

La taille des molécules joue un rôle majeur, la $\frac{1}{2}$ vie est raccourcie dans les formes lipidiques.

La toxicité est limitée avec les formes lipidiques.

Les posologies des formes lipidiques peuvent être augmentées mais au-dessus de 10 mg/kg on n'augmente plus les concentrations sériques.

Azolés :

Ils agissent sur la synthèse de la membrane fongique en bloquant la synthèse des ergostérols membranaires. Il y a alors production d'ergostérols toxiques pour la membrane.

Le Cytochrome P450 intervient dans leur métabolisme et explique leurs interactions.

Leur distribution est intéressante car ils possèdent la meilleure diffusion intra cérébrale.

Leur métabolisme est essentiellement hépatique

Il existe une linéarité quasi totale entre dose absorbée et concentrations sériques.

Caspofungin :

Il agit sur la synthèse de la paroi fongique.

Elle a une bonne distribution, son catabolisme est hépatique et il existe peu interactions.

On se pose encore des questions sur la diffusion cérébrale.

Association synergique : Amphotéricine B + 5 Fluorocytosine
5 fluorocytosine + azolé

Association inhibitrice : azolé suivi de l'amphotéricine B

Attention à l'utilisation des associations non validées.

Le traitement anti fongique est utilisé :

- En prophylaxie primaire ou secondaire
- Dans un cadre empirique, le plus fréquent (patient avec fièvre qui ne chute pas malgré le traitement antibiotique).
- Dans un but curatif, le moins fréquent
- Comme traitement de sauvetage.

Toxicité des traitements anti fongiques :

Amphotéricine B	Le rein
Fluocytosine	hématologique
Azolé	Hépatique

Les interactions médicamenteuses :

Ciclosporine et tacrolimus augmentation de la néphrotoxicité

Imurel, Mycophénolate mofetil... risque accru de leucopénie

Avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450. Inhibition du catabolisme d'où une augmentation des concentrations.

Les formes lipidiques de l'amphotéricine B :

La toxicité de l'amphotéricine B est responsable de lésions cellulaires par altération des membranes. L'effet n'est pas le même sur le champignon et sur la cellule hôte.

L'amphotéricine B entraîne une toxicité générale et plus particulièrement rénale au niveau tubulaire et glomérulaire. La toxicité est dose dépendante avec une DC max = 4g. Différentes études ont montré que l'Abelcet et l'Ambisome possèdent une efficacité équivalente à celle de l'Amphotéricine B sous forme dextrose mais par contre que la toxicité rénale était largement diminuée avec les formes lipidiques. De même une étude a démontré que l'Abelcet posséderait une toxicité rénale supérieure à celle de l'Ambisome.

L'intérêt de la forme lipidique est qu'elle permet :

- La vectorisation des médicaments
- La diffusion intra cellulaire
- La réduction de la toxicité
- Réduction des effets secondaires immédiats
- L'augmentation des posologies dans un objectif thérapeutique

Quels sont les patients relevant d'un traitement antifongique systémique ?

Dans le cadre de mycoses invasives documentées ou d'un traitement empirique :

- Immunodéprimés +++
- Les patients ayant une pathologie hématologique
- En cas de transplantation
- SIDA
- Déficits immunitaires autres tels que la corticothérapie, le diabète, ...

Impact économique d'un traitement anti fongiques :

Coût modéré < 100 Euros / jour	Coût élevé Entre 100 et 150 Euros / jour	Coût très élevé > 300 Euros / jour
Fungizone Triflucan per os Lamisil Sporanox gélule Nizoral	Sporanox IV Triflucan IV fortes doses	Ambisome Abelcet Caspofungin

Les grands principes du traitement :

Ne jamais traiter trop tard

Une mycose disséminée doit toujours être diagnostiquée

Le surcoût des nouveaux traitements n'est pas légitime en l'absence de diagnostic

Les critères de choix de l'antifongique doivent tenir compte de l'espèce fongique, du pronostic du patient, de la tolérance du traitement (immédiate et à long terme) et des critères pharmacocinétiques.

Stratégie thérapeutique :

On commence en général par l'Amphotéricine B en IV à 1.5 mg/kg/j. on utilise la formulation lipidique si intolérance ou insuffisance rénale. Parfois on ajoute la 5 fluorocytosine.

En prophylaxie on utilise les aérosols et l'itraconazole.

Pour un traitement empirique on utilise l'amphotéricine B dextrose sauf en cas d'insuffisance rénale ou on préférera les formes lipidiques.

Pour un traitement curatif, les molécules utilisées seront l'amphotéricine B dextrose, le voriconazole ou la caspofungin.

Les traitements associés :

La chirurgie d'exérèse peut être associée en cas de menace hémorragique.

Les facteurs de croissance (M-CSF, GM-CSF, G-CSF) permettent une réduction de la durée de la neutropénie et une activation de la phagocytose.