

7/ Les antifongiques

Champignons et mycoses

Les mycoses sont des infections causées par des champignons microscopiques qui se trouvent sous forme de levures (spores) ou de filaments

Certains de ces champignons sont hébergés naturellement par l'organisme

Avec d'autres champignons il y a des contacts continus par inhalation, par ingestion

Les mycoses peuvent être:

- superficielles
- plus ou moins profondes
- systémiques

Les champignons sont éliminés par les défenses de l'organisme chez un sujet sain grâce aux barrières cutanéomuqueuses et au système immunitaire

En cas d'altération des défenses locales ou générales

Prolifération

Mycoses d'origine endogène

Parfois surinfection exogène

Facteurs favorisants

Locaux: modification de la muqueuse

Médicaux: diabète, immunodépression, grands brûlés

Médicamenteux: glucocorticoïdes, chimiothérapies, antiseptiques locaux, antibiotiques

Les infections fongiques systémiques (formes graves) se rencontrent presque exclusivement chez les patients immunodéprimés

Dermatophytoses

Infections dues à des champignons filamenteux, les dermatophytes

Champignons kératinophiles: attaquent la kératine de la couche cornée de la peau, des poils, des cheveux et des ongles

Contamination par des sols souillés par des squames provenant de la peau parasitée et par des objets divers pouvant véhiculer les squames contenant les spores

Traitement

- formes peu étendues: traitements locaux
- formes étendues ou résistance au traitement local: antifongiques oraux
- traitement de 4 semaines à 6 mois

Candidoses

Affections dues à des levures

Essentiellement dues au *Candida Albicans*

Peuvent provoquer des infections

- superficielles: infections cutanées
- plus profondes: muqueuses

- systémiques : pouvant être létales: consécutives au passage vers le sang et les organes profonds de levures ayant colonisé des sites digestifs et/ou génito urinaires, des cathéters

Candidose invasive

- présence d'un cathéter veineux central = facteur de risque le plus important
- augmentation du risque de mortalité si traitement différé

Traitement

- local : candidoses superficielles
- systémique : candidoses plus profondes

Cryptococcose

Affection provoquée par une levure capsulée

Levure saprophyte du milieu extérieur (se nourrit de matières organiques en décomposition)

Atteint les patients immunodéprimés

Contamination par inhalation de spores

Affection grave si manifestation méningo-encéphalique

Tableau clinique:

- atteinte neuro méningée: céphalées, vomissement, fièvre, paralysie nerfs crâniens
- atteinte pulmonaire: asymptomatique ou syndrome grippal
- atteinte cutanée: lésions pustuleuses ou nodulaires
- atteinte osseuse possible

Facteur favorisants

- VIH
- corticothérapie au long cours
- hémopathies malignes
- transplantation d'organes

Traitement

- systémique : voie IV puis relai par voie orale
- traitement maintenu jusqu'à la restauration immunitaire

Aspergilloses

Liés à des champignons filamenteux qui se développent sur la matière organique en décomposition dans le sol

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores d'où l'atteinte préférentielle pulmonaire et des voies aériennes supérieures

Elle peut aussi résulter du dépôt de spores sur des plaies ou des brûlures cutanées: infections locales à risque de dissémination

Facteurs favorisants

- locaux : perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux
- généraux : déficit immunitaire
- environnementaux : présence de spores dans l'air ou sur les surfaces

Tableau clinique

- formes localisées : (aspergillome): sinus, bronches, cavité pleurale
- formes invasives : multiviscérales à point de départ pulmonaire
- formes immunoallergiques : asthme aspergillaire, aspergillose bronchopulmonaire

Aspergillose invasive = cause majeure de mortalité chez le patient neutropénique (aplasie, greffe de moelle): nécessite des mesures de prévention, dépistage précoce et traitement efficace

Traitement: systémique + chirurgical si forme localisée

Mesures préventives

- chimioprophylaxie antifongique
- isolation du patient si neutropénie profonde et de longue durée
- environnementales

4 grandes familles de médicaments antifongiques

Polyène: membrane cytoplasmique, blocage de l'incorporation de ergostérol

Azolés: membrane cytoplasmique, blocage synthèse ergostérol

Echinocandines: paroi de la cellule fongique

Pyrimidine: noyau de la cellule, biosynthèse des acides nucléiques

Les polyènes: Amphotéricine B

Grande affinité pour l'ergostérol (composant membrane fongique)

