abdominales (1,7 %), les diarrhées (1,1 %) et l'œdème périphérique<sup>(1)</sup>. Les troubles visuels, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors du traitement au voriconazole, consisterait à une vision brouillée, un changement de la perception des couleurs et une photophobie. Ces troubles peuvent se produire à tout moment durant le traitement et se résorbent habituellement spontanément en l'espace de 60 minutes. Ils sont habituellement considérés bénins, quoique quelques cas de perte de vision aient été rapportés lors de pharmacovigilances<sup>(1)</sup>. Les éruptions cutanées sont souvent d'intensité légère à modérée, il n'y a donc pas lieu d'arrêter le traitement si celles-ci ne s'aggravent pas. Il faut tout de même être prudent, car de rares cas de Stevens-Johnson ont déjà été observés<sup>(1)</sup>. Les effets indésirables ayant causé le plus souvent un arrêt de traitement sont l'augmentation des enzymes hépatiques, les éruptions cutanées et les troubles visuels<sup>(1)</sup>. La fréquence des anomalies d'importance clinique des concentrations des transaminases est de l'ordre de 12,4 % lors des études cliniques. Dans la plupart des cas, ces concentrations se sont normalisées au cours du traitement, avec ou sans modification de la dose de voriconazole. Mais comme de rares cas d'hépatites, de cholestases et d'insuffisances hépatiques fulminantes ont été signalés au cours d'essais cliniques, il faut alors rester averti et cesser le traitement lorsqu'on est en présence de signes et symptômes cliniques d'un problème hépatique<sup>(1)</sup>. Il faut aussi signaler que le voriconazole a entraîné une prolongation de l'intervalle QT chez certains patients et même de rares cas de torsades de pointes ont été répertoriés<sup>(1)</sup>. Une attention particulière devrait donc être apportée chez les patients présentant d'autres facteurs proarythmiques.

Du côté des interactions médicamenteuses, il faut être vigilant avec le voriconazole. En effet, cette molécule serait un inhibiteur du cytochrome P450 2C19, 2C9 et 3A4, cytochromes dont dépendent plusieurs médicaments pour être métabolisés<sup>(1)</sup>. Premièrement, il est contre-indiqué d'utiliser des inducteurs enzymatiques du CYP450 comme la rifampicine, l'efavirenz, la rifabutine, la carbamazépine, le ritonavir (400 mg ou plus par dose) et les barbituriques à longue action, puisque ceux-ci

amènent une diminution des concentrations du voriconazole<sup>(1,4)</sup>. Il est aussi contre-indiqué d'utiliser le pimozide, les alcaloïdes de l'ergot, le sirolimus et la quinidine, puisque par inhibition du CYP3A4, le voriconazole provoquerait une accumulation importante de ces molécules<sup>(1,4)</sup>. Il y a aussi un risque d'accumulation de plusieurs autres molécules, dont la warfarine, la cyclosporine, le tacrolimus, les statines, les benzodiazépines, les sulfonyles, les alcaloïdes de la vinca et la méthadone<sup>(1,4)</sup>. Leur utilisation, en revanche, n'est pas contre-indiquée, mais il est quand même recommandé de surveiller les signes de toxicité. L'interaction entre la phénytoïne et le voriconazole est bidirectionnelle, c'est-à-dire qu'elle provoque une augmentation de la phénytoïne, mais une diminution du voriconazole<sup>(1,4)</sup>. Une attention particulière doit aussi être portée avec les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Il faut par contre, être conscient que les interactions mentionnées dans la monographie du voriconazole ne proviennent pas toujours d'études *in vivo*, mais à l'occasion d'études *in vitro*. Ce qui laisse présager que certaines de ces interactions ne sont peut-être pas cliniquement significatives, l'expérience clinique de chaque professionnel de la santé avec cette molécule permettra donc de départager les choses.

## Contre-indications/Précautions

L'administration du voriconazole est contre-indiquée chez les sujets hypersensibles à l'une des composantes du produit<sup>(1)</sup>. De plus, tel que mentionné plus haut, il est contre-indiqué d'utiliser la terféndine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, l'efavirenz, la rifabutine, les alcaloïdes de l'ergot, la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action et le ritonavir en association avec le voriconazole<sup>(1)</sup>.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, le voriconazole intraveineux ne devrait pas être utilisé, à moins que les bénéfices ne surpassent les risques. En effet, chez les insuffisants rénaux modérés à sévères, il y aurait accumulation du sulfobutyl éther beta-cyclodextrin de sodium, véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion, sous forme de vacuoles dans l'épithélium des tubules proximaux du rein. Par contre, l'effet de cette accumulation chez les humains est encore inconnu. Il est important de souligner qu'il n'y a aucun ajustement nécessaire en insuffisance rénale

chez les patients utilisant le voriconazole par la voie orale <sup>(4)</sup>. Le voriconazole devrait être évité lors de grossesses, étant donné qu'il s'est avéré tératogène (fentes palatines, hydronéphrose et hydro-uretère) chez les rats <sup>(1)</sup>. Pour ce qui est des enzymes hépatiques et de la bilirubine, il est recommandé de faire un bilan avant et pendant le traitement <sup>(4)</sup>.

## Posologie

Les posologies présentées au tableau II sont décrites pour un adulte n'ayant aucun problème hépatique. Pour plus d'informations sur les ajustements nécessaires en présence d'insuffisance hépatique, la monographie fait des recommandations en fonction de la classification Child-Pugh <sup>(1)</sup>.

