

> Immunosuppresseurs et antifongiques sont fréquemment associés pour traiter les patients transplantés d'organes ou atteints de pathologies hématologiques. Bien souvent, la guérison d'une infection fongique invasive requiert la baisse de l'immunosuppression. Cependant, les immunosuppresseurs comme la ciclosporine A, le tacrolimus, le sirolimus (ou rapamycine) et le mycophénolate mofétil possèdent des propriétés antifongiques. En effet, les voies de signalisation inhibées par ces molécules (voies de la calcineurine et TOR, *target of rapamycin*) sont communes aux organismes eucaryotes. Des expériences *in vitro* suggèrent une interaction positive entre ces immunosuppresseurs et des antifongiques comme l'amphotéricine B, certains azolés et les échinocandines. Ces résultats sont corroborés par des constatations cliniques, ce qui laisse entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les infections fongiques invasives dans le contexte des transplantations d'organes. <

Diversité des modes d'action des immunosuppresseurs issus de champignons

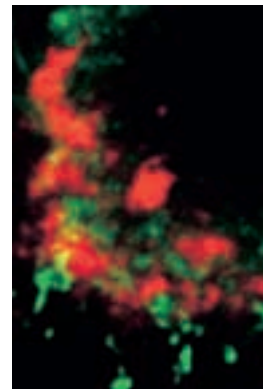
Pour éviter le rejet de greffe en transplantation d'organe ou en hématologie, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine A (CsA), le tacrolimus (FK506), le sirolimus ou rapamycine (SRL) et le mycophénolate mofétil (MMF) ont été développés voici maintenant près d'une trentaine d'années pour les 3 premiers et plus de dix ans pour le MMF (Tableau 1). Ces 4 immunosuppresseurs sont tous issus de champignons [1, 2]. Ils sont parfois associés en transplantation car leurs cibles sont différentes [3].

La CsA et le FK506 appartiennent à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, alors que le SRL inhibe la voie TOR (*target of rapamycin*) et le MMF l'inosine-5'-monophosphate-déshydrogénase (IMPDH). Les inhibiteurs de la voie de la calcineurine bloquent l'activation et la production de lymphocytes T en empêchant la transduction du stimulus antigénique qui permet l'expression de gènes de cytokines (interleukine-2 [IL-2], IFN [interféron]- γ , GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) et en bloquant les lymphocytes en phase

Immuno-suppresseurs et antifongiques

Une interaction parfois positive !

Blandine Rammaert, Olivier Lortholary



précoce de croissance [4]. Le SRL quant à lui interrompt la croissance et la prolifération cellulaires en agissant sur l'organisation du cytosquelette, la transcription

de certains gènes, le trafic membranaire, la signalisation intracellulaire via la protéine kinase C, la synthèse des ribosomes [5]. Le MMF diminue la synthèse *de novo* de guanosine dans les lymphocytes T et B, conduisant à une diminution de la synthèse d'ADN [6]. De plus, il provoque l'apoptose des lymphocytes T activés et une diminution de la production d'anticorps spécifiques. Ces quatre immunosuppresseurs ont en commun des propriétés antifongiques qui commencent à être bien caractérisées. Or, immunodépression et infections fongiques invasives vont de plus en plus souvent de pair. L'avènement des thérapeutiques immunosuppressives et l'épidémie de Sida expliquent l'incidence accrue de pathologies opportunistes comme la cryptococcose, l'aspergillose ou la zygomycose qui sont responsables d'une morbi-mortalité élevée et ont un coût non négligeable [7]. Leur traitement associe des antifongiques et une diminution de l'immunosuppression. Cependant, chez les patients receveurs d'une transplantation d'organe, diminuer rapidement l'immunosuppression peut entraîner un

B. Rammaert : Institut Pasteur du Cambodge, unité d'épidémiologie et de santé publique, 5, boulevard Monivong, BP 983, Phnom Penh, Royaume du Cambodge.

