



Traitements anti-fongiques

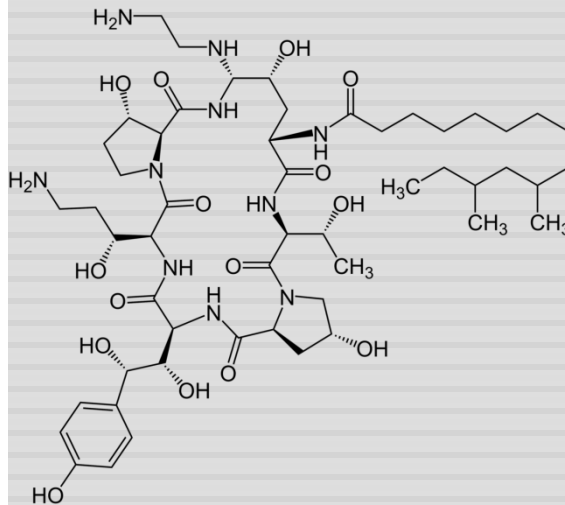
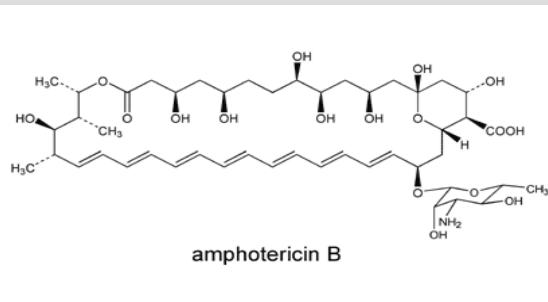
DES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Mars 2019

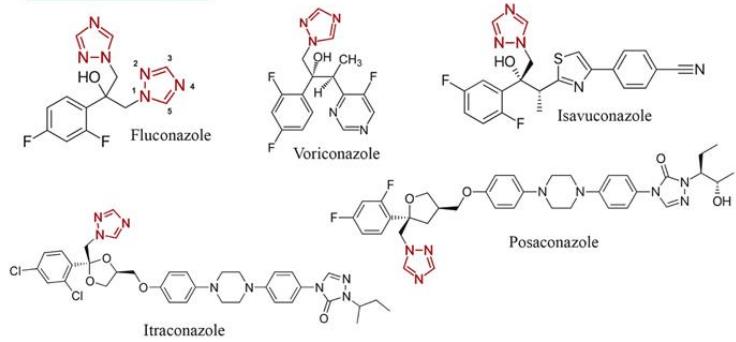
Y. NIVOIX, Pharmacien Praticien Hospitalier
Yasmine.nivoix@chru-strasbourg.fr

Plan

- Antifongiques systémiques
 - ▣ Polyènes
 - ▣ Triazolés
 - Interactions médicamenteuses
 - ▣ Echinocandines
 - ▣ Flucytosine
 - ▣ Suivi thérapeutique des antifongiques
- Mycoses systémiques - Recommandations
- Mycoses superficielles



A. Triazolés



B. Imidazolés

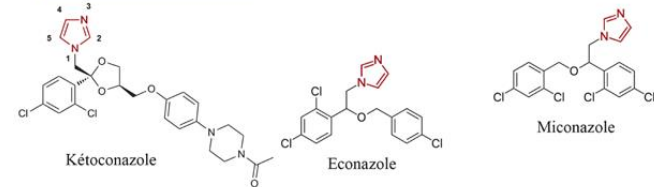


Figure 14.2. Structure chimique des antifongiques azolés. A. Antifongiques triazolés à usage systémique. B. Principaux antifongiques imidazolés à usage local (liste non exhaustive).

