

# Les anti-infectieux Antifongiques

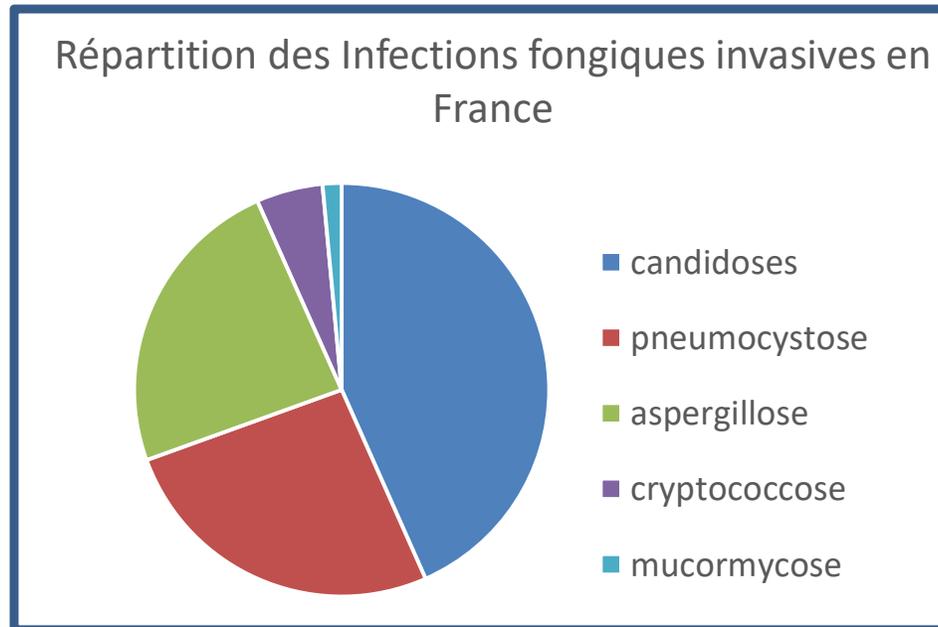
Dr Elodie Gautier-Veyret

Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie –  
CHU Grenoble Alpes

UFR Médecine - Université Grenoble-Alpes

# Les infections fongiques invasives

- Infections opportunistes
- Incidence et mortalité en hausse
  - 35000 cas/an en France
  - 30 % de mortalité

