

Les antifongiques utilisables par voie parentérale

Les schémas thérapeutiques dans les mycoses profondes

Pr J.C. GANTIER
2006-07

Amphotéricine B

- antibiotique produit par une culture de *Streptomyces nodosus*
- Famille chimique: polyénique
- Présentation:
 - Abelcet (susp. Perf. IV)
 - Ambisome (poudre susp. Perf. IV)
 - Amphocycline (cp vaginal)
 - Fungizone (susp. buvable, gel, lotion, poudre perf. IV)

Amphotéricine B

- Indications thérapeutiques
 - Histoplasmose
 - Cryptococcose
 - Coccidioïdomycose
 - Blastomycose
 - Candidose cutanéomuqueuse
 - Candidose cutanée
 - Candidose digestive
 - Candidose génitale
 - Candidose systémique
 - Septicémie à Candida
 - Aspergillose
 - Leishmaniose viscérale
- Mécanisme d'action:
 - Agirait par fixation sur une fraction stérolique de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire.

Amphotéricine B

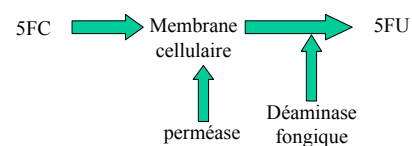
- Effets secondaires:
 - Douleur sur le trajet veineux
 - Thrombophlébite locale
 - Fièvre, frisson
 - Douleurs articulaires
 - Hypokaliémie
 - Arythmies
 - Torsades de pointes
 - Protéinurie
 - Urée, créatinine augmentées
 - IR aiguë

Amphotéricine B

- Précautions d'emploi:
 - Insuffisance rénale
- Contre-indication:
 - Insuffisance rénale sévère
- Pharmaco-cinétique:
 - Demie vie: environ 30 heures
 - Élimination rénale
 - Absorption: gastro-intestinale nulle

La 5 fluorocytosine

- Famille chimique: Dérivé pyrimidique
- Présentation:
 - Ancotil sol. Perf. IV
 - Ancotil cp
- Mécanisme d'action: au niveau nucléaire



La 5 fluorocytosine

- Indications thérapeutiques:
 - Candidoses
 - *Cryptococcus neoformans*
 - agents des chromomycoses
 - A un moindre degré, *Aspergillus*

La 5 fluorocytosine

- Absorption: biodisponibilité V.O 90-100%
- Diffusion: excellente diffusion tissulaire et liquidienne (LCR); non lié aux protéines
- Métabolisme: 95% éliminé sous forme active en 48h dans les urines sans métabolisme; $\frac{1}{2}$ vie 5h.
- Toxicité: médullaire, hépatique, digestive modérés; tératogène à forte dose chez la rate
- Tolérance: très peu d'effets secondaires (digestifs)
- Interactions: pratiquement aucune

- Commentaires: monothérapie déconseillée, utilisation avec un polyénique

Le kétoconazole

- Famille chimique: Conazole diazolé
- Présentation:
 - KETODERM gel en sach-dose
 - KETODERM gel en unidose
 - KETODERM crème
 - NIZORAL cp

Le kétoconazole

- Indication: Candidoses, dermatophytes, pityriasis
- Absorption: en milieu acide, biodisponibilité de 80% sous forme comprimé et 90% en suspension buvable
- Diffusion: bonne pénétration tissulaire, diffuse peu dans les liquides (LCR); liaison protéines 85-90% et 15% aux GR.
- Métabolisme: hépatique, élimination biliaire
- Toxicité: hépatique, effets anti-androgènes, diminution réponse cortisol et ACTH
- Tolérance: troubles digestifs
- Interactions: avec les anti H2, favorise l'absorption de la cyclosporine et potentialise la toxicité rénale
 - CI formelle: Grossesse/Allaitement, Cisapride, Triazolam, Halcian

- Commentaires:
 - Surveillance hépatique transaminases, phosphatase alcaline
 - Surveillance fonction surrénalienne
 - Antagonisme Kéto-Ampho B

