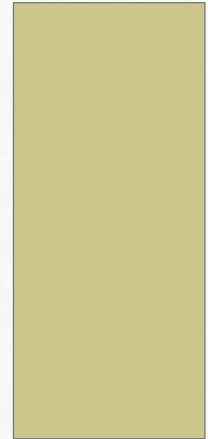


# Infections fongiques

Dr Talbi A.



# ÉPIDÉMIOLOGIE

- Ces trente dernières années, l'incidence des infections fongiques nosocomiales a augmenté de façon spectaculaire.
- Cette évolution épidémiologique est en grande partie causée par l'accroissement de la population à risque, soumise à une immunosuppression intense et prolongée ou à des procédures médico-chirurgicales invasives et complexes.
- Les aspergilloses touchent particulièrement les patients sévèrement neutropéniques et les patients greffés de CSH allogéniques ou greffes d'organe solide.
- Malgré d'importants progrès diagnostiques et thérapeutiques récents, elles restent responsables d'une forte mortalité (50 à 80 %).

# Candidoses

- Les plus fréquemment diagnostiquées et représentent 7 % des infections nosocomiales.
- *Candida* sp. vient actuellement au quatrième rang des pathogènes isolés par hémoculture aux Etats- Unis juste après les staphylocoques à coagulase négative, les staphylocoques dorés et les entérocoques, et au cinquième rang en Europe.
- Elles concernent tous les patients fragilisés par un traitement immunosuppresseur, une insuffisance rénale, une intervention chirurgicale, des traitements antibactériens, un traumatisme, etc.
- D'autres infections fongiques opportunistes peuvent survenir chez des patients fragilisés par leur maladie ou par un traitement immunosuppresseur :
  - mucormycoses chez les patients leucémiques, greffes de CSH ou d'organe, diabétiques ou insuffisants rénaux ;
  - cryptococcoses chez les sujets infectés par le VIH ou atteints d'hémopathies malignes,
  - fusarioses chez les patients neutropéniques, etc.

## Espèces rencontrées

- Depuis plusieurs années, il est observé une modification de la répartition des espèces à *Candida* spp.
- Globalement, *C. albicans* reste l'espèce la plus fréquemment isolée.
- Il représente 50 % à 70 % des infections mais sa fréquence a régulièrement diminué au cours des dix dernières années au profit des espèces non *albicans* dont l'émergence a augmenté, telles que *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. krusei*.

# Mode de contamination

- L'origine des candidoses est essentiellement endogène a point de départ digestif, cutané ou génito- urinaire.
- Le délabrement muqueux du a la chimiothérapie et à la radiothérapie, la chirurgie ou la rupture de la barrière cutanée par les voies veineuses sont autant de facteurs qui permettent un passage systémique des levures.
- *C. parapsilosis* est un cas particulier; Il colonise volontiers les cathéters en formant rapidement et durablement un biofilm qui constitue une source permanente de dissémination hématogène.
- La transmission peut également être exogène par le biais des mains du personnel soulignant l'intérêt d'une hygiène rigoureuse.

# Facteurs de risque

- Les candidoses superficielles peuvent se produire aussi bien chez des sujets immunocompétents que chez des patients immunodéprimés.
- Elles sont principalement dues à des modifications de l'hydratation, du pH, des concentrations de nutriments ou de l'environnement microbien de la peau et des muqueuses.
- Les candidoses systémiques relèvent de deux mécanismes différents sur le plan physiopathologique.
  - nosocomiale chez des patients ayant des cathéters intravasculaires (produits de perfusion, transmission manu portée)
  - passage vers le sang et les organes profonds de levures ayant colonisé des sites digestifs et/ou genito- urinaires.