brammaert@yahoo.fr

brammaert@pasteur-kh.org

O. Lortholary : service des maladies infectieuses et tropicales, Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Université Paris-Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France ; Centre national de référence mycologie et antifongiques, unité de mycologie moléculaire, Institut Pasteur, Paris, France.

olivier.lortholary@nck.aphp.fr

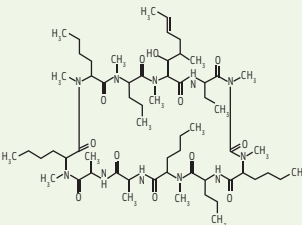
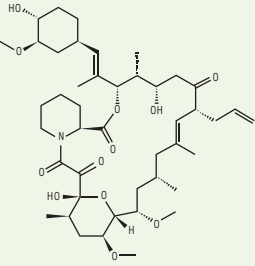
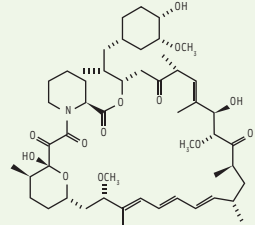
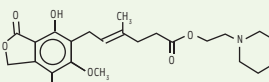
| | Ciclosporine A | Tacrolimus | Sirolimus | Mycophénolate mofétil |
|--------------------------------|--|---|---|---|
| Première description | 1972 | 1984 | 1975 | 1995 |
| Structure |  |  |  |  |
| Champignon producteur | <i>Tolypocladium inflatum</i> | <i>Streptomyces strukubaesis</i> | <i>Streptomyces hygroscopicus</i> | <i>Penicillium brevicompactum</i> |
| Voie inhibée | Calcineurine | Calcineurine | TOR | IMPDH |
| Immunophilines | Cyclophiline | FKBP12 | FKBP12 | - |
| Cibles | Activation des LT, production de cytokines (IL-2) | Activation des LT, production de cytokines (IL-2) | Prolifération des LT activés, production d'IgG, M, A, E, contrôle de la croissance cellulaire | Prolifération des LT et B, apoptose des LT activés, production d'Ig et de cytokines |
| Principales indications | Prévention du rejet de greffe Dermatite atopique, psoriasis Polyarthrite rhumatoïde Maladies auto-immunes Rectocolite hémorragique Syndrome néphrotique en 2 ^e ligne | Prévention du rejet de greffe Dermatite atopique Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn | Prévention du rejet de greffe | Prévention du rejet de greffe |

Tableau I. Caractéristiques des quatre principaux immunosuppresseurs ayant des propriétés antifongiques. LT : lymphocytes T ; IMPDH : inosine-5'mono-phosphate-déshydrogénase.

rejet de la greffe ou un syndrome de reconstitution immunitaire [8, 50]. Le déséquilibre de la balance entre les réponses Th1 et Th2 induit par les inhibiteurs de la calcineurine et le MMF serait en cause [9]. En outre, bien qu'étant en constante évolution, les thérapeutiques antifongiques sont parfois insuffisantes. Dans le cas des zygomycoses par exemple, l'amphotéricine B liposomale est le traitement de référence car il est le seul à avoir une activité suffisante *in vitro* [10]. On comprend dès lors pourquoi il est important de s'intéresser à d'autres molécules dotées de propriétés antifongiques, comme les immunosuppresseurs, de comprendre leurs mécanismes d'action et de déterminer les éventuels bénéfices cliniques des associations entre antifongiques et immunosuppresseurs qui inhiberaient la croissance fongique.

Des voies de signalisation communes à l'homme et aux champignons

Le complexe calcineurine/calmoduline

La voie de la calcineurine et la voie TOR sont très conservées parmi les organismes eucaryotes (Figure 1). La calcineurine est un hétérodimère

de deux sous-unités, A catalytique et B régulatrice. Elle possède une activité sérine-thréonine phosphatase dépendante du calcium. Un accroissement du flux de calcium intracellulaire active la sérine-phosphatase qui se lie à la calmoduline par sa sous-unité catalytique. Dans les lymphocytes T, le complexe calcineurine/calmoduline déphosphoryle le facteur de transcription NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). Celui-ci migre du cytoplasme vers le noyau où il active la transcription de gènes codant pour des cytokines [11]. Chez l'homme, la voie de la calcineurine est impliquée dans la réponse immunitaire mais aussi dans la régulation d'une multitude d'autres fonctions : cellules pancréatiques, développement vasculaire, morphogénèse des valves cardiaques, etc. [11].

