



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/mycmed



REVUE GÉNÉRALE/GENERAL REVIEW

Caspofungine et mycoses à champignons rares : activité in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme

Caspofungin and mycoses due to uncommon fungi: In vitro and animal and human in vivo activity

M. Mallié*, S. Bertout

Laboratoire de parasitologie et mycologie médicale, faculté de pharmacie, université Montpellier 1,
UMR 145 IRD/UM1, 34093 Montpellier cedex, France

Reçu le 8 octobre 2006 ; accepté le 20 décembre 2006

MOTS CLÉS

Caspofungine ;
Associations ;
Champignons rares ;
Activité antifongique
in vitro ;
Efficacité in vivo ;
Cas cliniques

Résumé La caspofungine appartient à la famille des échinocandines. C'est un lipopeptide qui agit en bloquant la synthèse du β (1-3)-D-glucane, un des constituants de la paroi fongique. Le fait que les cellules de mammifères ne contiennent pas de β (1-3)-D-glucane explique l'activité sélective de cette molécule sur les cellules fongiques. L'activité antifongique de la caspofungine est démontrée in vitro sur les levures du genre *Candida* et sur les *Aspergillus*. Elle n'est par contre active ni sur les *Fusarium* tels que *F. solani* et *F. oxysporum* ni sur les mucorales du genre *Rhizopus*. Les zygomycètes (*Mucor circinelloides*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*...) ne sont pas sensibles in vitro à cette molécule. Mais les champignons dimorphiques, tels que *Blastomyces dermatitidis* ou *Histoplasma capsulatum*, y sont sensibles. Par ailleurs, des modèles animaux ont permis de comparer l'efficacité de la caspofungine à celle d'autres molécules antifongiques dans différentes situations pathologiques. L'association de la caspofungine avec d'autres molécules antifongiques montre déjà tout son intérêt en l'absence d'effet antagoniste. Les résultats de quelques cas d'utilisation de la caspofungine chez l'homme semblent prometteurs et encourageants mais on peut regretter qu'ils soient trop ponctuels et peu nombreux. D'autres études sont nécessaires pour démontrer l'efficacité de cette molécule utilisée seule ou en association dans le traitement des mycoses à champignons rares.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michele.mallie@univ-montp1.fr (M. Mallié).

KEYWORDS

Caspofungin;
 Combinations;
 Uncommon fungi;
 In vivo efficacy;
 Antifungal activity;
 Case reports