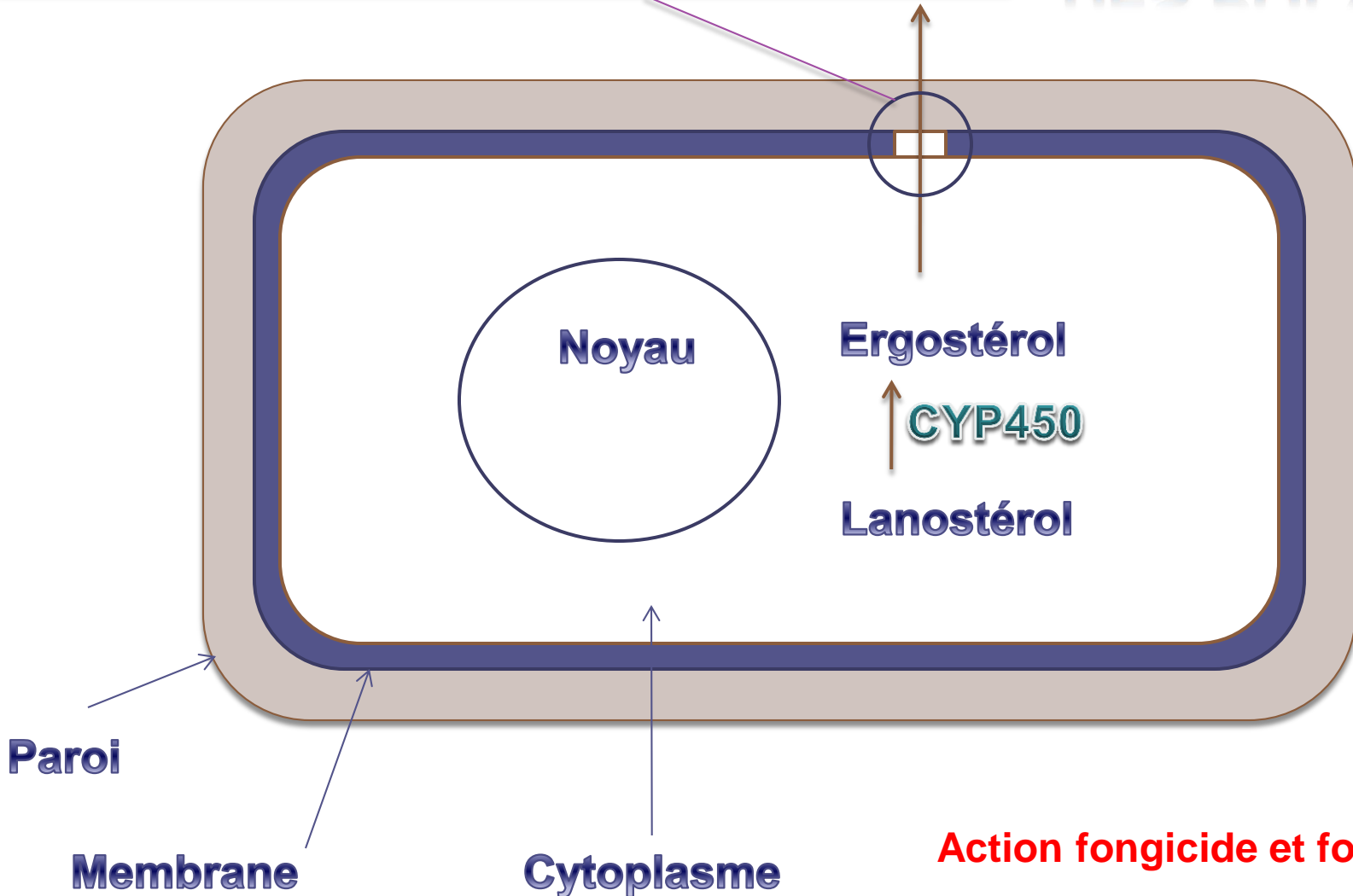
Les antifongiques systémiques



Amphotéricine B et dérivés lipidiques

SITE D'ACTION DES POLYÈNES

Altération de la perméabilité de la membrane
cellulaire



Action fongicide et fongistatique

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Ampho B
<i>Candida albicans</i>	
<i>Candida dubliniensis</i>	
<i>Candida tropicalis</i>	
<i>Candida parapsilosis</i>	
<i>Candida glabrata</i>	
<i>Candida krusei</i>	
<i>Candida guilliermondii</i>	
<i>Candida lusitanae</i>	
<i>Cryptococcus spp</i>	
<i>Trichosporon spp</i>	Statique

Agent	Ampho B
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
<i>Aspergillus niger</i>	
<i>Aspergillus flavus</i>	
<i>Aspergillus terreus</i>	
<i>Fusarium spp.</i>	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	
Zygomycètes (<i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , ...)	

Polyènes : pharmacocinétique

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

Indications

Amphotéricine B desoxycholate	Fungizone®	Poudre pour usage parentéral IV (perfusion)	50 mg	Mycoses systémiques à germe sensible et leishmaniose cutanéomuqueuse (pas en première intention) : 0,3 à 1,5 mg/kg/j selon la sévérité de l'infection, la nature de l'agent en cause, la fonction rénale et la tolérance
Amphotéricine B desoxycholate	Fungizone®	Suspension buvable	4 g/40 mL	Candidoses intestinales avec extériorisation clinique (diarrhées à Candida, entérocrites à Candida, candidoses anorectales), stérilisation d'un foyer intestinal à Candida 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 à 2 g par jour.
Amphotéricine B liposomale	Ambisome®	Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion	50 mg	Traitement des infections fongiques invasives à Aspergillus en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole, des infections fongiques invasives à Candida 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 antimoniés : la dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions : une perfusion par jour 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 est altérée : 5 mg/kg/j

Les antifongiques polyéniques

- FUNGIZONE ® Amphotéricine B
 - Administration en perfusion IV lente (2 à 6 heures) dans du G5%
 - Réactions générales lors de la perfusion
 - Néphrotoxicité dose-dépendante
 - Toxicité hématologique : anémie, leucopénie et thrombocytopénie
 - Hypokaliémie
 - Hydratation, paracétamol, antihistaminique, dose-test
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité connue à l'amphotéricine B
 - Grossesse (sauf indication vitale)

