

Pharmaco - Antifongiques

I. Généralités

- 3 grandes familles de champignons : **levures** (unicellulaire : *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*), **filamenteux** (pluricellulaire : *aspergillus*, *dermatophytes*, *fusarium*), **dimorphique** (*histoplasma*, *coccidioides*, *blastomyces*)
- à part : *pneumocystis*
- 2 types d'infections fongiques :

Mycoses superficielles	Mycoses systémiques
- Peau et muqueuses	- Organes profonds
- Dermatophytes, Malassezia, Candida Albicans	- Candida, aspergillus, cryptococcus, fusarium, dimorphiques
- Tt topiques	- Contexte d'immunosuppression
- Evolution favorable	- Rupture de la barrière cutané-muqueuse
	- Tt systémique prolongé, restauration immunité et tt facteurs favorisants/déclenchants
	- Mortalité importante, urgence à l'introduction du Tt

- Circonstances d'utilisation des antifongiques : curatif, probabiliste, préventif primaire, préventif secondaire

II. Classification et mécanismes d'action

Action sur	Classe thérapeutique	Médicaments
Paroi fongique	Echinocandines (agit sur Béta-glycane synthase)	Caspofungine Micagungine Anidulafongine
Membrane cytoplasmique	Polyènes (agit sur pompe/canal K ⁺ /H ⁺)	Amphotéricine B Nystatine
Réplication/ transcription ADN	Pyrimidines fluorées	Flucytosine
Inhibition synthèse d'Ergostérol	Azolés	Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole Topiques
	Allylamines	Terbinafine

III. Mécanismes de résistance

- **Modification de la cible de l'antifongique** : ex : mutation *ERG11* (résistance du CYP51 aux azolés)
- **Perte perméabilité membranaire à l'antifongique** : ex : perte cytosine perméase (résistance à la flucytosine)
- **Production protéines efflux** : ex : pompes CDR ou MDR (résistance aux azolés)
- **Production leurres ou augmentation de la production cible** : ex : duplication ou surexpression *ERG11* (augmentation de la production du CYP51 – résistance azolés)

IV. Caractéristiques pharmacologiques des principales molécules

Médicaments	Indication	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie
Polyènes (amphotéricine B, nystatine)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spectre très large ▪ Tt topique des candidoses buccales et génitales ▪ Tt parentéral d'infections systémiques à Candida, Cryptococcose, Mucormycose, Neutropénie fébrile, aspergillose, dimorphique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Absorption</u> : très faible disponibilité / topique, systémique ▪ <u>Distribution</u> : bonne dans liquide et tissus/ mauvaise œil et LCR ▪ <u>Métabolisme/ élimination</u> : peu connue 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fongicide, concentration dépendante, effet post-antifongique ▪ <u>Résistance</u> : exceptionnelle
Triazolés systémiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spectre : Fluconazole (candida A + cryptococose + dimorphique) < Itraconazole (+ aspergillus) < voriconazole (+ candida non A + fusarium) < posaconazole (+ zygomycètes) ▪ Infections systémiques à Candida, cryptococcose, aspergillus ▪ Tt topiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Absorption</u> : bonne disponibilité, variable F/P > V > I ▪ <u>Distribution</u> : extracellulaire liquidienne et LCR (F, V) / tissulaire, os (I, P) ▪ <u>Métabolisme</u> : hépatobiliaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fongistatique ▪ <u>Résistance</u> : augmentation production cible, modification de la cible, production pompes efflux
Echinocandines (Caspofongique, micafongique, anidulafongine)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spectre étroit ▪ Tt parentéral d'infections systémiques à Candida ▪ Tt probabiliste des neutropénies fébriles 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Absorption</u> : très mauvaise biodisponibilité ▪ <u>Distribution</u> : bonne dans tissus / mauvaise dans œil, os et LCR ▪ <u>Métabolisme et élimination</u> hépato-biliaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fongicide ▪ <u>Résistance</u> : mutation cible bêta-D-glucane synthase
5-Flucytosine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spectre étroit ▪ En association à amphotéricine B ou Fluconazole dans la cryptococcose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Absorption</u> : très bonne disponibilité ▪ <u>Distribution</u> : bonne liquidienne, os, bile ▪ <u>Métabolisme/élimination</u> : rénale inchangée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plutôt fongistatique ▪ <u>Résistance</u> : +++ / JAMAIS en monothérapie : mutation cible
Allylamines (Terbinafine)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indiquée pour les dermatophytoses cutanées, les onychomycoses et les candidoses cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Absorption</u> : bonne biodisponibilité ▪ <u>Distribution</u> : lipophile et kératinophile ▪ <u>Métabolisme/élimination</u> : 70% rénale sous forme métabolisée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fongicide

