

Traitement des infections fongiques invasives et superficielles

Yasmine Nivoix, Dominique Levêque, Raoul Herbrecht, Geneviève Ubeaud-Séquier

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	893	Conseils au patient	
Critères de choix thérapeutique	906	et/ou éducation thérapeutique	920
Optimisation thérapeutique	909		

POINTS CLÉS

Les infections fongiques, les aspergilloses invasives en particulier, sont devenues la 1^{re} cause de mortalité (50 à 80 %) d'origine infectieuse dans les services d'hématologie et de transplantation de CSH. Les candidoses restent les infections fongiques les plus fréquemment diagnostiquées. 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 : mucormycoses chez les patients leucémiques, greffés de CSH ou d'organe, diabétiques ou insuffisants rénaux ; cryptococcoses chez les sujets infectés par le VIH ou atteints d'hémopathies malignes, et fusarioses chez les patients neutropéniques.

Le type de traitement antifongique peut être :

- prophylactique, consistant à prévenir la survenue d'une infection fongique chez un patient présentant des facteurs de risques ; antifongiques indiqués : fluconazole, voriconazole, posaconazole et micafungine ;
- empirique, appliqué à un patient neutropénique présentant une fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre sans autres signes cliniques, radiologiques ou mycologiques ; antifongiques indiqués : amphotéricine B liposomale et caspofungine ;
- curatif, comprenant le traitement préemptif (infection suspectée ou possible selon les critères EORTC/MSG) et le traitement ciblé des infections probables ou prouvées. Le traitement curatif est orienté en fonction du champignon suspecté ou prouvé.

Les candidoses superficielles sont traitées initialement localement (gel, crème, poudre, solution filmogène selon la localisation) en association à des règles hygiéniques bien conduites. En cas d'atteintes multiples ou récidivantes ou chez les patients immunodéprimés, un traitement systémique est entrepris.

Généralités

Épidémiologie

Ces 30 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 infections fongiques, les aspergilloses invasives en particulier, sont devenues la première cause de mortalité d'origine infectieuse dans les services d'hématologie et de transplantation de cellules-souches hématopoïétiques (CSH). Les aspergilloses touchent particulièrement les patients sévèrement neutropéniques et les patients greffés de CSH allogéniques ou greffés d'organe solide. Malgré d'importants progrès diagnostiques et thérapeutiques récents, elles restent responsables d'une forte mortalité (50 à 80 %).

Les candidoses restent les infections fongiques les plus fréquemment diagnostiquées et représentent 7 % des infections nosocomiales. *Candida* sp. viennent actuellement au quatrième rang des pathogènes isolés par hémoculture aux États-Unis juste après les staphylocoques à coagulase

négative, les staphylocoques dorés et les entérocoques, et au cinquième rang en Europe. Les candidoses 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, greffés de CSH ou d'organe, diabétiques ou insuffisants rénaux ;
- cryptococcoses chez les sujets infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou atteints d'hémopathies malignes ;
- fusarioses chez les patients neutropéniques, etc.

Physiopathologie

Candidoses

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 10 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 à point de départ digestif, cutané ou génito-urinaire. Le délabrement muqueux dû à 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 : la contamination peut être nosocomiale chez des patients ayant des cathéters intravasculaires (produits de perfusion, transmission manutournée) ou consécutive au passage vers le sang et les organes profonds de levures ayant colonisé des sites digestifs et/ou génito-urinaires. La fragilisation des muqueuses après les chimiothérapies et par des traitements antibiotiques prolongés, principalement chez les patients hospitalisés en réanimation mais aussi chez des patients neutropéniques, favorise cette contamination. Les facteurs de risque de candidoses systémiques sont nombreux : neutropénie prolongée, allo

et autogreffe de moelle, corticothérapie, chirurgie digestive lourde, nutrition parentérale prolongée, etc. Néanmoins, seuls trois d'entre eux ont été clairement identifiés en analyse multivariée :

- neutropénie profonde (neutrophiles < 500/μL) et prolongée (> 7 jours) ;
- voies veineuses (cathéters centraux en particulier) ;
- colonisation : en oncologie et en hématologie, 50 à 80 % des patients sont colonisés notamment 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, etc.) ou digestive. Bien que nous soyons exposés en permanence à une atmosphère riche en spores aspergillaires, nos moyens de défense nous permettent de prévenir le développement des aspergilloses invasives.

En revanche, les altérations de la fonction d'épuration 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

Le facteur de risque principal est une neutropénie profonde et prolongée : un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/μL pendant au moins 2 semaines ou inférieur à 100/μL quelle que soit la durée crée un risque aspergillaire. Ce risque augmente de 1 %/j après une semaine d'aplasie et de 4 %/j au-delà de la 3^e semaine de granulopénie.

En hématologie, l'aspergillose complique plus fréquemment les allogreffes de CSH, les leucémies aiguës myéloblastiques, les lymphomes en rechute, les myélomes. 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, en particulier 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 %. La fréquence au cours du sida varie de 0 à 12 %. L'infection peut survenir lors d'une période prolongée de neutropénie post-thérapeutique (traitement par antirétroviraux en particulier) ou du fait d'un déficit qualitatif ou quantitatif en macrophages.

Au cours d'une immunodépression profonde, le risque de contracter une aspergillose invasive augmente parallèlement à la concentration en spores d'*Aspergillus* dans l'air ambiant. Des travaux de rénovation ou de construction dans les hôpitaux mettent en suspension dans l'air des poussières souvent riches en spores et peuvent entraîner l'apparition de véritables épidémies d'aspergilloses nosocomiales chez des patients fragiles. Ainsi, l'importance du facteur environnemental a rendu nécessaire l'hospitalisation des patients à risque dans des unités équipées de système de filtration d'air assurant une réduction de la concentration en spores. De même, en cas de travaux, il convient de mettre en œuvre des mesures de protection spécifiques.

Cryptococcoses

Chez les malades non infectés par le VIH, les cryptococcoses sont rares. Chez les patients cancéreux, elles ne représentent que 2 à 5 % des mycoses identifiées à l'autopsie. Une étude récente montre que les cryptococcoses représentent 2,2 % des mycoses invasives au cours des leucémies et des myélodysplasies, 3,9 % au cours des lymphomes, 7,5 % au cours des tumeurs solides et 9,3 % au cours des myélomes.

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. En France, la majorité des infections est liée au sérotype A (80 %), au sérotype D (environ 20 %) et quelques cas d'importation au sérotype B.

Mode de contamination

Cryptococcus neoformans étant présent dans l'environnement, 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

Le principal facteur favorisant la cryptococcoses est l'infection par le VIH. Elle survient à un stade de déficit immunitaire profond (< 100 lymphocytes CD4+/ μ 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 cryptococcoses.

Infections fongiques rares

De nombreux autres champignons opportunistes levuriformes ou filamenteux peuvent infecter les patients sévèrement immunodéprimés, résultant en mucormycoses, fusarioses et scedosporioses.

Mucormycoses

Elles sont dues à des 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. Dans les services d'hématologie et d'oncologie, les mucormycoses représentent environ 5 % des infections fongiques invasives, ce qui les place au troisième rang. Leur incidence globale est estimée à 0,2 % en oncologie avec une incidence maximale chez les greffés de moelle osseuse et chez les patients atteints de leucémies aiguës. 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

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

Scedosporioses

Ce sont des infections fongiques opportunistes, se développant à la faveur d'un déficit dans les mécanismes de défense de l'hôte (rupture de la barrière cutanée ou immunodépression). 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 méat acoustique externe, les muqueuses bronchiques et sinusiennes. Elles sont également responsables d'infections, localisées ou disséminées, chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés.

Aspects cliniques et sémiologiques succincts

Candidoses

Elles s'expriment sous forme d'infections superficielles (candidoses cutanées ou muqueuses, oropharyngées ou génitales) et sous forme d'infections invasives principalement représentées par les candidémies, les candidoses chroniques disséminées et les candidoses œsophagiennes. Les autres atteintes invasives (endocardite, méningite, pneumopathie primitive, ostéoarthritis, etc.) sont rares.

Le diagnostic des candidoses repose sur l'isolement et l'identification de la souche impliquée (lavage de bouche ou

frottis pour les atteintes cutanéomuqueuses, hémoculture ou biopsie pour les atteintes invasives). L'isolement de la souche permet également l'étude de sa sensibilité *in vitro*. La sérologie par la détection des anticorps anti-*Candida* présente un intérêt dans le diagnostic ou la surveillance des candidoses profondes. Elle peut être complétée par la recherche d'antigènes circulants chez l'immunodéprimé où la détection d'anticorps peut être difficile d'interprétation.

Candidoses cutanées et unguéales

Les lésions touchent les grands plis (intertrigo), en raison des facteurs de macération et d'humidité mais peuvent aussi atteindre les ongles. Le diagnostic est essentiellement clinique. Toutefois, un prélèvement avant de débiter le traitement et une mise en culture au laboratoire permettent de le confirmer.

Intertrigos

Ce sont des lésions des grands plis (axillaires, sous-mammaires, abdominaux, inguinaux, cruraux, fessiers) ou des petits plis (rétro-auriculaires, interdigitaux, interdigitoplantaires, sertiures unguéales et commissures labiales). Ils font souvent suite à une candidose des muqueuses digestives et/ou vulvovaginale. L'atteinte est caractérisée par un érythème symétrique par rapport au fond du pli, accompagné d'un dépôt blanchâtre et d'une collerette pustuleuse ou desquamative à distance du foyer principal. Les intertrigos sont fréquents chez les patients obèses ou ayant une peau séborrhéique, ainsi que chez les diabétiques.

Périonyxis et onyxis

L'atteinte unguéale se manifeste tout d'abord par un périonyxis : il s'agit d'une inflammation du pourtour de l'ongle érythémateux et douloureux, souvent associée à un suintement séropurulent riche en levures. Puis apparaît l'onyxis, l'ongle devient jaune, vert ou brun, des stries ou un réseau quadrillé apparaissent à la surface. L'évolution est chronique, ponctuée par des poussées intermittentes.

Candidoses muqueuses

Candidoses buccales

La stomatite candidosique dite « muguet buccal » est la manifestation la plus courante caractérisée par un érythème symétrique par rapport au fond du pli, accompagné d'un dépôt blanchâtre et d'une collerette pustuleuse ou desquamative à distance du foyer principal. Il existe également des formes partielles telles que :

- la glossite érythémateuse, caractérisée par une langue rouge dépaillée souvent associée à une inflammation de la voûte palatine, évoquant une candidose aiguë atrophique, suite à un traitement antibiotique;
- ou la perlèche, qui se définit par un érythème fissuré de la commissure des lèvres, isolé ou associé à un muguet buccal.

Candidoses oropharyngées et digestives

Tout le tube digestif peut être atteint. Ces lésions sont souvent associées à une perlèche ou à un intertrigo du pli des commissures labiales. L'atteinte œsophagienne (œsophagite avec fausses membranes et ulcérations) est souvent associée

à une candidose oropharyngée. Elle est fréquente chez le sujet VIH-positif. Dans l'estomac, *Candida albicans* peut surinfecter un ulcère ou un cancer ou, rarement, être responsable de gastrite ou de boules fongiques. Les atteintes intestinales sont rares. Il peut exister des anites douloureuses et prurigineuses, témoins d'une candidose digestive, avec extension possible au pli interfessier.

Candidoses génitales

Les localisations génitales entraînent chez l'homme une balanite et chez la femme une vulvovaginite se manifestant par un prurit vulvaire avec des brûlures et une dyspareunie (douleurs pendant le coït chez la femme) accompagnées de leucorrhées abondantes, épaisses et classiquement caillottes. Les muqueuses atteintes sont érythémateuses, douloureuses et présentent un enduit blanchâtre. Il s'agit des seules formes de candidoses contagieuses, à transmission vénérienne. Elles sont fréquemment récidivantes. Les candidoses génitales peuvent se compliquer d'urétrite. Elles sont souvent associées à une candidose digestive, constituant un réservoir intestinal.

Candidoses profondes ou invasives

Elles sont classées en trois catégories : candidémies, candidoses invasives et candidoses disséminées.

Candidémies

La dissémination dans l'organisme de *Candida* entraîne des septicémies, dites candidémies (au moins une hémoculture positive), de plus en plus fréquentes et avec un mauvais pronostic. Il existe, dans moins de 10 % des cas, des formes septicémiques pures, parfois appelées « candidémies simples ». La candidémie est dite transitoire lorsque sa durée est inférieure à 24 heures sans atteinte profonde ni dissémination. Dans le cas contraire, elle est dite persistante.

Candidoses invasives et disséminées

Suite à une candidémie, les levures peuvent coloniser un organe du corps normalement stérile (candidose invasive localisée) ou plusieurs organes (candidoses disséminées). Dans ce dernier cas, au moins deux organes sont atteints ou deux sites stériles non contigus. De nombreuses localisations ont été décrites : rein et arbre urinaire, œil, poumons, cœur, appareil digestif, système nerveux, système locomoteur, péritonite.

Aspergilloses

Les champignons du genre *Aspergillus* sont responsables de diverses pathologies incluant des manifestations allergiques respiratoires, des infections non invasives (aspergilloses se développant dans une cavité préexistante dans le poumon, la plèvre ou un sinus), des formes dites semi-invasives (ou aspergilloses chroniques nécrosantes survenant chez des patients faiblement immunodéprimés) et les aspergilloses invasives qui seules sont détaillées ici.

Aspergillose pulmonaire invasive (API)

Les aspergilloses invasives sont primitivement pulmonaires dans la grande majorité des cas (sinusiennes moins fréquem-

ment). L'infection pulmonaire peut être uni ou bilatérale, localisée ou rapidement extensive. Le tableau habituel est celui d'une pneumopathie infectieuse résistante à l'antibiothérapie à large spectre chez un patient à haut risque d'infection fongique. L'hyperthermie est quasi constante. La toux est parfois accompagnée d'une expectoration blanchâtre ou hémoptoïque. La dyspnée est fréquente, dépendante de l'extension des lésions. Les hémoptyses et les douleurs thoraciques sont très évocatrices d'aspergillose.

Localisations extrapulmonaires de l'aspergillose

Lorsqu'il y a atteinte de deux organes non contigus ou plus, on parle d'aspergillose disséminée. Elle est due à une dissémination du champignon par voie hématogène à partir d'un point de départ bronchopulmonaire. Elle se rencontre dans près de 10 à 30 % des cas selon la gravité de l'immuno-dépression sous-jacente. La dissémination peut se faire vers différents organes dont le cerveau (atteinte particulièrement grave), la peau, la thyroïde, le cœur (sous forme d'endocardite ou d'abcès myocardiques), les reins et le tube digestif.

Le diagnostic doit être le plus précoce possible afin de mettre le traitement antifongique en route alors que la maladie est encore localisée. En effet, tout retard diagnostique favorise l'extension locale et la diffusion de la maladie et assombrit considérablement le pronostic.