- incorporation dans la membrane fongique
- formation de pores ou de canaux transmembranaires
- altération de la structure de la membrane et de sa polarité
- mort cellulaire

Amphotéricine B = insoluble dans l'eau, non résorbée → administration IV si traitement systémique

- élimination essentiellement biliaire
- bonne diffusion tissulaire sauf dans le LCR

Intéactions médicamenteuses

- éviter les médicaments hypokaliémiants
- avec Fungizone surtout = risque accru de néphrotoxicité avec les aminosides, les immunosuppresseurs

Fungizone

- toxicité immédiate à l'injection: fièvre, frissons, nausées, céphalées
- toxicité cumulative: atteinte rénale dose dépendante

Formes vectorisées

- Ambisome et Abelcet
- pas de réaction à l'injection, perfusion plus courte (1 h)
- présentent une meilleure diffusion dans le LCR = traitement des affections fongiques neuro-méningées

Les azolés

Inhibition d'une enzyme qui catalyse une étape de la biosynthèse de l'ergostérol à partir du lanestérol

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques

Nombreuses interactions médicamenteuses et risque accru de toxicité des médicaments associés

Les concentrations de ces antifongiques sont diminuées:

- par des inducteurs enzymatiques (antiépileptiques, rifampicine)
- par des antiacides

Effets indésirables: cutanés, digestifs, hépatiques

Il existe des relations entre l'efficacité et la toxicité de ces antifongiques et leurs concentrations plasmatiques

Les échinocandines

Altération de la paroi fongique

Peptides cycliques de structure apparentée mais avec chaînes latérales différentes

Médicaments insolubles dans l'eau, non résorbés = administration IV

Administration monodose journalière

Peu d'interaction médicamenteuse

La flucytosine

- action au niveau du noyau de la cellule fongique par blocage de la synthèse protéique
- indications: candidoses systémiques, cryptococcose neuro-méningée
- risque de résistance secondaire important: jamais en monothérapie

- action synergique avec l'amphotéricine B
- biodisponibilité orale de 90%
- non métabolisée: élimination urinaire sous forme inchangée
- très bonne diffusion dans le LCR et l'urine
- poudre injectable et comprimés
- réduction de posologie en cas d'insuffisance rénale

Effets indésirables

- troubles digestifs
- altération de la formule sanguine (thrombopénie et leucopénie)
- élévation des transaminases

Traitement antifongique systémique

Ne jamais traiter trop tard

Le choix de l'antifongique doit tenir compte: de l'espèce fongique, du terrain, de la tolérance au traitement, du pronostic du patient, des critères pharmacocinétiques

Les gestes pouvant être associés

Traiter les facteurs favorisants: retrait des cathéters implantés par exemple

Chirurgie d'exérèse des foyers infectieux

Différentes stratégies thérapeutiques selon les risques encourus

Traitement prophylactique: prescrit afin de prévenir une infection fongique pouvant survenir mais qui n'existe pas au moment de la mise sous traitement

Traitement probabiliste: prescrit à un patient susceptible de présenter une infection fongique invasive sans qu'il existe de signe clinique, biologique ou histologique

Traitement curatif: prescrit à un patient présentant une infection fongique invasive probable ou prouvée sur des signes cliniques, radio ou microbiologiques

Traitements antifongiques locaux

Les mycoses cutanéomuqueuses sont des infections causées par des champignons et qui touchent la peau, les muqueuses ou les ongles

Facteurs favorisants: occlusion, chaleur, humidité, défaut d'hygiène ou défaillance immunitaire

Infections qui peuvent être à l'origine de surinfections bactériennes et d'infections fongiques systémiques

Il s'agit d'infections contagieuses, la contamination se faisant de façon directe

Antifongiques locaux = généralement molécules à spectre large → formes galéniques nombreuses

Le traitement doit être prolongé au-delà de la guérison apparente des lésions

Un traitement systémique peut être indiqué quand les mycoses cutanéomuqueuses sont très étendues ou difficiles à traiter