Les antifongiques polyéniques

- ABELCET ® et AMBISOME ®
 - 2 x moins néphrotoxique
 - Moindre élimination rénale
 - Coût du traitement +++
 - ! Modalités de reconstitution et dilution
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité connue à l'amphotéricine B
 - Grossesse (sauf indication vitale)

Addition d'effets indésirables

Patients sous amphotéricine B

11

Effets néphrotoxiques

- Diurétiques, AINS, IEC, anti-infectieux, anti-cancéreux, immunosuppresseurs,

Effets hypokaliémiants

- Diurétiques hypokaliémiants, corticoïdes, laxatifs, immunodépresseurs (sirolimus, evelorimus), ...

Effets convulsivants

- Neuroleptiques, anti-dépresseurs, tramadol, quinolones, carbapénèmes, certains anti-cancéreux, ...

Risque de neuropathies périphériques

- Anti-cancéreux (vincristine, bevacizumab), anti-infectieux (fluoroquinolones), goutte (colchicine, allopurinol), ...

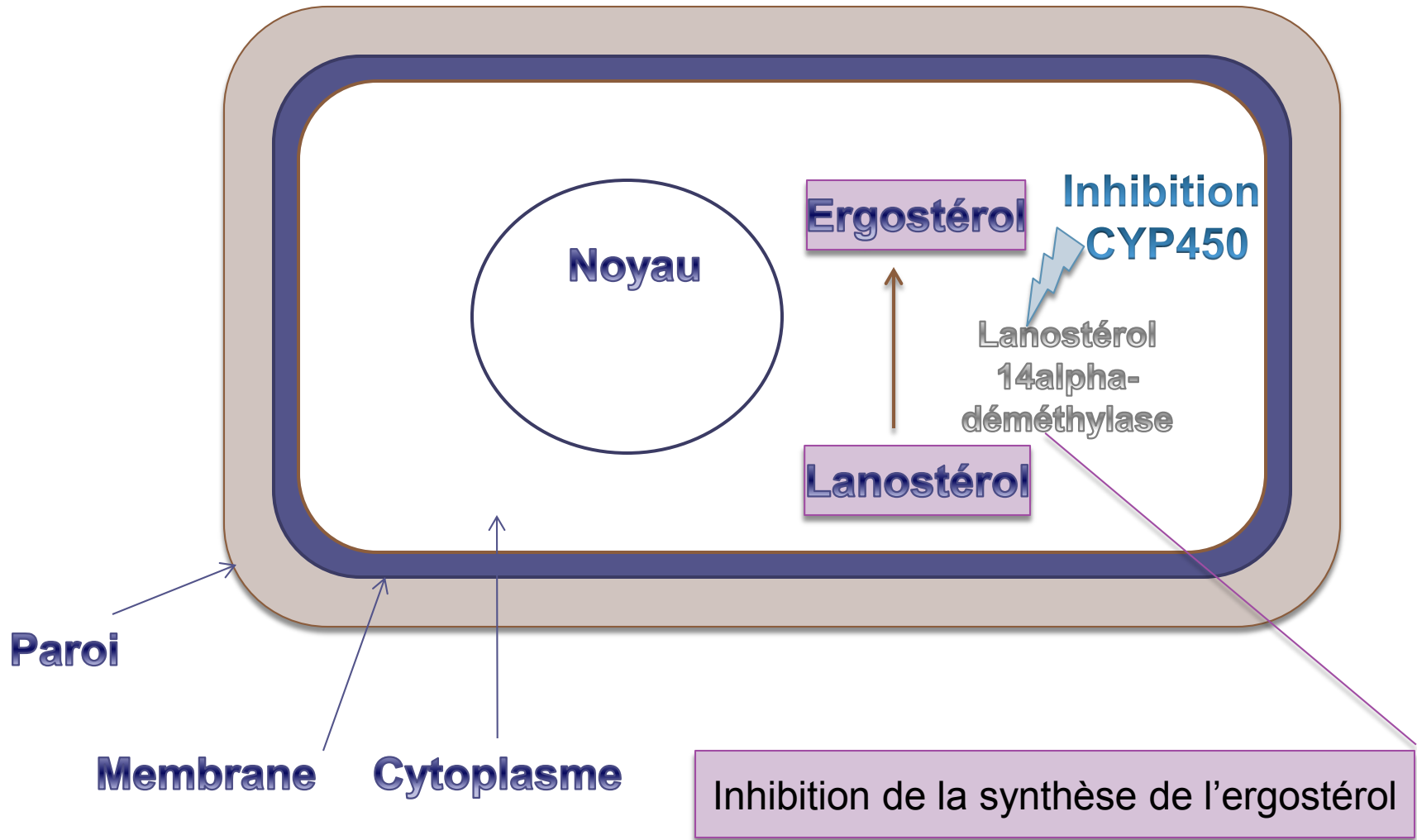
Addition de risques d'anémies

- Médicaments myélotoxiques, médicaments qui diminuent l'absorption du fer (IPP) et ceux qui ont un effet anti-foliques (méthotrexate, anti-épileptiques, ...)