Diagnostic d'une aspergillose

Il repose sur les quatre points suivants :

- le *diagnostic radiologique* à l'aide de la radiographie pulmonaire (mise en évidence d'un ou plusieurs infiltrats non spécifiques) et du scanner thoracique (mise en évidence d'un signe précoce très évocateur le signe du halo). Ce signe est hautement évocateur d'aspergillose pulmonaire chez un patient neutropénique et correspondant à une atténuation progressive de la densité autour d'un nodule d'aspergillose. Plus tardivement, dans l'évolution de l'infection apparaît un autre signe très suggestif du diagnostic : le signe du croissant gazeux témoignant d'un début d'excavation de la lésion pulmonaire ;
- le *diagnostic mycologique* par la mise en évidence d'*Aspergillus* sp. dans les expectorations ou dans les prélèvements nasaux. Ce diagnostic a une bonne corrélation avec une infection aspergillaire chez le patient neutropénique mais cela est de moindre valeur chez les autres immunodéprimés. La sensibilité des examens est cependant faible pour les expectorations (environ 30 %) et le lavage broncho-alvéolaire (environ 50 %). La sensibilité est meilleure pour les biopsies pulmonaires à l'aiguille fine sous guidage scanographique (environ 70 %) et les biopsies par voie chirurgicale (> 90 %) ;
- le *diagnostic sérologique* : chez le patient immunodéprimé, la sérologie aspergillaire a peu d'intérêt en raison d'une faible capacité de produire des anticorps ; néanmoins, la sérologie peut se positiver secondairement en cas d'évolution favorable sous traitement et constitue parfois un argument de diagnostic rétrospectif d'API. En revanche, chez les patients neutropéniques ou greffés de moelle, la détection de l'antigène aspergillaire (galactomannane) dans le sérum par technique ELISA (Platelia *Aspergillus*, Bio-rad) est évocatrice du diagnostic d'aspergillose. Pour

être optimale, la recherche de l'antigénémie doit se faire de façon systémique et répétée pendant la période à risque ;

- le *diagnostic histologique* : toute biopsie doit être examinée en histologie parallèlement à l'analyse mycologique. Il est fréquent que l'examen anatomopathologique mette en évidence des filaments mycéliens et que la culture reste négative, en particulier chez les patients déjà traités par antifongique. De plus, l'histologie permet quelquefois de corriger la suspicion clinique en posant un autre diagnostic (métastases, lymphome, etc.).

Cryptococcoses

L'atteinte est le plus souvent disséminée avec lésions inaugurales intéressant les méninges ou les poumons :

- méningo-encéphalite avec particularités : fièvre et signes méningés inconstants, LCR classiquement clair, hypertendu, paucicellulaire, lymphocytaire avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie, parfois normal, voire méningite asymptomatique ;
- pulmonaire avec toux, dyspnée et, à la radiographie, mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle bilatérale, mais aussi lésions nodulaires ou abcédées et pleurésies ;
- autres localisations : cutanée (papules ou nodules ombiliqués aux régions découvertes), oculaire, sinusienne, médullaire, lymphonodale, splénique, digestive, urogénitale, plus rarement osseuse ou cardiaque, localisations plus ou moins associées, réalisant la forme disséminée.

Le diagnostic repose sur :

- le diagnostic mycologique par l'identification de *Cryptococcus* spp. à l'examen direct ou en histologie de levures entourées d'un halo clair au niveau des lésions superficielles, dans le liquide céphalorachidien, les crachats ou, dans certains cas, dans le lavage bronchoalvéolaire à partir des poumons. La mise en évidence de la levure se pratique à l'examen direct, à l'encre de Chine (sphère bleue entourée d'un halo clair). Ce champignon, de forme ronde à ovale, de 4–20 µm, se reproduit par bourgeonnement. Une culture sur milieu spécifique (niger agar) peut se faire. Une réaction tissulaire se produit avec afflux d'histiocytes, granulomes ;
- le diagnostic sérologique par la détection de l'antigène spécifique dans le sérum et/ou le liquide céphalorachidien.

Antifongiques utilisables

Classification

Les agents antifongiques à usage systémique actuellement disponibles sont :

- les polyènes : l'amphotéricine B conventionnelle (Fungizone®) et ses formulations lipidiques (Ambisome® et Abelcet®) ;
- la flucytosine (Ancotil®) ;
- les triazolés : itraconazole (Sporanox®), voriconazole (Vfend®), fluconazole (Triflucan®, Fluconazole®), posaconazole (Noxafil®), isavuconazole (Cresemba®) ;
- les échinocandines : caspofungine (Cancidas®), micafungine (Mycamine®), anidulafungine (Ecalta®) ;
- les allylamines : terbinafine (Lamisil®).

Les différents antifongiques utilisés dans le traitement des infections fongiques invasives sont classés dans le tableau 51.1.

Mécanisme d'action et spectre d'activité Polyènes

L'amphotéricine B, isolée de *Streptomyces nodosus*, est un antifongique de la famille des macrolides polyéniques. L'amphotéricine B a une activité fongistatique et fongicide

par fixation stérolique 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 membranaire cellulaire avec une plus forte avidité pour l'ergostérol que pour le cholestérol. De cette liaison résultent la formation de pores et une augmentation de la perméabilité aux protons et aux cations monovalents. L'amphotéricine B est également responsable d'évènements d'oxydation à l'origine de sa toxicité.

Tableau 51.1 Antifongiques utilisés dans le traitement des infections fongiques invasives.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage	Indication et posologie
Polyènes				
Amphotéricine B désoxycholate	Fungizone®	Poudre pour usage parentéral IV (perfusion)	50 mg	Mycoses systémiques à germe sensible et leishmaniose cutanéomuqueuse (pas en 1 ^{re} intention) : 0,3–1,5 mg/kg/j selon la sévérité de l'infection, la nature de l'agent en cause, la fonction rénale et la tolérance
		Suspension buvable	4 g/40 mL	Candidoses intestinales avec extériorisation clinique (diarrhées à <i>Candida</i> , entérocolites à <i>Candida</i> , candidoses anorectales), stérilisation d'un foyer intestinal à <i>Candida</i> pouvant entretenir ou compliquer une candidose vaginale ou cutanée, et prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque : prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique : 1,5–2 g/j
Amphotéricine B liposomiale	Ambisome®	Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	50 mg	Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole, des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> et des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH (ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B conventionnelle ou altération de la fonction rénale) et traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles : 3 mg/kg Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimonies : la dose cumulative recommandée est de 18–24 mg/kg en 6 perfusions : 1 perfusion/j pendant 5 jours consécutifs et une 6 ^e perfusion le 10 ^e jour chez l'enfant et le sujet immunocompétent
Amphotéricine B complexe phospholipidique	Abelcet®	Suspension injectable à diluer pour perfusion	100 mg/20 mL	Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques chez des patients dont la fonction rénale est altérée : 5 mg/kg/j
Flucytosine				
5-fluorocytosine (5-FC)	Ancotil®	Comprimés sécables	500 mg	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment candidoses, cryptococcoses, chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses Forme comprimé à utiliser en alternative ou en relais de la voie parentérale Association à un autre antifongique : il est indispensable d'utiliser la flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses, association avec l'amphotéricine B souvent synergique et jamais antagoniste Posologie : 100-200 mg/kg/j selon l'infection Si associé à l'amphotéricine B : 75–100 mg/kg/j
		Solution injectable pour perfusion	2,5 g/250 mL (1 %)	
Triazolés				
Miconazole	Daktarin®	Gel buccal	2 % (62,5 mg/ cuillère mesure)	Traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites : 2 cuillères-mesures × 4/j, en applications
	Loramyc®	Comprimés gingivaux muco-adhésifs	50 mg	Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés : 1 cp/j

Fluconazole	Triflucan® et génériques	Poudre pour suspension buvable	50 mg/5 mg	Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (sida) et traitement des candidoses buccales atrophiques : 50 mg 1 x/j
		Gélules	50, 100 et 200 mg	Cryptococcoses : traitement d'attaque : 400 mg/j (6-8 semaines); traitement d'entretien : 200 mg/j (à vie chez les patients atteints du sida) Candidoses : œsophagiennes : 100 mg/j; urinaires : 100-200 mg/j; systémiques (candidoses disséminées profondes, candidémies, péritonite) : 800 mg le 1 ^{er} jour, puis 400 mg/j Prévention des candidoses : 400 mg/j en une prise quotidienne, débiter l'administration de fluconazole dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe, la poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1 000/mm ³ ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours)
		Poudre pour suspension buvable	200 mg/5 mL	
		Solution injectable pour perfusion	100 mg/50 mL 200 mg/100 mL 400 mg/200 mL	
Itraconazole	Sporanox® et génériques	Solution buvable	100 mg/10 mL	Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH : 200 mg/j en 2 prises
		Gélules	100 mg	Mycoses superficielles et systémiques : 100-200 mg toutes les 12-24 heures selon l'indication
Voriconazole	Vfend® et génériques	Comprimés	50, 200 mg	Traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>Candida krusei</i>) résistant au fluconazole et des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp ou <i>Fusarium</i> spp. Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de CSH à haut risque Voie orale : < 40 kg : 200 mg/12 h puis 100 mg × 2/j; > 40 kg : 400 mg/12 h puis 200 mg × 2/j Si réponse insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg × 2/j
		Suspension buvable	40 mg/mL	
				Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Posaconazole	Noxafil®	Comprimés	100 mg	Non-interchangeabilité entre comprimés et suspension buvable Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1 ^{re} intention : comprimé et solution pour perfusion : dose de charge de 300 mg × 2/j le 1 ^{er} jour puis 300 mg × 1/j les jours suivants; suspension buvable : 200 mg (5 mL) × 4/j; chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 mL) × 2/j pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel Prophylaxie des infections fongiques invasives : comprimé et solution pour perfusion : dose de charge de 300 mg × 2/j le 1 ^{er} jour puis 300 mg × 1/j les jours suivants; suspension buvable : 200 mg (5 mL) × 3/j Candidoses oropharyngées : suspension buvable : dose de charge de 200 mg (5 mL) × 1/j le 1 ^{er} jour, puis 100 mg (2,5 mL) × 1/j pendant 13 jours
		Suspension buvable	40 mg/mL	
		Solution à diluer pour perfusion	300 mg	
Isavuconazole	Cresemba®	Gélules	100 mg	Traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié Dose de charge de 200 mg toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures puis 200 mg × 1/j
		Poudre pour solution à diluer pour perfusion	200 mg	

(Suite)

Tableau 51.1 Suite.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage	Indication et posologie
Échinocandines				
Caspofungine	Cancidas® à conserver entre 2 et 8 °C	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	50 et 70 mg	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques, de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole et traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à <i>Candida</i> ou <i>Aspergillus</i>) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles Dose de charge de 70 mg le 1 ^{er} jour puis 50 mg/j Chez les patients de plus de 80 kg : après la dose de charge initiale de 70 mg, il est recommandé d'administrer la caspofungine à la dose de 70 mg/j
Anidulafungine	Ecalta®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	100 mg	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte : dose de charge de 200 mg le 1 ^{er} jour puis 100 mg/j
Micafungine	Mycamine®	Poudre pour solution pour perfusion	50 et 100 mg	Traitement de la candidose invasive : > 40 kg : 100 mg/j ; ≤ 40 kg : 2 mg/kg/j Si réponse insuffisante : > 40 kg : 200 mg/j ; ≤ 40 kg : 4 mg/kg/j Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié : > 40 kg : 150 mg/j ; ≤ 40 kg : 3 mg/kg/j Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μL) pendant au moins 10 jours : > 40 kg : 50 mg/j ; ≤ 40 kg : 1 mg/kg/j
Allylamine				
Terbinafine	Lamisil® et génériques	Comprimés sécables	250 mg	Candidoses cutanées et diverses mycoses invasives : 1 cp/j

D'après les résumés caractéristiques des produits.

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.

Flucytosine

Elle interfère avec la synthèse de l'acide nucléique en inhibant la thymidylate-synthétase. Elle n'est active que sur les cellules capables de la transporter dans le milieu intracellulaire via une cytosine-perméase et de la convertir par la cytosine-déaminase en 5-fluoro-uracile qui est le métabolite actif. Elle est ensuite métabolisée par une uridine monophosphate-pyrophosphorylase et incorporée dans l'ARN, ou transformée en acide 5-fluorodésoxyuridylique qui est un puissant inhibiteur de la thymidylate-synthétase. Le résultat est l'arrêt de la synthèse de l'ADN. L'action observée *in vivo* est fongistatique.

La flucytosine est active sur *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, les agents des chromomycoses et, à faible degré,

Aspergillus spp.

De fréquents cas de résistance primaire et secondaire ont été rapportés. En conséquence, il est recommandé d'associer la flucytosine à l'amphotéricine B et/ou au fluconazole.

Triazolés

Les azolés agissent par inhibition de la C-14 alpha-déméthylase, 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.

Le fluconazole, agent fongistatique, a une activité limitée aux levures (*Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*) sauf *Candida krusei* qui présente une résistance primaire et *Candida glabrata* de sensibilité dose-dépendante. Les champignons filamenteux, y compris les *Aspergillus* spp. et les dermatophytes, sont résistants au fluconazole.

L'itraconazole est un antifongique à large spectre de la classe des triazolés, actif sur les dermatophytes (*Trichophyton*

spp., *Microsporium* spp., *Epidermophyton floccosum*), les levures (*Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp.), certains champignons filamenteux dont *Aspergillus* spp., et les champignons dimorphiques : *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatidis*.

In vitro, le voriconazole possède un spectre large couvrant les levures (*Candida* spp. y compris des souches résistantes au fluconazole, *Cryptococcus neoformans*) et des champignons filamenteux dont *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. et *Fusarium* spp. mais excluant les agents des mucormycoses. *In vivo*, le voriconazole est actif dans de nombreux modèles d'infections fongiques chez des animaux immunocompétents ou immunodéprimés : infections systémiques à *Aspergillus* spp., à *Candida* spp. (dont *C. glabrata* et *C. krusei*) et à *Cryptococcus neoformans*. Le voriconazole a une activité fongistatique sur *Candida* spp. et *Cryptococcus neoformans*, fongicide sur *Aspergillus* spp.

Le posaconazole présente un spectre d'activité similaire au voriconazole élargi aux *Mucorales*. Il est actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants : *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (y compris *C. glabrata* et *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium* spp. et certaines *Mucorales*. Le posaconazole exerce une activité fongistatique sur les espèces à *Candida*, et une activité fongicide sur *Cryptococcus neoformans* et *Aspergillus* spp.

In vitro, l'isavuconazole possède un spectre large incluant les levures (*Candida* spp. y compris *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*) et des champignons filamenteux dont *Aspergillus* spp. et les espèces à *Mucorales* (*Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* et *Cunninghamella*). En revanche, l'activité de l'isavuconazole est modeste sur les espèces à *Scedosporium* spp. et à *Fusarium* spp.

Échinocandines

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antifongiques systémiques présentant un mode d'action innovant, spécifique et original. 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- β -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 une inhibition de la croissance à l'extrémité des filaments pour les champignons filamenteux. D'autres études ont également suggéré une inhibition de la synthèse du 1,6- β -D-glucane.

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 azolés. Elle est, en revanche, 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*.

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*. 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 responsables de son activité fongicide.

La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton* spp., *Microsporium* spp., *Epidermophyton* spp.), les levures (*Candida* spp., *Pityrosporum* spp.), certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphiques.

Pharmacocinétique

Polyènes

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'amphotéricine B désoxycholate sont résumées et comparées à celles de ses formulations lipidiques dans le tableau 51.2. La pharmacocinétique de l'amphotéricine B est complexe et partiellement étudiée chez l'homme.

L'amphotéricine B se lie fortement aux protéines plasmatiques (91 à 95 %) après administration par voie intraveineuse. Sa demi-vie plasmatique est de 24 à 48 heures, mais sa demi-vie d'élimination est proche de 15 jours. Sa distribution suit alors un modèle tricompartmental. Des concentrations élevées d'amphotéricine B sont trouvées dans le foie (14 à 41 % de la dose administrée), les reins

Tableau 51.2 Principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'amphotéricine B et de ses formulations lipidiques.

	AmB Fungizone®	ABLCL Abelcet®	AmB liposomale Ambisome®		
Dose (mg/kg)	1	5	1	3	5
C _{max} (mg/L)	1,5–2	0,9–3,8	12,2	14,4	83
½ vie plasmatique (h)	27–39	68–303	7	13	–
Clairance (mL/min) (mL/min/kg)	1,2 –	– 1,9–8,2	0,25 –	0,36 –	– –
AUC (mg.h/l)	18,6	14	60	171	555
Vd (L/kg)	2–4	37–50	0,16	0,42	0,11

AmB : amphotéricine B ; ABLCL : *Amphotericine B Lipid Complex* ; AUC : *Area Under the Inhibitory Curve* ; C_{max} : concentration maximale ; Vd : volume de distribution ; – : données non disponibles.