La voie de la calcineurine a été bien étudiée chez 3 champignons : *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. et *Candida* spp. [11]. D'une part, elle permet la croissance des levures comme *Cryptococcus neoformans* dans des conditions de

stress thermique environnemental. Ce mécanisme a été mis en évidence par des expériences de délétion du gène codant pour la sous-unité catalytique de la calcineurine [12]. Chez *C. neoformans*, la voie de la calcineurine permet la croissance des levures à 37°C et contrôle la virulence du pathogène [13, 14]. La croissance du mycélium d'*Aspergillus fumigatus* [15, 16] et l'adaptation au stress d'*A. oryzae* [17] sont également sous la dépendance de cette voie. D'autre part, une partie des mécanismes responsables de la virulence de *Candida albicans* a été élucidée récemment [18]. Dans un modèle murin de candidose disséminée, la virulence de *C. albicans* est atténuée si l'on utilise une souche dont le gène codant pour la sous-unité régulatrice de la calcineurine est invalidé. La survie de ces souris est significativement prolongée par rapport à celle des souris infectées avec la souche sauvage [19]. Enfin, la voie de la calcineurine est impliquée dans la résistance aux antifongiques [20].

La voie mTOR, un acteur-clé de la synthèse protéique

Les protéines TOR sont des kinases qui ont un rôle central dans l'entrée en phase de croissance cellulaire [21]. La voie Tor a été identifiée pour la première fois chez une levure, *Saccharomyces cerevisiae*. Elle a ensuite été décrite chez les mammifères et porte alors le nom de mTOR. Chez *S. cerevisiae*, les protéines Tor1 et Tor2 sont associées à deux complexes, TORC1 et TORC2, comportant chacun plusieurs dizaines de protéines. Des complexes homologues ont été décrits chez *C. albicans* [22] et *C. neoformans* [23]. La voie Tor est également présente chez les champignons filamenteux et a été étudiée génétiquement chez *A. nidulans* [24]. Chez les champignons, elle régule la synthèse de protéines en réponse aux facteurs de croissance et aux nutriments présents dans l'environnement. Tor1 est impliquée dans le contrôle de l'adhésion cellulaire de *C. albicans* et spécifiquement dans la formation de biofilms [22].

Chez l'homme, la voie mTOR ne comporte qu'une seule protéine TOR, mais les complexes TORC1 et TORC2 sont présents (Figure 1) [25]. La phosphorylation de S6K, une kinase responsable de la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 contrôlée par la voie TOR, est impliquée dans le contrôle de l'initiation de la translation des protéines. mTOR phosphoryle aussi 4E-BP1, un inhibiteur de la synthèse de protéines, ce qui libère eIF4E et permet l'initiation de la translation. La voie TOR est activée par la petite protéine G Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) apparentée à la superfamille des GTPases Ras. Rheb est régulée négativement par le *tuberous sclerosis complex* TSC1/TSC2. Le principal rôle de mTOR chez l'homme est donc le contrôle de la prolifération cellulaire (lymphocytes T activés, cellules musculaires lisses, certaines cellules cancéreuses, etc.) en réponse aux facteurs mitogènes. La voie mTOR est en particulier activée par l'IL-2, le principal facteur de croissance induisant l'entrée en phase de prolifération des lymphocytes T.

