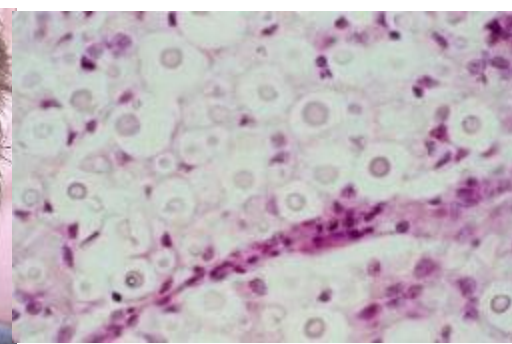
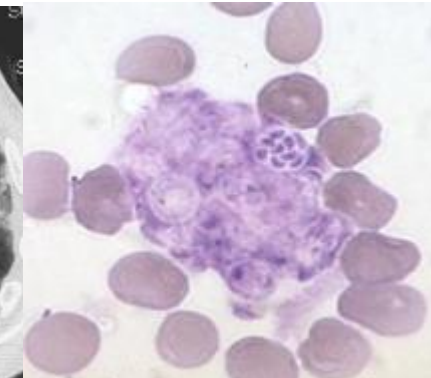
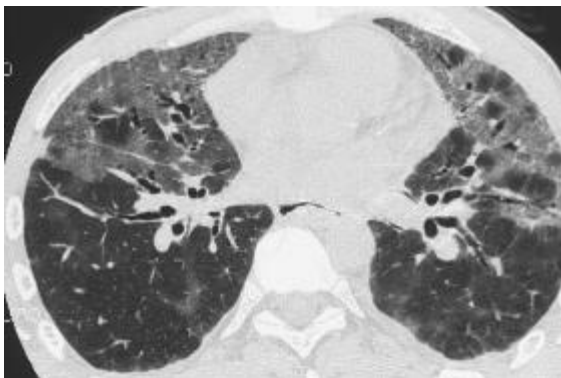
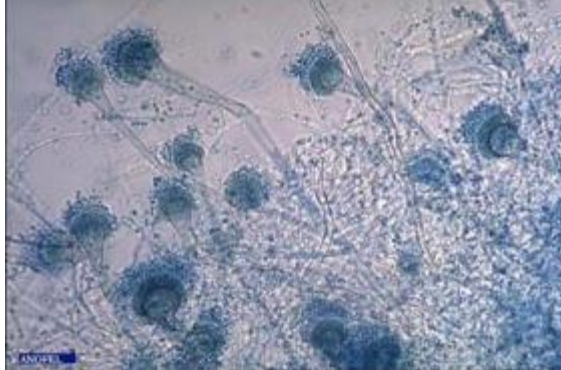


Les antifongiques

Muriel Cornet
Mycologie, CHU Grenoble Alpes



Muriel Cornet, PU-PH



- *Enseignement* : Parasitologie-Mycologie UFR de Pharmacie, Masters ISM et Licences de l'UGA
- *Recherche* : groupe Candida, équipe TrEE, laboratoire TIMC. Thématiques : nouvelles cibles antifongiques, résistance et tolérance aux antifongiques, mycoses endémiques à Madagascar
- *Activité hospitalière* : laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU Grenoble-Alpes