**Tableau II: Posologie du voriconazole<sup>(1)</sup>**

	Dose d'attaque (pour 24 heures)			Dose d'entretien (après dose d'attaque)		
	IV	PO		IV	PO	
		Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg		Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg
Aspergillose invasive	6 mg/kg q12h x 2 doses	400 mg q12h x 2 doses	200 mg q12h x 2 doses	4 mg/kg q12h	200 mg q12h	100 mg q12h
Candidose invasive	6 mg/kg q12h x 2 doses	400 mg q12h x 2 doses	400 mg q12h x 2 doses	3 à 4 mg/kg q12h	200 mg q12h	100 mg q12h

## Coûts

Le tableau III présente les coûts associés au voriconazole et à quelques autres traitements antifongiques.

Antifongique	Coût unitaire <sup>§</sup>	Dose	Coût de traitement pour 1 semaine*	Générique disponible	Couvert RAMQ
Voriconazole IV Fiole de 200 mg	140 \$	6 mg/kg q12h x 2 doses, puis 4 mg/kg q12h	2940 \$	Non	Médicament d'exception
Voriconazole PO Comprimé 200 mg	47,50 \$	2 co q12h x 2 doses, puis 1 co q12h	760 \$	Non	Médicament d'exception
Amphotéricine B déoxycholate Fiole de 50 mg	52,52 \$	1 mg/kg die	525,20 \$	Non	Oui
Amphotéricine B liposomale Fiole de 50 mg	215,25 \$ <sup>(4)</sup>	5 mg/kg die	10 547,25 \$	Non	Patient d'exception
Caspofongine Fiole de 50 mg Fiole de 70 mg	440 \$ 567 \$	70 mg die x 1 dose, puis 50 mg die	3207 \$	Non	Médicament d'exception

Note: Coûts calculés selon la liste de médicaments publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), Février 2006

\*: pour un patient de 70 kg

## Place dans la thérapie

Le voriconazole pourrait donc être utilisé en première ligne lors du traitement de l'aspergillose invasive. En effet, l'étude de Herbrecht et coll a démontré que la guérison et la survie étaient supérieures dans le groupe voriconazole comparativement au traitement standard de l'aspergillose invasive (amphotéricine B déoxycholate suivi d'un autre traitement approuvé contre l'aspergillose invasive)<sup>(10)</sup>. Un point de controverse de cette étude est que les durées médianes de traitement sont nettement différentes entre le voriconazole (77 jours) et l'amphotéricine B déoxycholate (10 jours). Ceci amène donc à dire que le voriconazole est supérieur au traitement habituellement standard de l'aspergillose invasive, mais qu'il est impossible de tirer une conclusion entre le voriconazole et l'amphotéricine B déoxycholate seul. À cette époque, le choix de ce comparateur était adéquat, mais actuellement, il serait pertinent d'obtenir des études comparatives d'efficacité entre le voriconazole et l'amphotéricine B liposomale ou la caspofongine. Dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile, le voriconazole n'est pas un choix de première ligne, étant donné que dans l'étude de Walsh et coll le voriconazole ne s'est pas avéré non inférieur à l'amphotéricine B liposomale.<sup>(12)</sup> Pour ce qui est du traitement de la candidose invasive, l'étude de Kullberg et coll a démontré, par l'objectif primaire d'efficacité, que le voriconazole était non inférieur au traitement d'amphotéricine B déoxycholate suivi du fluconazole.<sup>(11)</sup> Il faut cependant souligner que le choix de l'objectif primaire, pour comparer les deux groupes, était très discutable. L'objectif secondaire était, quant à lui, beaucoup plus adéquat et d'ailleurs celui-ci démontrait que le voriconazole n'était pas non inférieur au groupe de traitement comparateur. Il est alors suggéré que le voriconazole soit plutôt une alternative aux autres traitements de la candidose invasive.

## Conclusion

Le voriconazole est donc une molécule principalement intéressante en aspergillose invasive, ce qui en fait un médicament dont l'usage est restreint. Il est important de bien connaître les caractéristiques de cette nouvelle molécule, afin de l'utiliser de façon sécuritaire. En effet, il faut porter une attention particulière à certains effets secondaires importants, aux nombreuses interactions médicamenteuses et aux contre-indications.

## Préparé par:

Yannick Villeneuve, résident en pharmacie,  
Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ.

## Révisé par:

François Brouillette, B. Pharm., M. Sc.,  
Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ.

## Références

1. Pfizer Canada Inc. Monographie de Voriconazole (Vfend<sup>md</sup>). Kirkland, Québec; 4 octobre 2005.
2. Santé Canada. Liste des avis de conformité. Adresse URL: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/list/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/list/index_f.html)  
Site consulté le 15 janvier 2006.
3. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109, 496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997; 41: 2492-96.
4. Dupont C, Dehaut C. Programme de gestion thérapeutique des médicaments: Voriconazole (Vfend<sup>md</sup>). Adresse URL: [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)  
Site consulté le 15 janvier 2006.
5. Purkins L, Kleinermans D, Greenhalgh K, et coll. The effect of food on voriconazole pharmacokinetics. Program and abstracts of the 4th Trends in Invasive Fungal Infections meeting; 5 au 8 nov. 1997; Barcelona, Espagne. Résumé P-88.
6. LilyAnn J, Frank JP, Aleksandr GL, et coll. Voriconazole. *Clin Ther* mai 2003; 25(5): 1321-81.
7. Peter GP, John HR, Jack DS, et coll. Guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004; 38: 161-89.
8. Klepser ME, Malone D, Lewis RE, et coll. Evaluation of voriconazole pharmacodynamics using time-kill methodology. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000; 44: 1917-20.
9. Clancy CJ, Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 573-5.

10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et coll. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-15.
11. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et coll. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366(9495): 1435-42.
12. Walsh TJ, Pappas P, Winston J, et coll. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 225-34.
13. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et coll. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *CID* 2001; 33: 1447-54.