Antifongiques azolés

Action fongistatique sur levures et fongicide sur les filamenteux
(sauf fluconazole qui n'est pas actif sur les filamenteux)



SITE D'ACTION DES AZOLES

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>Candida albicans</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida dubliniensis</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida tropicalis</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida parapsilosis</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida glabrata</i>	Intermédiaire	Intermédiaire	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida krusei</i>	Résistant	Intermédiaire	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida guilliermondii</i>	Intermédiaire	Intermédiaire	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Candida lusitanae</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Cryptococcus spp</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Trichosporon spp</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible

Agent	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Aspergillus niger</i>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Aspergillus flavus</i>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Aspergillus terreus</i>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>Fusarium spp.</i>	Résistant	Résistant	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Résistant	Résistant	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire
<i>Zygomycètes (Rhizopus, Mucor, ...)</i>	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible

Triazolés : pharmacocinétique

	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Hydrosolubilité	Faible	Bonne	Modérée	Faible	
Biodisponibilité	55 à > 70 %	> 80 %	96 %	–	98 %
Profil pharmacocinétique	Non linéaire	Linéaire	Non linéaire	Linéaire	Linéaire jusqu'à 600 mg/j
Saturation	Hépatique	Non	Métabolisme	Absorption	
t_{1/2} (h)	15 à 46	22 à 37	env. 6	20 à 66	110 à 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 ASC	ASC
Dialysable	Non	Oui	Non	Non	Non

Indications

Fluconazole	Triflucan® Fluconazole®	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/jour
	Triflucan® Fluconazole®	Gélule Poudre pour suspension buvable	50, 100 et 200 mg 200 mg/5 mL	Cryptococcoses : traitement d'attaque : 400 mg/jour (6 à 8 semaines) ; traitement d'entretien : 200 mg/jour (à vie chez les patients atteints du sida). Candidoses : œsophagiennes : 100 mg/jour ; urinaires : 100 à 200 mg/jour ; systémiques (candidoses disséminées profondes, candidémies, péritonite) : 800 mg le premier jour, puis 400 mg/jour.
	Triflucan® Fluconazole®	Solution injectable pour perfusion	100 mg/50 mL 200 mg/100 mL 400 mg/200 mL	Prévention des candidoses : 400 mg/jour en une prise quotidienne. L'administration de fluconazole doit débuter dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1000/mm ³ ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).

Indications

Itraconazole	Sporanox® Itraconazole®	Solution buvable Gélule	100 mg/10 mL 100 mg	<p>Solution buvable : Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH : 200 mg/j en 2 prises</p> <p>Gélules : mycoses superficielles et systémiques : 100-200 mg toutes les 12-24 heures selon l'indication</p>
Voriconazole	Vfend® Voriconazole®	Comprimé Suspension buvable Poudre pour solution à diluer pour perfusion	50, 200 mg 40 mg/mL 200 mg	<p>Traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections invasives graves à Candida (y compris Candida krusei) résistant au fluconazole et des infections fongiques graves à Scedosporium spp ou Fusarium spp.</p> <p>Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.</p> <p>Voie intraveineuse : 6 mg/kg toutes les 12 h pendant 24 h puis 4 mg/kg toutes les 12 heures.</p> <p>Voie orale : < 40 kg : 200 mg toutes les 12 heures puis 100 mg 2x/j ; > 40 kg : 400 mg toutes les 12 heures puis 200 mg 2 x/j. Si réponse insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg 2 x/j.</p>

Indications

Posaconazole	Noxafil®	Comprimé Suspension buvable Solution à diluer pour perfusion	100 mg 40 mg/mL 300 mg	<p>Non interchangeabilité entre Noxafil comprimés et Noxafil suspension buvable !!!</p> <p>Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1^{ère} intention : Comprimé et solution pour perfusion : dose de charge de 300 mg 2x/j le 1^{er} jour puis 300 mg 1 x/j les jours suivants. Suspension buvable : 200 mg (5 mL) 4 fois par jour. Chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 mL) 2 fois par jour pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel.</p> <p>Prophylaxie des infections fongiques invasives : Comprimé et solution pour perfusion : dose de charge de 300 mg 2x/j le 1^{er} jour puis 300 mg 1 x/j les jours suivants. Suspension buvable : 200 mg (5 mL) 3 fois par jour.</p> <p>Candidoses oropharyngées : Suspension buvable : Dose de charge de 200 mg (5 mL) 1 fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 mL) 1 fois par jour pendant 13 jours.</p>
Isavuconazole	Cresemba®	Gélule Poudre pour solution à diluer pour perfusion	100 mg 200 mg	<p>Traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.</p> <p>Dose de charge de 200 mg toutes les 8 heures pendant les premières 48 h puis 200 mg une fois par jour.</p>

