



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



INFECTIONS FONGIQUES - ANTIFONGIQUES

Les échinocandines : mise au point

Echinocandins: An update

B. Pilmis^a, A. Lopes^a, O. Lortholary^{a,b}, C. Charlier^{a,*}

^a Service de maladies infectieuses et tropicales, centre d'infectiologie Necker-Pasteur, hôpital Necker–Enfants-Malades, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

^b CNRS URA3012, centre national de référence mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, 75012 Paris, France

MOTS CLÉS

Échinocandine ;
Caspofungine ;
Micafungine ;
Anidulafungine ;
Candidose systémique

KEYWORDS

Echinocandin;
Caspofungin;
Micafungin;
Anidulafungin;
Candidiasis systemic

Résumé Les échinocandines sont devenues en 2013 une famille majeure de l'arsenal thérapeutique antifongique. Elles représentent une famille d'antifongiques administrables par voie intraveineuse agissant par inhibition de la synthèse du β -(1,3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi fongique de nombreux champignons. Trois échinocandines semi-synthétiques sont à ce jour commercialisées : la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Elles ont un spectre large mais sont inactives sur *Cryptococcus* sp. et les mucorales. Elles possèdent un effet « anti-biofilm » qui leur confère un intérêt particulier dans le traitement des infections à *Candida* sp. sur matériel étranger notamment sur cathéter. Leur efficacité a été démontrée chez l'adulte et également en pédiatrie, y compris chez les nouveau-nés et les prématurés. Leur tolérance est excellente, leurs interactions médicamenteuses sont peu importantes et limitées, facilitant l'utilisation de ces molécules chez des patients fragiles et polymédicamentés. Leur coût élevé et leur impact écologique potentiel doivent cependant en limiter l'usage à une « juste prescription ».

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Echinocandins are a major tool in the antifungal armamentarium, acting by inhibition of the β -1,3 glucan synthesis, a major component of the fungal wall. Three semi-synthetic echinocandin molecules have been developed for clinical use: caspofungin, micafungin and anidulafungin. They display a wide spectrum of activity, excluding *Cryptococcus neoformans* and mucorales, excellent tolerance profile and lack of significant interactions with cytochrome P450 enzymes. They all exert antibiofilm effect and have been proven effective in adult and pediatric population, including neonates. High cost and ecological impact should be kept in mind and guide appropriate prescription.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: caroline.charlier@nck.aphp.fr, charlier.caroline@gmail.com (C. Charlier).

Introduction

Les infections fongiques invasives sont une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés : infection par le VIH, déficit immunitaire iatrogène dans le cadre de cancers solides, d'hémodopathie, de greffes d'organe, prise en charge en soins intensifs avec des antibiothérapies à large spectre de nouveau-nés ou d'adultes.

Le pronostic de ces infections reste sévère, et l'arsenal thérapeutique antifongique limité par des problèmes de tolérance rénale (polyènes) ou hépatique (triazolés), ou par des interactions médicamenteuses limitant leur usage (triazolés notamment). L'émergence de souches de *Candida* autres que *Candida albicans*, moins sensibles aux antifongiques classiques [1] et celle de souches de *C. albicans* résistantes au fluconazole, démontrées moins sensibles aux posaconazole et voriconazole [2], posent également problème.

Dans ce contexte, les échinocandines trouvent une large place dans l'arsenal thérapeutique actuel.

La première échinocandine à avoir été synthétisée est l'anidulafungine en 1974, suivie de la caspofungine en 1989 et de la micafungine en 1990. Leur utilisation thérapeutique date des années 2000 : caspofungine en 2001, micafungine en 2005 et anidulafungine en 2006 aux États-Unis. Les échinocandines font parties d'un groupe de lipopeptides semi-synthétiques, produit de la fermentation de certains champignons (*Coleophoma empedri* pour la micafungine, *Aspergillus nidulans* pour l'anidulafungine, *Glarea lozoyensis* pour la caspofungine). Leur administration se fait par voie intraveineuse, leur spectre d'action englobe notamment *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. Les échinocandines ont un excellent profil de tolérance et peu d'interactions médicamenteuses par rapport aux autres antifongiques chez des patients souvent polymédicamentés. Leur coût élevé et leur impact écologique potentiel doivent guider une juste prescription guidée par les données expérimentales et cliniques disponibles.