Abstract Caspofungine belongs to the echinocandin family. It is a large lipopeptide molecule that inhibits the β -(1,3)-glucan synthesis, a cell wall component. No drug target is present in mammalian cells. In vitro data and experimental studies have demonstrated that caspofungin displays antifungal activity against most *Candida* spp. (including isolates resistant to azoles and amphotericin B), several species of filamentous fungi, including *Aspergillus* and certain dimorphic fungi, such as *Histoplasma*, *Blastomyces* and *Coccidioides*. However, the molecule displays no activity in vitro against *Fusarium* spp., Zygomycetes (*Mucor circinelloides*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Cunninghamella bertholletiae*, etc.), *Rhizopus* spp. and *Pseudoallescheria* spp. Caspofungin generated low Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) and Minimum Effective Concentrations (MECs) against *Aspergillus* but not against *Fusarium*. Studies were conducted using several experimental models of fungal infection. They were not active at clinically relevant concentrations against Zygomycetes, *Cryptococcus neoformans* or *Fusarium* spp. Absence of antagonism in combination with other antifungal drugs suggests that combination antifungal therapy could become a general feature of echinocandins, particularly in the case of invasive aspergillosis. The results of these first clinical trials are promising but further studies are required to define the exact role of caspofungin in the arsenal of antifungal agents. New trials using caspofungin alone or in combination are necessary to demonstrate its efficacy in the treatment of mycoses due to uncommon fungi.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'incidence et la diversité des infections fongiques ont augmenté depuis quelques années de façon considérable en particulier chez les patients immunodéprimés ou hospitalisés dans des unités de soins intensifs. Les candidoses et les aspergilloses sont les infections fongiques les plus fréquemment rencontrées mais diverses études épidémiologiques montrent l'implication d'autres champignons plus rares tels que *Fusarium* sp., *Scedosporium* sp., divers Zygomycètes, les champignons dimorphiques... [19,28] contre lesquels la majorité des antifongiques conventionnels sont peu actifs ou inefficaces. L'arsenal des antifongiques s'est enrichi depuis peu de molécules appartenant à de nouvelles classes chimiques comme les échinocandines [24–26]. La caspofungine (acétate de caspofungine) fait partie de cette classe. C'est un lipopeptide semi-synthétique hydrosoluble produit par la fermentation d'un champignon issu d'une rivière madrilène, *Glarea lozoyensis*. Il dérive de la pneumocandine B. Cet antifongique agit en bloquant la synthèse du β (1-3)-D-glucane de la paroi fongique par inhibition non compétitive de l'enzyme β (1-3)-D-glucane synthase. Le β (1-3)-D-glucane pariétal est un composant essentiel dont les chaînes, formant un réseau tridimensionnel particulièrement solide, sont responsables de la forme et de la résistance mécanique de cette paroi. Le fait que les cellules de mammifères ne contiennent pas de β (1-3)-D-glucane explique l'activité sélective de cette molécule sur les cellules fongiques. L'inhibition de la synthèse du β (1-3)-D-glucane se traduit par un double effet, un effet fongistatique et un effet fongicide. L'effet fongistatique résulte du blocage de la synthèse de la paroi qui réduit la croissance fongique. L'effet fongicide résulte de l'altération de l'intégrité de la paroi qui perd ses propriétés mécaniques de résistance. Elle devient alors plus perméable, incapable de résister à la pression osmotique intracellulaire. Cet ensemble d'action conduit alors à la mort de la cellule fongique. Ce mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'antifongiques systémiques qui comme l'amphotéricine B (AMB) et les azolés agissent au niveau de la membrane plasmique, ou encore

comme la 5-fluorocytosine (5-FC) qui inhibe la synthèse de l'ADN et des protéines.

L'activité antifongique de la caspofungine in vitro et en clinique humaine a été pleinement démontrée sur les infections à *Candida* et à *Aspergillus*. Aussi nous avons essayé de passer en revue les études in vitro et in vivo chez l'animal ainsi que les quelques essais cliniques relatifs à son efficacité dans les mycoses à champignons dits rares.

Études in vitro

La caspofungine (CAS) a un spectre d'activité théorique large qui s'étend à tous les champignons possédant du β (1-3)-D-glucane. L'activité in vitro de cet antifongique a le plus souvent été étudiée par les méthodes préconisées par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ex *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) [12,31,32,35] bien que ces méthodes ne soient pas encore standardisées pour les échinocandines. Cependant, certains auteurs [21] conseillent de mesurer l'inhibition de la β (1-3)-D-glucane synthase et la réduction du taux de β (1-3)-D-glucane pour évaluer l'activité de la caspofungine sur les champignons rares (*Alternaria*, *Curvalaria*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Bipolaris*...).

L'activité antifongique de la caspofungine sur les *Candida* est maintenant bien connue, il faut cependant signaler son effet fongicide sur ces levures [5,11] et son efficacité sur les espèces résistantes (*C. krusei*) ou moins sensibles (*C. dubliniensis*, *C. glabrata*) aux azolés ou résistants à l'amphotéricine B [33,49]. Cet antifongique, comme les autres échinocandines, n'est pas actif sur *Cryptococcus neoformans* [12].

Par ailleurs, la caspofungine est active in vitro sur les champignons filamenteux pathogènes et en particulier sur ceux responsables d'infections profondes tels que les *Aspergillus*, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures ou égales à 0,5 $\mu\text{g/ml}$ sur des souches résistantes à l'AMB [2]. L'association in vitro de ces deux antifongiques (AMB + CAS) montre un effet additif ou synergique sur les *Aspergillus* et en aucun cas antagoniste [4].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3220270>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3220270>

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