(0,3 à 2 %) et les poumons (1,2 à 6 %). L'amphotéricine B pénètre dans les cellules (notamment les macrophages) et exerce ainsi son activité sur les agents fongiques phagocytés. L'élimination urinaire et biliaire est faible.

L'ABLCL est rapidement captée par les cellules du système réticuloendothélial, d'où les fortes concentrations du produit dans le foie, la rate, la moelle osseuse et les poumons des patients. L'ABLCL est dégradée par les phospholipases cellulaires des macrophages et par celles des agents fongiques, ce qui permet une libération progressive d'amphotéricine B. Les concentrations rénales d'amphotéricine B sont réduites avec l'ABLCL par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle.

Dans l'organisme, l'amphotéricine B liposomale se comporte différemment de l'amphotéricine B désosycolate et des autres formulations lipidiques. Ainsi, les concentrations plasmatiques d'amphotéricine B liposomale sont élevées en raison d'une épuration lente par le système réticuloendothélial. L'amphotéricine B est délivrée au contact des agents fongiques, après fusion avec la membrane cellulaire fongique. De fortes concentrations d'amphotéricine B liposomale ont été mises en évidence dans le foie (13 à 23 % de la dose délivrée) et la rate alors qu'elles sont faibles au niveau des poumons et des reins. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée dans les reins.

Flucytosine

Elle est bien résorbée par le tube digestif (90 %). Le pic plasmatique est obtenu en 2 à 6 heures après administration de 2 g *per os*. Après administration IV unique, les concentrations sériques maximales sont approximativement équivalentes, en µg/mL, à la dose administrée en mg/kg.

Le volume de distribution apparent est de 0,6 à 0,7 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (4 %). La concentration dans le liquide céphalorachidien est variable, aux alentours de 75 %.

Une faible proportion est transformée en 5-fluoro-uracile, responsable de la toxicité sanguine (probablement par la microflore intestinale). Quatre-vingt-dix pour cent de la dose administrée sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique est de 3 à 6 heures. L'élimination est rapide par voie rénale, par filtration glomérulaire essen-

tiellement, sous forme inchangée. Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie plasmatique est prolongée ; il est donc nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. La flucytosine est dialysable.

Triazolés

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques triazolés sont résumées dans le tableau 51.3.

Fluconazole

Les formes orale et intraveineuse du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique. Le fluconazole a un profil pharmacocinétique linéaire. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont présentées tableau 51.3.

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 90 %. Son absorption n'est pas modifiée par l'alimentation ni par l'acidité gastrique. Les pics de concentration plasmatique chez le sujet à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration.

Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale (0,6–0,7 L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (12 %). Le fluconazole pénètre bien l'ensemble des tissus de l'organisme où, après dose unique, il atteint 0,8 à 3 fois les concentrations plasmatiques. Après doses répétées, les concentrations tissulaires fluctuent entre 3 et 20 µg/mL. La pénétration est également satisfaisante dans les tissus de l'œil chez l'animal, comme chez l'homme. Elle est aussi bonne dans la salive, tant chez les patients atteints de sida qu'après radiothérapie ORL puisque, dans ces deux cas, les concentrations observées sont du même ordre de grandeur ou sensiblement supérieures à celles chez le volontaire sain. Chez les patients présentant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont équivalents à 80 % environ des taux sanguins.

Le fluconazole est faiblement métabolisé (11 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines) et sa posologie ne semble pas devoir être modifiée au cours des hépatopathies.

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 %

Tableau 51.3 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques azolés systémiques.

	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Hydrosolubilité	Faible	Bonne	Modérée	Faible	
Biodisponibilité (%)	55 à plus de 70	> 80	96	–	98
Profil pharmacocinétique	Non linéaire	Linéaire	Non linéaire	Linéaire	Linéaire jusqu'à 600 mg/j
Saturation	Hépatique	Non	Métabolisme	Absorption	
C_{max} (µg/mL)					
– 800 mg (susp.)	–	–	–	4,15	–
– 600 mg (gélules)	–	–	–	–	20
– 400 mg (gélules, susp.)	–	9–18	–	1,75	–
– 300 mg (gélules)	–	–	1,6	–	–
– 200 mg (cp, gélules, susp.)	0,2–0,4	5–10	0,9	1,14	7,5
– 100 mg (cp)	0,13	2	–	–	–
– 100 mg (susp.)	0,22	2,7	–	0,46	–
– 100 mg (IV)	0,66	–	–	–	–
T_{max} (h)					
– comprimés	4–5	2,4–3,7	1–2	4–5	3–4
– suspension buvable	1,5–2	1,5	–	3	–
$t_{1/2}$ (h)	15–46	22–37	env. 6	20–66	110–115
Liaison protéique (%)	> 99	12	58	> 98	> 99
Volume de distribution (L)	700	50	322	394 (comprimés) 1744 (buvable) 261 (injectable)	450
Forme inchangée dans les urines (%)	< 1	80	< 2	< 1	< 1
Traitement antiacide	↓ absorption	Non	Non	↓ absorption	Non
Effet de l'alimentation	↑ absorption (gélules) ↓ absorption (suspension)	Non	↓ absorption	↓ absorption	Non
Effet de l'insuffisance rénale	Non	$t_{1/2}$	Non*	Non	Non
Effet de l'insuffisance hépatique	$t_{1/2}$	Faible	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ et AUC	AUC
Dialysable	Non	Oui	Non	Non	Non

AUC : Area Under the Inhibitory Curve; C_{max} : concentration maximale; T_{max} : temps nécessaire pour l'obtention de C_{max} ; $t_{1/2}$: demi-vie; – : données non disponibles.
 NB : l'itraconazole a un métabolite actif (OH-itraconazole) dont la concentration est en général légèrement supérieure à celle de l'itraconazole.
 * Accumulation de la sulphobutyle éther-β-cyclodextrine de sodium (SBECD) présent dans la forme IV.

de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En conséquence, la dose journalière doit être réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 mL/min. Le fluconazole est hémodialysé avec une diminution de 38 % de la concentration sérique après environ 3 heures d'hémodialyse.

Itraconazole

La pharmacocinétique de l'itraconazole n'est pas linéaire, montrant une accumulation plasmatique après administration répétée. Sa biodisponibilité par voie orale est dose-dépendante et présente une variabilité interindividuelle importante; elle est diminuée notablement lors de la prise à jeun.

Après administration orale, la biodisponibilité de l'itraconazole en gélule (environ 55 %) est maximale lorsque l'ad-

ministration se fait immédiatement après un repas. La prise à jeun diminue notablement sa biodisponibilité. Il existe une forte variabilité interindividuelle. L'absorption est modifiée lorsque l'acidité gastrique est réduite. Ce médicament doit être administré 2 heures avant ou 4 à 6 heures après un médicament diminuant l'acidité gastrique. Afin d'améliorer la biodisponibilité de l'itraconazole, une suspension buvable est disponible dans laquelle il est solubilisé dans de la cyclodextrine. La biodisponibilité absolue observée de l'itraconazole buvable administré en présence de nourriture est d'environ 55 % et augmente de 30 % quand la solution buvable est administrée à jeun. La forme buvable est utile chez des patients qui ne peuvent absorber une grande quantité de nourriture. Enfin, l'absorption de l'itraconazole en solution buvable n'est pas influencée par l'acidité gastrique.

La majorité de l'itraconazole est liée aux protéines plasmatiques (99,8 %) et plus particulièrement à l'albumine (99,6 % pour le métabolite hydroxylé). Le volume de distribution est élevé (700 L) et indique une large pénétration tissulaire associée à un fort tropisme cellulaire. Les concentrations tissulaires sont 2 à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. La recapture par les tissus kératineux, et plus particulièrement par la peau, est jusqu'à 4 fois plus importante que dans le plasma.

L'itraconazole est métabolisé de façon extensive dans le foie en de nombreux métabolites. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole qui possède *in vitro* une activité antifongique comparable à celle de l'itraconazole. Les taux plasmatiques du métabolite hydroxylé sont supérieurs à ceux de l'itraconazole. Comme cela a été montré dans les études *in vitro*, le CYP3A4 est l'enzyme majoritairement impliquée dans le métabolisme de l'itraconazole.

L'itraconazole est éliminé sous forme de métabolites inactifs pour 35 % environ dans les urines en une semaine et environ 54 % dans les fèces. L'excrétion rénale du produit inchangé correspond à moins de 0,03 % de la dose administrée, alors que l'excrétion fécale du produit inchangé varie entre 3 et 18 % de la dose administrée. L'élimination de l'itraconazole est biphasique avec une demi-vie d'élimination d'environ 20 heures après une dose unique et en moyenne 30 heures après un traitement chronique. L'élimination de l'itraconazole des tissus est plus lente que celle du plasma. Dans la peau, elle est dépendante de la régénération de l'épiderme. Des taux thérapeutiques persistent 2 à 4 semaines après l'arrêt d'un traitement chronique. Un phénomène semblable a été constaté dans le tissu vaginal où des taux thérapeutiques persistent 48 à 72 heures après l'arrêt d'un traitement.

Voriconazole

Il a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme.

Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole avec un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'AUC de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique et l'administration concomitante d'anti-acides tels que la cimétidine et la ranitidine n'affecte pas sa pharmacocinétique de façon significative. L'administration par sonde nasogastrique peut être une alternative chez des patients ventilés.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 L/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %. Plusieurs études ont évalué les concentrations du voriconazole dans des échantillons de LCR et d'humeur aqueuse. La littérature confirme les données pharmacocinétiques du voriconazole dans le LCR en rapportant plusieurs succès thérapeutiques au cours d'une atteinte fongique cérébrale chez des patients réfractaires au traitement antifongique antérieur. Concernant les endophthalmies fongiques, les concentrations efficaces dans les tis-

sus de l'œil sont atteintes pour les infections à *Aspergillus* et *Candida*. Au cours d'une kératite, il est en revanche recommandé d'avoir recours à une administration locale de voriconazole en plus du traitement systémique pour atteindre une concentration optimale au niveau de la cornée.

Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du CYP hépatique 2C19, 3A4 et, à un degré moindre, par le CYP2C9; le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radiomarqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole. La variabilité interindividuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante. Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans son métabolisme. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (AUC) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes. Le voriconazole est métabolisé à moindre degré par le CYP2C9, également responsable de polymorphisme génétique.

Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Posaconazole

Les comprimés de posaconazole sont absorbés avec un T_{max} médian de 4 à 5 heures et présentent une pharmacocinétique proportionnelle à la dose unique ou de doses multiples allant jusqu'à 300 mg.

Concernant la forme buvable, la pharmacocinétique du posaconazole est linéaire suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples jusqu'à 800 mg lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses. Une augmentation de la posologie journalière supérieure à 800 mg n'est pas justifiée en raison d'une saturation de l'absorption.

Le posaconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98 %), principalement à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution du posaconazole est différent selon la forme galénique : pour la forme comprimé, le V_d moyen est de 394 L, pour la forme buvable, il est de 1744 L, suggérant une large distribution dans les tissus périphériques et, pour la forme injectable, le V_d est de 261 L, indiquant une distribution extravasculaire.

Le posaconazole est lentement et faiblement métabolisé en métabolites inactifs. Les métabolites circulants du posaconazole identifiés sont des conjugués monoglucuronidés (18 à 28 %) nommés M8, des conjugués diglucuronidés (9 %) nommés M5, et des petits fragments de molécule nommés M2 (8 %).

Le posaconazole est principalement métabolisé par des réactions de phase II via l'UDP-glucuronosyltransférase et, de façon moindre, par les isoenzymes du CYP.

Le posaconazole a été principalement retrouvé dans les fèces (66 %) et de façon moindre dans les urines (0,2 %), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). Le posaconazole est un substrat de la glycoprotéine P ou MDR1 permettant l'excrétion dans la lumière intestinale du posaconazole présent dans la circulation générale. Ce mécanisme explique les concentrations élevées du posaconazole dans les fèces. La clairance rénale est de 0,0114 mL/min. Le posaconazole a une demi-vie de 20 à 66 heures. L'état d'équilibre est atteint dans les 7 à 10 jours suivant l'administration de doses multiples.

Isavuconazole

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue soluble dans l'eau qui est rapidement hydrolysée par les estérases plasmatiques en la fraction active isavuconazole. La pharmacocinétique de l'isavuconazole est linéaire jusqu'à 600 mg/j par perfusion intraveineuse ou par voie orale sans effet de l'alimentation sur l'absorption. La biodisponibilité absolue après administration orale est de 98 % et les C_{max} sont obtenues environ 2 à 3 heures après la prise d'une dose unique ou répétée.

L'isavuconazole est largement distribué, avec un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 450 L environ et présente une très forte affinité (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines, notamment à l'albumine.

Suite à la prise de dose unique d'isavuconazonium, outre la fraction active d'isavuconazole et le produit de clivage inactif, des métabolites mineurs avec une AUC inférieure à 10 % ont pu être identifiés. L'isavuconazole est principalement métabolisé par les CYP3A4 et 3A5.

Suite à l'administration orale de sulfate d'isavuconazonium radiomarqué chez des sujets sains, une moyenne de 46 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les fèces, et 45 % dans l'urine. L'excrétion rénale de l'isavuconazole sous forme inchangée était inférieure à 1 % de la dose administrée. L'isavuconazole a une demi-vie longue, de 110 heures en moyenne après administration orale, et de 115 heures en moyenne après perfusion intraveineuse.

Échinocandines

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des échinocandines sont résumées dans le tableau 51.4. Les échinocandines existent uniquement par voie injectable.

Caspofungine

La concentration plasmatique augmente proportionnellement avec la dose injectée chez les sujets sains recevant une injection unique de 5 à 100 mg. La caspofungine a un faible volume de distribution (9,67 L) et est fortement liée à l'albumine (≈ 96 %).

La caspofungine subit une dégradation spontanée en un composé cyclique ouvert. Elle est lentement métabolisée par hydrolyse peptidique et N-acétylation, indépendamment du cytochrome P450. L'excrétion des métabolites inactifs se fait essentiellement par les voies urinaires (41 %) et digestives (35 %); seule une faible quantité du produit est retrouvée sous forme inchangée dans les urines (< 5 %). La distribution tissulaire 36 à 48 heures après administration est de 92 % avec concentration du produit au niveau du foie, de la rate et du tube digestif. Les concentrations pulmonaires sont identiques aux concentrations sériques. Les concentrations dans les urines et le LCR restent négligeables.

La clairance totale de la caspofungine est de 12 mL/min. Ses concentrations plasmatiques déclinent selon un mode triphasique, avec des demi-vies plasmatiques de 1 à 2 heures, de 9 à 11 heures, et de 40 à 50 heures selon la phase respectivement alpha, bêta et gamma.

Anidulafungine

Elle présente une pharmacocinétique linéaire sur un large éventail de doses uniques quotidiennes (15 à 130 mg). Une faible variabilité interindividuelle de la valeur de l'exposition systémique (coefficient de variation d'environ 25 %) a été observée.

Chez l'homme, l'anidulafungine est très fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le volume de distribution à l'équilibre a été estimé entre 30 et 50 L avec une bonne diffusion dans les poumons, le foie, la rate et les reins mais peu de diffusion dans le tissu cérébral, et une très faible diffusion dans l'œil (données précliniques).

Tableau 51.4 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des échinocandines.

	Caspofungine 50 mg (70 mg en dose de charge)	Anidulafungine 100 mg (200 mg en dose de charge)	Micafungine (100 mg)	Micafungine (200 mg)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	9,9	7,2	10,1	16,4
AUC 0-24 h ($\text{mg} \times \text{h/L}$)	93,5	110,3	115	167
$t_{1/2}$ (h)	9–11	25,6	10–17	
Liaison protéique (%)	> 95	99	> 99	
Volume de distribution (L)	Indéterminé	30–50	18–19	
Clairance	12 mL/min	16 mL/min	0,15 – 0,3 mL/min/kg	
Excrétion rénale	< 5 %	< 1 %	Faible	

AUC : Area Under the Inhibitory Curve; C_{max} : concentration maximale plasmatique; $t_{1/2}$: demi-vie.