Données pharmacodynamiques

Cible et mécanisme d'action

Les échinocandines inhibent de manière non compétitive la β -(1,3)-D-glucane synthase, présente chez la plupart de champignons pathogènes. Elle est impliquée dans la synthèse du β -(1,3)-glucane, qui forme avec le β -(1,6)-glucane un constituant majeur de la paroi fongique, participant à l'échafaudage rigide de cette structure avec d'autres polysaccharides (chitine, mannanes, ancras GPI), des protéines et des lipides.

Les échinocandines, en brisant l'intégrité de la paroi cellulaire, entraînent un déséquilibre osmotique et une lyse cellulaire. Cette lyse cellulaire est particulièrement marquée pour *Candida* sp., et les échinocandines sont fongicides sur toutes les espèces de *Candida* sp. [3–5]. Sur *Aspergillus* sp., la β -(1,3)-D-glucane synthase n'est accessible qu'en phase de croissance cellulaire. L'activité est lytique uniquement au niveau des extrémités et des embranchements des filaments mais plus réduite au niveau des zones où la synthèse pariétale est terminée : l'effet global est fongistatique.

La β -(1,3)-D-glucane synthase est composée de deux sous-unités catalytiques (FKS1, FKS2) très conservées parmi les espèces fongiques qui disposent de cette voie métabolique, conférant un large spectre d'activité. Elle est absente chez *Cryptococcus* sp., *Fusarium* sp. et chez les mucorales, qui sont naturellement résistants à cette classe d'antifongiques. Elle n'a pas d'homologie chez le mammifère entraînant ainsi une bonne tolérance des échinocandines [6]. Enfin, les échinocandines amplifient la réponse immune de l'hôte en démasquant les épitopes de β -D-glucane qui sont hautement antigéniques [7,8].

Les échinocandines sont des molécules concentration-dépendantes

De nombreuses études, in vitro et sur des modèles animaux, ont montré que les échinocandines ont une activité concentration dépendante sur *Candida* sp. [5,9]. L'augmentation de la concentration d'antifongique augmente la fongicidie. Paradoxalement, dans certaines études in vitro, l'augmentation de concentration des échinocandines a été associée à une augmentation de croissance de certains isolats cliniques de *Candida* sp. Cet effet, appelé « eagle effect », n'est à ce jour pas très bien compris [10]. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'un effet morphologique d'élargissement de la cellule en réponse au stress lié à l'interaction des échinocandines avec la paroi cellulaire. D'autres évoquent une modification de la paroi cellulaire avec augmentation de la proportion de chitine et diminution de celle du β -D-glucane [11]. Cet effet a également été observé pour *Aspergillus* sp. Tous les modèles animaux concordent à montrer que les paramètres prédictifs d'efficacité sur *Candida* sp. sont la C_{max}/C_{MI} et AUC/C_{MI} [12], et C_{max}/C_{MB} pour *Aspergillus* sp. [13,14].

Les échinocandines ont un effet post-antifongique

L'effet post-antifongique correspond à une inhibition de la croissance fongique après la fin de l'exposition à un traitement antifongique. Cet effet a été démontré vis-à-vis de *Candida* sp. pour les trois molécules (1 à 80 heures selon le type d'échinocandines [5]). Cela autorise donc leur utilisation en une fois par jour avec une demi-vie allant de 13 à 27 heures. Vis-à-vis d'*Aspergillus* sp., un effet post-antifongique a été démontré avec la caspofungine et la micafungine bien que beaucoup plus court (< 0,5 heure) [4,15]. Il n'y a pas de données sur l'effet post-antifongique vis-à-vis d'*Aspergillus* sp. avec l'anidulafungine.

Les échinocandines ont un effet anti-biofilm

Une caractéristique unique des échinocandines dans le monde des antifongiques est son rôle dans la prévention de la formation et du traitement du biofilm. La caspofungine et la micafungine ont démontré une activité spécifique sur les biofilms à *C. albicans* et *C. glabrata* mais pas sur ceux liés à *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. L'anidulafungine, elle, semble principalement efficace sur les biofilms à *C. albicans* [16]. La formation de biofilm par *C. albicans* est associée à une augmentation de la sécrétion de β -(1,3)-D-glucane [17],

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405348>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405348>

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