# Facteurs de risque

- Les facteurs de risque de candidoses systémiques sont nombreux :
  - neutropénie prolongée, allo et autogreffe de moelle, corticothérapie, chirurgie digestive lourde, nutrition parentérale prolongée, etc.
  - Seuls trois d'entre eux ont été clairement identifiés en analyse multivariée :
    - neutropénie profonde (neutrophiles  $< 500/\mu\text{L}$ ) et prolongée ( $> 7$  jours) ;
    - voies veineuses (cathéters centraux en particuliers) ;
    - colonisation : en oncologie et en hématologie, 50 % à 80 % des patients sont colonisés en particulier au niveau digestif.
  - Le risque est directement lié au nombre de sites colonisés.
- Chez les patients atteints d'hémopathie maligne, le risque de candidémie a été évalué à 0,5 % en l'absence de colonisation, à 1 % avec un site colonisé et à 23 % lorsqu'il existe au moins deux sites de colonisation non contigus ; la valeur prédictive positive de candidémie est plus forte s'il s'agit d'une espèce non *albicans*.

# Aspergilloses

## Espèces rencontrées

- Le genre *Aspergillus* contient environ 200 espèces dont une trentaine sont pathogènes pour l'homme.
- *A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée et est responsable de 90 % des aspergilloses invasives.
- *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* et *A. terreus* sont également retrouvés mais leur fréquence est moindre.

## Mode de contamination

- La porte d'entrée d'*Aspergillus* chez l'homme est essentiellement aérienne, exceptionnellement cutanée (cathéter, chirurgie, plaie...) ou digestive.
- Les altérations de la fonction dépurative bronchique et la perturbation des fonctions cellulaires (macrophages et polynucléaires neutrophiles) intervenant dans la défense antifongique sont à l'origine des aspergilloses invasives.



# Facteurs de risque

- Un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/ $\mu$ L pendant au moins 2 semaines ou inférieur à 100/ $\mu$ L quelle que soit la durée crée un risque aspergillaire.
- Ce risque augmente de 1 % par jour après une semaine d'aplasie et de 4 % par jour au-delà de la 3<sup>e</sup> semaine de granulopénie.
- Au cours des leucémies aiguës, l'incidence est de 5 à 24 %.
- Elle est de 4 à 11 % dans les allogreffes de CSH et de 0,5 à 6 % dans les autogreffes de CSH sans facteur de croissance.
- Les traitements immunosuppresseurs, particulièrement la corticothérapie à fortes doses sont également fréquemment en cause.
- Chez les transplantés d'organe, le risque est variable selon la transplantation.
  - La fréquence au cours des transplantations cardiaques, hépatiques et rénales varie de 0,5 à 10 %.
  - La fréquence des aspergilloses pulmonaires invasives est plus importante au cours des transplantations pulmonaires avec une incidence pouvant dépasser 20 %.

# Cryptococcoses

- Chez les malades non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les cryptococcoses sont rares.
- Chez les patients cancéreux, elles ne représentent que 2 % à 5 % des mycoses identifiées à l'autopsie.

## □ Espèces rencontrées

- *Cryptococcus neoformans* comprend la variété *neoformans*, cosmopolite, présente dans les fientes de pigeons (sérotypes A et D) et la variété *gattii* (sérotypes B et C) confinée aux régions subtropicales.

# Mode de contamination

- l'inhalation du champignon est probablement inévitable et représente le mode de contamination généralement admis.
- Il semble cependant que l'inoculation directe après traumatisme cutané puisse être à l'origine de lésions cutanées, voire de dissémination en cas d'immunodépression.
- En revanche, il n'existe aucune preuve de contamination interhumaine.

## ☐ Facteurs de risque

- l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Elle survient à un stade de déficit immunitaire profond ( $< 100$  lymphocytes  $CD4^+/\mu L$ ) et révèle l'infection pour près du tiers des patients, ce qui implique de systématiquement rechercher une co-infection par le VIH en cas de diagnostic de cryptococcose.

## Infections fongiques rares

- De nombreux autres champignons opportunistes levuriformes ou filamenteux peuvent infecter les patients sévèrement immunodéprimés.
- Parmi celles-ci, il faut citer les infections à mucormycoses, les fusarioses et les scedosporioses.

# Mucormycoses

- Champignons filamenteux appartenant à l'ordre des Mucorales.
- Les principaux genres impliqués en pathologie humaine sont *Rhizopus* spp., *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., et *Cunninghamella* spp.
- Les mucorales sont des moisissures très répandues dans le milieu extérieur.
- La contamination se fait par inhalation des spores causant alors des lésions pulmonaires ou naso- sinusiennes, plus rarement par voie digestive ou traumatique.
- La fréquence de ces infections augmente régulièrement depuis quelques années.
- Les facteurs de risque sont la neutropénie, la corticothérapie, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale et le traitement par déféroxamine (hémodialyse ou surcharge en fer).