Aucun métabolisme hépatique de l'anidulafungine n'a été observé. L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur ni un inhibiteur cliniquement pertinent des isoenzymes du cytochrome P450.

La clairance systémique est d'environ 1 L/h. L'anidulafungine a une première demi-vie d'élimination d'environ 24 heures qui caractérise la plus grande partie du profil concentration plasmatique-temps et une demi-vie terminale de 40 à 50 heures qui caractérise la phase d'élimination terminale du profil. Dans une étude clinique à dose unique, des volontaires sains ont reçu de l'anidulafungine radiomarquée au C14 (88 mg environ). Environ 30 % de la dose radioactive administrée, dont moins de 10 % représentaient le médicament sous forme inchangée, ont été éliminés dans les fèces en 9 jours. Moins de 1 % de la dose radioactive administrée a été excrété dans l'urine, ce qui indique une clairance rénale négligeable.

Micafungine

La pharmacocinétique est linéaire pour des posologies quotidiennes comprises entre 12,5 et 200 mg et entre 3 et 8 mg/kg. Après administration intraveineuse, les concentrations de micafungine décroissent de façon biexponentielle. La micafungine est rapidement distribuée dans les tissus après administration IV et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 18-19 L. Dans la circulation systémique, la micafungine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %), principalement à l'albumine. La liaison à l'albumine est indépendante de la concentration de micafungine (10–100 µg/mL). La micafungine inchangée est le principal composant circulant dans la circulation systémique. Elle s'est révélée être métabolisée en plusieurs composés, parmi lesquels M-1 (forme catéchol), M-2 (forme méthoxy de M-1) et M-5 (hydroxylation de la chaîne latérale), qui ont été détectés dans la circulation systémique. L'exposition à ces métabolites est faible et les métabolites ne contribuent pas à l'efficacité globale de la micafungine. Même si la micafungine est un substrat du CYP3A *in vitro*, l'hydroxylation par le CYP3A n'est pas une voie majeure pour son métabolisme *in vivo*. La demi-vie terminale moyenne est d'environ 10-17 heures et reste constante jusqu'à des doses de 8 mg/kg et après administration unique ou répétée. La clairance totale a été de 0,15–0,3 mL/min/kg chez le sujet sain et le patient adulte, et est indépendante de la dose, que ce soit après administration unique ou répétée.

L'élimination de la micafungine est principalement extrarénale (71 % retrouvés dans les selles et 12 % dans les urines). Au niveau du plasma, les métabolites M-1 et M-2 n'ont été détectés qu'à l'état de traces et le métabolite M-5, le plus abondant, a représenté au total 6,5 % du composant d'origine.

Allylamines

La terbinafine présente une bonne résorption digestive (> 70 %). Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques par une liaison non spécifique et non saturable. Elle diffuse rapidement à travers le derme/épiderme vers le stratum corneum et également *via* le sébum vers les follicules pileux, les cheveux et la peau riche en sébum. La terbinafine n'est pas retrouvée dans la sueur.

Le métabolisme relève du cytochrome P450 et entraîne la formation de métabolites moins lipophiles inactifs. L'élimination est essentiellement urinaire (70 %). La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures.

Critères de choix thérapeutique

Référentiels scientifiques

La prise en charge des infections fongiques invasives reste complexe du fait des difficultés diagnostiques et du développement de nouveaux antifongiques offrant un choix plus large aux prescripteurs. L'arrivée de ces nouveaux antifongiques a modifié la prise en charge thérapeutique de ces infections et a impliqué la rédaction de recommandations françaises et internationales pour optimiser leur utilisation.

Des recommandations ont été proposées par des groupes coopérateurs et sociétés savantes : *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) et *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), Conférence de consensus commune Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et Société de réanimation de langue française (SRLF).

Les principales recommandations nationales et internationales sont les suivantes :

- *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis : 2016 Update by the IDSA* [1];
- *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis*. IDSA, 2016 [2];
- *ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases*, 2012 [3];
- ECIL (actualisées en 2007, en 2009 et 2011 incluant les recommandations pédiatriques) [4];
- *Practice guidelines for the management of cryptococcal disease*. IDSA, 2010 [5];
- *ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections* 2014 [6];
- Prise en charge des infections intra-abdominales (SFAR), 2015 [7].

Objectifs thérapeutiques

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.

Traitement prophylactique

Il s'agit d'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 CSH. La posologie de fluconazole dans cette indication est de 400 mg/j;
- le voriconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de CSH à haut risque à la même posologie que les indications curatives. NB : Cette indication ne figure pas dans la spécialité générique;
- le posaconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives chez :
 - les patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives,
 - les receveurs de greffe de cellules-souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
 La posologie dans cette indication est de 200 mg \times 3/j pour la suspension buvable et de 300 mg \times 2/j le 1^{er} jour, puis 300 mg \times 1/j les jours suivants pour les formes comprimé et injectable;
- la micafungine en prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue. La posologie dans cette indication est de 50 mg/j. La prophylaxie antifongique secondaire est fonction de la souche isolée précédemment.

Traitement empirique

Il s'agit d'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 fongiques présumées (*Candida* spp. ou *Aspergillus* spp.) à la dose de 50 mg/j après une dose de charge de 70 mg le 1^{er} jour.

Traitement curatif

Il 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 [8]. Le traitement ciblé est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant une mycose invasive prouvée ou probable selon les critères de l'EORTC/MSG [8].

Candidoses

Candidoses cutanées et unguéales

Intertrigos

Le traitement doit être local en cas d'atteinte limitée, et associé à un traitement systémique en cas de lésions étendues ou récidivantes, en particulier chez le sujet immunodéprimé ou lorsque les facteurs favorisants de la candidose persistent. Les azolés, la terbinafine, l'amphotéricine B et la ciclopiroxolamine en lotion peuvent être utilisés. Pour les zones sujettes à macération, il est préférable d'utiliser un antifongique local sous forme de poudre. La prise en charge varie de 1 semaine à 3 mois avec une application quotidienne ou biquotidienne suivant la molécule utilisée. En cas de traitement systémique associé, la terbinafine ou un antifongique azolé (fluconazole ou itraconazole) sont les molécules de choix.

Périonyxis et onyxis

Si l'infection est modérée, le traitement est avant tout local à l'aide d'une solution filmogène (amorolfine ou ciclopirox). En cas d'atteinte de la zone matricielle des ongles ou d'atteinte de plusieurs ongles, un traitement antifongique oral (terbinafine, fluconazole ou itraconazole) est nécessaire.

Candidoses muqueuses

Candidoses buccales et oropharyngées

Il est d'abord nécessaire de supprimer certains facteurs favorisants dans la mesure du possible : arrêt d'un traitement corticoïde, immunosuppresseur ou antibiotique, équilibre d'un diabète, suppression du tabac, rétablissement d'une bonne hygiène bucco-dentaire, ajustement de prothèses, etc. Chez le sujet immunocompétent, un traitement à base de miconazole en gel local ou une suspension buvable d'amphotéricine B ou de nystatine peut être initié. Chez le sujet immunodéprimé (notamment patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et patients infectés par le VIH), un traitement par miconazole en comprimé gingival muco-adhésif peut être proposé. En cas d'échec du traitement local, un traitement systémique est recommandé. Les antifongiques systémiques utilisables sont les antifongiques azolés (itraconazole, fluconazole et posaconazole).

Candidoses digestives

Le traitement fait appel aux antifongiques à visée digestive (amphotéricine B ou nystatine) ou aux antifongiques systémiques (fluconazole et itraconazole), en particulier sur un terrain immunodéprimé. En cas d'échec, il est important de rechercher une résistance *in vitro* du champignon vis-à-vis des dérivés azolés disponibles. Dans certains cas, notamment en cas de dysphagie importante, le recours à la voie parentérale (amphotéricine B, fluconazole) peut être nécessaire, relayée dès que possible par la voie orale.

Candidoses génitales

Le traitement repose sur les imidazolés locaux à usage vaginal (ovule, capsule vaginale), pendant 1 à 3 jours. L'efficacité thérapeutique à court terme est équivalente entre les diverses spécialités. Il est recommandé de leur associer une forme topique en crème ou en lait en cas d'atteinte vulvaire ou cutanée. En cas de vulvovaginite récidivante, il est proposé l'administration le jour de la récurrence de fluconazole

per os (150 mg en 1 prise) associée à un ovule antifongique monodose le soir. Le traitement du partenaire n'est pas utile dans le cas le plus fréquent où il est asymptomatique.

Candidoses profondes ou invasives

Toute candidémie ou infection invasive à *Candida* spp. doit être traitée et la rapidité d'instauration du traitement conditionne le pronostic.

La stratégie de prise en charge d'une candidose invasive ou d'une candidémie doit prendre en compte :

- l'existence ou non d'une neutropénie ;
- l'existence ou non d'un traitement antérieur par azolé ;
- l'identification de l'espèce de *Candida*.

Le fluconazole est le traitement de 1^{re} intention si l'espèce y est sensible. Il présente l'avantage d'être disponible par voie intraveineuse et orale et d'être bien toléré. La restriction de son emploi tient au fait que certaines espèces de *Candida* spp. sont résistantes au fluconazole. Cette sensibilité incertaine limite son emploi en 1^{re} intention tant que la souche n'a pas été isolée et l'antifongogramme disponible. En revanche, si la souche est sensible, le relais peut être pris par le fluconazole.

Selon les recommandations actuelles, le traitement antifongique avant l'identification de l'espèce peut être :

- chez les patients non neutropéniques : le fluconazole chez des patients qui n'ont pas été traités au préalable par un antifongique azolé. En cas de traitement antérieur par un antifongique azolé, le traitement de 1^{er} choix sera une échinocandine ou une formulation lipidique de l'amphotéricine B ;
- chez les patients neutropéniques, en 1^{re} intention en cas de suspicion d'une candidose invasive : le voriconazole, une échinocandine ou une formulation lipidique de l'amphotéricine B. La surveillance de colonisation (notamment urinaire et digestive) est primordiale et permet d'orienter la thérapeutique antifongique initiale chez les patients à risques.

Après identification de l'espèce, le fluconazole reste le traitement de 1^{re} intention pour les candidémies à *C. albicans* et les autres espèces sensibles au fluconazole. En cas de résistance ou de sensibilité intermédiaire au fluconazole, l'antifongique choisi doit prendre en compte la sensibilité de la levure, du tableau clinique, des thérapeutiques associées, de la présence ou non d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les relais *per os* sont préconisés dès que possible.

La prise en charge thérapeutique globale comprend aussi la suppression de la porte d'entrée (cutanée ou muqueuse) lorsqu'elle est identifiée. L'ablation ou le changement du cathéter est préconisée chez les patients non neutropéniques. En cas d'isolement de *C. parapsilosis*, l'ablation du cathéter est préconisée pour l'ensemble des patients.

La durée du traitement est variable et fonction de la localisation de l'infection :

- pour les candidémies : 2 semaines après la dernière hémoculture positive, la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après correction de la neutropénie ;
- plusieurs semaines à plusieurs mois pour les localisations viscérales.

Aspergilloses

La première exigence d'un traitement bien conduit est sa mise en œuvre immédiate dès la moindre suspicion d'aspergillose. Il ne faut pas attendre de réunir les critères d'infection probable ou prouvée pour débiter un traitement mais également traiter les aspergilloses au stade de possible.

Le voriconazole intraveineux est le traitement de 1^{re} ligne des aspergilloses invasives. Un relais par voie orale peut être proposé au bout de quelques jours si l'état digestif du patient le permet. En cas d'allergie ou de contre-indication au voriconazole, la caspofungine ou les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont les alternatives possibles. En cas d'atteinte hépatique, les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont mieux adaptées que le voriconazole ou la caspofungine. Un relais par posaconazole est ensuite envisagé. L'isavuconazole a récemment obtenu une AMM dans le traitement de l'aspergillose et existe sous forme injectable et par voie orale permettant le relais à l'identique du voriconazole.

L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément du traitement antifongique.

L'amphotéricine B désoxycholate n'a plus aucune indication reconnue. Sa toxicité ne permet plus de le recommander dans le traitement de l'aspergillose invasive.

En cas de progression de l'aspergillose invasive déjà traitée, les traitements antifongiques peuvent être la caspofungine, le voriconazole s'il n'a pas été utilisé en 1^{re} ligne, ou le posaconazole. En cas de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, peuvent être proposées les formulations lipidiques de l'amphotéricine B.

En l'état actuel des connaissances, il est prématuré de proposer une association d'antifongique en 1^{re} ligne de traitement pour une aspergillose, à l'exception peut-être des formes d'emblée gravissimes : localisation cérébrale ou infection disséminée.

Néanmoins, en cas de forte progression d'une aspergillose prétraitée sans réponse clinique associée, une association peut être considérée telle que l'association caspofungine + voriconazole ou l'association caspofungine à une formulation lipidique de l'amphotéricine B.

La durée du traitement d'une aspergillose n'est pas codifiée. Elle est toujours longue et dépend de la rapidité et de la qualité de la réponse au traitement et d'une éventuelle restauration de fonction immunitaires. Des durées de traitement de plus de 12 semaines sont habituelles. Les patients les plus immunodéprimés tels que les transplantés de moelle osseuse ou d'organe solide bénéficient par prudence d'une prophylaxie antifongique secondaire pour encadrer la période la plus à risque.

Cryptococcoses

Le traitement comprend :

- le traitement d'attaque associant l'amphotéricine B à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j et la flucytosine à la dose de 100 mg/kg/j pendant 2 semaines relayé par du fluconazole à la dose de 400 mg/j pendant au moins 8 semaines. L'amphotéricine liposomale (Ambisome®) à la posologie

de 3 à 6 mg/kg/j pendant 6 à 10 semaines peut également être utilisée en cas d'atteinte rénale préexistante. Les alternatives thérapeutiques peuvent être l'association de l'amphotéricine B à du fluconazole, ou du fluconazole à la flucytosine ou encore le fluconazole seul à la posologie de 800 à 2000 mg/j pendant 10 à 12 semaines;

- le traitement d'entretien : au cours de l'infection par le VIH, il faut assurer un relais à vie par un traitement d'entretien qui peut être soit le fluconazole à la posologie de 200 à 400 mg/j, soit l'itraconazole à la posologie de 400 mg/j, soit des perfusions d'amphotéricine B à la posologie de 1 mg/kg, 1 à 3 fois/semaine.

Autres infections fongiques invasives

Mucormycoses

Le traitement de 1^{re} intention repose sur les formulations lipidiques de l'amphotéricine B et surtout sur l'exérèse chirurgicale, dans la mesure du possible, des zones infectées. Le traitement antifongique de 1^{re} intention est l'amphotéricine B liposomale à fortes doses (≥ 5 mg/kg). Le posaconazole permet un taux de réponse de 70 % en 2^e ligne thérapeutique, hors AMM, chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B liposomale ou en relais oral après s'être assuré de l'obtention d'une concentration sérique satisfaisante. L'isavuconazole a récemment obtenu l'AMM dans le traitement de 2^e intention chez les patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B liposomale (réfractaires, intolérants ou ayant une contre-indication). Les échinocandines et le voriconazole sont inactifs sur les zygomycètes.

Fusarioses

Leur traitement fait appel soit aux formulations lipidiques de l'amphotéricine B, soit aux nouveaux agents triazolés (voriconazole ou posaconazole en particulier) ainsi qu'aux facteurs de croissance hématopoïétique en cas de neutropénie.