Effets indésirables

- Communs :
 - ▣ Troubles digestifs
 - ▣ Troubles hépatiques : surveillance des enzymes hépatiques
 - ▣ Allongement de l'intervalle QT
- Voriconazole :
 - ▣ Troubles oculaires : photophobies transitoires et réversibles
 - ▣ Photosensibilité +++
- Isavuconazole :
 - ▣ Atteintes cutanées

Addition d'effets indésirables

Patients sous antifongiques azolés

20

Risque de torsades de pointes

- Anti-arythmiques, neuroleptiques y compris la dompéridone, anti-émétiques (ondansétron), anti-dépresseurs (citalopram), ...

Effets hypokaliémiants

- Diurétiques hypokaliémiants, corticoïdes, laxatifs, immunodépresseurs (sirolimus, evelorimus), ...

Risque de neuropathie périphérique (itraconazole)

- Anti-cancéreux (vincristine, bevacizumab), anti-infectieux (fluoroquinolones), goutte (colchicine, allopurinol), anti-rétroviraux, amiodarone, statines, ...

Risque de fibrillation auriculaire (voriconazole)

- Triptans, AINS, corticoïdes, légalidomide, thalidomide, ...

Risque de neuropathie optique (voriconazole)

- Anti-cancéreux (paclitaxel, cisplatine, fluoro-uracile, vincristine, bortezomib), anti-infectieux (linézolide), AINS, amiodarone, ...

Effets photosensibilisants (voriconazole)

- Cyclines, fluoroquinolones, ...

Commun aux antifongiques azolés

- Large spectre
- Interactions médicamenteuses
 - ▣ Inhibiteurs du cytochrome P450
 - ▣ Allongement de l'intervalle QT

⇒ surveillance chez patients avec antécédents cardiaques et association médicamenteuse
- Contre-indications :
 - ▣ Femme enceinte
 - ▣ Hypersensibilité aux azolés
 - ▣ Médicaments entraînant des torsades de pointe

Interactions médicamenteuses des triazolés

Interactions médicamenteuses

23

- Traitement antifongique chez des patients dont le terrain est fragilisé
 - Maladie sous-jacente (greffe de CSH, maladie hématologique)
 - Traitement (chimiothérapie, Immunosuppresseur, ...)

- Type d'interactions médicamenteuses
 - D'ordre pharmacocinétique : absorption, métabolisme et élimination
 - Enzymes de phase I ou II : CYP 450, UGT,
 - Transporteurs membranaires : P-gp, BCRP, ...
 - Addition d'effets indésirables : hypokaliémie, néphrotoxicité, risque de torsades de pointe....

- Optimisation de l'utilisation des antifongiques par la connaissance des mécanismes d'interactions médicamenteuses et des effets indésirables associés

Déterminants moléculaires des antifongiques azolés

24

	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	-	-
Enzymes de Phase II					
UGT	-	I	-	S	I
Transporteurs membranaires Phase III					
P-gp	I S	S	-	I S	I
BCRP	I	-	-	I	I
OCT2	-	-	-	-	I

BCRP, breast cancer resistance protein ; CYP, cytochrome ; I, inhibiteur ; S, Substrat ; NE, non évalué ; OCT2, transporteur de cation organique2 ; P-gp, Glycoprotéine P, UGT, UDP glucuronyl-transférases ; -, non identifié

Associations contre-indiquées avec les antifongiques azolés : ANSM

25

Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques
Amiodarone, cisapride, érythromycine, mizolastine, pmozide, quinidine	Itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole	↑ du médicament associé	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Ergotamine, dihydroergotamine	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'alcaloïde de l'ergot de seigle	Risque d'ergotisme ou de poussées hypertensives
Atorvastatine, simvastatine	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'HMG-CoA reductase	Rhabdomyolyse
Aliskiren	Itraconazole	↑ de près de 6x de l'aliskiren	Majoration du risqué d'effets indésirables
Dabigatran	Itraconazole	↑ de plus du double du dabigatran	Majoration du risque de saignement
Dompéridone	Itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole	Addition d'effets indésirables	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne*, primidone	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur	Perte d'efficacité de l'azolé
Kétoconazole	Isavuconazole	↓ de l'isavuconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
Rifampicine, rifabutine*	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Efavirenz*, étravirine, ritonavir > 200 mgx2/j*	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	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

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

Adaptation de doses

Immunosuppresseurs

26

- Recommandations de réduction des doses des immunosuppresseurs associés à un antifongique azolé (Saad *et al. Pharmacotherapy*, 2006) :

Azolé	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus
Itraconazole	50 – 60 %	50 – 60 %	No data
Fluconazole (> 200 mg/jour)	21 – 50 ^a %	40 ^b %	50 – 70 ^c %
Voriconazole	50 %	66 ^d %	75 – 90 %
Posaconazole	0 – 30 ^c %	75 – 80 ^c %	No data
Isavuconazole	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié le cas échéant.		