# Fusarioses

Champignons appelés Fusarium (spores en forme de fuseau), cosmopolites et omniprésents dans l'environnement.

- Les portes d'entrée admises sont respiratoires, cutanées et digestives.
- Leur pouvoir pathogène tient à des facteurs propres de virulence : facteurs d'adhésion, production d'enzymes de type protéinase,

survie à températures élevée... mais aussi à des facteurs liés à l'hôte tels qu'une altération des défenses locales pour les formes oculaires (ulcérations cornéennes, traumatisme...) ou, pour les formes disséminées, un déficit des fonctions macrophagiques ou une neutropénie/aplasie prolongée.

# Scedosporioses

- Les scedosporioses sont des infections fongiques opportunistes,
- Les deux principales espèces rencontrées sont *S. apiospermum* (ubiquitaire de l'environnement) et *S. prolificans* (essentiellement saprophyte du sol).
- Les deux espèces peuvent coloniser les plaies, le conduit auditif externe, les muqueuses bronchiques et sinusienne.
- Elles sont également responsables d'infections, localisées ou disséminées, chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés

# CLASSIFICATION DES ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES UTILISABLES

- les polyènes : l'amphotéricine B conventionnelle (*Fungizone*) et ses formulations lipidiques (*Ambisome* et *Abelcet*)
  - la flucytosine (*Ancotil*) ;
- les triazolés [itraconazole (*Sporanox*, Itraconazole), voriconazole (*Vfend*), fluconazole (*Triflucan*, Fluconazole), posaconazole (*Noxafi I*)],
- les échinocandines [caspofungine (*Cancidas*), micafungine (*Mycamine*), anidulafungine (*Eraxis*)],
- les allylamines : la terbinafine (*Lamisil*).

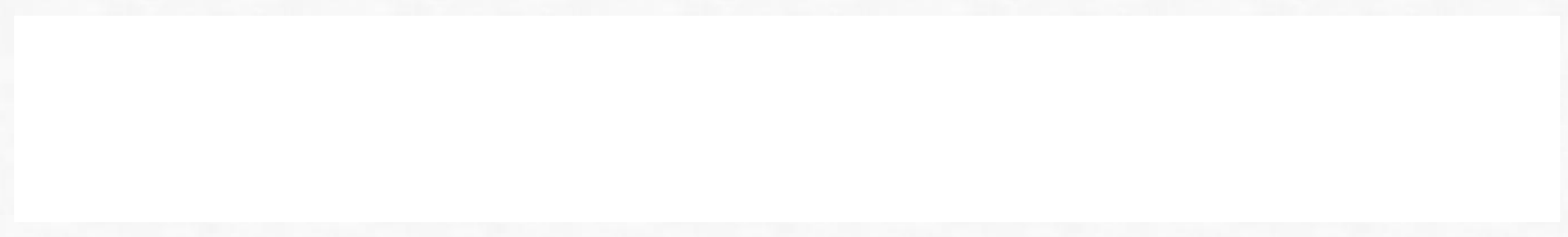


# MÉCANISME D'ACTION ET SPECTRE D'ACTIVITÉ DES ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES

## □ Polyenes

L'amphotericine B,

- isolée de *Streptomyces nodosus*, est un antifongique de la famille des macrolides polyéniques.
- L'amphotericine B a une activité fongistatique et fongicide par fixation stérique de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire.
- Les polyènes agissent par des liaisons hydrogènes et/ou des forces de Van der Waals sur la membrane cellulaire avec une plus forte avidité pour l'ergosterol que pour le cholestérol.
- De cette liaison résulte la formation de pores et une augmentation
- de la perméabilité aux protons et aux cations monovalents.
- L'amphotericine B est également responsable d'événements
- d'oxydation à l'origine de sa toxicité.