Scedosporioses

Les traitements des infections à *Scedosporium* spp. consistent en premier lieu en une diminution de l'immunosuppression. Le recours à la chirurgie se discute en cas d'infection localisée. L'utilisation locale d'amphotéricine B *in situ* est proposée dans les atteintes intra-articulaires ou oculaires. La molécule de choix du traitement systémique est le voriconazole. En cas de contre-indication au voriconazole, une formulation lipidique de l'amphotéricine B peut être utilisée.

Optimisation thérapeutique

Adaptation posologique

Polyènes

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère antérieure au traitement antifongique, la posologie initiale n'est pas modifiée. Les perfusions d'amphotéricine B sont espacées éventuellement de 36 heures et la fonction rénale étroitement surveillée. Il est nécessaire de corriger une éventuelle hypovolémie et de surveiller l'ionogramme sanguin et urinaire.

En cas d'augmentation de la créatininémie en cours de traitement pour une mycose mettant en jeu le pronostic vital :

- la posologie n'est pas diminuée tant que la créatininémie reste $< 3N$;
- dans les autres cas, il faut réaliser une fenêtre thérapeutique de 24 heures puis reprendre progressivement pour atteindre la posologie efficace en 2 à 3 jours;
- la surveillance étroite de l'ionogramme sanguin, en particulier de la kaliémie, est impérative.

Le risque d'insuffisance rénale est majoré pour des posologies d'amphotéricine B supérieures à 1 mg/kg, en cas d'altération antérieure de la fonction rénale, de déplétion sodée ou d'utilisation concomitante de diurétiques et autres agents néphrotoxiques.

Une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min doit faire envisager l'interruption du traitement ou une réduction de la posologie jusqu'au retour à l'état antérieur. Il est possible également de recourir à l'amphotéricine B liposomale ou en complexe phospholipidique, ou à un autre antifongique (triazolés).

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous amphotéricine B liposomale ou en complexe phospholipidique, leur posologie peut être réduite de moitié de manière transitoire ou il est possible d'espacer les perfusions.

Flucytosine

La posologie habituelle de flucytosine est de 100 à 150 mg/kg/j. Elle doit être adaptée de façon à obtenir :

- une concentration au pic de 70 à 80 mg/L (2 heures après une prise *per os* ou 30 min après une perfusion IV). Elle ne doit pas être > 100 mg/L de façon à limiter la toxicité médullaire;
- une concentration résiduelle de 30 à 40 mg/L, qui ne doit pas descendre en dessous de 25 mg/L.

La surveillance systématique des taux sériques doit être réalisée 2 fois/semaine.

Chez l'insuffisant rénal, l'intervalle de prise ou la posologie de la flucytosine sont ajustés, selon le chiffre de la clairance de la créatinine (tableau 51.5).

Triazolés

Fluconazole

Chez l'insuffisant rénal ou chez le sujet âgé, l'intervalle de prise ou la posologie du fluconazole doivent être ajustés, selon le chiffre de la clairance de la créatinine (cf. tableau 51.5). En cas d'atteinte hépatique, le fluconazole ne nécessite pas d'adaptation de la posologie.

Itraconazole

Lors d'infections sévères chez les insuffisants rénaux légers à modérées ($Cl_{cr} > 30$ mL/min), une adaptation de posologie doit être réalisée en fonction des concentrations plasmatiques mesurées, compte tenu des variations importantes de biodisponibilité observées chez ces patients. Chez les patients dont la clairance créatinine est inférieure à 30 mL/min, il est recommandé de traiter par un autre antifongique.

Tableau 51.5 Adaptation de posologie des antifongiques systémiques à la fonction hépatique et rénale (d'après les résumés caractéristiques des produits).

	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	Clcr > 40 mL/min : 25–50 mg/kg/6 h Clcr = 25–40 mL/min : 25–50 mg/kg/12 h Clcr = 10–25 mL/min : 25–50 mg/kg/24 h Clcr < 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 Clcr < 30 mL/min : ne pas traiter par la forme buvable car accumulation de la β -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	Clcr = 11–50 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 Clcr < 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	Non	Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère
Isavuconazole	Non	Aucun ajustement posologique nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée Utilisation non recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère sauf si le rapport bénéfice/risque le justifie
Caspofungine	Non	En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7–9), réduite la dose d'entretien à 35 mg
Anidulafungine	Non	Non
Micafungine	Pas d'adaptation de la posologie préconisée, néanmoins la micafungine peut être à l'origine de troubles rénaux, d'insuffisance rénale et d'anomalies des tests de la fonction rénale Surveiller étroitement les patients à la recherche d'aggravation de la fonction rénale	Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique (augmentation des ALAT, ASAT ou de la bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale) chez les volontaires sains et chez les patients Utilisation non recommandée chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère
Terbinafine	Clcr < 50 mL/min : moitié de la dose normale	Non recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active

Clcr : clairance de la créatinine.

Lors d'insuffisance hépatocellulaire marquée ou de cirrhose, la demi-vie d'élimination et la clairance sont prolongées, justifiant la surveillance des concentrations plasmatiques d'itraconazole. Chez les patients neutropéniques ou en cas de sida, les concentrations à l'état stationnaire sont plus faibles et justifient l'utilisation de posologie élevée (400 mg/j).

La surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée en début de traitement, surtout lorsqu'il existe des éléments susceptibles de modifier l'absorption (prise à jeun, réaction du greffon contre l'hôte, diarrhée, mucite) ou lors de l'association à certains inducteurs enzymatiques (phénobarbital, primidone, carbamazépine).

Voriconazole

La posologie doit être réduite de moitié en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, alors qu'elle ne nécessite pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale. Toutefois, avec la forme injectable, il a été constaté l'accumulation d'un excipient contenu dans cette forme (sulphobutyle éther- β -cyclodextrine de sodium) lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, la voie orale est à privilégier dans ce cas.

Posaconazole

Aucune adaptation de la posologie n'est préconisée en cas d'insuffisance rénale. Des réactions hépatiques (ex. éléva-

tions d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement par posaconazole. L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

Isavuconazole

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Néanmoins, l'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère et son utilisation ne doit être envisagée que lorsque le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.

Suivi thérapeutique des antifongiques azolés (tableau 51.6)

En termes de prise en charge des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, le suivi pharmacologique thérapeutique est particulièrement utile pour optimiser le traitement et prévenir des sous-dosages ou surdosages des antifongiques azolés. Le suivi pharmacologique est indiqué plus fréquemment pour l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole. Le suivi pharmacologique pour le fluconazole est plus difficile à interpréter et à appliquer en pratique quotidienne. La concentration plasmatique souhaitée peut dépendre de l'indication. Ainsi, une concentration plasmatique de 500 ng/mL d'itraconazole est considérée comme adéquate pour la prophylaxie, alors qu'une valeur de 1 000 ng/mL est une concentration cible pour une activité anti-aspergillaire.

Un sous-dosage du voriconazole peut conduire à une inefficacité thérapeutique et aboutir à une progression de l'infection fongique. Ainsi, un taux d'échec thérapeutique de

46 % a été observé chez des patients ayant une concentration plasmatique inférieure à 1 000 ng/mL de voriconazole tandis que ce taux d'échec a été de seulement 12 % chez des patients ayant une concentration plasmatique de voriconazole supérieure à 1 000 ng/mL. Dans une autre étude, il a été démontré que les surinfections par *Candida* spp. étaient plus fréquentes chez les patients ayant une concentration plasmatique de voriconazole inférieure à 2 000 ng/mL. Un surdosage de voriconazole doit également être suspecté chez des patients ayant une toxicité inattendue : une corrélation a été retrouvée entre des taux plasmatiques de voriconazole élevés (> 5 500 ng/mL) et l'apparition d'encéphalopathie.

Concernant les dosages plasmatiques du posaconazole, la variabilité des taux sériques est importante : ratio de 1 à 10, ce qui peut justifier un suivi thérapeutique avec au moins 25 % des patients qui ont un taux sérique très bas. Les dosages plasmatiques du posaconazole sont principalement recommandés avec la forme buvable.

Échinocandines

Caspofungine

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose d'entretien de caspofungine est réduite à 35 mg. Les modalités d'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique sévère, bien que nécessaires, ne sont pas clairement établies. Une adaptation posologique n'est pas requise en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère.

Anidulafungine

Aucune adaptation de la posologie de l'anidulafungine n'est préconisée en cas d'insuffisance rénale ou d'atteinte hépatique.

Micafungine

La micafungine n'est pas recommandée chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère.

Terbinafine

La posologie doit être réduite de moitié chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. La terbinafine n'est pas recommandée chez les patients

Tableau 51.6 Suivi thérapeutique des antifongiques.

	Indication	Moment de prélèvement (j)	Efficacité (µg/mL)	Toxicité (µg/mL)
Flucytosine	Routine 1 ^{re} semaine Insuffisance rénale Échec	Pic : 3–5	Pic > 20	Pic < 50
Itraconazole	Routine 1 ^{re} semaine Échec – Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 7–15	Prophylaxie > 0,5–4 Curatif > 1–4	NA
Voriconazole	Échec – Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 2-	Prophylaxie > 1 Curatif > 2–5	< 5,5
Posaconazole	Échec – Troubles digestifs Interactions médicamenteuses	Résiduel : – forme buvable : 5–7 – comprimés et IV : 3	Prophylaxie > 0,7 Curatif > 1–2	NA

ND : non déterminé.

D'après [4, 9].

présentant une maladie hépatique chronique ou active. L'association à la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de terbinafine par augmentation de sa clairance hépatique. Il faut, en conséquence, adapter la posologie de la terbinafine pendant le traitement à la rifampicine et après son arrêt.

Règles spécifiques d'administration

Miconazole

Daktarin® en gel buccal nécessite 4 fois/j une application à l'aide de la cuillère-mesure. L'administration se fait à distance des repas (au moins 10 minutes après) et il doit être gardé dans la bouche 2 à 3 minutes avant d'être avalé pour traiter le reste du tube digestif.

Loramyc® doit être appliqué sur la gencive supérieure, juste au-dessus de l'incisive. Après repérage de la fosse canine, la face bombée du comprimé doit être appliquée sur la gencive supérieure au-dessus d'une incisive. Le comprimé doit être maintenu en place pendant 30 secondes en exerçant une légère pression du doigt à l'extérieur de la lèvre supérieure. Le comprimé doit être gardé jusqu'à disparition complète. Le lendemain matin, il doit être appliqué sur le côté opposé de la gencive supérieure par rapport à l'application précédente.

Amphotéricine B intraveineuse

La reconstitution de la poudre pour usage parentérale est effectuée dans du glucose 5 % (en aucun cas dans du chlorure de sodium 0,9 %). La solution est ensuite diluée dans 500 mL de glucose 5 % afin d'obtenir une solution injectable contenant 0,1 g/L. Des durées de perfusion plus courtes (2 à 4 heures) peuvent être envisagées chez les patients à fonction rénale normale. L'allongement de la perfusion (8 à 10 heures) permet de réduire les réactions d'intolérance.

Amphotéricine B liposomale

La reconstitution de la poudre pour suspension de liposomes pour perfusion est effectuée dans de l'eau pour préparations injectables (en aucun cas dans du chlorure de sodium 0,9 %). Après filtration sur le filtre fourni de 5 µm, la solution est diluée dans une poche ou un flacon de glucose 5 % afin d'obtenir une solution injectable dont la concentration est comprise entre 0,2 et 2 mg/mL.

Amphotéricine B en complexe phospholipidique

La dilution est effectuée dans une solution glucosée à 5 % et l'administration par perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/h.

Flucytosine

Par voie orale, la posologie quotidienne est répartie en 3 à 4 prises.

Par voie injectable, il est possible de réaliser une perfusion continue sur 24 heures ou mieux de répartir la posologie quotidienne en 3 à 4 perfusions de 45 minutes. Un flacon de 2,5 g apporte 34 mmol de sodium.

Fluconazole

Les formes orales et IV sont bioéquivalentes. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique du patient. Le relais IV/*per os* se fait dose à dose sans modification de la posologie journalière.

Le fluconazole est disponible pour la voie IV en solution prête à l'emploi dans du chlorure de sodium 0,9 %. Un flacon de 200 mg/100 mL apporte 15 mmol de sodium (344,85 mg).

L'administration est réalisée en perfusion IV à la vitesse maximale de 10 mL/min.

Par voie orale, l'administration est faite en une prise unique quotidienne.

Itraconazole

Par voie orale, les gélules peuvent être prises en cours de repas ou juste après, alors que la suspension buvable doit être administrée en dehors des repas. La solution doit être laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants (environ 20 secondes), puis avalée. Il ne faut pas rincer après avoir avalé (il est recommandé aux patients de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant au moins 1 heure après l'administration).

Voriconazole

Par voie orale, les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou après un repas.

Par voie injectable, la poudre est reconstituée dans de l'eau ppi. Cette solution est diluée dans du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 % de façon à obtenir une concentration finale comprise entre 2 et 5 mg de voriconazole/mL. La perfusion s'administre à une vitesse maximale de 3 mg/kg/heure (durée minimale de perfusion de 2 heures pour une dose de charge).

Posaconazole

Chaque dose de posaconazole doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.

Isavuconazole

Par voie orale, les gélules d'isavuconazole peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Néanmoins, il n'est pas recommandé de les ouvrir ni de les écraser.

Par voie injectable, la poudre doit être reconstituée avec 5 mL d'eau pour préparations injectables par flacon. Après dissolution, la solution doit être diluée dans 250 mL de chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 %. Cette solution doit être mélangée délicatement et l'administration peut se faire au moyen d'un set de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 et 1,2 µm) dans les 6 heures à température ambiante.

Caspofungine

La poudre pour solution injectable est reconstituée dans de l'eau ppi. La solution reconstituée est diluée dans 250 mL (ou 100 mL pour les doses de 50 ou 35 mg) de chlorure de sodium 0,9 % ou Ringer lactate® (la solution diluée est stable 48 heures au réfrigérateur ou 24 heures à température ambiante).

La durée de perfusion est de 1 heure.

Anidulafungine

La poudre pour solution injectable est reconstituée dans de l'eau ppi, puis diluée avec du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration d'anidulafungine de 0,77 mg/mL. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 1,1 mg/min (équivalente à 1,4 mL/min après reconstitution et dilution).

Micafungine

La poudre pour solution injectable peut être reconstituée et diluée dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou d'une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) afin d'obtenir une concentration finale entre 0,5 et 2 mg/mL. L'administration se fait sous perfusion intraveineuse d'environ une heure.

Prévention de l'iatropathologie

Prévention des risques majeurs

Contre-indications

Antifongiques locaux (hors miconazole)

Les formes topiques ont peu de contre-indications du fait de leur application cutanée superficielle. Elles présentent, de ce fait, une faible absorption systémique. La seule contre-indication des antifongiques locaux destinés au traitement des candidoses cutanéomuqueuses correspond à l'hypersensibilité du patient à l'un des constituants du médicament.

Antifongiques locaux au miconazole

Le miconazole en gel buccal et en comprimé gingivo-buccal est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ou ayant une hypersensibilité au miconazole ou à l'un des excipients ou en cas d'insuffisance hépatique. Malgré une faible absorption systémique, le miconazole (inhibiteur puissant des CYP2C9 et 3A4) présente de nombreuses contre-indications médicamenteuses (cf. tableau 51.7).

Polyènes

L'insuffisance rénale est une contre-indication relative au traitement par l'amphotéricine B, la décision prenant en compte le degré d'altération de la fonction rénale et l'existence ou non d'une alternative thérapeutique.

Des antécédents d'hypersensibilité à l'amphotéricine B contre-indiquent son utilisation.

Flucytosine

Chez la femme enceinte, la 5-FC (téatogène chez le rat) ne doit être administrée que si la gravité de la situation met en jeu le pronostic vital.

Azolsés

L'hypersensibilité aux imidazolés ou aux triazolés contre-indique leur utilisation. L'itraconazole est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque. L'isavuconazole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court. Les interactions médicamenteuses des antifongiques azolsés de niveau « contre-indication » sont présentées dans le tableau 51.7.

