




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOLOGIE INFECTIEUSE

De nouvelles molécules pour les infections fongiques ?

Are there new antifungal molecules?

S. Bretagne

Laboratoire de parasitologie et mycologie, centre national de référence des mycoses et des antifongiques, université Paris-Est, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

MOTS CLÉS

Isavuconazole ;
Albaconazole ;
Aminocandine ;
FG3409 ;
Anticorps monoclonal
HSP90

Résumé

Objectifs. — Malgré l'apparition de nouveaux antifongiques, la morbidité des infections fongiques reste élevée et stimule la recherche de nouvelles molécules, soit dans des classes déjà connues, essentiellement triazoles et échinocandines, pour améliorer tolérance ou profil pharmacodynamique, soit vers des nouvelles classes d'antifongiques.

Progrès des triazoles. — Parmi les triazoles, l'isavuconazole a un large spectre d'activité, une longue demi-vie, un large volume de distribution et de nombreuses données in vitro pour une efficacité anti-aspergillaire et anticandidosique. Des études de phase 3 sont en cours. L'albaconazole présente une excellente activité contre *Candida*, *Cryptococcus* et *Aspergillus*, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour le comparer aux autres azoles. Ces nouveaux triazoles conservent néanmoins à des degrés divers des interactions avec les cytochromes, sans mettre à l'abri des résistances croisées entre azoles.

Place des échinocandines. — L'aminocandine, comme les autres échinocandines, ne possède qu'une formulation intraveineuse (i.v.). Son activité in vitro est excellente mais restreinte à *Candida* spp. et *Aspergillus* spp. Sa demi-vie longue permet d'envisager un rythme d'administration d'une injection par jour.

Nouvelles classes : le FG3409, premières études. — Parmi les nouvelles classes d'antifongiques, une recherche innovante a été menée sur une « petite molécule », le FG3409. Cette dernière présente un spectre très large, incluant des isolats ou des espèces résistantes aux azoles ou à l'amphotéricine B. Les études pharmacocinétiques in vitro et chez l'animal montrent une bonne tolérance et un effet du même ordre que l'itraconazole ou la caspofungine. Cette molécule semble également posséder un bon profil pharmacocinétique, avec forme orale et forme i.v. et peu d'interactions médicamenteuses. Une autre démarche innovante est l'association d'un anticorps monoclonal anti-heat shock protein 90 (HSP90) à l'amphotéricine liposomale. Malgré un essai clinique prometteur, la recherche sur cette stratégie semble marquer le pas.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : stephane.bretagne@hmn.ap-hop-paris.fr.

KEYWORDS

Isavuconazole;
Albaconazole;
Aminocandine;
FG3409;
HSP90 monoclonal
antibody

Summary

Objectives. – Despite the availability of several new antifungal drugs, the morbidity of fungal infections remains high. Therefore, search of new drugs is spurred either in already known classes such as triazoles and echinocandins, to improve safety and pharmacokinetic profile, or in new class of antifungal drugs.

Improvement in triazoles. – Among the triazoles, isavuconazole has a wide spectrum of activity, a long half-life, a large volume of distribution, and numerous in vitro data supporting its efficacy in invasive aspergillosis and candidiasis. Phase 3 studies are in progress. Albaconazole has very potent activity against species of *Candida*, *Cryptococcus* and *Aspergillus* although additional comparative studies with other azoles are necessary. Nevertheless, these new azoles keep some degrees of drug interactions and cross-resistance between azoles.

Place of echinocandines. – Aminocandin, as the other echinocandins, has no oral route and its spectrum is restricted to species of *Candida* and *Aspergillus*. Aminocandin has an extended half-life, with a possible administration rhythm below one injection a day.

New classes: FG3409, 1st studies. – Among the new classes of antifungal drugs, FG3409, a “small molecule”, has been investigated. FG3409 has a wide spectrum, including species and isolates resistant to azoles or amphotericin B. Pharmacological studies in vitro and in animal models show a good safety and an efficacy in the same range as itraconazole and caspofungin. FG3409 has a good pharmacokinetic profile, with both oral and i.v. routes available, and few drug interactions. Another strategy is the concomitant use of human monoclonal antibody against Heat Shock Protein 90 (HSP90) and liposomal amphotericin B. Despite a promising clinical trial, development on this strategy seems to slow down.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Ces dernières années ont vu l'apparition de nouvelles molécules plus efficaces et de plus large spectre dans des classes d'antifongiques connues comme les triazoles, le développement de nouvelles galéniques pour des médicaments anciens telles les formes lipidiques d'amphotéricine B et l'apparition d'une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines. Cependant, malgré ces nouveaux développements, le taux d'échec des traitements antifongiques reste élevé. Parmi les explications possibles, on peut citer l'implication de nouvelles espèces fongiques chez des patients immunodéprimés et l'apparition de résistances des champignons sous traitements antifongiques. D'autres causes d'échec sont plus à rechercher du côté de la pharmacologie avec des problèmes de biodisponibilité, de toxicité, d'absence de forme orale pour des traitements au long cours et des interactions médicamenteuses. Certains des antifongiques en développement ont l'ambition de pallier certaines de ces lacunes.

Le niveau de développement est variable suivant les molécules en cours d'évaluation. Plusieurs nouveaux antifongiques sont en phase préclinique : deux dans la classe des triazoles : isavuconazole, albaconazole ; et une dans

la famille des échinocandines : aminocandine. Parmi les polyènes, une nouvelle molécule est à l'étude, mais peu de données sont disponibles [1]. Plus originale est l'évaluation de l'association amphotéricine B-anticorps [2]. Enfin, parmi les classes entièrement nouvelles d'antifongiques, une « petite molécule », le FG-3409, est en cours d'évaluation. Un autre axe de recherche se focalise sur les associations d'antifongiques mais ne sera pas abordé ici.

Triazoles**Isavuconazole**

L'isavuconazole est le produit du clivage par les estérases plasmatiques d'une prodrogue, le BAL-8557 (isavuconazonium) [3,4]. Après administration orale ou intraveineuse (i.v.), cette réaction enzymatique intervient rapidement pour libérer, outre l'isavuconazole (Fig. 1), un produit de faible poids moléculaire, le BAL-8728, dont de faibles taux persistent dans le sérum. Chez l'animal, l'isavuconazole est éliminé très lentement, en raison d'une clairance plasmatique faible et d'un large volume de distribution. L'aire sous la courbe (AUC) est élevée et la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine, atteint 98 % [3,4]. En raison de la bonne solubilité de la prodrogue et sa rapide conversion en isavuconazole, un excipient comme la cyclo-dextrine n'est pas utile pour augmenter la solubilité, au contraire du voriconazole i.v. L'isavuconazole est inactivé par les cytochromes CYP3A4 et est essentiellement éliminé dans les *feces*.

Études in vitro

Pour les levures du genre *Candida*, les CMI de l'isavuconazole sont inférieures à celles du voriconazole pour la majorité des études, y compris envers *C. glabrata* et *C. krusei* ($p < 0,05$) [5,6]. Les CMI basses sont en général observées

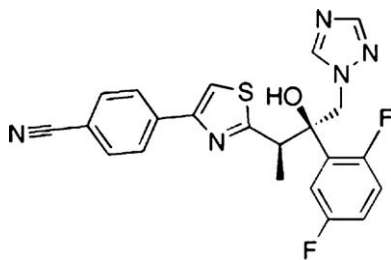


Figure 1 Structure chimique de l'isavuconazole.
Chemical structure of isavuconazole.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3396049>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3396049>

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