- 
- L'amphotéricine B a un large spectre d'activité couvrant la plupart des infections fongiques humaines, dont la plupart des *Candida* spp., des *Aspergillus* spp. et *Cryptococcus neoformans*.
  - Elle est également active sur certains protozoaires, comprenant les *Leishmania*.
  - Certaines espèces fongiques sont résistantes ou faiblement sensibles à l'amphotéricine B : *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Scedosporium apiospermum* et les agents responsables de dermatomycoses.

# Triazolés

- Les azolés agissent par inhibition de la C-14 alphadéméthylase, dépendante du cytochrome P450 des cellules fongiques, s'opposant ainsi la synthèse de l'ergostérol nécessaire à la formation de la membrane fongique, à partir du lanostérol.
- Il s'ensuit une déplétion de l'ergostérol de la membrane fongique entraînant des anomalies de la perméabilité membranaire et une accumulation de stérols toxiques.
- Les azolés exercent également une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P450 du foie et de la paroi du tube digestif.

# Échinocandines

- Trois molécules sont actuellement disponibles : la caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine.
- Les échinocandines sont des lipopeptides cycliques inhibiteurs de la synthèse de la paroi fongique.
- Ces lipopeptides sont obtenus par fermentation de divers champignons tels que : *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus aculeatus*, *Zalerion arboricola*.
- Ils inhibent de façon non-compétitive la synthèse de 1,3- $\beta$ -D-glucane, qui est un polysaccharide essentiel de la paroi des agents pathogènes fongiques, non présent dans les cellules de mammifères.
- La cible moléculaire des échinocandines est un complexe enzymatique hétéromérique.
- Ce complexe est constitué d'au moins une sous-unité régulatrice, Rho1p activée par le GTP et d'une sous-unité catalytique codée par le gène FKS.
- L'inhibition de la synthèse du glucane est à l'origine d'une instabilité osmotique et de la lyse de la paroi fongique.
- L'activité des échinocandines résulte en une réduction du bourgeonnement des levures et inhibition de la croissance à l'extrémité des filaments pour les champignons filamenteux.

# Échinocandines

- La caspofungine présente un large spectre d'activité avec une activité antifongique *in vitro* sur les *Candida* spp., les *Aspergillus* spp. et quelques autres moisissures et champignons dimorphiques.
- L'activité de la caspofungine est de type fongicide sur les *Candida* sp., essentiellement sur *C. albicans* (y compris des souches fluconazole-résistantes), *C. glabrata*, *C. tropicalis* puis par ordre de moindre sensibilité *C. krusei*, *C. lusitaniae* et *C. guilliermondii*.
- Il n'existe pas de phénomène de résistance croisée avec les azoles.
- Elle est, par contre, inactive sur *C. neoformans*, *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. et les agents des zygomycoses.
- Une activité additive et synergique a été observée lors de l'association caspofungine et amphotéricine B *in vitro* sur *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*.

# Échinocandines

- L'anidulafungine présente une activité fongicide sur la plupart des *Candida* sp. y compris sur des souches appartenant à des espèces présentant une résistance intrinsèque (*Candida krusei*) ou une sensibilité réduite (*Candida glabrata*).
- Cependant, *C. guilliermondii* et *C. parapsilosis* apparaissent moins sensibles à l'anidulafungine que les autres espèces de *Candida*.

# Échinocandines

- Comme la caspofungine, l'anidulafungine n'est pas active in vitro sur *Cryptococcus neoformans* et *Trichosporon* spp.
- L'anidulafungine ne possède pas d'activité antifongique sur *Fusarium* spp., les zygomycètes et *Blastomyces dermatitidis*.
- Comme les autres échinocandines, la micafungine possède in vitro une activité fongicide sur *Candida* sp. essentiellement sur *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* puis par ordre de moindre sensibilité *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* et *C. krusei*.
- Les valeurs de CMI sont plus élevées pour *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*.
- L'activité de la micafungine sur les *Aspergillus* spp. montre des CMI inférieures à celles observées avec l'amphotéricine B ou l'itraconazole mais ne paraît pas fongicide.
- La micafungine est inactive sur *Fusarium* spp. et les Mucorales.