L'administration de fluconazole, d'itraconazole, de voriconazole, d'isavuconazole ou de posaconazole est déconseillée chez la femme enceinte ou qui allaite. La découverte d'une grossesse chez une femme traitée par un de ces médicaments ne justifie pas l'interruption de la grossesse mais conduit à une surveillance prénatale adaptée. L'isavuconazole n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Échinocandines

Elles sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.

Terbinafine

Son administration est déconseillée chez la femme enceinte ou qui allaite.

Associations médicamenteuses à proscrire

Polyènes

L'amphotéricine B n'interagit pas avec les cytochromes P450, mais ces effets secondaires peuvent être amplifiés par l'administration de médicaments présentant la même toxicité. La prudence est requise en cas d'association aux médicaments suivants :

- médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple de la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV). Il faut surveiller la kaliémie et, si besoin, la corriger, notamment en cas de traitement digitalique ;
- médicaments responsables de torsades de pointe : leur association avec l'amphotéricine B est déconseillée car l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long existant ;
- médicaments néphrotoxiques, notamment produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, foscarnet, « ciclovirs », ciclosporine ou tacrolimus. L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale ;
- zidovudine : augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Il faut procéder à un contrôle plus fréquent de l'hémogramme.

Triazolés

Compte tenu de leurs propriétés physico-chimiques, en premier lieu de leur faible solubilité en milieu aqueux, et de leur action sur les cytochromes P450, les antifongiques azolsés subissent de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils peuvent ainsi interagir, par différents mécanismes, avec une large panoplie de médicaments.

Interactions médicamenteuses liées à l'absorption de l'antifongique

Le pH gastrique peut influencer l'absorption des antifongiques azolés tels que l'itraconazole et le posaconazole. En effet, l'itraconazole et le posaconazole sont des bases faibles avec un pKa élevé (3,7 et 3,6-4,6 respectivement) et leur dissolution est optimale à un pH compris entre 1,0 et 4,0. L'isavuconazole, le fluconazole et le voriconazole ont un pKa plus bas et leur dissolution n'est pas influencée par une augmentation du pH gastrique. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique interagissent de façon non négligeable sur l'absorption de l'itraconazole et du posaconazole.

Les antiacides, par augmentation du pH gastrique, peuvent interagir avec les antifongiques azolés. L'administration de l'itraconazole doit se faire 2 heures avant ou 4 à 6 heures après un médicament diminuant l'acidité gastrique. L'administration d'un antiacide n'altère pas de manière significative la pharmacocinétique du posaconazole dont la prise est effectuée de façon concomitante à l'alimentation ou à un complément nutritif oral.

Les antihistaminiques H2 utilisés comme antiulcéreux, par augmentation du pH gastrique, réduisent l'absorption de l'itraconazole et du posaconazole en suspension buvable. En cas d'association avec l'itraconazole, il est préférable d'utiliser la solution buvable si possible ou de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques d'itraconazole et d'ajuster la posologie en conséquence. Au cours d'un traitement par posaconazole en suspension buvable, il est recommandé d'éviter l'association sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) réduisent de façon significative l'absorption de l'itraconazole en gélules. Il est préférable d'utiliser la forme buvable de l'itraconazole, qui ne présente pas d'interaction cliniquement significative avec l'oméprazole. Bien que non étudiés, les inhibiteurs de la pompe à protons, par augmentation du pH gastrique, sont susceptibles de réduire l'absorption du posaconazole en suspension et sont donc déconseillés en association avec celui-ci.

Le posaconazole en comprimé ne présente pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les antiacides, les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons.

La formation de complexes (chélates) non résorbables entre les antifongiques azolés et des dérivés métalliques, des suppléments vitaminiques ou des antiacides peut influencer la dissolution et par conséquent l'absorption de l'itraconazole.

Interactions médicamenteuses liées au métabolisme

Les antifongiques azolés sont tous des inhibiteurs du cytochrome P450 et certains d'entre eux sont également des substrats ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P (Pgp) ou MDR1 et de la BCRP. Compte tenu de la complexité des mécanismes d'interactions, il est difficile d'attribuer un mécanisme précis impliquant le CYP3A4 ou la Pgp au cours d'une interaction médicamenteuse. L'association d'un antifongique azolé systémique avec des médicaments interagissant avec le cytochrome P450 et/ou la Pgp peut néanmoins aboutir à trois types d'interactions :

- altération du métabolisme de l'antifongique azolé par le médicament associé ;
- altération du métabolisme du médicament associé par l'antifongique azolé ;
- interactions réciproques.

Les déterminants moléculaires impliqués dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses avec les antifongiques azolés sont résumés dans le tableau 51.7. Leur connaissance permet de déterminer le mécanisme d'action de l'interaction médicamenteuse et de l'effet qui en découle (augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques). Les interactions médicamenteuses étant nombreuses et en constante évolution en fonction de l'amélioration de la connaissance sur le métabolisme des médicaments et notamment des transporteurs d'influx et d'efflux, les thésaurus et les RCP ne sont pas exhaustifs sur les possibilités d'interactions médicamenteuses. Il est recommandé en cas d'apparition de toxicité ou d'inefficacité du traitement de

Tableau 51.7 Déterminants moléculaires des antifongiques azolés.

	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Enzymes de phase I					
CYP3A4/5	I S	I S	I S	I	I S
CYP2B6	–	–	I	–	I
CYP2C9	–	I S	I S	–	–
CYP2C19	–	I S	I S	–	–
Enzyme de phase II					
UGT	–	I	–	S	I
Transporteurs membranaires					
Pgp ou MDR1	I S	S	–	I S	I
BCRP	I	–	–	I	I
OCT2	–	–	–	–	I

BCRP : *Breast Cancer Resistance Protein* ; CYP : cytochrome P450 ; I : inhibiteur ; S : substrat ; NE : non évalué ; OCT2, transporteur de cation organique 2 ; Pgp : *P-glycoprotein*, UGT, uridine diphosphoglucuronide.

revoir les mécanismes d'action qui peuvent interagir entre les molécules afin de connaître la conduite à tenir.

Certaines interactions représentent une contre-indication formelle à l'association avec un antifongique azolé (tableau 51.8).

Dans d'autres cas, les conséquences sont moins graves mais imposent néanmoins des précautions particulières telles que le suivi des concentrations plasmatiques du médicament associé, de son efficacité thérapeutique et de sa tolérance, ou encore le suivi des taux sériques de l'antifongique avec ajustement de la posologie en fonction des résultats. Le tableau 51.8 présente les interactions médicamenteuses actuellement déconseillées selon le thesaurus de l'ANSM.

Les déterminants moléculaires impliqués dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses avec les antifongiques azolés sont résumés dans le tableau 51.6.

Échinocandines

La caspofungine ne semble pas inhiber les enzymes du système du cytochrome P450 et n'est pas substrat de la P-glycoprotéine. Néanmoins, certaines interactions médicamenteuses avec la caspofungine ont été mises en évidence :

- ciclosporine A : cette association doit être limitée aux patients pour lesquels le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel. Certains patients ont présenté des

Tableau 51.8 Interactions médicamenteuses majeures avec les antifongiques azolés : utilisation concomitante contre-indiquée selon le thesaurus de l'ANSM (2016) [10].

Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques
Alfuzosine	Itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ de l'alfuzosine	↑ du risque d'effets indésirables de l'alfuzosine
Amiodarone, cisapride, érythromycine, mizolastine, pimozide, quinidine	Itraconazole, fluconazole, miconazole ¹ , voriconazole, posaconazole ²	↑ 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 ¹ , voriconazole, posaconazole ²	↑ de l'alcaloïde de l'ergot de seigle	Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives
Aliskirène	Itraconazole	↑ de l'aliskirène	↑ du risque d'effets indésirables de l'aliskirène
Anticoagulants oraux	Miconazole ¹	↑ de l'anticoagulant	Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ³ , primidone	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Dabigatran	Itraconazole	↑ de plus du double du dabigatran	↑ du risque de saignement
Dompéridone	Itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole	Addition d'effets indésirables	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Ibrutinib	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'ibrutinib	↑ du risque d'effets indésirables de l'ibrutinib
Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase Atorvastatine, simvastatine	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'HMG-CoA-réductase	Rhabdomyolyse
Kétoconazole	Isavuconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Nafcilline	Isavuconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Sulfamides hypoglycémiant	Miconazole ¹	↑ de l'effet hypoglycémiant	Survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire coma
Rifampicine, rifabutine ³	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Éfavirenz ³ , étravirine, ritonavir (200 mg × 2/j) ³	Isavuconazole, voriconazole	↓ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
Millepertuis	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Vardenafil (homme > 75 ans)	Itraconazole	↑ du vardenafil	Risque d'hypotension sévère

1. Comprimé gingival bucco-adhésif et gel buccal.

2. Lorsque l'interaction a été démontrée pour un antifongique azolé, la contre-indication a été étendue à l'ensemble des antifongiques azolés.

3. Association déconseillée avec le voriconazole.

Tableau 51.8 Interactions médicamenteuses majeures avec les antifongiques azolés : utilisation concomitante déconseillée selon le thésaurus de l'ANSM (2016) [10].

Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques Conduite à tenir si associé
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Phénytoïne, fosphénytoïne	Voriconazole	↓ du voriconazole ↑ de la phénytoïne	Perte d'efficacité de l'antifongique et risque d'↑ des effets indésirables de la phénytoïne <i>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 en suspension buvable	↓↓ de l'absorption de l'azolé antifongique, par ↑ du pH intragastrique par l'antisécrétoire	Perte d'efficacité de l'azolé
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons	Posaconazole en suspension buvable	↓↓ de l'absorption de l'azolé antifongique, par ↑ du pH intragastrique par l'antisécrétoire	Perte d'efficacité de l'azolé
Apixaban	Fluconazole	↑ de l'apixaban	↑ du risque de saignement
Buspirone	Itraconazole	↑ de la buspirone	↑ de la sédation
Busulfan	Itraconazole	↑ du busulfan	Toxicité du busulfan
Colchicine	Tous les antifongiques azolés	↑ de la colchicine	↑ des effets indésirables
Ébastine	Itraconazole	↑ de l'ébastine	Risque ↑ de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital)
Éfavirenz	Voriconazole	↓ du voriconazole ↑ de l'éfavirenz	Perte d'efficacité de l'azolé Toxicité de l'éfavirenz <i>Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie du voriconazole et de l'éfavirenz pendant l'association</i>
Fésotérodine	Itraconazole	↑ de la fésotérodine chez les métaboliseurs lents	Risque de surdosage
Halofantrine	Tous les antifongiques azolés	↑ de l'halofantrine	Risque ↑ de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes <i>Contrôle préalable du QT et surveillance ECG</i>
Immunosuppresseurs	Itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ de l'immunosuppresseur	<i>Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie</i>
Irinotécan	Itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ du métabolite actif de l'irinotécan	Toxicité de l'irinotécan
Lercanidipine	Itraconazole	↑ de la dihydropyridine	Toxicité de la lercanidipine (notamment œdème)
Luméfántrine	Itraconazole	↑ de la luméfántrine	Risque ↑ de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes <i>Contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée</i>
Midazolam par voie orale	Tous les antifongiques azolés	↑ du midazolam	↑ de la sédation
Névirapine	Voriconazole	↑ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'antifongique <i>Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie du voriconazole pendant l'association</i>
Olaparib	Fluconazole	↑ de l'olaparib	<i>Limiter la dose d'olaparib à 200 mg × 2/j</i>
Quiétapine	Itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ de la quiétapine	Risque de surdosage

Quinidine	Itraconazole	↑ de la quinidine	Risque ↑ de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de ↓ de l'acuité auditive (cinchonisme) <i>Surveillance clinique étroite et ECG</i>
Rifampicine	Fluconazole, itraconazole, posaconazole	↓ des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et ↓ de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique)	Perte de l'efficacité des deux anti-infectieux
Rifabutine	Posaconazole, voriconazole	↓ de l'antifongique azolé ↑ de la rifabutine et de son métabolite actif	Perte d'efficacité de l'azolé Risque d'↑ des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) <i>Surveillance étroite de la numération globulaire complète et des événements indésirables liés à la rifabutine, notamment en début d'association</i>
Rivaroxaban	Fluconazole	↑ du rivaroxaban	↑ du risque de saignement
Ritonavir (100 mg × 2/j)	Voriconazole	↓ du voriconazole	Perte d'efficacité de l'azolé <i>Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie du voriconazole pendant l'association</i>
Tolterodine	Itraconazole	↑ de la toltérodine chez les métaboliseurs lents	Risque de surdosage
Trabectédine	Itraconazole	↑ de la trabectédine	<i>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la trabectédine pendant la durée du traitement par l'itraconazole</i>
Vardénafil (homme < 75 ans)	Itraconazole	↑ du vardénafil	Risque d'hypotension sévère
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ du vinca-alcaloïde	↑ de la neurotoxicité de l'antimitotique

élevations transitoires de l'ALAT et de l'ASAT inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale. Une surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être envisagée en cas de coadministration des deux médicaments ;

- tacrolimus : une réduction de la concentration minimale du tacrolimus de 26 % a été observée. Un monitoring des concentrations sanguines et un ajustement de posologie du tacrolimus sont requis ;
- inducteurs enzymatiques métaboliques (éfavirenz, névirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne ou carbamazépine) : une augmentation de la dose quotidienne de caspofungine à 70 mg doit être envisagée.

Aucune précaution spéciale n'est nécessaire lorsque l'amphotéricine B, l'itraconazole et le mycophénolate de mofétil sont co-administrés avec de la caspofungine.

Concernant les autres échinocandines (anidulafungine et micafungine), le potentiel d'interaction médicamenteuse est faible et ne nécessite pas d'adaptation de la posologie.

Prévention des effets indésirables

Polyènes

Amphotéricine B conventionnelle

Réactions d'intolérance Les polyènes à action locale ou à visée digestive sont susceptibles d'induire des réactions

locales d'intolérance ou des troubles digestifs mineurs. Chez les sujets sensibilisés à la candidine, la lyse des *Candida* peut provoquer diverses manifestations allergiques.

Que faire ?

En cas de manifestations sévères, interrompre le traitement.

Les effets indésirables suivants se rencontrent essentiellement lors de l'administration par voie systémique.

Réactions liées à la perfusion Les effets indésirables immédiats surviennent dans 70 à 90 % des cas. Elles comportent de la fièvre et des frissons (30 à 50 % des traitements), plus rarement des céphalées, des nausées (20 %), des vomissements et des diarrhées. Un bronchospasme, une hypotension, voire des troubles du rythme cardiaque sont exceptionnellement rapportés. Une partie de ces effets secondaires serait liée à la libération de prostaglandines et de cytokines. Parmi les autres manifestations directement rattachées à l'administration d'amphotéricine B, il convient également de noter des veinites, des thrombophlébites et des réactions allergiques.

Que faire ?

- Allonger le temps de perfusion, respecter la dilution préconisée et prémédiquer par le paracétamol (5 à 10 mg/kg *per os*) ou l'ibuprofène (10 mg/kg *per os*) pour tenter de réduire ces réactions

d'intolérance précoces. Les stéroïdes sont également efficaces mais doivent être prohibés en raison du risque d'aggravation de l'infection fongique.

- Réévaluer la tolérance du patient après plusieurs jours de traitement afin de décider de poursuivre ou non ces prémédications.
- Dans le cas de survenue de réactions générales, appliquer un traitement symptomatique (antipyrétiques, antihistaminiques). Dans de rares cas, réduire la posologie d'amphotéricine B pendant quelques jours avant de revenir progressivement à une posologie optimale.