Interférence des immunosuppresseurs avec les voies calcineurine et mTOR

Le mode d'action des immunosuppresseurs CsA, FK506 et SRL est maintenant bien connu. CsA, FK506 et SRL se fixent sur des effecteurs spécifiques, des peptidyl-cis-transisomérasés appelées immunophili-

nes. La CsA et le FK506 se lient respectivement à deux immunophilines différentes, nommées cyclophiline et FKBP12. La formation de ces deux complexes permet la déphosphorylation du facteur NFAT, ce qui bloque son entrée au niveau nucléaire. Quant au SRL, il possède des analogies de structure avec le FK506, ce qui lui permet de se fixer également à l'immunophiline FKBP12. Le complexe SRL/immunophiline inhibe uniquement TORC1 et bloque les cellules en phase G1 [25].

De plus, la synthèse *de novo* de nucléotides comme la guanine est sous la dépendance de la production de xantine catalysée par l'IMPDH. Le gène codant pour l'IMPDH de *Pneumocystis jirovecii* possède environ 60 % d'homologie de séquence avec le gène humain et avec celui de *S. cerevisiae* [26]. Le blocage enzymatique réalisé par le MMF sur la synthèse de nucléotides permet la mort cellulaire de *P. jirovecii*.

Interaction entre immunosuppresseurs et antifongiques *in vitro*

Les propriétés antifongiques de la CsA, du FK506, du SRL et du MMF ont déjà été testées *in vitro* et *in vivo*. On sait, par exemple, que la CsA inhibe la croissance de *C. neoformans* dans un modèle murin et permet ainsi la survie des souris et la clairance pulmonaire des levures [27]. De même, la croissance de ce champignon est inhibée *in vitro* avec les inhibiteurs de la calcineurine et de la voie TOR [28, 29]. La CsA et le FK506 sont également actifs contre les champignons filamenteux comme *Aspergillus* spp. [30, 31] et les champignons dimorphiques comme *Coccidioides immitis* [32]. Le SRL possède les mêmes propriétés inhibitrices sur la croissance d'autres champignons : *C. albicans* [29], *Fusarium oxysporum*, *S. cerevisiae* [33]. Quant au MMF, il est actif contre *P. jirovecii* dans un modèle de pneumonie chez le rat, contrairement au SRL et au FK506 [34].

Plusieurs équipes ont évalué l'intérêt d'associer *in vitro* des antifongiques et des immunosuppresseurs. En clinique, ces associations sont inévitables lors du traitement des infections fongiques invasives survenant chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe ou de moelle osseuse. Les antifongiques classiquement employés sont les polyènes (amphotéricine B ou dérivés lipidiques dont les effets thérapeutiques s'avèrent de plus en plus bénéfiques en transplantation d'organe), les azolés (fluconazole, voriconazole, posaconazole), et les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine). Ils agissent sur les champignons par des mécanismes différents. Les azolés inhibent le cytochrome P450_{140M} qui catalyse la finalisation de l'ergostérol membranaire. Les polyènes inhibent