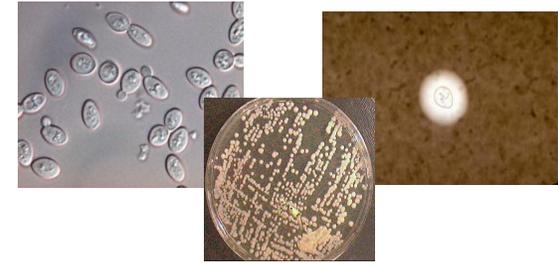


D'après Bitar, Inf Emerg Dis 2015

## Levures

→ unicellulaire

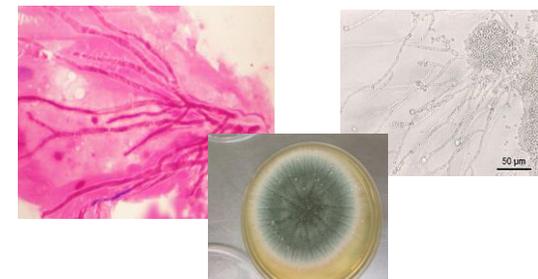
*Candida, Cryptococcus*



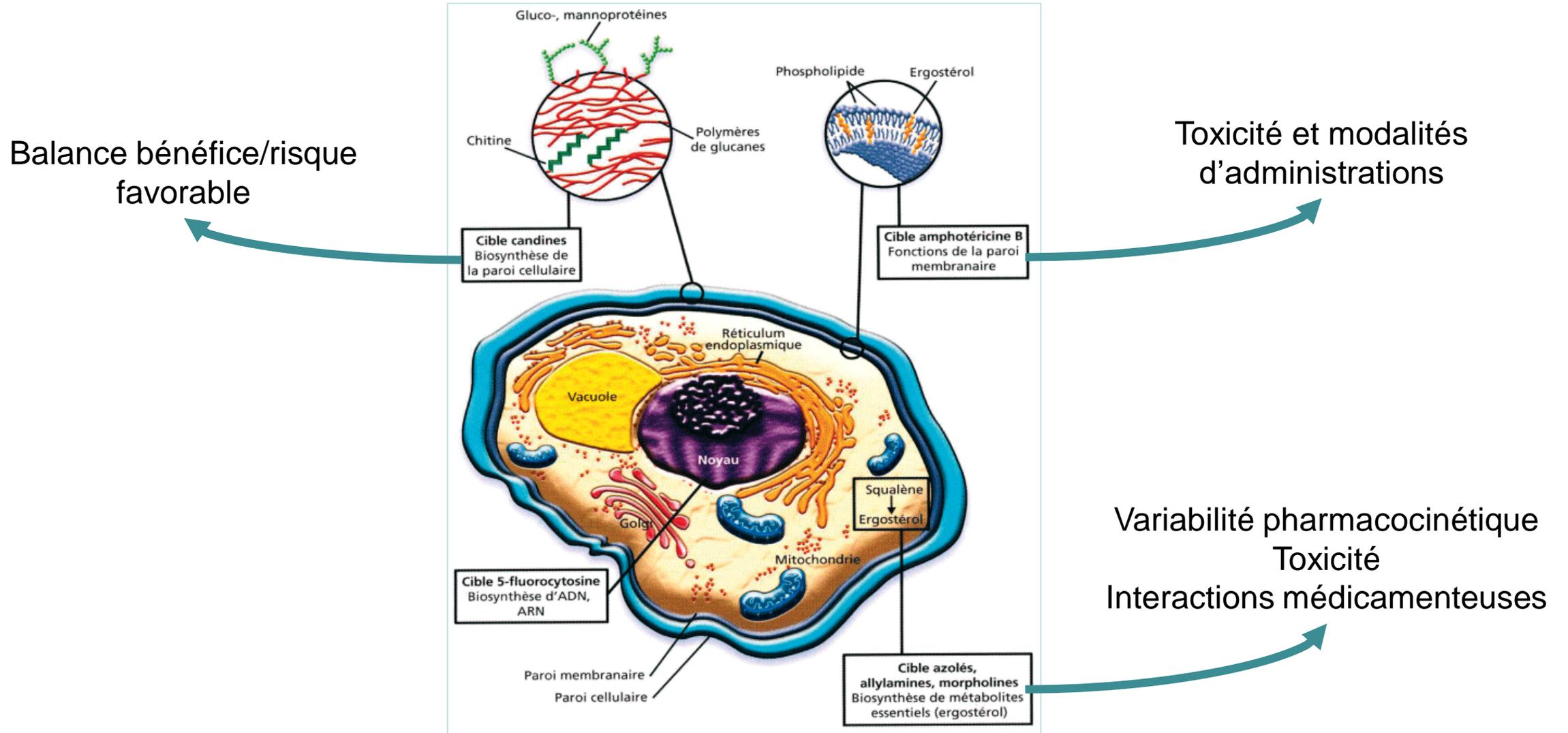
## Filamenteux

→ pluricellulaire

*Aspergillus, Mucor*



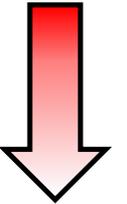
# Mécanismes d'action des antifongiques systémiques



# Amphotéricine B

DCI	Spécialités	Formes	Spectre	Effets indésirables / surveillance
Ampho B	FUNGIZONE®	Susp orale, inj ( <b>IV lente</b> )	Levures, filamenteux	<b>Toxicité rénale</b> (facteur limitant) <b>Manifestations allergiques sévères</b> <b>Anémie</b> <b>Troubles hydroélectrolytiques</b> (hypokaliémie et hypomagnésémie)
Ampho B lipidique	ABELCET®	Inj ( <b>IV lente</b> )		
Ampho B liposomale	AMBISOME®	Inj ( <b>IV lente</b> )		

**Toxique +++**



**Toxique +**

## Modalités d'administration spécifiques

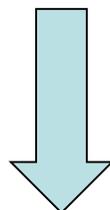
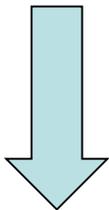
- Administration en IV dans sérum glucosé en **perfusion lente (min. 4 heures)**
- Dose test
- Mesures d'accompagnement : apport hydro-sodé et potassium +/- antihistaminiques +/- corticoïdes

# Antifongiques azolés

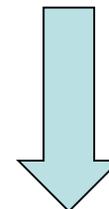
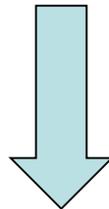
DCI	Spécialités	Formes	Spectre	Indication
<b>Fluconazole</b>	TRIFLUCAN®	Cp, IV	levures	<b>Candidose, Cryptococcose Mycose vaginale à répétition</b>
<b>Itraconazole</b>	SPORANOX®	gel, sol buv	filamenteux	<b>Aspergillose bronchopulmonaire allergique</b>
<b>Posaconazole</b>	NOXAFIL®	Cp, susp buv, IV	filamenteux	<b>Aspergillose invasive Mucormycose</b>
<b>Voriconazole</b>	VFEND®	Cp, susp, IV	filamenteux	<b>Aspergillose invasive</b>
<b>Isavuconazole</b>	CRESEMBA®	Cp, IV	filamenteux	<b>Aspergillose invasive Mucormycose</b>