mcornet@chu-grenoble.fr

<https://www-timc.fr/>

Les antifongiques à usage systémique et topique

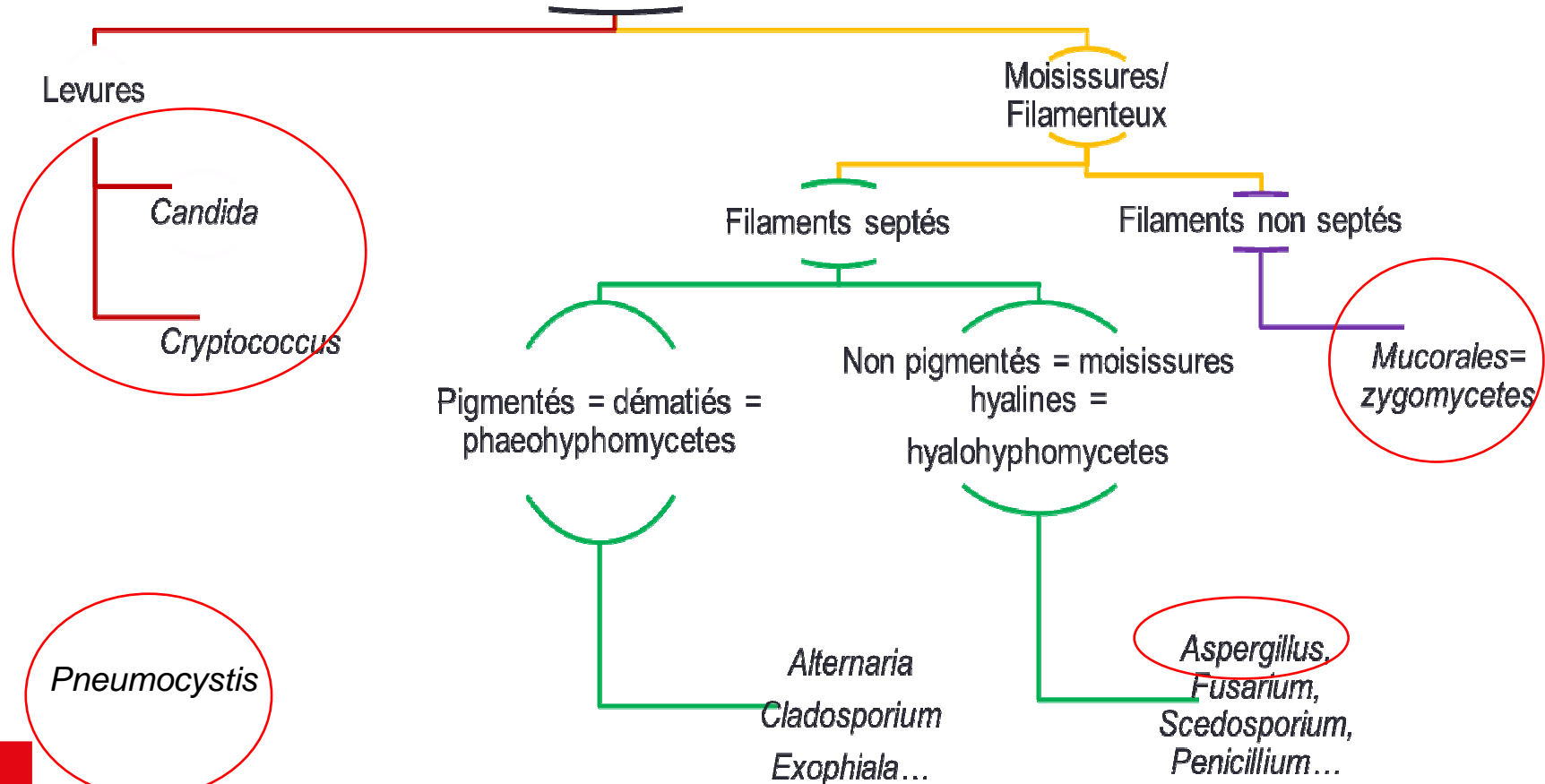
Plan du Cours

- Les antifongiques systémiques
 - Introduction
 - Les principales classes thérapeutiques
 - Les cibles et mode d'action
 - Les propriétés pharmacocinétiques
 - Les spectres d'activité et les principales indications et stratégies thérapeutiques
- Les antifongiques topiques
 - Les principales classes thérapeutiques
 - Les formulations et Indications
 - Les stratégies thérapeutiques

Les antifongiques à usage systémique

Introduction

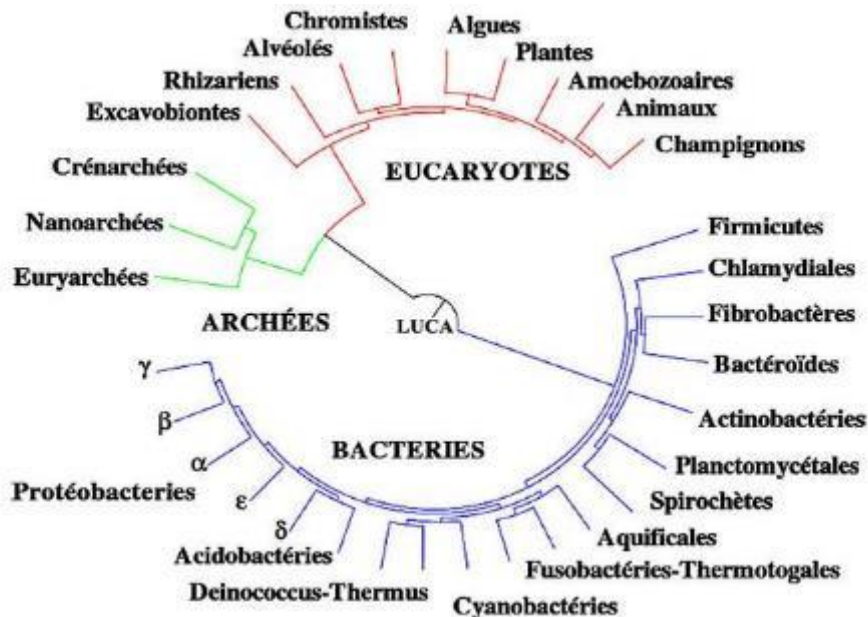
- Rappel des principaux champignons pathogènes responsables des infections fongiques invasives