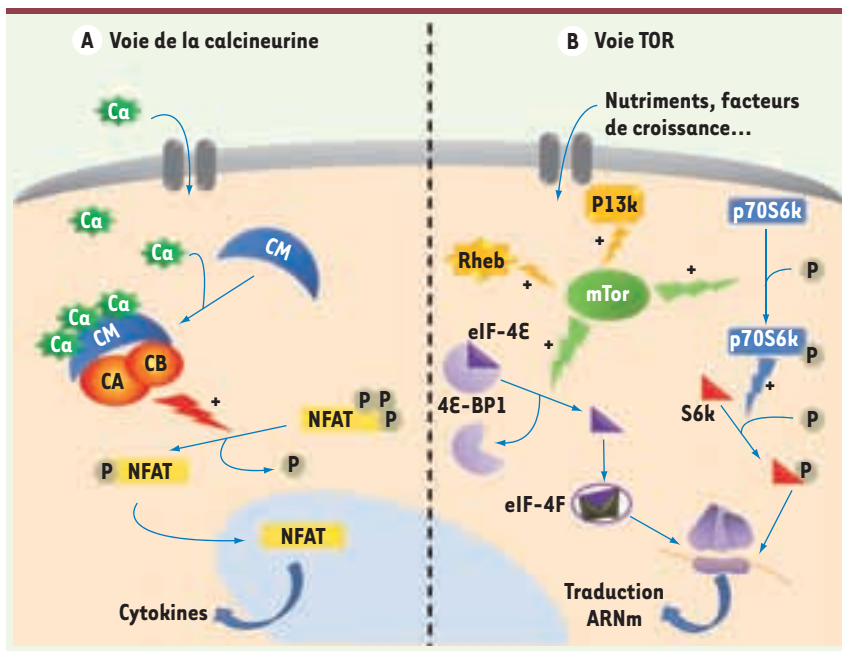


Figure 1. Mécanismes de la voie de la calcineurine et de la voie TOR chez l'homme. **A.** Voie de la calcineurine. L'activation de la calmoduline (CM) se fait par un flux de calcium (Ca) intracellulaire ou extracellulaire. La CM se lie à la calcineurine composée de deux sous-unités (CA et CB). Le complexe ainsi formé va déphosphoryler le facteur de transcription NFAT pour lui permettre de gagner le noyau cellulaire. NFAT active la transcription de gènes codant pour des cytokines et des facteurs de croissance. **B.** Voie TOR. En réponse à des stimulus divers (acides aminés, facteurs de croissance, cytokines), la protéine mTOR active l'activateur p70S6k de la protéine kinase S6k en le phosphorylant et inhibe 4E-BP1, l'inhibiteur de eIF-4E. La traduction des ARNm est sous le contrôle de ces deux protéines: la kinase S6k active la protéine ribosomale de la sous-unité 40S et la protéine eIF-4E, par l'intermédiaire

d'un complexe protéique eIF-4F, assure le recrutement de cette sous-unité 40S. En amont, deux systèmes activent mTor: la PI3kinase et la petite protéine G Rheb. Un système régulateur négatif de mTor, appelé *sclerosis tuberosus complex* (TSC), inhibe Rheb (non représenté) (d'après [11, 25]).

également la formation de l'ergostérol membranaire, créant ainsi des pores dans la membrane fongique. Les échinocandines agissent en inhibant de manière compétitive la β -1,3-D glucan synthase, compromettant l'intégrité de la paroi cellulaire fongique.

La caspofungine est peu efficace sur l'inhibition de la croissance *in vitro* d'*Aspergillus* spp. Une équipe a testé la croissance de plusieurs isolats d'*A. fumigatus* en présence de caspofungine et de CsA, FK506 et SRL par la méthode de diffusion [35]. Malgré des différences de croissance entre les souches, la présence d'immunosuppresseurs et de caspofungine a inhibé la croissance de l'ensemble des souches testées. Cette inhibition était fonction du temps et plus visible après 48 heures. Des études ont confirmé cette interaction positive sur *A. fumigatus* par d'autres méthodes [36, 37].

D'autres champignons filamenteux, les zygomycètes, responsables d'une mortalité importante (près de 50 %) chez les patients transplantés d'organes et de moelle osseuse qu'ils infectent, sont sensibles aux inhibiteurs de la calcineurine [38, 39]. Notre équipe a évalué *in vitro* l'association de CsA ou de FK506 avec des antifongiques actifs contre les zygomycètes [40]. Dans le cas d'une association de l'amphotéricine B et de la CsA, une synergie était obtenue dans 90 % des cas.

En ce qui concerne les levures, une interaction positive a été trouvée *in vitro* entre immunosuppresseurs et antifongiques vis-à-vis de *C. albicans* [41, 42]. Il en va de

même pour *C. neoformans* dont la croissance est inhibée en présence de FK506 ou de CsA associées à des antifongiques divers [43, 44].

Une partie des mécanismes moléculaires responsables de cette activité synergique a été identifiée récemment. Les inhibiteurs de la calcineurine induiraient une diminution de la résistance aux antifongiques [45]. Ils s'opposeraient à l'interaction de la protéine chaperone Hsp90 et de la calcineurine impliquée dans le processus de résistance aux antifongiques bloquant la synthèse de l'ergostérol. Hsp90 agirait également au niveau de l'expression génique et induirait des changements adaptatifs altérant la résistance aux antifongiques.