^a Dépend de la voie d'administration de la ciclosporine, ^b Basée sur des études à faible dose de fluconazole 100 mg/j, ^c Données limitées, ^d Variable

Outils

27

- Thésaurus de l'ANSM disponible sur le site :
<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>
- Le guide des interactions médicamenteuses Prescrire :
<http://www.prescrire.org/fr/>
- Site web utiles à l'analyse des interactions médicamenteuses :
 - Vidal HOPTIMAL
 - Thériaque : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- Pubmed :
 - Case report : drug-drug interactions

Interactions médicamenteuses

28

- Respect des contre-indications formelles tout en évaluant le rapport bénéfices/risques
- Conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses :
 - Suivi des concentrations plasmatiques du médicament associé, de son effet thérapeutique et de sa tolérance
 - Suivi des taux sériques de l'antifongique avec ajustement de la posologie en fonction des résultats
 - Surveillance clinique et biologique étroite
- Analyse pharmaceutique de la prescription complète et prise en compte des effets indésirables additionnels

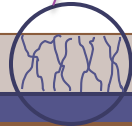


Echinocandines

SITE D'ACTION DES ECHINOCANDINES

Paroi

Altération du fonctionnement de la paroi cellulaire



Noyau

Ergostérol

↑ CYP450

Lanostérol

Membrane

Cytoplasme

Action « fongicide » sur *Candida* et fongistatique sur *Aspergillus*

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Caspofungine
<i>Candida albicans</i>	Sensible
<i>Candida dubliniensis</i>	Sensible
<i>Candida tropicalis</i>	Sensible
<i>Candida parapsilosis</i>	Intermédiaire
<i>Candida glabrata</i>	Sensible
<i>Candida krusei</i>	Sensible
<i>Candida guilliermondii</i>	Intermédiaire
<i>Candida lusitanae</i>	Sensible
<i>Cryptococcus spp</i>	Résistant
<i>Trichosporon spp</i>	Résistant

Agent	Caspofungine
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Sensible
<i>Aspergillus niger</i>	Sensible
<i>Aspergillus flavus</i>	Sensible
<i>Aspergillus terreus</i>	Sensible
<i>Fusarium spp.</i>	Résistant
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Intermédiaire
<i>Zygomycètes (Rhizopus, Mucor, ...)</i>	Résistant

Echinocandines

	Caspofungine CANCIDAS En sus des GHS/rétrocédable	Micafungine MYCAMINE En sus des GHS/rétrocédable	Anidulafungine ECALTA Réserve hospitalière
Indication	<p>Adulte et enfants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose invasive • Aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants au traitement antifongique (ampho B et azolés) • Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à candida ou aspergillus) chez les patients neutropéniques fébriles. 	<p>Adulte et enfants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose invasive • Candidose oesophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié (adulte) • Prévention des infections à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours 	<p>Adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique
Posologie	<p>Dose de charge de 70 mg le 1^{er} j puis 50 mg/j. > de 80 kg et inducteurs enzymatiques : continuer à la dose de 70 mg par jour.</p>	<p>Curatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 40kg : 100 mg/j à 200 mg/j selon réponse au traitement ; - ≤ 40kg : 2 mg/kg/j à 4 mg/kg/j selon réponse au traitement <p>Préventif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 40kg : 50 mg/j ; - ≤ 40kg : 1 mg/kg/j 	<p>Dose de charge de 200 mg le premier jour puis 100 mg/j.</p>

Echinocandines : pharmacocinétique

	Caspofungine 50 mg (70 mg en dose de charge)	Micafungine (100 mg)	Anidulafungine 100 mg (200 mg en dose de charge)
Cmax (µg/mL)	9,9	10,1	7,2
ASC 0-24h (mg x h/l)	93,5	115	110,3
t ½ (h)	9 – 11	10 – 17	25,6
Liaison protéique	> 95%	> 99%	99 %
Volume de distribution (L)	6 - 9	18 -19	30 – 50
Clairance	12 mL/min	0,15 – 0,3 mL/min/kg	16 mL/min
Excrétion rénale	<5%	Faible	<1%

ASC : Aire sous la courbe ; Cmax : concentration maximale ; t½ : demi-vie

- Non absorbée par voie orale, perfusion IV
- Liaison plasmatique élevée (albumine).
- Faible concentration dans le SNC.
- Elimination par métabolisme hépatique, métabolites inactifs.