Les antifongiques à usage systémique

Introduction

- Arsenal thérapeutique très limité
 - Très peu de molécules disponibles
 - Par opposition aux bactéries champignons = eucaryotes proches des animaux
 - Difficultés de trouver des molécules spécifiques non toxiques pour l'homme



- Préoccupation majeure car apparition rapide de résistance
- Augmentation constante du nombre de patients à traiter

Les antifongiques à usage systémique

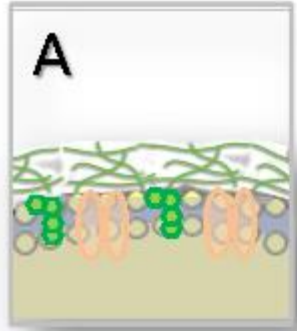
Les principales classes thérapeutiques

Polyènes	Azols	Echinocandines	Pyrimidine
Amphotéricine B	Fluconazole	Caspofungine	Flucytosine
Amphotéricine B forme liposomale	Itraconazole	Micafungine	
Amphotéricine B Forme lipidique	Voriconazole	Anidulafungine	
	Posaconazole	Rezafungine	
	Isavuconazole		
Produit par actinomycete = <i>Streptomyces nodosus</i>	Synthèse chimique	Produit par <i>Aspergillus nidulans</i>	Synthèse chimique

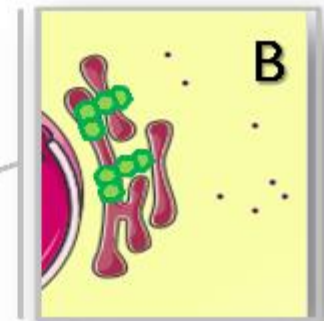
Les antifongiques à usage systémique

Les cibles et mode d'action

ECHINOCANDINS



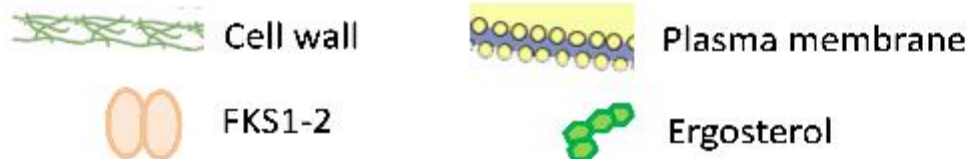
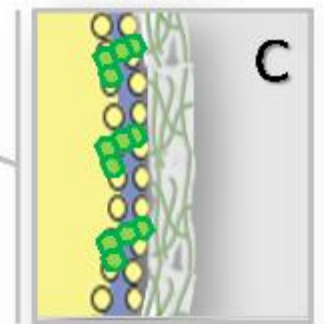
AZOLES



FLUCYTOSINE



POLYENES



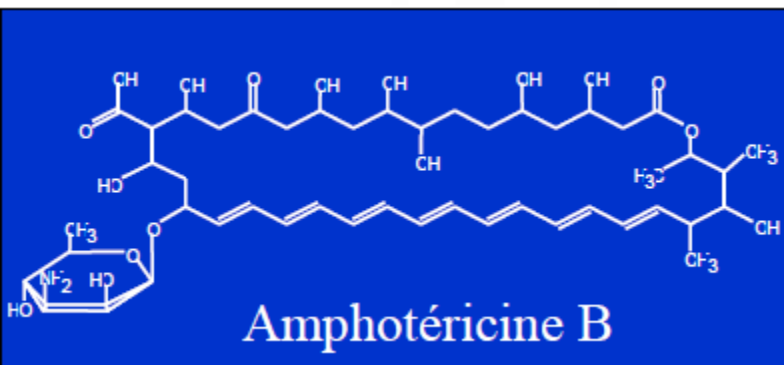
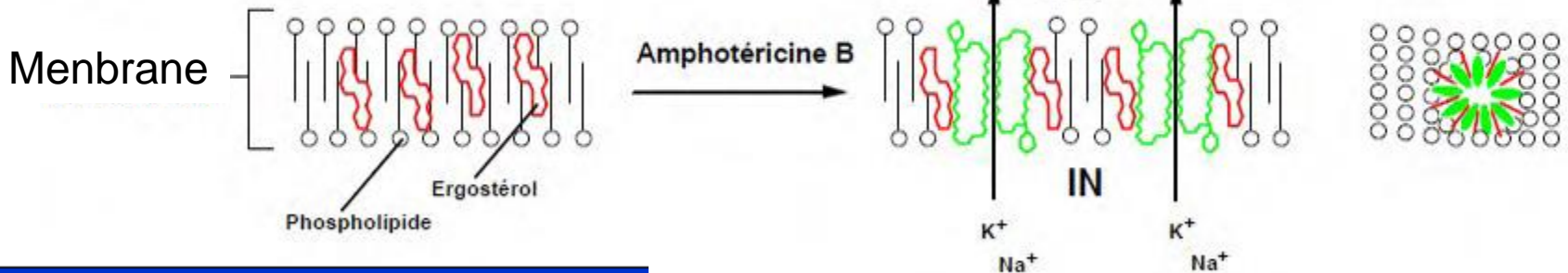
Les antifongiques à usage systémique

