



Les antifongiques systémiques

Partie 1 : éléments pharmaceutiques

Systemic antifungal agents

Part 1: pharmaceutical aspects

HOCHART Sébastien¹,
BARRIER Frédérique¹,
DURAND-JOLY Isabelle²,
HORRENT Sandrine¹,
DECAUDIN Bertrand¹,
ODOU Pascal¹

1. Service pharmacie-stérilisation,
2. Service d'hygiène hospitalière,
Centre hospitalier de Dunkerque.

Auteur correspondant :
HOCHART Sébastien,
Centre hospitalier de Dunkerque,
Service Pharmacie,
Avenue L. Herbeaux,
59 385 Dunkerque

sebastien.hochart@ch-dunkerque.fr

Article reçu le 19/11/07
Accepté le 27/02/08
Conflit d'intérêt : aucun

Pharm Hosp 2008; 43 (173) : 103-109
© Masson, Paris, 2008

Résumé

La problématique actuelle de l'utilisation des antifongiques systémiques est le respect du bon usage de ces traitements pour en optimiser l'efficacité, la sécurité, et la maîtrise des coûts. L'objet de cette synthèse et de cette partie 1 est de résumer les nombreuses données pharmaceutiques actuelles sur les principaux médicaments disponibles, dont l'histoire en France débute en 1939 avec la découverte de la griséofulvine, et se poursuit de nos jours avec la commercialisation du posaconazole.

Les antifongiques contemporains possèdent des structures moléculaires qui induisent un mode d'action, soit sur la membrane, soit sur la paroi fongique. Le spectre des antifongiques varie en fonction de la famille, mais aussi au sein d'une même famille, allant d'un spectre large à plus restreint. Ces spectres et modes d'action complémentaires ouvrent la voie à des traitements antifongiques en association.

La pharmacocinétique des différents principes actifs influe sur le choix des traitements au même titre que le spectre d'activité. L'absorption et la distribution sont des critères de choix pour la diffusion au site de l'infection. En fonction de la situation clinique, le choix de l'antifongique va donc reposer sur le choix du principe actif, mais aussi sur le choix de la forme galénique. Au-delà des autorisations françaises de mise sur le marché, la connaissance des données scientifiques disponibles pour chaque principe actif antifongique est un préalable indispensable pour positionner chaque traitement à sa juste place dans l'arsenal thérapeutique contre les mycoses systémiques.

Mots-clés : Antifongiques, Mycose systémique, Données pharmaceutiques.

Summary

The actual preoccupation concerning the use of systemic antifungal agents is the respect of the good use of these treatments, in order to optimize their effectiveness and their safety, and to control their cost. The aim of this article and this part 1, is to summarize the numerous pharmaceutical data concerning the principal drugs available, whose French history begins in 1939 with the griseofulvine discovery, until today with the posaconazole marketing.

Actual antifungal agents have molecular structures which induce an action mode, either on the cell wall, or on the fungal membrane. The antifungal spec-

trum varies according to the antifungal family, but also within the same family, from a broad spectrum to a more restricted. Those complementary action modes and spectrum will conduce to antifungal treatments in association.

The drug pharmacokinetic influences treatments choice as well as spectrum. Absorption and distribution are selection criteria for the good diffusion to infected sites. According to the clinical situation, the choice of the antifungal therapy will depend on the choice of the drug, but also on the choice of the galenic form.

Beyond French marketing authorizations, the knowledge of scientific data available for each drug is an essential precondition to give each treatment its right place in the therapeutic arsenal against systemic mycosis.

Key-words: Antifungal agents, Systemic mycosis, Pharmaceutical data.

INTRODUCTION

Depuis ces dernières années, l'incidence des infections fongiques invasives iatrogènes est en augmentation constante, du fait du nombre accru de chimiothérapies aplasiantes, de l'utilisation croissante des traitements immunosuppresseurs en transplantation et dans les maladies auto-immunes, et de la multiplication des actes invasifs. Cette progression a eu pour conséquence immédiate l'augmentation de l'utilisation des antifongiques systémiques face à une mortalité qui reste importante et préoccupante. L'arsenal thérapeutique a ensuite évolué avec de nouveaux médicaments qui améliorent la tolérance et l'activité antifongique [1, 2]. Cependant, la mise sur le marché de ces médicaments très onéreux a induit une augmentation exponentielle du coût de prise en charge de ces infections.

La problématique de l'utilisation des antifongiques systémiques peut donc se résumer en deux points forts : 1) un respect du bon usage de ces traitements pour en optimiser l'efficacité et la sécurité, 2) une maîtrise des coûts de traitement qui découle du bon usage. Pour résoudre cette problématique simple de prime abord, il est important aujourd'hui de bien connaître ces thérapeutiques médicamenteuses. C'est l'objet de cette synthèse, qui a pour but de résumer les nombreuses données pharmaceutiques et thérapeutiques actuelles sur les principaux médicaments disponibles. Dans cette partie 1, les aspects pharmaceutiques seront abordés.

HISTORIQUE

L'histoire des antifongiques débute en 1939 avec la découverte de la griséofulvine, puis elle se poursuit en 1951, par celle de la famille des polyènes avec la nystatine et l'amphotéricine B, issues de *Streptomyces sp.* En 1957, la 5-fluorocytosine est commercialisée en France, et un an plus tard apparaît la classe des azolés avec le miconazole et l'éconazole. Il faudra attendre ensuite un quart de siècle,

pour voir apparaître de nouveaux produits : le kétoconazole (1983), le groupe des triazolés avec le fluconazole en 1990 et l'itraconazole en 1993. Par la suite, de nouvelles formes galéniques de l'amphotéricine B sont commercialisées : les complexes phospholipidiques (1997) et les formes liposomales (1998) améliorant la tolérance rénale et permettant l'administration de doses plus élevées de ce principe actif. En 2001, une nouvelle classe d'antifongiques vient enrichir l'arsenal thérapeutique : les échinocandines, dont le premier représentant est la caspofungine [3]. Enfin en 2002, un nouveau triazolé est commercialisé, le voriconazole [4] et en 2006 le posaconazole [5].

De nouveaux triazolés, comme le ravuconazole et l'isavuconazole, ou d'autres échinocandines, micafungine et anidulafungine, sont aujourd'hui en phase avancée de développement et semblent également prometteurs.

STRUCTURE ET MÉCANISMES D'ACTION

Amphotéricine B

L'amphotéricine B est une molécule à la structure complexe d'origine naturelle (*figure 1*). Cette structure est dotée de 2 pôles, l'un hydrophile, l'autre hydrophobe. Le mécanisme d'action de l'amphotéricine B consiste en une dimérisation de la molécule lui permettant d'exposer ces pôles hydrophobes. Ce dimère présente une forte affinité pour l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane fongique, ce qui lui permet de s'inclure dans cette membrane. Il forme ainsi des canaux libérant l'eau et les ions inclus dans la cellule fongique, et induit ainsi sa lyse (*figure 2*).

Les azolés

Tous les azolés ont un mécanisme d'action identique. Ils inhibent l'enzyme lanostérol 14 α -déméthylase, CYT P450 dépendante, qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol à partir du lanostérol,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1085942>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1085942>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)