Caspofungine : interactions médicamenteuses

34

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Ciclosporine	ASC ↑~35% de la caspofungine Pas d'adaptation de la posologie à prévoir	Aucun	ASC ↑~ 22% Pas d'adaptation de la posologie à prévoir
Tacrolimus	Baisse de la concentrations minimale du tacrolimus de 26% : monitorage de tacrolimus	Pas de monitoring	Pas de monitoring
Efavirenz Nevirapine Rifampicine Dexamethasone Phénytoïne Carbamazepine	Augmentation de la posologie de la caspofungine à 70 mg/j	Pas de monitoring	Pas de monitoring
Sirolimus Nifedipine Itraconazole Amphotericine B	Pas de monitoring	Monitoring des concentrations plasmatiques de ces médicaments et surveillance de la toxicité (risque d'augmentation)	Pas de monitoring

Anidulafungine, caspofungine, micafungine

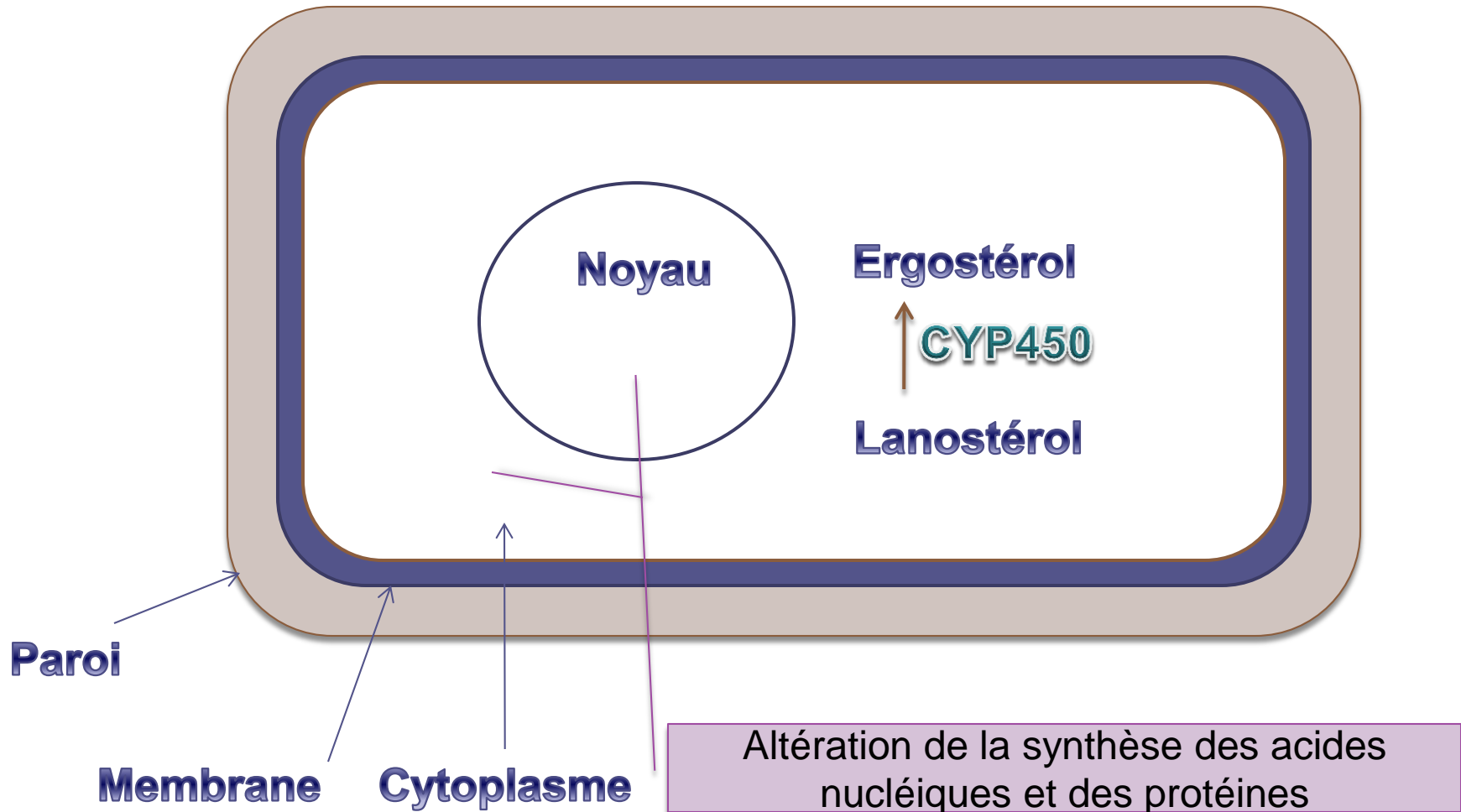
■ Points communs

- ❑ Uniquement IV
- ❑ Pas de toxicité/élimination rénale
- ❑ Bactéricides: *Candida*
- ❑ Bactériostatiques: *Aspergillus*
- ❑ Étudiées principalement sur *Candida*
- ❑ Moins actives sur *C. parapsilosis*
- ❑ Inactives sur zygomycoses et cryptocoque
- ❑ Médiocre diffusion cérébrale