Les cibles et mode d'action

- Polyènes :
 - Amphotéricine B
 - Action mécanique au niveau de l'ergostérol membranaire

– dérivés lipidiques :

- Forme liposomale = Ambisome[®]
- Forme lipidique = Abelcet[®]



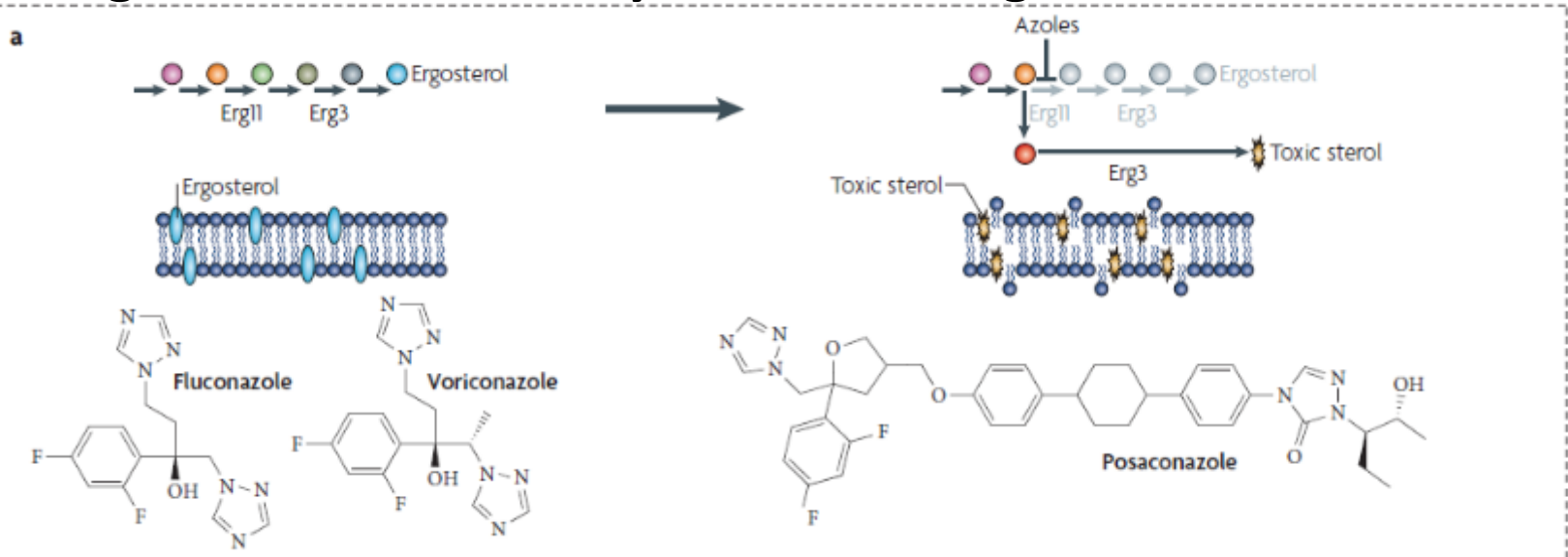
Action fongicide sur levures et filamenteux

Les antifongiques à usage systémique

Les cibles et mode d'action

- Les azolés : fluconazole et itraconazole, puis voriconazole, posaconazole et isavuconazole (triazolés dérivés des imidazolés)