Des résultats encourageants *in vivo* chez l'animal et chez l'homme

Un seul modèle expérimental animal est actuellement publié: il analyse l'interaction entre le fluconazole et la CsA [46]. Il s'agit d'une endocardite à *Candida albicans* chez des rats traités secondairement par le fluconazole, l'amphotéricine B, la CsA ou l'association fluconazole et CsA. La taille des végétations valvulaires était significativement plus diminuée lorsque les animaux étaient traités par l'association fluconazole et CsA que par monothérapie. De plus, la culture d'échantillons de reins, autres organes cibles, était stérilisée en présence de l'association médicamenteuse mais pas avec les monothérapies.

Chez l'homme, l'utilisation d'immunosuppresseurs est paradoxale. En effet, ceux-ci favorisent les infections fongiques invasives: un lien est établi par exemple entre utilisation de MMF et les infections à cytomégalovirus. Or, le MMF pourrait réduire l'incidence des pneumocystoses. Sur 1 068 patients ayant reçu une transplantation de rein et inclus



dans 4 études contrôlées randomisées, aucun de ceux qui étaient traités par MMF n'a développé d'infection à *P. jirovecii*, contrairement à 1,8 % des patients qui n'avaient pas reçu ce produit ($p < 0,001$) [47]. D'autre part, quand les immunosuppresseurs sont associés aux antifongiques lors des infections fongiques invasives, il peut exister chez l'homme une interaction synergique. Cette hypothèse est maintenant corroborée par plusieurs auteurs travaillant sur *C. neoformans* et sur les zygomycètes. Ces études concernent surtout les inhibiteurs de la calcineurine.

Dans une étude prospective portant sur 111 patients atteints de cryptococcose, ceux qui recevaient des inhibiteurs de la calcineurine au moment du diagnostic de l'infection avaient un risque moindre de dissémination de l'infection au système nerveux central (SNC) [48]. Dans une autre étude rétrospective portant sur 74 patients atteints de cryptococcose, on constatait un meilleur taux de survie à 90 jours chez les patients ayant reçu une association d'antifongiques et d'inhibiteurs de la calcineurine que chez ceux qui avaient été traités par des antifongiques associés à d'autres immunosuppresseurs (91 % versus 61,5 % ; $p = 0,02$) [44]. Comme dans l'étude précédente, le fait d'être traité par des inhibiteurs de la calcineurine était un facteur de non-dissémination au SNC, et le FK506 était la molécule la plus efficace. Les auteurs suggéraient un probable effet propre des inhibiteurs de la calcineurine, indépendamment d'une simple synergie avec les antifongiques. Concernant les zygomycètes, une étude cas-témoins chez 100 patients ayant reçu une greffe d'organes a montré que l'état d'immunodépression associé au FK506 diminuait le risque de développer une zygomycose (*odds ratio* = 0,23 ; intervalle de confiance à 95 % = 0,09-0,57 ; $p = 0,002$) [49].

Conclusion

La grande conservation parmi les eucaryotes de la voie de la calcineurine et de la voie TOR est un avantage qui permet de tirer parti à la fois des effets immunosuppresseurs induits par l'inhibition de ces voies et des effets antifongiques. Les effets synergiques observés jusqu'à maintenant entre la CsA, le FK506 et le SRL associés à différents antifongiques dans des situations expérimentales pourraient avoir un réel impact en clinique. Par exemple, l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine permettrait de réduire la résistance à certains antifongiques. Même si aucun effet synergique entre MMF et antifongiques n'a pour l'instant été recherché, l'inhibition enzymatique du MMF a indiscutablement un impact en transplantation d'organes sur la survenue de pneumocystoses. De nouvelles molécules sans effets immunosuppresseurs interagissant avec l'une de ces voies pourraient voir le jour et permettre ainsi d'enrichir l'arsenal thérapeutique antifongique. ♦

