

Revue générale

Actualités sur le posaconazole

The latest data on posaconazole

A. Paugam

Laboratoire de Parasitologie–Mycologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu et accepté le 9 novembre 2006

Disponible sur internet le 30 janvier 2007

Résumé

Le posaconazole, dérivé de l'itraconazole, est un nouvel antifongique lipophile triazolé. Il se caractérise par un spectre étendu qui inclut, en plus des levures, de nombreux champignons filamenteux et des champignons dimorphiques. Son utilisation, validée par la commission des communautés européennes, concerne les traitements de l'adulte et de seconde intention (échec ou intolérance du traitement antifongique initial) des infections fongiques suivantes : aspergilloses invasives, fusarioses, mycétomes, chromoblastomycoses et coccidioïdomycoses. Le posaconazole vient d'obtenir une nouvelle indication : la prophylaxie des infections fongiques invasives pour, d'une part, les patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SDM) connus pour induire une neutropénie prolongée et, d'autre part, les patients receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte. Il faut souligner que son efficacité remarquable pour le traitement des mucormycoses réfractaires le place au premier plan des antifongiques pour traiter ce type d'infections. Il est disponible sous forme orale (pas d'autre formulation), bien toléré, et ses interactions médicamenteuses sont limitées par rapport aux autres azolés.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Posaconazole is a lipophilic triazole antifungal agent that is structurally similar to itraconazole but has an expended spectrum of activity including yeast, molds, and dimorphic fungi. Posaconazole was licensed by the European Commission for the treatment of invasive aspergillosis, fusariosis, mycetoma, chromoblastomycosis, and coccidioidomycosis in adults who are refractory, or intolerant to other antifungal agents. Posaconazole was recently indicated for prophylaxis of invasive fungal infections in the following patients: patients receiving remission-induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia (AML) or myelodysplastic syndromes (MDS) expected to result in prolonged neutropenia and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients who are undergoing high-dose immunosuppressive therapy for versus host disease. The spectacular activity of posaconazole against refractory infections due to zygomycetes is encouraging and suggests using posaconazole in this case. Posaconazole is only available in oral suspension formulation. Posaconazole was well tolerated in clinical trials and has lower drug interaction profile compared to other available azoles.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Antifongique ; Posaconazole

Keywords : Antifungal; Posaconazole

1. Introduction

Le posaconazole ($C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$), anciennement désigné par le nom de code SCH-56592, est un nouvel antifongique triazolé lipophile qui a été récemment commercialisé en France

sous le nom de Noxafil® (Laboratoire Schering-Plough). En Europe, son autorisation de mise sur le marché concerne le traitement de seconde ligne (échec ou intolérance du traitement antifongique de référence) des infections suivantes : aspergilloses invasives, fusarioses, chromoblastomycoses, mycétomes et coccidioïdomycoses. L'échec à l'antifongique de référence est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de sept jours de traitement aux doses thérapeutiques. Le posaconazole vient tout juste d'obtenir une

Adresse e-mail : andre.paugam@cch.aphp.fr (A. Paugam).

nouvelle indication : la prophylaxie des infections fongiques invasives pour, d'une part, les patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SDM) connus pour induire une neutropénie prolongée et, d'autre part, les patients receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte. La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, son utilisation reste réservée à l'adulte. De même, il n'existe pas de données suffisantes pour permettre l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte.

2. Mécanisme d'action

Comme l'ensemble des antifongiques de la classe des azolés, le posaconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane fongique. Cette inhibition résulte de l'inhibition de l'enzyme lanostérol-14- α -déméthylase qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. La structure de la molécule de posaconazole est proche de celle de l'itraconazole [1] mais s'en distingue, notamment, par une longue chaîne latérale lipophile qui lui conférerait une meilleure affinité pour le site actif de l'enzyme cible par rapport aux autres azolés [2].

3. Pharmacologie

Le posaconazole n'est disponible que sous forme de suspension buvable dosée à 40 mg/ml. Il a été démontré que cette formulation avait une biodisponibilité supérieure à la forme comprimé [3]. L'administration concomitante d'un repas riche en graisses ou de compléments alimentaires augmente significativement sa biodisponibilité ce qui permet d'obtenir des concentrations sériques quatre fois plus élevées que celles observées après la prise à jeun du médicament [3]. En l'absence d'apport alimentaire, la biodisponibilité est augmentée par un fractionnement des doses, résultat obtenu jusqu'à quatre prises par jour [4]. Signalons enfin que l'administration de la suspension buvable par sonde gastrique a pu être utilisée avec succès [5] et que l'absorption du posaconazole n'est pas modifiée par le pH gastrique [6].