Les triazolés

Le fluconazole

- **Présentation**

- BEAGYNE géel
- TRIFLUCAN géel
- TRIFLUCAN pdre p susp buv
- TRIFLUCAN sol p perf
- Produit différent des autres azolés par son hydrosolubilité, sa diffusion dans les méninges, son élimination rénale sous forme active; actif sur les levures

Absorption: vo 90-95%; pas modifié par le pH gastrique; absorption retardée au cours des repas

- Diffusion: LCR 75%; salive 100%; liquide péritonéal 100%; peu lié aux protéines (12%)

- Métabolisme: élimination urinaire sous forme active; $\frac{1}{2}$ vie 30heures
- Toxicité: rares Stevens-Johnson ou Lyell
- Tolérance: bien toléré; troubles digestifs classiques; bonne, surveillance hépatique (transaminases)
- Interactions: pas d'interaction avec la cyclosporine, AZT, cimétidine, oestroprogestatifs, pentamidine
- Précautions d'emploi: AVK et phénytoïne

L'itraconazole

- **Présentation:**

- SPORANOX sol buv
- SPORANOX géel
- SPORANOX p sol p perf

- Indications: bonne activité in vivo contre *Aspergillus*; actif sur les mycoses tropicales; actif sur cryptococcose méningée?

- Absorption: très variable selon les individus; biodisponibilité vo 40%

- Diffusion: poumon, rein, cerveau, peau, faible LCR

- Métabolisme: hépatique, élimination digestive; $\frac{1}{2}$ vie 21heures
- Toxicité: réduite; pas d'interférence hormonale
- Tolérance: bonne chez l'insuffisant rénal; bonne hépatique
- Interactions: avec les molécules liées aux protéines

Le voriconazole

- **Présentation:**

- VFEND cp pellic
- VFEND pdre p sol p perf

- Indication: actif sur les aspergilloses; candidoses graves

- Formulation: poudre pour soluté IV, comprimé

- Absorption: nécessite dose de charge; biodisponibilité 96%

- Diffusion: liaison aux protéines 58%

- Métabolisme: hépatique, et urinaire sans métabolisme

- Toxicité: digestive; troubles de la vision; Stevens-johnson

- Tolérance: surveillance hépatique

- Interactions: rifampicine; carbamazépine, phénobarbital

Le posaconazole

- **Présentation:**

- NOXAFIL 40mg/ml susp buv

Le ravuconazole

En cours d'évaluation

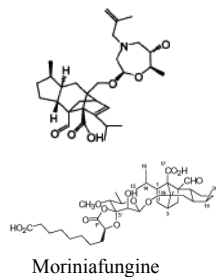
Les échinocandines

La caspofungine

- **Présentation:**
 - CANCIDAS pdre p sol à diluer p perf IV
- **Produit:** nouvelle famille d'antifongiques connus depuis 1974; lipopeptides cycliques dérivés des échinocandines; actif sur *Aspergillus fumigatus*; produit de fermentation de *Glarea loyoesensis*
- **Action:** sur la synthèse de la paroi fongique
- **Présentation:** poudre pour soluté injectable
- **Diffusion:**
- **Métabolisme:**
- **Toxicité:**
- **Interactions:** cyclosporine
- **Précautions:** avec les inducteurs enzymatiques

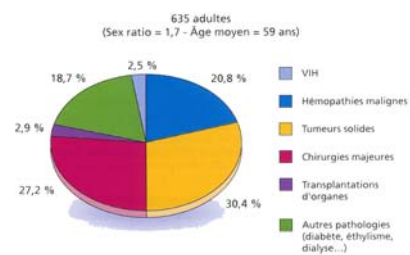
Les sordarines

- Isolées de *Morinia pestalozzioides*
- Actif sur:
 - *Candida*
 - *Cryptococcus*
 - *Aspergillus*
- Inhibiteur d'enzymes intracytoplasmiques



La situation des malades

- Malades présentant une candidémie

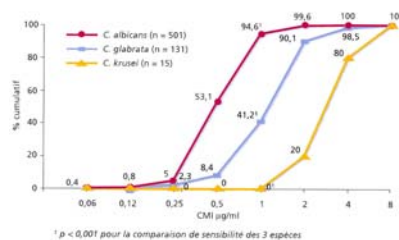


Les champignons émergents

- *Fusarium sp.*
- *Acremonium sp.*
- *Scedosporium sp.*
- *Penicillium sp.*
- *Alternaria sp.*
- *Phialophora sp.*
- *Exophiala sp.*
- *Curvularia sp.*
- *Aureobasidium sp.*
- *Zygomycetes*