Néphrotoxicité Le principal facteur limitant de l'utilisation de l'amphotéricine B est sa néphrotoxicité. Elle concerne 24 à 80 % des patients et elle est constante, dose-dépendante et, en général, réversible. Elle s'explique par une tubulopathie qui est constante et par une atteinte glomérulaire dans les stades tardifs. La responsabilité d'une vasoconstriction des artères rénales est envisagée. L'atteinte tubulaire pourrait s'expliquer par une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et par une activation des *mitogen-activated protein kinases* suite à un influx de sodium à travers les pores induit par l'association de l'amphotéricine B au cholestérol membranaire. L'atteinte de la fonction glomérulaire s'accompagne d'atteintes tubulaires se traduisant par des troubles électrolytiques (hypokaliémie pouvant être extrêmement sévère, baisse de la réserve alcaline, hypomagnésémie). Cette toxicité rénale est aggravée par l'administration d'autres médicaments néphrotoxiques tels que la ciclosporine, la vancomycine, les aminoglycosides et le cisplatine.

Que faire ?

Prévenir les désordres hydroélectrolytiques ainsi que fournir un apport de sodium (hydratation par 500 à 1 000 mL de sérum physiologique) pour réduire la néphrotoxicité de l'amphotéricine B [11]. Assurer impérativement une surveillance biologique plurihédomadaire pendant un traitement par amphotéricine B injectable comprenant une évaluation de la fonction rénale, de l'équilibre électrolytique (en particulier la kaliémie), des fonctions hépatiques et de l'hémogramme.

Toxicité hématologique Elle se manifeste par de l'anémie lors des traitements prolongés résultant de l'insuffisance de production d'érythropoïétine. On peut observer plus rarement une leucopénie et une thrombocytopenie. La toxicité hématologique est susceptible d'être majorée lors de l'association de l'amphotéricine B à la zidovudine (AZT) ou à la 5-FC. L'amphotéricine B perturbe la fonction des plaquettes transfusées chez les malades leucémiques. Il a été également rapporté un syndrome de détresse respiratoire lors de l'administration conjointe d'amphotéricine B et de transfusions de leucocytes.

Que faire ?

Réaliser une surveillance stricte de la NFS. Procéder à une administration alternée (un jour sur deux) de l'amphotéricine B et des granulocytes.

Amphotéricine B en complexe lipidique

Les effets indésirables immédiats de l'ABL (fièvre et frissons) sont superposables à ceux de l'amphotéricine B

conventionnelle, mais leur fréquence est moindre. La néphrotoxicité de l'ABL est également réduite par rapport à l'amphotéricine B désoxycholate. Un doublement de la créatininémie est ainsi observé chez 28 % des patients sous ABL contre 48 % sous amphotéricine B désoxycholate.

Amphotéricine B liposomale

Les patients traités par amphotéricine B liposomale (à 3 mg/kg/j) développent moins de fièvre et de frissons ($p < 0,001$), une toxicité rénale (doublement de la créatininémie) plus faible ($p < 0,001$) et nécessitent moins fréquemment une prémédication ($p < 0,001$) que les patients traités par amphotéricine B conventionnelle. La néphrotoxicité est également moindre sous amphotéricine B liposomale.

Flucytosine

Elle présente des effets indésirables mineurs (troubles gastro-intestinaux chez environ 6 % des patients) mais également des effets indésirables majeurs incluant une hépatotoxicité et une toxicité hématologique.

Toxicité hématologique Elle est dose-dépendante et entraîne une leucopénie et une thrombopénie, notamment chez les sujets soumis à un traitement immunodépresseur. L'aplasie médullaire irréversible a été également rapportée chez des malades présentant une insuffisance rénale et chez qui les concentrations sériques de la flucytosine étaient supérieures à 100 mg/L. La toxicité hématologique est susceptible d'être majorée lors de l'association de la flucytosine à l'AZT ou à l'amphotéricine B, pouvant réduire l'élimination rénale de la flucytosine.

Que faire ?

Surveiller strictement la NFS, de même que les taux sériques en vue d'une adaptation posologique.

Toxicité hépatique L'hépatotoxicité peut survenir chez jusqu'à 41 % des patients et est découverte au cours d'une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Le mécanisme est mal connu, la toxicité est concentration-dépendante, réversible et évitable à des taux sériques de flucytosine inférieurs à 100 mg/L.

Que faire ?

Surveiller les transaminases et la fonction hépatique. Suivre les taux sériques de flucytosine.

Troubles digestifs Il existe une toxicité digestive se manifestant par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, voire une entérocolite sévère ou une perforation intestinale.

Que faire ?

Respecter le fractionnement de la posologie quotidienne en 3 à 4 prises.

Azols

Imidazols par voie locale

Ils peuvent produire de rares manifestations d'intolérance locale : sensation de brûlure, érythème, irritation, prurit, voire allergie.

L'apparition d'effets systémiques est pratiquement à exclure lors de l'application sur la peau saine. Il faut en revanche être prudent en cas d'utilisation sur la peau lésée, sur une grande surface et chez le nourrisson, en raison d'un risque plus important de résorption.

Fluconazole *per os/IV*

Il est globalement bien toléré aux posologies standards.

Troubles digestifs Ils sont à type de nausées, douleurs abdominales, diarrhées et flatulences.

Troubles hépatiques Chez certains patients sidéens ou atteints d'une affection maligne, il a été rapporté des anomalies de la fonction hépatique (à type de cholestase ou de cytolyse) le plus souvent modérées, des anomalies rénales et hématologiques. La survenue d'exceptionnelles hépatites aiguës dues au fluconazole est controversée. Les patients présentant une atteinte hépatique connue ou une perturbation des enzymes hépatiques doivent être surveillés pour dépister toute aggravation. L'association à un anticoagulant oral peut aboutir à une augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Une telle association nécessite un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et la surveillance de l'INR permettant l'adaptation de posologie de l'anticoagulant oral.

Que faire ?

Surveiller les patients présentant une atteinte hépatique connue ou des tests hépatiques anormaux pour éviter toute aggravation.

Réactions cutanées Elles ont rarement été observées, particulièrement chez les patients VIH-positif et prenant simultanément d'autres médicaments connus pour entraîner des réactions à type d'exfoliation sévère.

Que faire ?

Si un rash cutané apparaît imputable à l'administration du fluconazole, proscrire une nouvelle administration du médicament.

Itraconazole *per os/IV*

Troubles bénins Au cours des traitements courts (< 1 mois), les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des nausées (1,7 %), des céphalées (1 %), des douleurs abdominales (0,8 %) et, moins fréquemment, des céphalées, sensations de vertige, troubles visuels et réactions allergiques. Au cours des traitements prolongés, l'incidence des effets indésirables est plus élevée (16,2 %). Il s'agit le plus souvent de manifestations gastro-intestinales. Quelques cas d'hypokaliémie et d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés.

Troubles hépatiques Il peut être observé une augmentation réversible des enzymes hépatiques.

Que faire ?

Surveiller la fonction hépatique chez les patients recevant un traitement continu d'une durée > 1 mois. En cas de survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, asthénie, douleurs abdominales ou urines foncées), doser les enzymes hépatiques et interrompre le traitement en cas d'anomalies.

Chez les patients présentant préalablement une élévation des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, n'instaurer le traitement par itraconazole que si l'avantage escompté l'emporte sur le risque d'aggravation hépatique.

Voriconazole *per os/IV*

Troubles oculaires Les effets indésirables du voriconazole le plus souvent rapportés sont des troubles visuels à type de flou visuel, d'altérations de la perception des couleurs et de photophobie (30 à plus de 40 % selon les études), toujours réversibles et transitoires (durée habituelle de 15 à 30 minutes), dont le mécanisme reste inexpliqué. Ces effets secondaires affectant la vue sont très fréquents mais ne conduisent que très rarement à l'arrêt du traitement.

Que faire ?

Surveiller les patients ayant un antécédent de maladie oculaire avec beaucoup d'attention.

Autres effets indésirables Les autres principaux effets secondaires sont des perturbations des tests hépatiques (10 à 15 %) et des réactions cutanées à type d'érythème, d'éruption ou de photosensibilité (< 10 %). Des épisodes d'hallucination et de confusion mentale ont également été signalés.

Que faire ?

Surveiller la fonction hépatique. La forme intraveineuse du voriconazole est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale en raison de l'accumulation du solvant, la β -cyclodextrine. En cas d'apparition d'une photosensibilité, discuter l'arrêt du voriconazole. Si la poursuite d'un antifongique est indispensable, envisager le relais par du posaconazole sous réserve de la sensibilité du germe à cet agent et de la possibilité d'absorption digestive du patient. Lorsque le voriconazole ne peut être arrêté, mettre en place un renforcement de la protection : interdiction absolue de la moindre exposition solaire et surveillance stricte par un dermatologue.

Posaconazole

Ses effets indésirables le plus souvent rapportés sont des perturbations au niveau gastro-intestinal, céphalées, somnolence, sécheresse buccale, vertige, fatigue et constipation. Ces effets sont en général modérés, transitoires et peu spécifiques. Pendant les études de phase 3, l'effet indésirable le plus rapporté était la diarrhée (11 %), suivi de la neutropénie (7 %). Les traitements prolongés de posaconazole (> 1 an) ont généralement été bien tolérés.

Isavuconazole

Les données de tolérance sont encore limitées mais le profil du médicament semble en accord avec celui attendu pour un antifongique azolé avec notamment des perturbations de la fonction hépatique et des atteintes cutanées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques ont été : élévation des tests de la fonction hépatique, nausées, vomissements, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, réactions au site d'injection, céphalées, hypokaliémie et éruptions cutanées.

Échinocandines**Caspofungine**

Elle se caractérise par une bonne tolérance.

Troubles les plus fréquents Il existe un risque de phlébite au niveau de la veine perfusée (12 %).

Autres effets indésirables Ils sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), hépatiques (augmentation des transaminases), cutanés (rash, œdème du visage, prurit), hématologiques (anémie) ou généraux (fièvre, douleurs, céphalées).

Que faire ?

Surveiller les enzymes hépatiques en cas d'association à la ciclosporine (cette association entraîne une augmentation transitoire des transaminases).

Anidulafungine

Troubles les plus fréquents Il s'agit de bouffées vasomotrices/bouffées de chaleur, prurit, éruption cutanée et urticaire.

Autres effets indésirables Il s'agit d'hypokaliémie, diarrhée, convulsions, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques.

Que faire ?

Surveiller la fonction hépatique.

Micafungine

Son profil de tolérance est comparable à celui de la caspofungine.

Troubles hépatiques Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique (augmentation des ALAT, ASAT, ou de la bilirubine totale > à 3 fois la limite supérieure de la normale) chez des volontaires sains et chez les patients. Chez certains patients, des cas plus sévères d'atteinte de la fonction hépatique, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique parfois mortelles ont été rapportés.

Que faire ?

Surveiller la fonction hépatique en cours de traitement et ne pas débuter de traitement par micafungine chez des patients ayant une altération de la fonction hépatique.

Terbinafine

Les effets secondaires se manifestent généralement dans les premières semaines du traitement et sont habituellement réversibles à l'arrêt du médicament. Ils concernent la sphère digestive, des troubles du goût et des éruptions cutanées. Des troubles neurologiques peuvent survenir dans les premiers jours du traitement. Des anomalies biologiques peuvent justifier l'arrêt du médicament :

- anomalies de la fonction hépatique (1/50 000) : hépatite cholestatique ou mixte. Elle est le plus souvent asymptomatique mais parfois clinique. Elle relève probablement d'un mécanisme idiosyncrasique et survient en moyenne vers la 5^e semaine ;
- anomalies hématologiques : neutropénie (1/400 000), thrombopénie (1/200 000), lymphopénie, anémie, qui sont réversibles à l'arrêt du médicament.

Que faire ?

Surveiller la NFS et la fonction hépatique pendant la durée du traitement.

Conseils au patient et/ou éducation thérapeutique**Règles hygiéniques des candidoses superficielles**

De façon générale, il est recommandé de bien respecter les modalités d'application locale et de poursuivre le traitement de manière régulière pendant la durée prescrite. En plus du traitement médicamenteux, il est essentiel de rappeler quelques règles d'hygiène indispensables pour une prise en charge optimale des candidoses superficielles.

Périorionyx et onyxis

Les ongles des orteils doivent être coupés régulièrement sans être trop courts. Les ustensiles de manucure (ciseaux, coupe-ongles, limes, etc.) doivent rester à usage personnel et être désinfectés, après utilisation, à l'alcool 70 %. La marche pieds nus est à éviter dans les endroits chauds et humides (sauna, douches collectives, etc.). L'utilisation d'un tapis de bain/de douche doit être proscrite durant le traitement. Il est conseillé de poudrer régulièrement chaussures et chaussettes, de préférer le port de chaussure en cuir et d'éviter les chaussures synthétiques.

Candidoses cutanées

Lors de la toilette, l'utilisation d'un savon à pH neutre ou alcalin (éviter le savon à pH acide), sous forme de solution, de pain ou de mousse, est conseillée. Un séchage soigneux, au niveau des plis et en tamponnant au niveau des parties intimes, est recommandé. Une serviette doit être spécifiquement dédiée au séchage des zones touchées et changée tous les jours. Le sèche-cheveux peut être utilisé sur les zones macérées. Afin d'éviter la macération, le port de vêtements moulants est déconseillé, il est préférable de porter des vêtements amples en fibre naturelle (coton).

Candidoses vaginales

Des solutions lavantes sans savon, de pH neutre à alcalin, peuvent être utiles périodiquement pour l'hygiène intime. Il faut éviter le port de tampons et préférer des sous-vêtements en coton. Lors de rapports sexuels, il est prudent, pour éviter toute contamination, d'utiliser un préservatif jusqu'à la guérison complète.

Candidoses oropharyngées

Il convient d'instaurer une hygiène stricte avec brossage des dents et de la langue après chaque repas. La suppression du tabac est également recommandée. Une prothèse dentaire amovible doit être brossée et désinfectée chaque jour dans une solution de chlorhexidine et laissée au sec durant la nuit. La désinfection en plus du brossage est nécessaire à cause de la porosité de la résine qui rend impossible une élimination en profondeur des *Candida* par un simple nettoyage mécanique.

Alimentation et phytothérapie

Alimentation

Le bol alimentaire est un élément déterminant dans l'absorption des antifongiques azolés très lipophiles, tels que l'itraconazole et le posaconazole. L'itraconazole en gélules présente une meilleure biodisponibilité lorsqu'il est administré immédiatement après un repas, alors que la biodisponibilité de la forme buvable est maximale lorsqu'elle est administrée en dehors des repas. Chez les patients présentant une achlorhydrie, et en particulier les patients atteints du sida ou ceux recevant des supprimeurs de l'acidité gastrique (en particulier anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons), il est recommandé d'administrer l'itraconazole en gélules avec une boisson acide (ex. Coca-Cola®).

Structurellement proche de l'itraconazole, la consommation de nourriture est l'élément critique de la biodisponibilité du posaconazole. L'AUC du posaconazole est environ 2,6 fois supérieure lorsqu'il est administré avec un repas pauvre en graisses ou un complément nutritionnel Boost Plus® (14 g de graisse) et 4 fois supérieure quand il est administré avec un repas riche en graisse (environ 50 g de graisse) par rapport à une administration à jeun. La monographie du Vidal recommande d'administrer le posaconazole avec un repas ou de fractionner la posologie en 4 fois à une dose unitaire de 200 mg.

Millepertuis ou *Hypericum perforatum*

Le millepertuis, *Hypericum perforatum*, aussi appelé herbe de la Saint-Jean, est utilisé en phytothérapie comme antidé-

presseur. Le millepertuis (dont le composé actif est l'hypéricine) a un effet inducteur sur la Pgp/MDR1, les CYP3A4, 2C8, 2C9 et 2C19. Concernant les CYP3A4 et 2C9, le mécanisme d'induction est en partie attribuable à l'interaction de l'hypéricine avec le récepteur nucléaire PXR. Une administration répétée de millepertuis (300 mg 3 fois/j) résulte en une diminution de l'exposition au voriconazole (diminution de la biodisponibilité de 59 % à 15 jours), cet effet découle du potentiel inducteur des CYP3A4, 2C9 et 2C19 du millepertuis. En revanche, une exposition de courte durée du millepertuis conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques (augmentation de l'AUC de 22 % durant les 10 premières heures). Le millepertuis exerce un effet biphasique sur la Pgp et certaines isoenzymes du CYP : les doses initiales aboutissent à une inhibition de certaines protéines, suivi d'une induction du métabolisme par la régulation des gènes *via* PXR au cours d'une utilisation prolongée. Le traitement par millepertuis doit être arrêté en cas d'administration du voriconazole.