Blocage de la voie de biosynthèse de l'ergostérol membranaire



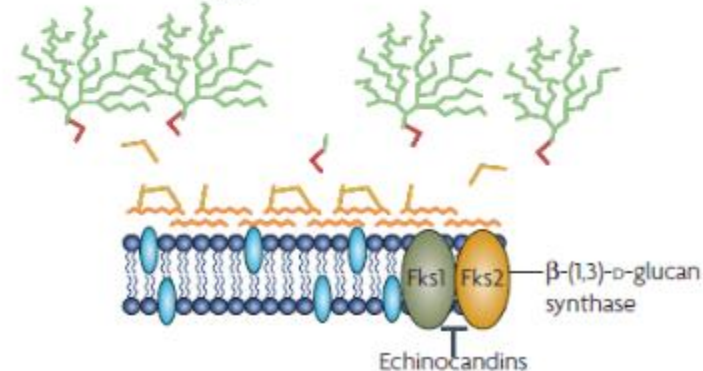
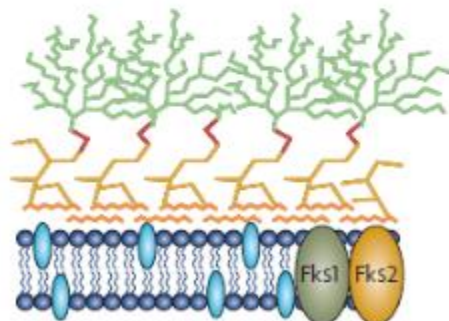
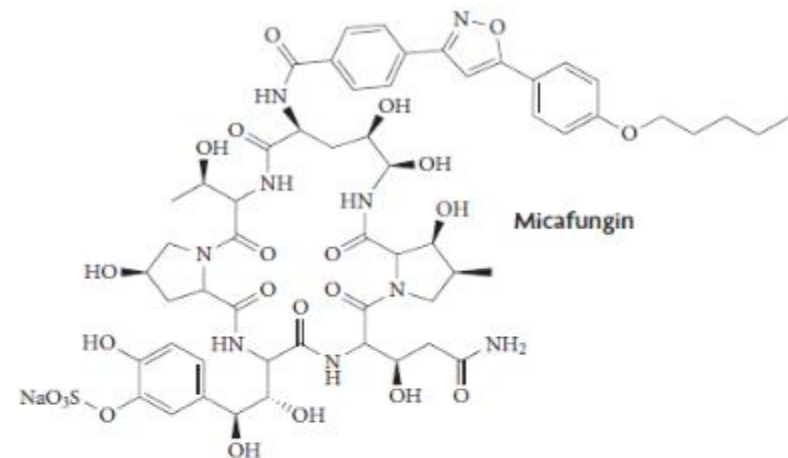
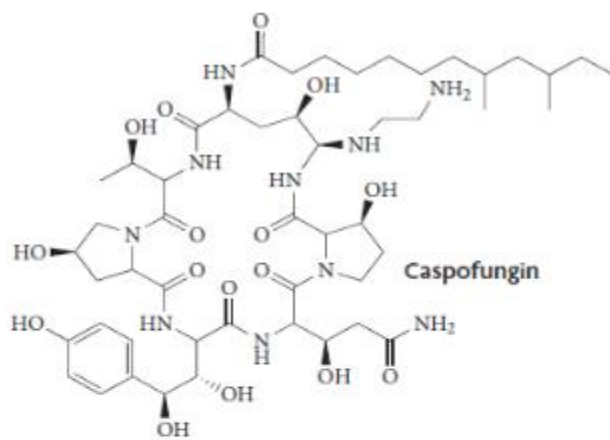
Action fongistatique sur levures = notion de tolérance et action fongicide sur filamenteux (sauf fluconazole qui n'agit pas sur les filamenteux)

Les antifongiques à usage systémique

Les cibles et mode d'action

- Les échinocandines : caspofungine, micafungine, anidulafungine

d

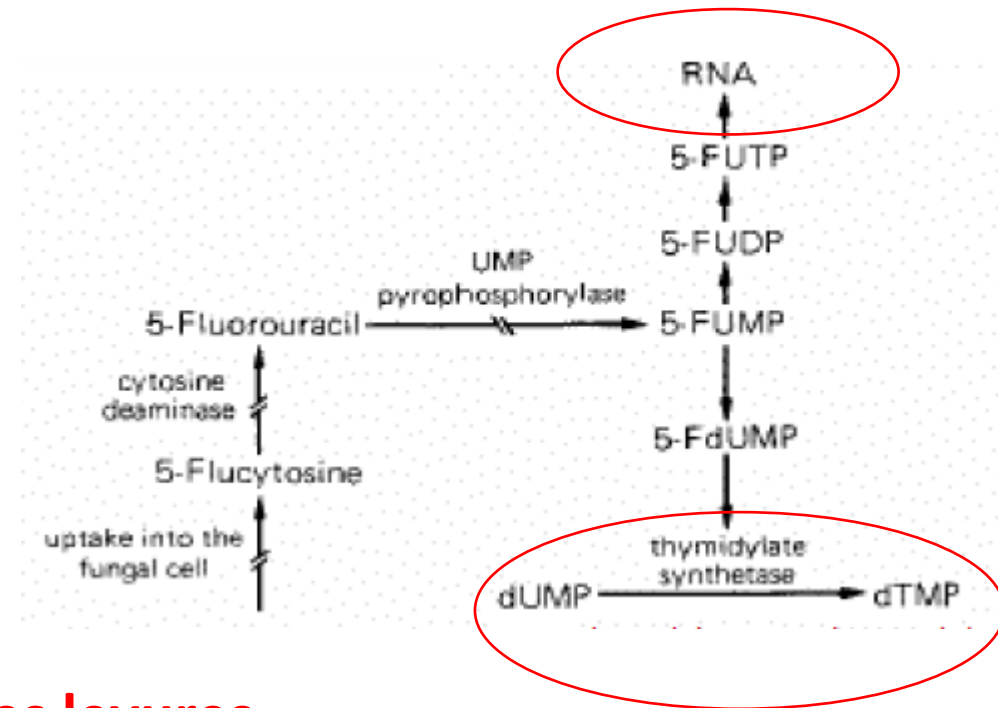
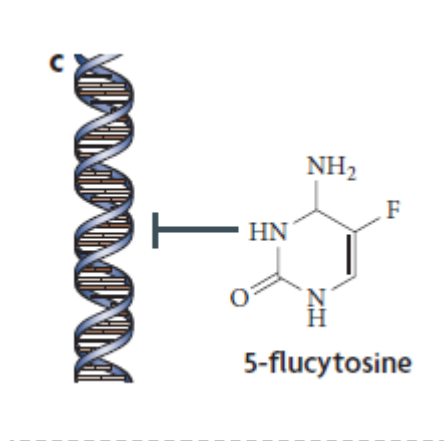