La résistance aux antifongiques

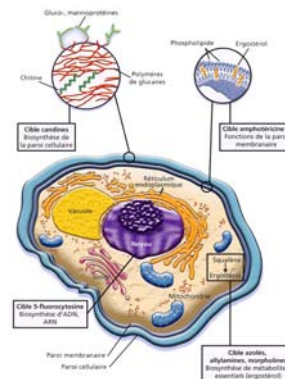
- La résistance peut être définie comme une diminution de la sensibilité à un antifongique, mesurée *in vitro* par une méthode standardisée
- On mesure le plus souvent la CMI



La résistance aux antifongiques

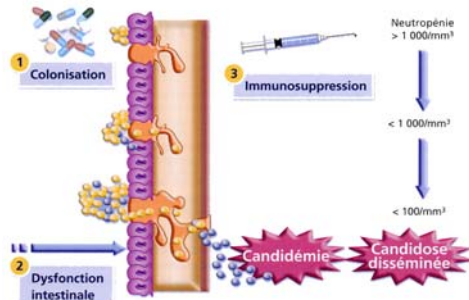
- La résistance peut être définie comme une diminution de la sensibilité à un antifongique, mesurée *in vitro* par une méthode standardisée
- On mesure le plus souvent la CMI
- Azolés:
 - *Candida*: Fluco Itra Kéto en relation avec des traitements de longue durée
 - *A. fumigatus*: difficile à évaluer
 - *C. neoformans*: fluco dans le cas de méningites chez des patients VIH
- AMB:
 - Rares avec les *Candida* et *A. fumigatus*
- 5FC
 - Très importante avec *Candida*

Les cibles de la résistance



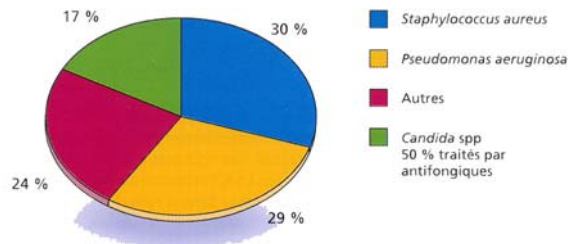
Candidoses systémiques

- physiopathologie



La prophylaxie des candidoses en réanimation

- Infections nosocomiales



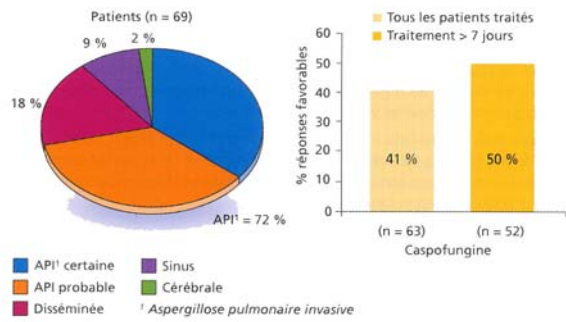
Candidoses systémiques

- Traitements actuels
 - AMB conventionnelle
 - Formulation lipidique AMB
 - Fluconazole
 - Itraconazole
 - Voriconazole
 - Ravuconazole
 - Posaconazole
 - Caspofungine

Les aspergilloses

- Traitements actuels
 - AMB
 - Itraconazole
 - Voriconazole
 - Caspofungine

La caspofungine et les aspergilloses



Les associations d'antifongiques

- **Cryptococcose**
 - Bithérapie
 - AMB + 5FC
 - Fluco + 5FC
- **Aspergillose**
 - AMB + caspo: (caspo + vori??)
 - Antagonisme AMB + azolés (kéto ou itra)
 - (Mais bons résultats dans une étude de 22 patients??)
- **Candidoses**
 - Antagonisme AMB + azolés
 - AMB + 5FC
 - 5FC + itra
 - 5FC + fluco