Information spécifique par antifongique

Le voriconazole pouvant être responsable de troubles visuels et toxicité cutanée, les patients doivent être informés de l'apparition de troubles visuels qui peuvent affecter la conduite d'un véhicule et utilisateurs de machines. Il faut également conseiller une protection stricte à l'égard des UV. Cette protection implique une éviction des expositions solaires directes et indirectes, le port d'habits couvrants (manches longues, pantalon, chapeau, etc.) et l'application d'une crème protection à fort indice protecteur.

Cas clinique n° 1 Candidémie à *Candida glabrata* et aspergillose pulmonaire

Une femme de 61 ans, 85 kg, ayant de l'asthme dans ses antécédents, est admise au service d'hématologie pour une chimiothérapie de consolidation d'une leucémie aiguë myéloïde 2 à caryotype normal comprenant cytarabine et mitoxantrone. L'examen clinique n'a rien révélé de notable pendant l'intercure. Le résultat des examens biologiques est le suivant :

- leucocytes : $6,4 \times 10^9/L$, hémoglobine : 10,8 g/dL, plaquettes : $113 \times 10^9/L$;
- urée : 3,2 mmol/L, créatinine : 67 $\mu\text{mol/L}$;
- bilirubine totale : 6,9 $\mu\text{mol/L}$, bilirubine conjuguée : 4,9 $\mu\text{mol/L}$, ASAT : 26 UI/L et ALAT : 35 UI/L.

Suite à la chimiothérapie, une aplasie sévère est attendue. Une prophylaxie antifongique est envisagée.

Questions

1. Quelles sont les prophylaxies possibles ?

- A. Voriconazole.
- B. Fluconazole.
- C. Posaconazole.

La patiente a été traitée par du fluconazole par voie orale à la posologie de 400 mg/j. À J7, elle présente un pic fébrile motivant la mise en route d'un antibiotique à large spectre. Les hémocultures sont positives à *Klebsiella pneumoniae*. Malgré

la poursuite de l'antibiothérapie, la fièvre réapparaît et une candidémie est suspectée face à une importante colonisation digestive mise en évidence lors d'examen de surveillance.

2. Quels sont les examens à réaliser ?

- A. Des hémocultures.
- B. Une sérologie à *Candida*.
- C. Un antifongigramme.

3. Quel est le traitement antifongique à mettre en place dans l'attente des résultats mycologiques ?

- A. Fluconazole IV.
- B. Caspofungine.
- C. Amphotéricine B liposomale.

Un traitement par caspofungine à 70 mg le 1^{er} jour puis 50 mg/j a été mis en place. À J16, les résultats de l'hémoculture posent le diagnostic d'une candidémie à *Candida glabrata*. L'antifongigramme est le suivant :

- flucytosine (Etest®) : 0,006 $\mu\text{g/mL}$: S ($S \leq 4$; $R > 16$) ;
- amphotéricine B (Etest®) : 0,25 $\mu\text{g/mL}$: S ($S \leq 1$; $R > 1$) ;
- fluconazole (Etest®) : 12 $\mu\text{g/mL}$: I ($S \leq 8$; $R > 32$) ;
- itraconazole (Etest®) : 2 $\mu\text{g/mL}$: R ($S \leq 0,125$; $R > 0,5$) ;
- voriconazole (Etest®) : 0,19 $\mu\text{g/mL}$: S ($S \leq 1$; $R > 2$) ;
- caspofungine (Etest®) : 0,25 $\mu\text{g/mL}$: S ($S \leq 0,5$; seuil non validé).

4. Quelle est l'attitude thérapeutique à privilégier ? Pendant combien de temps ?

À J26, la patiente est à nouveau fébrile et toujours neutropénique. Le scanner thoracique montre des nodules multiples avec présence d'un signe du halo. L'antigénémie aspergillaire est positive à 3,3. Le diagnostic d'une aspergillose probable est posé.

5. Quelle attitude est-il possible d'adopter ?

- A. Poursuivre le traitement par caspofungine.
- B. Relais par du voriconazole.
- C. Relais par du posaconazole.
- D. Relais par amphotéricine B conventionnelle.
- E. Association de 2 antifongiques antiaspergillaires.

Un traitement par voriconazole par voie IV à 2 × 6 mg/kg en dose de charge, suivi d'une posologie à 2 × 4 mg/kg, est instauré. Une réponse partielle est constatée 10 jours plus tard avec une récupération hématologique. Un relais par voie orale est effectué.

6. Quels sont les modalités de surveillance de ce traitement et les conseils à donner aux patients ?

Réponses

1. B, C.

A. Le voriconazole est indiqué dans le traitement curatif des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections graves à *Candida* spp. résistant au fluconazole et des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp. Il n'est pas indiqué dans le traitement prophylactique ou empirique.

B, C. Ces deux antifongiques peuvent être utilisés en prophylaxie primaire dans un contexte de chimiothérapie aplasante telle que la chimiothérapie de consolidation d'une LAM. Le fluconazole assure une prophylaxie efficace des infections à *Candida* spp. mais ne prévient pas (contrairement au posaconazole) des infections à *Aspergillus* spp.

2. A, C.

A. L'hémoculture est l'élément primordial confirmant la candidémie. En cas de culture positive, des hémocultures doivent être réalisées quotidiennement jusqu'à négativation sous traitement.

B. La sérologie peut être utile dans le diagnostic et la surveillance des candidoses profondes. L'intérêt en hématologie est très limité compte tenu de l'immunodépression des patients.

C. L'antifongogramme est indispensable compte tenu des résistances intrinsèques ou d'émergences de résistances à certains antifongiques.

3. B, C.

A. Le fluconazole utilisé comme traitement prophylactique n'a pas permis d'éviter la réapparition de la neutropénie fébrile. En cas de pré-exposition à un antifongique azolé, il est recommandé de traiter par une échinocandine ou une formulation lipidique de l'amphotéricine B.

B, C. La caspofungine et l'amphotéricine B liposomale sont recommandées dans le traitement empirique des neutropénies fébriles dans l'attente des résultats mycologiques.

4. Les résultats de l'antifongogramme confirment la sensibilité du *Candida glabrata* à la caspofungine. La poursuite du traitement en cours est recommandée si l'évolution clinique est satisfaisante. Néanmoins, une adaptation de la posologie au poids de la patiente est nécessaire : la caspofungine doit être administrée à la posologie de 70 mg/j (au lieu de 50 mg) chez les patients de plus de 80 kg. La durée du traitement est de 2 semaines après la dernière hémoculture positive, la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après correction de la neutropénie.

5. B.

A. La caspofungine n'ayant pas empêché la survenue d'une aspergillose, une modification thérapeutique s'impose.

B. Le voriconazole est le traitement de 1^{re} intention de l'aspergillose invasive et constitue le relais adapté dans ce cas.

C. Le posaconazole est indiqué dans le traitement des aspergilloses invasives réfractaires ou intolérantes à l'itraconazole ou à l'amphotéricine. Il n'est pas recommandé de débiter un traitement par voie orale pour une aspergillose invasive. Le relais par voie orale peut être envisagé après une bonne réponse thérapeutique.

D. L'efficacité de l'amphotéricine B conventionnelle est inférieure à celle du voriconazole et sa tolérance est médiocre. L'amphotéricine B liposomale serait un bon choix en cas de contre-indication au voriconazole.

E. Aucune étude n'a suggéré à ce jour un bénéfice dans une aspergillose pulmonaire localisée. Une étude comparative randomisée a été réalisée et les résultats sont encore en attente.

6. Le traitement par voriconazole peut entraîner des perturbations des tests hépatiques. La surveillance des enzymes hépatiques est conseillée pendant la durée du traitement. La patiente doit être sensibilisée aux effets indésirables du voriconazole : photosensibilité imposant l'interdiction de l'exposition au soleil, troubles visuels transitoires et éventuellement apparition de troubles neurologiques (hallucinations, confusions). En cas de toxicité révélée, un relais par posaconazole peut être envisagé. La durée totale de traitement dépend de la qualité de la réponse au traitement et de l'état immunohématologique de la patiente.

Cas clinique n° 2 Candidose oropharyngée

Un homme de 79 ans, 96 kg, présentant des antécédents de diabète insulinodépendant insuffisamment équilibré, une insuffisance coronarienne, une hypercholestérolémie, une obésité avec un IMC à 33 kg/m², une BPCO post-tabagique avec de fréquentes séquences d'antibiothérapie et une arythmie par fibrillation auriculaire, est hospitalisé pour prise en charge d'une aphagie sur aptose buccale évolutive depuis 5 jours. Les investigations étiologiques de l'aphtose sont négatives. La sérologie VIH est négative. Le traitement habituel du patient comprend entre autres de la fluindione (Previscan®) parmi les multiples thérapeutiques associées. L'examen clinique fait évoquer le diagnostic de candidose oropharyngée sévère.

Questions

- Quels sont les examens nécessaires pour confirmer le diagnostic ?
 - Un prélèvement mycologique.
 - Aucun car le diagnostic est essentiellement clinique.
 - Une sérologie à *Candida*.
- Quel est le traitement à envisager ?
 - Miconazole en gel buccal.
 - Miconazole en comprimé gingival muco-adhésif.
 - Amphotéricine B en suspension buvable.
 - Fluconazole par voie orale.

Un traitement par fluconazole à 100 mg/j pendant 2 semaines est mis en place. L'évolution clinique est favorable après 2 semaines de traitement. En raison des facteurs favorisants du patient, il est envisagé de mettre en place en prophylaxie.

- Est-il justifié de mettre en place une prophylaxie chez ce patient ?

Réponses

- Le prélèvement mycologique permet de confirmer l'infection et d'identifier l'espèce en cause.
 - L'absence de prélèvement serait licite chez un sujet immunocompétent. Au vu des facteurs favorisants du patient (diabète et antibiothérapie répétée), un prélèvement est justifié.
 - La sérologie n'a d'intérêt que dans le suivi des candidoses profondes.
- Le miconazole est contre-indiqué avec la fluindione (Previscan®). Une telle association peut conduire à un risque hémorragique sévère.
 - L'amphotéricine B en suspension buvable est une option possible dans les atteintes minimales à modérées. L'observance n'est pas toujours excellente.
 - Il est préférable, au vu de la sévérité de l'atteinte, de débiter un traitement systémique par fluconazole par voie orale.
- Non, l'instauration d'une prophylaxie antifongique n'est pas justifiée dans ce cas. Il est préférable de traiter les épisodes ultérieurs au moment des survenues afin d'éviter l'émergence d'espèces résistantes. Il est conseillé de suivre les règles hygiéniques afin d'éviter l'apparition de rechute. Le bon équilibre glycémique et la limitation dans la mesure du possible des administrations d'antibiotiques sont nécessaires.

Cas clinique n° 3 Aspergillose pulmonaire chez un patient traité pour un lymphome du manteau

Une femme de 72 ans, 47 kg, ayant dans ses antécédents un cancer du col de l'utérus, est admise au service d'hématologie pour une seconde rechute d'un lymphome du manteau sous chimiothérapie par temsirolimus (Torisel®). L'examen clinique révèle une asthénie et une altération progressive de l'état général. Le soir de l'admission, la patiente présente un pic fébrile associé à une douleur thoracique. Les examens complémentaires révèlent une embolie pulmonaire avec un infarctus pulmonaire surinfecté d'évolution favorable sous anticoagulation et antibiothérapie. Malgré l'amélioration du lymphome sous temsirolimus et ce dernier étant procoagulant, la décision thérapeutique a été de commencer un traitement par ibrutinib (Imbruvica®) à 560 mg/j. Au cours de l'hospitalisation, la patiente présente une fièvre et des crachats. L'imagerie pulmonaire et la sérologie anti-aspergillaire sont en faveur d'une aspergillose pulmonaire invasive probable selon les critères de l'EORTC. Un traitement par voriconazole est mis en place à la posologie de 300 mg × 2/j le 1^{er} jour, puis 200 mg × 2/j.

Questions

- Quels sont les éléments à vérifier et les modalités de suivi de traitement à préconiser ?
- En termes d'interaction médicamenteuse, quelles peuvent être les conséquences d'une telle association ?
 - Diminution de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur 5 à 9.
 - Augmentation de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur 5 à 9.
 - Augmentation significative des taux plasmatiques du voriconazole et augmentation des concentrations plasmatiques de l'ibrutinib.
- Quelle est la conduite à tenir face à une telle interaction ?
 - Poursuite du traitement par voriconazole à une posologie deux fois moindre.
 - Arrêt du traitement par voriconazole et relais par isavuconazole.
 - Réduction de la dose de l'ibrutinib à 140 mg (1 gélule) pendant la durée d'utilisation du voriconazole.

Réponses

1. En cas d'initiation d'un traitement par voriconazole, il est recommandé de vérifier les éléments suivants :

- adaptation de la posologie au poids de la patiente;
- surveillance des tests de la fonction hépatique;
- réalisation d'un taux résiduel au bout de 3 à 5 jours;
- suivi des effets indésirables spécifiques au voriconazole : troubles oculaires (réversibles et transitoires), perturbation des tests de la fonction hépatique, photosensibilité et apparition de troubles neurologique de type hallucination ou confusion mentale.

2. C.

- A.** L'ibrutinib est un substrat du CYP3A4 et l'utilisation de médicaments inhibant le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à l'ibrutinib et non diminuer l'AUC.
- B.** Le voriconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et l'association du voriconazole à l'ibrutinib peut augmenter l'AUC d'un facteur 5 à 9.
- C.** Le voriconazole est un substrat des CYP3A4, 2C9 et 2C19. L'ibrutinib est un inhibiteur faible réversible du CYP3A4 au niveau intestinal et peut donc augmenter ses substrats sensibles au métabolisme du CYP3A4 intestinal; or, il n'est pas décrit que voriconazole soit un substrat des cytochromes intestinaux et compte tenu du faible degré d'inhibition, celle-ci ne peut être significative. En revanche, l'association de l'ibrutinib à un inhibiteur du CYP3A4 aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques importantes.

3. B.

- A.** Le voriconazole utilisé à une posologie deux fois moindre risque de ne plus être efficace pour le traitement de l'aspergillose invasive et peut mettre en jeu le pronostic vital.
- B.** Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) indique que l'association de l'ibrutinib à un inhibiteur modéré est déconseillée, qu'en cas d'association, la dose d'ibrutinib doit être réduite à 1 gélule à 140 mg/j et classe le voriconazole comme inhibiteur modéré du CYP3A4. Or, la monographie américaine de l'ibrutinib classe le voriconazole dans les inhibiteurs puissants et contre-indique cette association. L'isavuconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Afin de comparer le degré d'inhibition de ces deux molécules, les données de pharmacocinétique étudiant la variation de l'AUC du midazolam oral montrent une augmentation du double de celle-ci en cas d'association à l'isavuconazole et de 10 fois en cas d'association au voriconazole. Ces données suggèrent un degré d'inhibition puissant du voriconazole et modéré de l'isavuconazole du CYP3A4. En conclusion, en cas de traitement par ibrutinib, il est préférable d'éviter l'association au voriconazole et de traiter l'infection fongique par l'isavuconazole.
- C.** Compte tenu du degré d'inhibition puissant du voriconazole et en l'absence de dosage plasmatique de l'ibrutinib, il est préférable d'éviter l'association voriconazole + ibrutinib.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.