La concentration sérique de posaconazole est dose dépendante jusqu'à la posologie de 800 mg/j [7] qui est la dose recommandée. La demi-vie du posaconazole est de 25–31 heures [7,8]; après 14 jours de traitement à la posologie recommandée (800 mg/j en deux prises), les concentrations plasmatiques sont de l'ordre de 4 μ g/ml [7]. La durée du traitement est laissée à l'appréciation du prescripteur.

Le posaconazole est lié aux protéines à plus de 98 % (principalement à l'albumine sérique). Son volume de distribution est important, de l'ordre de 5 l/kg [9]. Le posaconazole est inactivé par glucuronidation par le foie. L'élimination principale est digestive avec 77 % de la molécule évacuée avec les fèces et seulement 14 % par les urines [4]. Le posaconazole

n'est pas éliminé par hémodialyse et sa pharmacocinétique ne semble pas affectée en cas d'insuffisance rénale [10].

Les triazolés doivent être administrés avec prudence chez les patients recevant des médicaments ayant pour substrat le cytochrome P450 comme la terfanide, l'astemizole, le cisapride ou le primozide. L'augmentation de la concentration sérique de ces médicaments peut entraîner une augmentation du QT avec un risque de survenue de torsade de pointe [11]. D'autres médicaments comme la rifampicine, la rifanbutine ou des anti-rétroviraux sont susceptibles de diminuer les taux sériques d'azolés [12]. Enfin, l'utilisation conjointe de triazolés et de sirolimus ou de dérivés de l'ergot de seigle doit être proscrite en raison de l'augmentation sérique de ces médicaments [11]. Par rapport aux autres triazolés, le posaconazole aurait la particularité de moins interagir avec les substrats du cytochrome P450 [13].

Graybill et al. ont étudié les effets secondaires du posaconazole survenus chez 428 malades traités pour infections fongiques invasives ($n = 362$) ou neutropénies fébriles ($n = 66$) [14]. Dans cette population les effets secondaires sont survenus pour 38 % des malades. Le plus souvent, pour 14 % des malades traités, il s'agissait de nausées (8 %) ou de vomissements (6 %). Parmi les autres effets secondaires, on notera une augmentation du QT et une élévation des enzymes hépatiques pour respectivement 1 et 2 % des malades traités. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas remarqué de différence, que ce soit dans la fréquence ou la nature des effets indésirables, que les malades aient reçu un traitement inférieur ou supérieur à six mois.

La pharmacocinétique, étudiée sur 98 patients traités (66 pour neutropénie fébrile et 32 pour infection fongique invasive prouvée), a confirmé la bonne biodisponibilité et la bonne tolérance du posaconazole à la dose de 800 mg/j (400 mg $\times$ 2) [15].

4. Activité in vitro

La plus vaste étude in vitro a testé 19 000 souches isolées de 45 laboratoires [16]. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été définies selon la méthode dite « NCCLS » pour National Committee for Clinical Laboratory Standards [17,18]. L'ensemble des résultats sont résumés dans les Tableau 1 (levures), Tableau 2 (filamenteux) et Tableau 3 (dimorphi-

Tableau 1
Sensibilité in vitro au posaconazole de *Candida* spp. et de *Cryptococcus* spp. [16]

Table 1
Candida spp. and *Cryptococcus* spp. in vitro susceptibility to posaconazole [16]

Espèces	Nombre	CMI ₅₀ (μ g/ml)	CMI ₉₀ (μ g/ml)
<i>Candida</i> spp. (total)	6965	0,063	1,0
<i>C. albicans</i>	3535	0,031	0,063
<i>C. glabrata</i>	1218	1,0	2,0
<i>C. parapsilosis</i>	970	0,063	0,25
<i>C. tropicalis</i>	719	0,063	0,25
<i>C. krusei</i>	189	0,5	1,0
<i>C. lusitanae</i>	84	0,063	0,25
<i>C. guilliermondii</i>	26	0,25	1,0
<i>C. dubliniensis</i>	164	0,031	0,125
Autres <i>Candida</i> spp.	60	0,25	2
<i>Cryptococcus</i> spp.	271	0,125	0,25

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3414540>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3414540>

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