SUMMARY

Positive interaction between immunosuppressive and antifungal drugs

Immunosuppressive and antifungal drugs are frequently associated to treat solid organ transplant patients or patients with hematological malignancies. To cure invasive fungal infection (IFI), immunosuppres-

sion has to be reduced. However, immunosuppressive drugs such as cyclosporin A, tacrolimus, sirolimus (rapamycin) or mycophenolate mofetil possess antifungal properties. Indeed fungi and humans have in common calcineurin and TOR signalization pathways which are inhibited by these molecules. *In vitro* experiences suggest a positive interaction between immunosuppressive and antifungal drugs such as amphotericin B, azole and echinocandins. These results are confirmed by clinical findings and thus offer further therapeutic possibilities in the context of solid organ transplantation. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

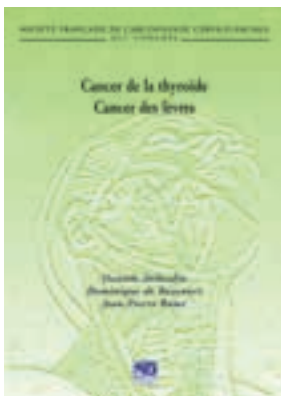
1. Gøthel SF, Marahiel MA. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerases, a superfamily of ubiquitous folding catalysts. *Cell Mol Life Sci* 1999 ; 55 : 423-36.
2. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis* 2009 ; 11 : 290-7.
3. Kahan BD. Fifteen years of clinical studies and clinical practice in renal transplantation: reviewing outcomes with de novo use of sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : S17-20.
4. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997 ; 15 : 707-47.
5. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000 ; 103 : 253-62.
6. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005 ; 80 : S181-S190.
7. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009 ; 66 : 1711-7.
8. Lanternier F, Chandesris MO, Poiree S, et al. Cellulitis revealing a cryptococcosis-related immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal allograft recipient. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2826-8.
9. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1756-61.
10. Lanternier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 (suppl 4) : 71-83.
11. Steinbach WJ, Reedy JL, Cramer RA, Jr, Perfect JR, Heitman J. Harnessing calcineurin as a novel anti-infective agent against invasive fungal infections. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 418-30.
12. Odom A, Muir S, Lim E, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *EMBO J* 1997 ; 16 : 2576-89.
13. Cruz MC, Sia RA, Olson M, Cox GM, Heitman J. Comparison of the roles of calcineurin in physiology and virulence in serotype D and serotype A strains of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 982-5.
14. Fox DS, Cruz MC, Sia RA, et al. Calcineurin regulatory subunit is essential for virulence and mediates interactions with FKBP12-FK506 in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol* 2001 ; 39 : 835-49.
15. Steinbach WJ, Cramer RA, Jr, Perfect BZ, et al. Calcineurin controls growth, morphology, and pathogenicity in *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell* 2006 ; 5 : 1091-103.
16. Steinbach WJ, Cramer RA Jr, Perfect BZ, et al. Calcineurin inhibition or mutation enhances cell wall inhibitors against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 2979-81.
17. Juvvadi PR, Kuroki Y, Arioka M, et al. Functional analysis of the calcineurin-encoding gene *cnaA* from *Aspergillus oryzae*: evidence for its putative role in stress adaptation. *Arch Microbiol* 2003 ; 179 : 416-22.