# Antifongiques azolés - Toxicité

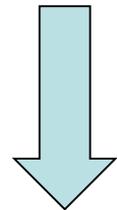
Fluconazole	Posaconazole	Voriconazole	Itraconazole	Isavuconazole
Hépatotoxicité (↑ transa, PAL, GGT, bilirubine)				
Allongement du Qt				Raccourcissement du Qt
Troubles neurologiques (surdosage)	Troubles digestifs	Troubles neurologiques: <b>hallucinations</b> , neuropathie périphérique	Œdèmes	Troubles neurologiques
		cancer cutanés	Tr. digestifs	hypokaliémie



**Balance bénéfice-risque favorable**



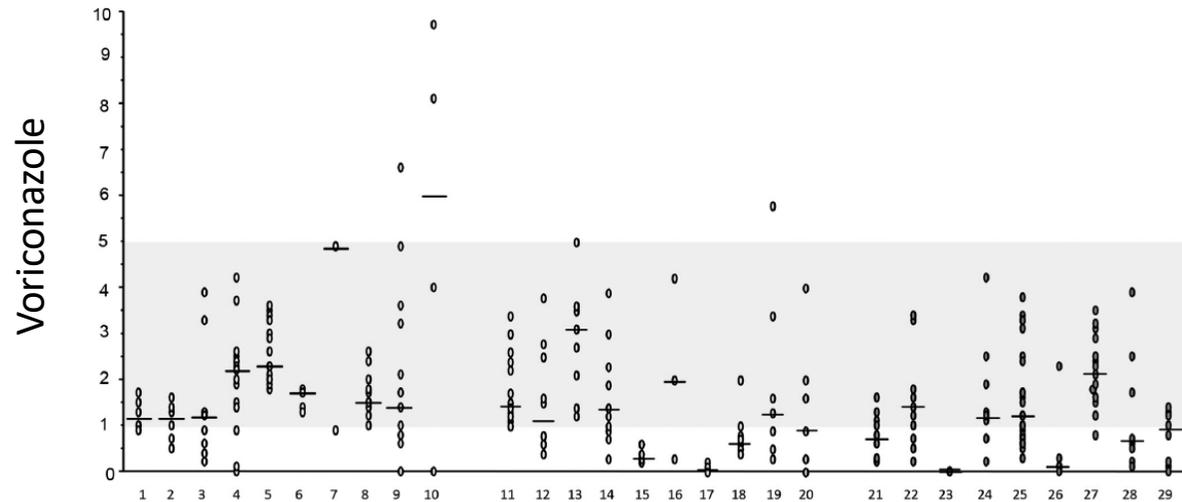
**Fenêtre thérapeutique étroite**



**A préciser**

# Variabilité pharmacocinétiques des antifongiques azolés

- Variabilité inter- et intra individuelle des concentrations plasmatiques

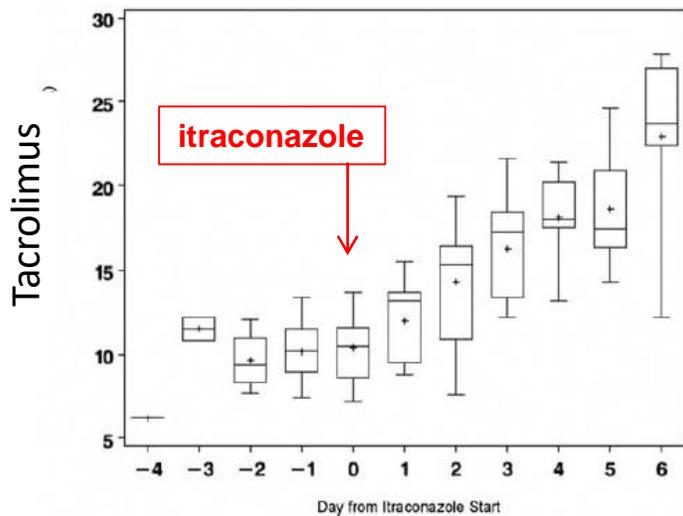
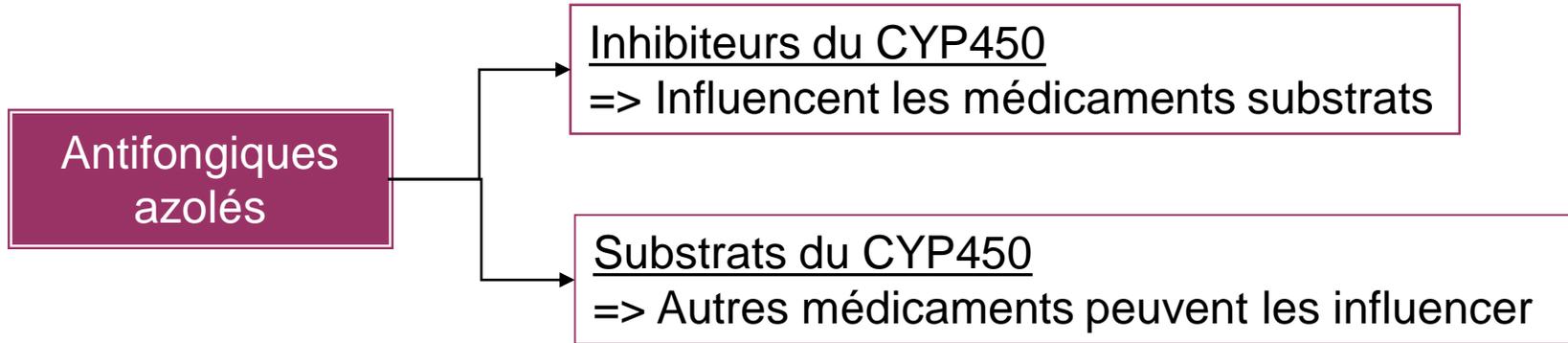