Action « fongicide » sur *Candida* et fongistatique sur *Aspergillus*

Les antifongiques à usage systémique

Les cibles et mode d'action

- Pyrimidine fluorée : 5-fluorocytosine = 5-FC
- Agit sur la synthèse des acides nucléiques et la synthèse protéique



Action fongistatique sur les levures

Les antifongiques à usage systémique

Les propriétés pharmacocinétiques

- Éléments les + importants :
 - Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, Interactions médicaments
 - Biodisponibilité = absorption per os

	Polyènes			5FC	Azolés					Echino
	AmB	AmB isomé	Abelce t		FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	Caspo/ Mica/ Anidula
Adminis tration	IV	IV	IV	IV-VO	IV-VO	VO	IV-VO	IV-VO	IV-VO	IV
Biodisp onibilité	-	-	-	90%	95 %	73 % > repas et pH bas	90% < par repas	? > repas gras	95 %	-

FCZ = fluconazole ; ITZ = itraconazole ; VRZ = voriconazole ; PSZ = posaconazole; ISZ = isavuconazole; IV = intraveineux, VO = voie orale

Les antifongiques à usage systémique

Les propriétés pharmacocinétiques: la diffusion tissulaire

	Polyènes			5FC	Azolés					Echino
	AmB	AmBisome	Abelcet		FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	Caspo/ Mica/ Anidula
Liaison protéique	95%	95%	95%	5%	10 %	99 %	58 %	99 %	99%	97 / 99/ 84
Lipophile	?	?	?	-	-	+++	++	+++	-	?
Distribution	Partout sauf LCR +/-	Partout sauf LCR +/-	Partout sauf LCR +/-	LCR +++ et partout	LCR cerveau +++ et partout	Partout sauf LCR	Partout, cerveau LCR 50%	? Cerveau faible	LCR, cerveau ++ et partout	Faible

VCZ la meilleure balance liaison protéique / lipophilie = la meilleure concentration intratissulaire

Les antifongiques à usage systémique

Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, **Tolérance**, Interactions médicamenteuses

	Polyènes			5FC	Azolés				Echino	
	AmB	AmBiso.	Abelcet	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	C/ M/ A
Toxicité	Immédiate et Rénale	Rénale	Immédiate et Rénale	Hémat	Faible Hépat. Tbles dig	Hépat. Tbles dig	Visuels Hépat. cutanée Tbles dig ciclod extrin	Faible Hépat Tbles dig	?	Hépat.
Adaptation	I Rénale (IR)	IR	IR	IR	IR	IR/ I hépat	I hépat.		?	I hep/0/0
Surveillance	NFS, fonction rénale, iono			Taux plasmatique/	Non	Transa Taux plas	NFS, Iono, Transa Taux	Taux plasmatique	Taux plasmatique	Foie / 0 / 0

Les antifongiques à usage systémique

Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, **Interactions médicamenteuses**

	Polyènes			5FC	Azolés				Echino
	AmB	AmBiso	Abelcet	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	Caspo/ Mica/ Anidula
Interactions	Nephrotoxiques, hypoK, mcts torsades de pointe			leucopéniants	Inhibiteurs enzymatiques				Ciclo/0 /0
CI	Grossesse			Grossesse	Grossesse allaitement	Certaines associations Grossesse allaitement		Grossesse Allaitement	Grossesse allaitement

Les antifongiques à usage systémique

Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, **Interactions médicamenteuses**

Azols +++ :