18. Reedy JL, Filler SG, Heitman J. Elucidating the *Candida albicans* calcineurin signaling cascade controlling stress response and virulence. *Fungal Genet Biol* 2010 ; 47 : 107-16.
19. Blankenship JR, Wormley FL, Boyce MK, et al. Calcineurin is essential for *Candida albicans* survival in serum and virulence. *Eukaryot Cell* 2003 ; 2 : 422-30.
20. Heitman J. Cell biology. A fungal Achilles' heel. *Science* 2005 ; 309 : 2175-6.
21. Bastidas RJ, Reedy JL, Morales-Johansson H, et al. Signaling cascades as drug targets in model and pathogenic fungi. *Curr Opin Investig Drugs* 2008 ; 9 : 856-64.
22. Bastidas RJ, Heitman J, Cardenas ME. The protein kinase Tor1 regulates adhesin gene expression in *Candida albicans*. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000294.
23. Cruz MC, Cavallo LM, Gorchach JM, et al. Rapamycin antifungal action is mediated via conserved complexes with FKBP12 and TOR kinase homologs in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 4101-12.
24. Fitzgibbon GJ, Morozov IY, Jones MG, Caddick MX. Genetic analysis of the TOR pathway in *Aspergillus nidulans*. *Eukaryot Cell* 2005 ; 4 : 1595-8.
25. Pallet N, Beaune P, Legendre C, Anglicheau D. Rapamycine et inhibition de mTOR : des voies de signalisation aux applications cliniques. *Ann Biol Clin (Paris)* 2006 ; 64 : 107-15.
26. O'Gara MJ, Lee CH, Weinberg GA, et al. IMP dehydrogenase from *Pneumocystis carinii* as a potential drug target. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 40-8.
27. Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. *Infect Immun* 1988 ; 56 : 7-12.
28. Cruz MC, Del Poeta M, Wang P, et al. Immunosuppressive and nonimmunosuppressive cyclosporine analogs are toxic to the opportunistic fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* via cyclophilin-dependent inhibition of calcineurin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 143-9.
29. Cruz MC, Goldstein AL, Blankenship J, et al. Rapamycin and less immunosuppressive analogs are toxic to *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* via FKBP12-dependent inhibition of TOR. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 3162-70.
30. High KP. The antimicrobial activities of cyclosporine, FK506, and rapamycin. *Transplantation* 1994 ; 57 : 1689-700.
31. High KP, Washburn RG. Invasive aspergillosis in mice immunosuppressed with cyclosporin A, tacrolimus (FK506), or sirolimus (rapamycin). *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 222-5.
32. Kirkland TN, Fierer J. Cyclosporin A inhibits *Coccidioides immitis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 24 : 921-4.
33. Wong GK, Griffith S, Kojima I, Demain AL. Antifungal activities of rapamycin and its derivatives, prolylrapamycin, 32-desmethylrapamycin, and 32-desmethoxyrapamycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1998 ; 51 : 487-91.
34. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-*Pneumocystis carinii* effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 901-4.
35. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Oshero N, et al. Combination of caspofungin with inhibitors of the calcineurin pathway attenuates growth in vitro in *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : 313-6.
36. Steinbach WJ, Schell WA, Blankenship JR, et al. In vitro interactions between antifungals and immunosuppressants against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1664-9.
37. Steinbach WJ, Singh N, Miller JL, et al. In vitro interactions between antifungals and immunosuppressants against *Aspergillus fumigatus* isolates from transplant and nontransplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 4922-5.
38. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 265-73.
39. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2365-74.
40. Dannaoui E, Schwarz P, Lortholary O. In vitro interaction between antifungals and immunosuppressive drugs against zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 3549-51.
41. Marchetti O, Moreillon P, Glauser MP, et al. Potent synergism of the combination of fluconazole and cyclosporine in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 2373-81.
42. Onyewu C, Blankenship JR, Del Poeta M, Heitman J. Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 956-64.
43. Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, et al. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 739-46.
44. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Alexander BD, et al. Calcineurin inhibitor agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against *Cryptococcus neoformans* isolates: correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 735-8.
45. Cowen LE, Lindquist S. Hsp90 potentiates the rapid evolution of new traits: drug resistance in diverse fungi. *Science* 2005 ; 309 : 2185-9.
46. Marchetti O, Entenza JM, Sanglard D, et al. Fluconazole plus cyclosporine: a fungicidal combination effective against experimental endocarditis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 2932-8.
47. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 53-61.
48. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 756-64.
49. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis* 2009 ; 200 : 1002-11.
50. Breton G. Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 281-9.

TIRÉS À PART

B. Rammaert
et O. Lortholary

Bon de commande



À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Cancer de la thyroïde – Cancers des lèvres** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

ISBN : 978-2-8425-4137-8 264 pages

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | |