

PHARMACOLOGIE

TROIS GRANDES FAMILLES DE CHAMPIGNONS			
Levures : unicellulaire	Filamenteux : pluricellulaire	Dimorphique	Autres
- Candida - Cryptococcus - Malassezia	- Aspergillus - Dermatophytes - Fusarium	- Histoplasma - Coccidioides - Blastomyces	Pneumocystose

MÉCANISME D'ACTION	
Cible	Antifongique
Réplication ADN Transcription ARNm anormaux	Pyrimidines fluorées : Flucytosine
Paroi fongique	Echinocandines
Membrane cytoplasmique	Polyènes
Inhibition synthèse Ergostérol	Azols Allylamines

Différents Antifongiques	AmphoB	SFC	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
LEVURES							
Candida Albicans	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Candida Tropicalis, Parapsilosis, Dubliniensis, lusitaniae	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Candida Krusei	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Candida Glabrata	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Cryptococcus Neoformans	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongicide
FILAMENTEUX							
Aspergillus Fumigatus	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Aspergillus Niger, Flavus	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Aspergillus Terreus	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Fusarium spp.	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Zygomycètes (Mucorales)	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Dermatophytes	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
DIMORPHIQUES							
Histoplasma Capsulatum	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Coccidioides immitis	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Blastomyces dermatidis	Actif Fongistatique	Actif Fongicide	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Actif Fongicide (bleu) Actif Fongistatique (gris) Activité aléatoire/partielle (pointillés) Inactif (rouge)							

PHARMACOLOGIE

ANTIFONGIQUE	SPECTRE	PK		PD	EI	IM
POLYÈNES Amphotéricine B Nystatine	Large TTT topique des candidoses buccales & génitales TTT parentéral infections systémiques à Candida, Cryptococcose, Mucormycose, Neutropénie fébrile, Aspergillose, Dimorphiques	A	Très faible BD PO, IV	FONGICIDE / C-DÉPENDANTE Effet post-antifongique RÉSISTANCE Exceptionnelle	Très mal tolérée - Lors perfusion : fièvre, spasmes, veinites, céphalées, vomissement - Surtout si administration rapide => perfusion lente - HypoK, hypomagnésémie - Perturbations bilan hépatique - Anémies : surtout si associé à Zidovudine - IR : irréversible si dose cumulée > 4-5g	Entre molécules allongeant QT ou hypoK - Ampho B + antiémétique/quinolones/macrolides - Ampho B + diurétiques hypoK ou corticoïdes Entre molécules néphrotoxiques - Ampho B/aminosides/tacrolimus ou cyclosporine Entre molécules hématotoxiques - Ampho + Zidovudine 5-Flucytosine + Zidovudine
		D	Bonne dans liquide & tissus Mauvaise dans œil et LCR			
		M/E	Peu connue			
TRIAZOLÈS SYSTÉMIQUES Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	<u>F</u> : Candida A + Cryptocoque + Dimorphique <u>I</u> : F + Aspergillus <u>V</u> : F + I + Candida non A + Fusarium <u>P</u> : F + I + V + Zygomycètes Infections systémiques TTT topiques	A	Bonne BD, variable Fluco/Posaco > Vorico > Itra	FONGISTATIQUE RÉSISTANCE Augmentation production cible Modification cible Production pompes efflux	Bien tolérée - Effets gastro-intestinaux bénins - Allergie & toxidermie - Toxicité hépatique - Phototoxicité Voriconazole - Toxicité oculaire / troubles visuels - Toxicité neurologique / confusions Itraconazole - Toxicité cardiaque	Inhibiteurs et substrats CYP450/3A4 (Itra, Vorico, Posaco) Inhibiteurs CYP450/2C9 (Fluco) CI : grossesse + associations médicamenteuses
		D	Fluco/Vorico : EC & LCR Itra/Posaco : tissulaire, os			
		M/E	Hépatobiliaire sauf fluco			

PHARMACOLOGIE

ANTIFONGIQUE	SPECTRE	PK		PD	EI
ECHINOCANDINES Caspofongine Micafongine Anidulafongine	Candida spp. Aspergillus spp. TTT parentéral infections systémiques à Candida & Aspergillus TTT probabiliste des neutropénies fébriles	A	Très mauvaise < 5% PO / IV	FONGICIDE SUR CANDIDA FONGISTATIQUE SUR ASPERGILLUS RÉSISTANCE Mutation cible B-(1,3) D-glucane synthase	Très bien tolérée • Effets gastro-intestinaux bénins • Thrombophlébite • Toxicité hépatique
		D	Bonne dans tissus Mauvaise dans œil et LCR		
		M/E	Hépto-biliaire		
5-FLUCYTOSINE	Etroit En association à l'Ampho B ou au Fluconazole dans la cryptococcose	A	Très bonne BD	FONGISTATIQUE RÉSISTANCE Rapide +++ / Jamais en monothérapie Mutation cible	• Effets gastro-intestinaux bénins • Hématologique • Toxicité hépatique
		D	Bonne dans LCR, os, bile		
		M/E	Rénale inchangée		
ALLYLAMINES Terbinafine	Dermatophytoses cutanées Onychomycoses Candidoses cutanées	A	Bonne BD 70%	FONGICIDE	• Effets gastro-intestinaux bénins • Toxicité hépatique • Allergie & toxidermie • Trouble du goût
		D	Lipophile & kératinophile		
		M/E	70% rénale sous forme métabolisés		

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES			
Pharmacocinétiques	Absorption	- Biodisponibilité variable (acidité, nourriture) - Influence de l'alimentation sur la concentration - Fluconazole ⇔ - Itraconazole gélule ↑ - intérêt pH acide - Itraconazole solution ↓ - Voriconazole ↓ - Posaconazole ↑	
	Métabolisme	Inhibiteurs CYP	
Pharmacodynamiques	Entre antifongiques	Antagonisme	Synergie
		Entre 2 antifongiques agissant sur la même cible Polyènes + Triazolés	Entre 2 antifongiques pour obtenir la meilleure efficacité fongicide - Polyènes + flucytosine - Triazolés + flucytosine
	Avec azolés (inhibiteurs CYP3A4)	Ergotamine, alcaloïde VC de l'ergot de seigle - Immunosuppresseurs : néphrotoxicité Statines : rhabdomyolyse - Médicaments à risque de torsades de pointes : pimozide, halofantrine, luméfántrine - Dépresseurs respiratoires : alfentanil, sulfentanil, oxycodone, midazolam - Chimio : brotezomib, docetaxel, ITK Apixaban, rivaroxaban : risque de saignement - Colchicine Dompéridone	