# Allylamines

- La terbinafine agit à un stade précoce de la synthèse de l'ergostérol membranaire par inhibition de la squalène époxydase,
- entraînant une accumulation intracellulaire de squalène et une déficience en ergostérol, qui seraient responsable de son activité fongicide.
- La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), sur les levures (*Candida* spp., *Pityrosporum* spp.), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphiques.



# PHARMACOCINÉTIQUE

- Page (976-980)\*pHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE/ Edition 4/Elsevier Masson

# Critères de choix thérapeutiques

- Des recommandations ont été proposées par des groupes coopérateurs et sociétés savantes : Infectious Disease Society of America (IDSA), conférence de consensus commune Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et European Conference on Infections in Leukemia (ECIL).

# Critères de choix thérapeutiques

- Les principales recommandations nationales et internationales sont les suivantes.
  - Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte de 2004. Conference de consensus commune. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation, Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise, Societe de Reanimation de Langue Francaise (SFAR et al. 2004).
  - European Conference on Infections in Leukemia de 2005 (actualisées en 2007 et en 2009) [16- 18].
  - Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infections Diseases society of America. Clin Infect Dis 2000 (actualisées en 2008) [19, 20].
  - Guidelines for treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2004 (actualisee en 2009)

# Objectifs thérapeutiques

## ❑ Types de traitements antifongiques

- Les difficultés diagnostiques associées à un pronostic habituellement mauvais malgré le traitement ont encouragé l'exploration de différentes stratégies thérapeutiques.
- Ainsi la prophylaxie est à privilégier pour les patients à haut risque mais non encore infectés ; le traitement empirique consiste à traiter des patients à risque et fébriles.
- Enfin, le traitement antifongique préemptif permet le traitement d'un patient ayant des symptômes évocateurs sans documentation mycologique.

# Prophylaxie

- Le traitement prophylactique est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant des facteurs de risques de développement d'une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection.
- Les antifongiques ayant une indication dans la prophylaxie primaire sont :
  - le fluconazole en prévention des infections à candida sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

– receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur a haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont a haut risque de développer des infections fongiques invasives

– la posologie dans cette indication est de 200 mg 3 fois par jour ;

– la micafungine en prévention des infections a *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue. La posologie dans cette indication est de

# Empirique

- Le traitement empirique est un traitement antifongique appliqué à un patient neutropénique présentant une fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre sans autres signes cliniques, radiologiques ou mycologiques en faveur d'une infection fongique invasive.
- Les antifongiques ayant l'indication dans le traitement empirique sont :
  - l'amphotéricine B liposomale dans le traitement des infections fongiques présumées chez les malades neutropéniques fébriles à une dose de 3 mg/kg/j ;
  - la caspofungine dans le traitement des infections

# Curatif

- Le traitement curatif comprend le traitement préemptif et le traitement ciblé après documentation mycologique.
- Le traitement préemptif est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant un ou plusieurs signes cliniques ou radiologiques sans documentation mycologique d'une infection fongique invasive.
- Le traitement préemptif correspond au traitement des infections « possibles » des critères EORTC/MSG.
- Le traitement ciblé est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant une mycose