- sont des inhibiteurs enzymatiques :



risque de surdosage

Tacrolimus, ciclosporine, AVK, sulfamides hypoglycémiants, phénitoïnes, benzodiazépines, antihistaminiques H1, Zidovudine, Théophilline, Rifampicine

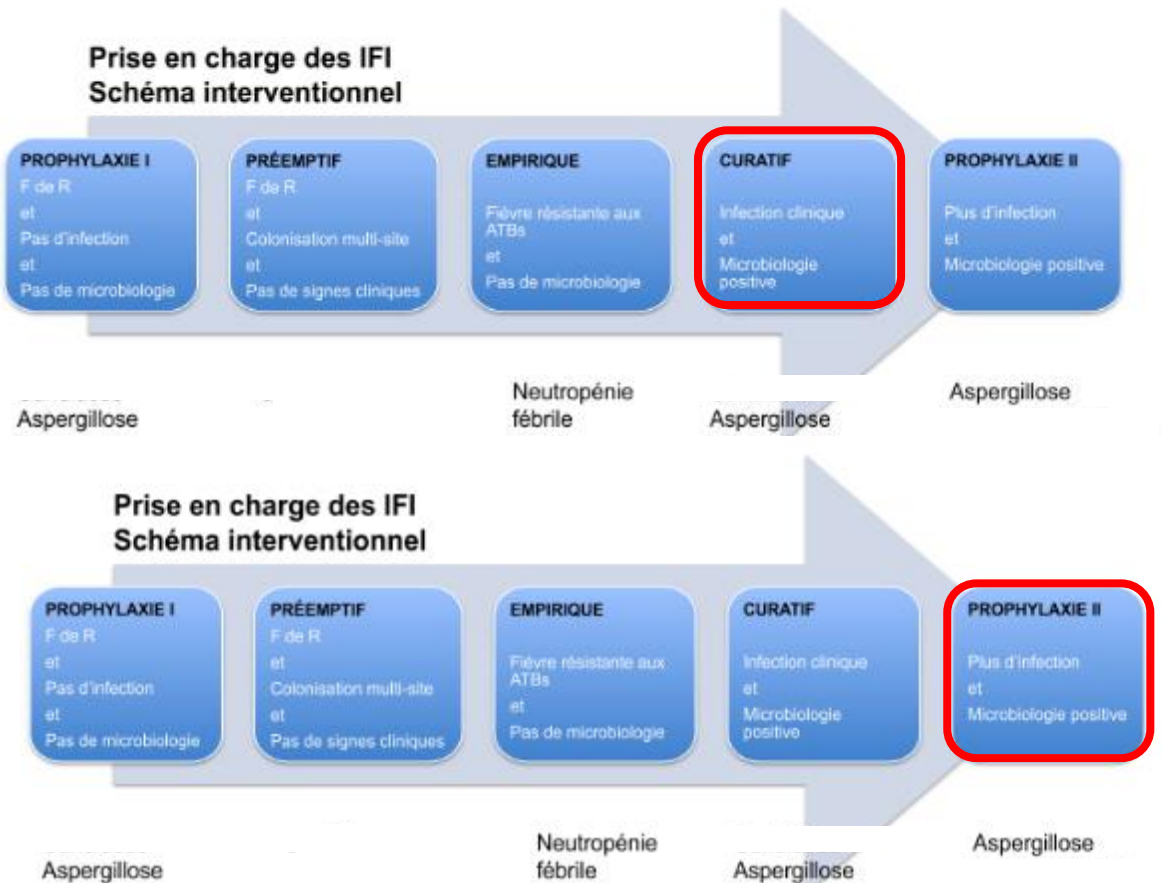
Les antifongiques à usage systémique

Les stratégies thérapeutiques : Candidémie et candidose disséminée

- Antifongique systémique (voie intra veineuse) dès la 1^{ère} hémoculture positive et ablation/changement des cathéters
- Choix de l'antifongique
 - Avant identification : echinocandines
 - Après identification : echinocandines si patient instable (état de choc) ou fluconazole si patient stable et espèce habituellement sensible
- Durée : 2 semaines après la dernière hémoculture positive

Les antifongiques à usage systémique

Les stratégies thérapeutiques : Aspergillose invasive



Curatif par voriconazole ou Isavuconazole
Ambisome en 2^{ème} ligne

Prophylaxie secondaire
par voriconazole ou posaconazole ou itraconazole

Les antifongiques à usage systémique

Les stratégies thérapeutiques : Cryptococcose

- Recommandations OMS 2018 (patient VIH+)
- Traitement d'induction
 - Semaine 1 = Amphotéricine B (déoxycholate) + 5-fluorocytosine
 - Semaine 2 = Fluconazole forte posologie 1200 mg/j
 - Alternatives :
 - Semaines 1 et 2 : Fluconazole + 5-FC
 - Semaines 1 et 2 : Amphotéricine B (déoxycholate) + fluconazole
- Traitement de consolidation (8 semaines)
 - Fluconazole 800 mg/j
- Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)
 - Fluconazole 200 mg/j pendant toute la durée de l'immunosuppression

