

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 - Dermatophytes, Malassezia, Candida Albicans - Tt topiques - Evolution favorable	- Organes profonds - Candida, aspergillus, cryptococcus, fusarium, dimorphiques - Contexte d'immunosuppression - 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 Micafungine Anidulafongine
Membrane cytoplasmique	Polyènes (agit sur pompe/canal K ⁺ /H ⁺)	Amphotéricine B Nystatine
Réplication/ transcription ADN	Pyrimidines fluorées	Flucytosine
Inhibition synthèse d'Ergostérol	Azols	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 azols)
- Perte perméabilité membranaire à l'antifongique** : ex : perte cytosine perméase (résistance à la flucytosine)
- Production protéines efflux** : ex : pompes CDR ou MDR (résistance aux azols)
- Production leurres ou augmentation de la production cible** : ex : duplication ou surexpression *ERG11* (augmentation de la production du CYP51 – résistance azols)

IV. Caractéristiques pharmacologiques des principales molécules

Médicaments	Indication	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie
Polyènes (amphotéricine B, nystatine)	- Spectre très large - Tt topique des candidoses buccales et génitales - Tt parentéral d'infections systémiques à Candida, Cryptococcose, Mucormycose, Neutropénie fébrile, aspergillose, dimorphique	<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	Fongicide, concentration dépendante, effet post-antifongique <u>Résistance</u> : exceptionnelle
Triazolés systémiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)	- Spectre : Fluconazole (candida A + cryptococcose + dimorphique) < Itraconazole (+ aspergillus) < voriconazole (+ candida non A + fusarium) < posaconazole (+ zygomycètes) - Infections systémiques à Candida, cryptococcose, aspergillus - Tt topiques	<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	Fongistatique <u>Résistance</u> : augmentation production cible, modification de la cible, production pompes efflux
Echinocandines (Caspofongique, micafongique, anidulafongine)	- Spectre étroit - Tt parentéral d'infections systémiques à Candida - Tt probabiliste des neutropénies fébriles	<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	Fongicide <u>Résistance</u> : mutation cible bêta-D-glucane synthase
5-Flucytosine	- Spectre étroit - En association à amphotéricine B ou Fluconazole dans la cryptococcose	<u>Absorption</u> : très bonne disponibilité <u>Distribution</u> : bonne liquidienne, os, bile <u>Métabolisme/élimination</u> : rénale inchangée	- Plutôt fongistatique <u>Résistance</u> : +++ / JAMAIS en monothérapie : mutation cible
Allylamines (Terbinafine)	Indiquée pour les dermatophytoses cutanées, les onychomycoses et les candidoses cutanées	<u>Absorption</u> : bonne biodisponibilité <u>Distribution</u> : lipophile et kératinophile <u>Métabolisme/élimination</u> : 70% rénale sous forme métabolisée	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 EI 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 hypoglycémisants / immunosuppresseurs / AVK / colchicine / sédatif / opiacés / inhibiteurs calciques
- Antagonisme : polyènes et **triazolés**
- Synergie : polyènes et **flucytosine**, triazolés et **flucytosine**
- Effets indésirables :
 - Allongement QT , hypokaliémie : amphotéricol B et **antihémétiques/quinolones/macrolides** ; amphotéricol B et **diurétiques hypokaliémisants/corticoïdes**
 - Molécules néphrotoxiques : amphotéricol B et **aminosides/tacrolimus/ciclosporine**
 - Molécules hématotoxiques : amphotéricol 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)