▪ Mode d'élimination principal des principaux antifongiques

Mode élimination	Médicaments	A adapter si
Rénal	Amphotéricine B Fluconazole Fucytosine Voriconazole Terbinafine	Insuffisance rénale
Hépatique	Voriconazole Capofongine Terbinafine	Insuffisance hépatique
	Amphotéricine B Itraconazole Posaconazole Anidulafongine Micafoingine	Adaptation non systématique

V. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Effets indésirables

Amphotéricine B

- **Très mal tolérée**
- Lors de la perfusion : **Fièvre, spasmes, veinites, céphalées, vomissements, hypoTA**
Surtout si administration rapide => Perfusion lente
Intérêt de la *prémédication* (antipyrétiques, antihistaminiques, antiémétiques)
- **Déséquilibre ioniques** (Hypokaliémie, Hypomagnésémie)
Nécessité surveillance : ionogramme
- **Perturbations bilan hépatique**
Nécessité surveillance : bilan hépatique
- **Anémies**
Nécessité surveillance : NFS
Surtout si associé à Zidovudine (AZT)
- **Insuffisance rénale** (irréversible si dose cumulée > 4-5 g, Fungizone®)
Nécessité surveillance : Créatininémie
Meilleure tolérance des formes *lipidiques* (Ambisome®, Abelcet® => forme à privilégier)

Azols systémiques

- Bien tolérée
- **Effets gastro-intestinaux bénins** (les plus fréquents)
- **Allergie et Toxidermie**
- Voriconazole
 - **Toxicité hépatique ++**
Nécessité surveillance : bilan hépatique
 - Très nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques
Inhibiteurs et substrats CYP 450 3A4 (Itra, Vorico, Posaco)
Inhibiteurs CYP 450 2C9 (Fluco)
 - Toxicité oculaire / Troubles visuels - Toxicité neurologique / Confusions - Hallucinations
- Itraconazole : **Phototoxicité - Toxicité Cardiaque**

Echinocandines

- Très Bien tolérée (< 3% de personnes ayant du arrêter ces traitements pour El ds essais)
- **Effets gastro-intestinaux bénins** (les plus fréquents)

- **Thrombophlébite - Toxicité hépatique**

Nécessité surveillance : bilan hépatique

5-Flucytosine

- **Effets gastro-intestinaux bénins** (les plus fréquents)

- **Hématologique** (thrombopénie, neutropénie, anémie surtout quand associé à Zidovudine)

Nécessité surveillance : NFS-plaquette, surveillance taux sérique Flucytosine

- **Toxicité hépatique**

Nécessité surveillance : bilan hépatique

Terbinafine

- **Effets gastro-intestinaux bénins**

- **Toxicité hépatique**

- **Allergie et toxidermie**

- **Trouble du goût**

Interactions médicamenteuses

- Absorption : influence de l'alimentation sur la concentration :

- Fluconazole : pas d'effet

- Itraconazole gélule : **augmente**

- Itraconazole solution : **diminue**

- Voriconazole : **diminue**

- Posaconazole : **augmente**

- Métabolisme : inhibiteurs CYP : azolés + **dérivés ergot de seigle / statines / médicaments**

allongeant le QT / antiépileptiques / sulfamides hypoglycémiant / immunosuppresseurs / AVK / colchicine / sédatif / opiacés / inhibiteurs calciques

- Antagonisme : polyènes et **triazolés**

- Synergie : polyènes et **flucytosine**, triazolés et **flucytosine**

- Effets indésirables :

- Allongement QT , hypokaliémie : amphotericin B et **antihémétiques/quinolones/macrolides** ; amphotericin B et **diurétiques hypokaliémiant/corticoïdes**

- Molécules néphrotoxiques : amphotericin B et **aminosides/tacrolimus/ciclosporine**

- Molécules hématotoxiques : amphotericin B et **Zidovudine** ou 5-Flucytosine et Zidovudine

VI. Traitement de la pneumocystose

- Champignon impossible à faire croître, tropisme pulmonaire, non classé

- Indications Tt anti-pneumocystose :

- Prophylaxie primaire (immunodéprimé)

- Tt curatif (pneumocystose pulmonaire)

- Prophylaxie secondaire

- Thérapeutiques anti-pneumocystose :

- Très différentes des autres champignons

- **Cotrimoxazole**

- Si allergie cotrimoxazole => **atovaquone** (PO) et **pentamidine** (toxicité pancréatique forme IV, aérosol pour prophylaxie)