Les antifongiques à usage systémique

Les stratégies thérapeutiques : Pneumocystose (PCP)

Traitement curatif :

- **Cotrimoxazole BACTRIM®** : voie IV puis orale
 - Triméthoprim 15-20 mg/kg/j + sulfaméthoxazole 75-100 mg/kg/j
 - 2-3 semaines
- Alternatives si intolérance :
 - Clindamycine - primaquine
 - Iséthionate de pentamidine IV
 - Atovaquone VO

Les antifongiques à usage systémique

Les stratégies thérapeutiques : Pneumocystose (PCP)

Traitement préventif

- Prévention de la transmission : **isolement des patients avec PCP**
- **Prophylaxie primaire** si haut risque de PCP :
 - VIH+ si LT CD4 < 200/mm³ ou < 15%
 - En post-transplantation d'organes solides ou allogreffe CSH, ...
- **Prophylaxie secondaire** (après un épisode de PCP)

- **Schémas prophylactiques :**
- **Cotrimoxazole** *per os* : BACTRIM® x1/j ou BACTRIM FORTE® x3/semaine
- Pentamidine en aérosol
- Atovaquone *per os*
- Dapsone *per os* +/- pyriméthamine

Les antifongiques à usage topique

• Traitement

- des candidoses cutanéomuqueuses
- des dermatophytoses
 - Peau glabre, plis (intertrigos), ongles (onychomycoses)
 - Teignes



Les antifongiques à usage topique

Les principales classes thérapeutiques

Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol

Inhibiteur
 métabolisme
 énergétique

Inhibiteur β tubulin

azolés (imidazolés)	Allylamine	Morpholine	Pyridone	Griséofulvine
Bifonazole = Amycor Oxiconazole = Fonx Isoconazole = Fazol Econazole = Pévaryl Kétoconazole = Ketoderm	Terbinafine = Lamisil	Loceryl	Mycoster	Grisefuline

Les antifongiques à usage topique

Les différentes formulations et indications

- Pommade : peau sèche, lésion épaisse
- Crème : peau sèche
- Lait, émulsion : muqueuses, zones fragiles
- Poudre : lésions macérées des plis
- Lotion : cuir chevelu
- Gel : régions pileuses
- Film ou vernis : ongles
- Ovules ou comprimés gynécologiques : vagin
- Suspension buvable, gel buccal, comprimé : action locale (buccale, digestive)

Les antifongiques à usage topique

Les Schémas thérapeutiques

- **Candidoses oropharyngées**
 - Traitement topique en 1^{ère} intention
 - Privilégier un topique non absorbable, Evite les effets indésirables
 - En cas d'échec reconsidérer le diagnostic et rechercher une résistance
 - Exemples :
 - Polyène = Nystatine = (Mycostatine[®]) ; Amphotéricine B (Fungizone[®])
 - Imidazolé = Miconazole (Daktarin[®] gel buccal 2 % ; Miconazole (Loramyc[®]))

Les antifongiques à usage topique

Les Schémas thérapeutiques

- **Candidoses vulvo-vaginales**
 - Traitement topique en 1^{ère} intention
 - Toilette avec pH neutre ou alcalin (Gynhydralin[®])
 - Imidazolés en crèmes et/ou ovules : Gyno-Pevaryl[®], Gyno-Daktarin[®], Gyno-Trosid[®], Fazol, Gynomyk[®], Monazol[®]...
 - Traitement systémique (Fluconazole) si candidose vaginale récidivante
 - - 2^{ème} partie du cycle

Les antifongiques à usage topique

Les Schémas thérapeutiques

Cas particulier : *Pytiriasis versicolor*

Thorax (cou, épaules) et membres supérieurs

Fréquence et récurrences +++

Forme Gel douche +++ : Imidazolés
= Ketoconazole



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Les antifongiques à usage topique

Les Schémas thérapeutiques

■ Les Dermatophytoses

- **Onychomycoses** : Traitement topique et/ou systémique
 - Solutions filmogènes : Ciclopirox : MycoSter® 8% ou Amorolfine : Locéryl® :
 - Terbinafine per os : 1 cp 250 mg/jour EI +++ 10%
- **Teignes** : Traitement topique et/ou systémique
- Teigne trichophytique : petites plaques, pas de fluorescence
 - Terbinafine per os et topique en gel
- Teigne microsporique : grandes plaques, fluorescence
 - Itraconazole per os