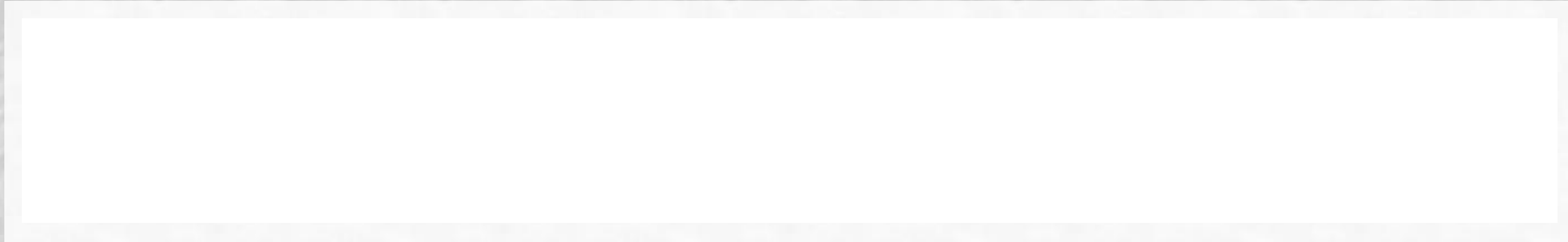


Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques
Halofantrine, pimozide, quinidine	Itraconazole, fluconazole, miconazole*, voriconazole, posaconazole**	↑ du médicament associé	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Ergotamine, dihydroergotamine	Itraconazole, fluconazole, miconazole*, voriconazole, posaconazole **	↑ de l'alcaloïde de l'ergot de seigle	Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives
Aliskirene	Itraconazole	↑ de l'aliskirene	Majoration du risque des effets indésirables de l'aliskirene
Anticoagulants oraux	Miconazole*	↑ de l'anticoagulant	Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Carbamazépine, phénobarbital, primidone	Voriconazole	↓ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Atorvastatine, simvastatine	Itraconazole, posaconazole	↑ de l'HMG-CoA reductase	Rhabdomyolyse
Triazolam	Itraconazole	↑ de la benzodiazépine	Sédation
Sulfamides hypoglycémiant	Miconazole*	↑ de l'effet hypoglycémiant	Survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire coma
Rifampicine	Voriconazole	↓ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
Ritonavir haute dose (400 mg 2 ×/j)	Voriconazole	↓ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
Vardenafil (homme < 75 ans)	Itraconazole	↑ du vardenafil	Risque d'hypotension sévère

IAFDAPS.

Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques <i>Conduite à tenir si associé</i>
Alfuzosine	Itraconazole	↑ de l'alfuzosine	Majoration des effets indésirables de l'alfuzosine
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Phénytoïne, fosphénytoïne	Voriconazole	↓ du voriconazole ↑ de la phénytoïne	Perte d'efficacité de l'antifongique et risque d'accroissement des effets indésirables de la phénytoïne <i>Si association, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle des posologies pendant l'association et après l'arrêt du voriconazole</i>
Antisécrétoires antihistaminiques H2	Posaconazole	↓ de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire	Perte d'efficacité de l'azolé
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons	Posaconazole	↓ de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire	Perte d'efficacité de l'azolé
Buspirone	Itraconazole	↑ de la buspirone	Majoration de la sédation
Busulfan	Itraconazole	↑ du busulfan	Toxicité du busulfan
Ebastine	Itraconazole	↑ de l'ebastine	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital)
Efavirenz	Voriconazole	↓ du voriconazole ↑ de l'efavirenz	Perte d'efficacité de l'azolé Toxicité de l'efavirenz <i>Si association, surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie du voriconazole pendant l'association</i>
Fesoterodine	Itraconazole	↑ de la fesoterodine chez les métaboliseurs lents	Risque de surdosage

	Adaptation à la fonction rénale	Adaptation à la fonction hépatique
Polyènes	Préférer les formulations lipidiques de l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale	Non
Flucytosine	Schéma de posologie en fonction de la Cl créatinine : 40 mL/min : 25 à 50 mg/kg par 6 h 25 à 40 mL/min : 25 à 50 mg/kg par 12 h 10 à 25 mL/min : 25 à 50 mg/kg par 24 heures < 10 mL/min : dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique de 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose	
Itraconazole	Données limitées : prudence < 30 mL/min : ne pas traiter par la forme buvable car accumulation de la $\beta$ -cyclodextrine	Données limitées : prudence Pas d'adaptation de posologie mais surveillance des tests de fonction hépatique recommandée Il est préférable de ne pas administrer d'itraconazole aux patients présentant une pathologie hépatique lors de traitement par d'autres médicaments sauf si le rapport bénéfice/risque le justifie.
Fluconazole	Schéma de posologie en fonction de la Cl créatinine : 11 à 50 mL/min : 50 % de la dose ou administration toutes les 48 heures Dialyse : administration après chaque séance	Pas d'adaptation de posologie mais surveillance des tests de fonction hépatique recommandée
Voriconazole	Accumulation de l'excipient pour la forme IV : < 50 mL/min : préférer la forme orale ou surveiller les taux sériques de la créatinine	Surveillance des tests de fonction hépatique recommandée. Cirrhose hépatique légère à modérée : diminuer de moitié la dose d'entretien du voriconazole Contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique sévère
Posaconazole	Pas d'adaptation de la posologie nécessaire	Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère
Caspofungine	Pas d'adaptation de la posologie nécessaire	En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), réduite la dose d'entretien à 35 mg
Anidulafungine	Pas d'adaptation de la posologie nécessaire	Pas d'adaptation de la posologie nécessaire
Micafungine	Pas d'adaptation de la posologie préconisée néanmoins la micafungine peut être à l'origine de troubles rénaux	Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique



	Indication	Moment de prélèvement (j)	Efficacité en µg/mL	Toxicité en µg/mL
Flucytosine	Routine 1 <sup>re</sup> sem Insuffisance rénale Echec	Pic : 3 - 5	Pic > 20	Pic < 50
Itraconazole	Routine 1 <sup>re</sup> sem Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 5 - 7	Prophylaxie > 0,5 Curatif > 1 à 2	NA
Voriconazole	Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 2 - 3	Prophylaxie > 0,5 ? Curatif > 1 à 2	< 5,5
Posaconazole	Échec – Troubles digestifs Interactions médicamenteuses	Résiduel : 3 - 5	Prophylaxie > 0,5 ? Curatif > 1 à 2	NA

# Infections fongiques

- Les infections fongiques, les aspergilloses invasives (AI) en particulier, sont devenues la première cause de mortalité (50 à 80 %) d'origine infectieuse dans les services d'hématologie et de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
- Les candidoses restent les infections fongiques les plus fréquemment diagnostiquées et représentent 7 % des infections nosocomiales. Elles sont à l'origine d'infection de sévérité variable, localisées ou disséminées.
- D'autres infections fongiques opportunistes peuvent survenir chez des patients fragilisés par leur maladie ou par un traitement immunosuppresseur :

mycoses chez les patients leucémiques

# Stratégie thérapeutique

## ❑ Critères de choix thérapeutique

- Le type de traitement antifongique initié peut être : prophylactique, empirique, préemptif ou curatif.
- Le traitement prophylactique consiste à prévenir la survenue d'une infection fongique chez un patient présentant des facteurs de risques. Les antifongiques ayant l'indication en prophylaxie sont le fluconazole, le posaconazole et la micafungine.
- Le traitement empirique est appliqué à un patient neutropénique présentant une fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre sans autres signes cliniques, radiologiques ou mycologiques.
- Les antifongiques ayant l'AMM dans le traitement

- L'amphotéricine B par voie IV présente une néphrotoxicité dosedépendante et doit faire l'objet d'une adaptation posologique en fonction de la forme clinique de la candidose à traiter et de la tolérance rénale du patient.
- Les formulations lipidiques sont mieux tolérées chez l'insuffisant rénal.
- La posologie de la flucytosine est adaptée grâce à la mesure des concentrations plasmatiques maximales et résiduelles.
- La posologie est à réduire chez l'insuffisant rénal.
- Les dérivés triazolés présentent de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant entraîner

- Les échinocandines présentent moins d'interactions médicamenteuses mais nécessitent une surveillance des enzymes hépatiques.
- En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose d'entretien de la caspofungine est réduite à 35 mg/jour.

#### ❑ **Optimisation de l'administration**

- Les antifongiques locaux destinés au traitement des candidoses oropharyngées doivent être pris à distance des repas et maintenus quelques minutes dans la bouche avant d'être avalés. L'itraconazole en gélules doit être administré immédiatement après un repas.



# Prévention de l'iatropathologie

- L'amphotéricine B provoque des effets indésirables en cours de perfusion, qu'il est possible de réduire si nécessaire par une prémédication adaptée.
- L'amphotéricine B IV et la flucytosine sont susceptibles de présenter une toxicité hématologique, rendant nécessaire une surveillance de la NFS.
- La flucytosine et les azolés par voie générale, et les échinocandines, présentent une toxicité hépatique plus ou moins marquée selon les molécules et nécessitent une surveillance des enzymes hépatiques au cours du traitement.
- Les effets indésirables du voriconazole sont spécifiques et peuvent être des troubles visuels