- Suivi thérapeutique pharmacologique  
⇒ Détermination de la concentration plasmatique résiduelle



Prélèvement à effectuer avant l'administration en dehors du site d'injection

# Antifongiques azolés – Interactions médicamenteuses



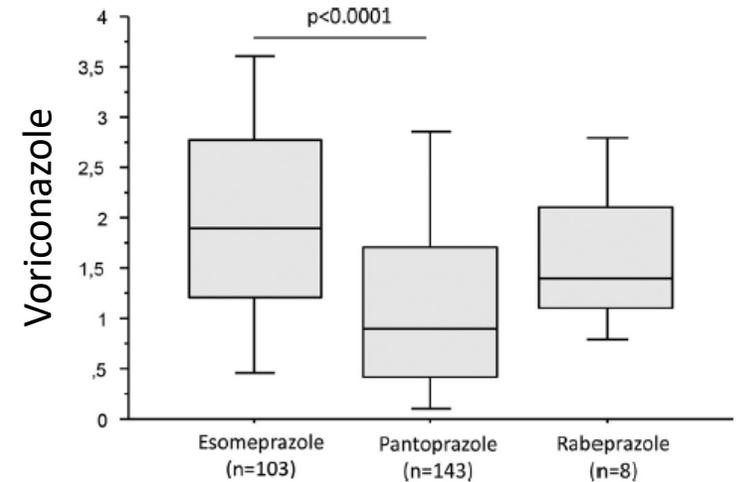
Leather et Al., Biol blood Mar Transplant 2006

Table 2. Recommended Percentage Dose Reductions of Immunosuppressants During Concomitant Azole Therapy<sup>24, 25, 40, 69-71</sup>

Azole	Cyclosporine	Tacrolimus	Sirolimus
Ketoconazole	70–80	50–60	80–90
Fluconazole (≥ 200 mg/day)	21–50 <sup>a</sup>	40 <sup>b</sup>	50–70 <sup>c</sup>
Itraconazole	50–60	50–60	No data
Voriconazole	50	66 <sup>d</sup>	90 <sup>e</sup>
Posaconazole	0–30 <sup>f</sup>	75–80 <sup>f, g</sup>	No data <sup>g</sup>

<sup>a</sup>Extent of interaction depends on the route of administration of cyclosporine (see text).  
<sup>b</sup>Based on studies of low-dose fluconazole 100 mg/day.  
<sup>c</sup>Based on limited data (see text).  
<sup>d</sup>Variable (see text).  
<sup>e</sup>Used in clinical practice. Coadministration is contraindicated according to the manufacturer (see text).  
<sup>f</sup>Based on limited data (see text).  
<sup>g</sup>At the time of writing.

Saad et Al., Pharmacother 2006



Gautier-Veyret, AAC 2015

# Take home message

- Toxicité
  - Amphotéricine B >>> azolés > candines
- Modalités d'administration particulières de l'Amphotéricine B
- Suivi clinique et biologique
  - Amphotéricine B : fonction rénale, NFS, ionogramme
  - Azolés : fonction hépatique, ECG, suivi thérapeutique pharmacologique et interactions médicamenteuses

# Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.