Flucytosine

Action fongistatique sur les levures



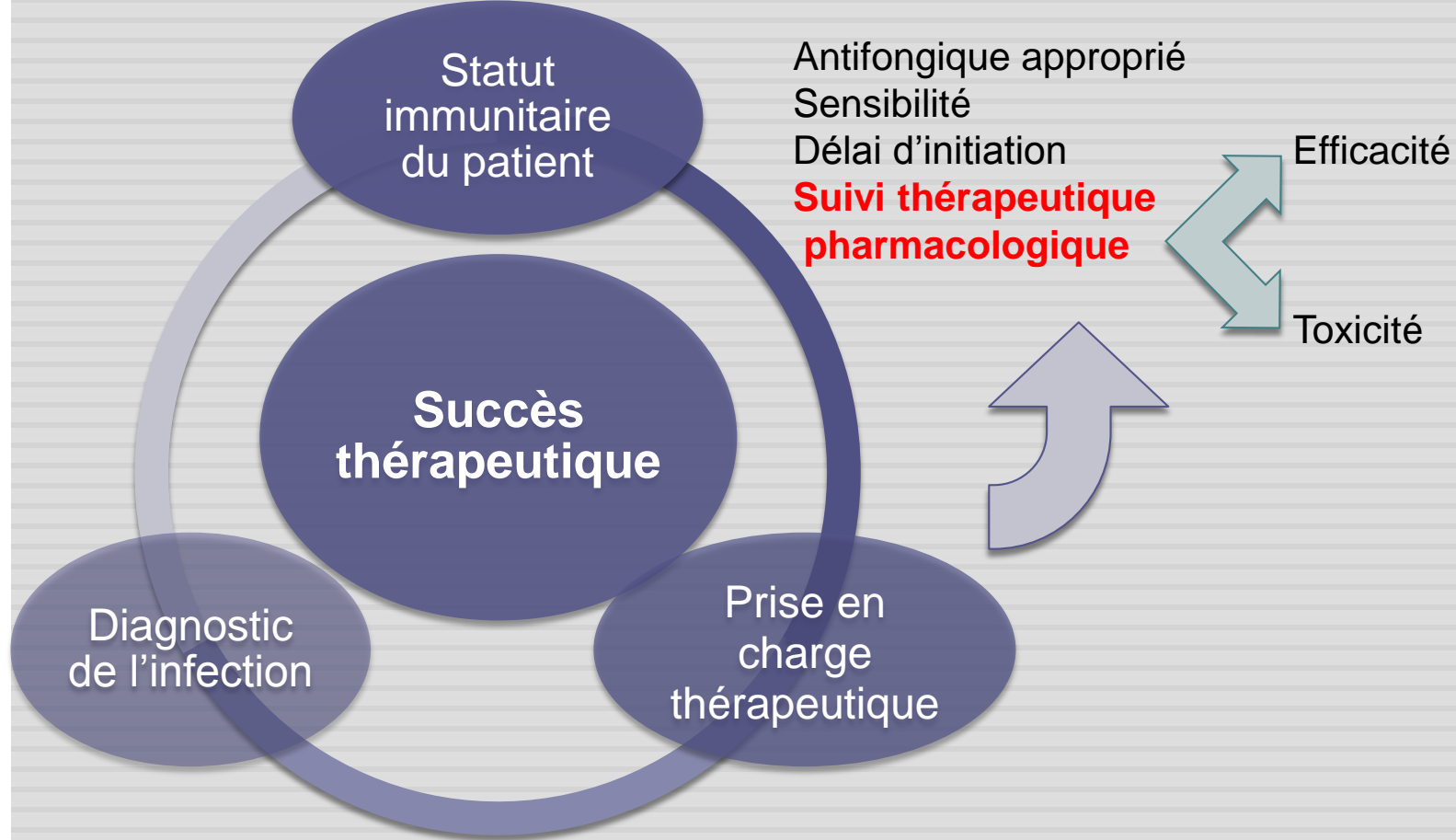
**SITE D'ACTION DE LA
FLUCYTOSINE**

Flucytosine : indications et posologies

- ❑ ANCOTIL Flucytosine Comprimés et injectables
- ❑ Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses.
- ❑ 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. L'association avec l'amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste.
- ❑ Posologie : 100 à 200 mg/kg/j selon l'infection. Si associé à l'amphotéricine B, 75 à 100 mg/kg/j

Flucytosine ou 5-Fluorocytosine

- ❑ Toxicité hématologique dose-dépendante : leucopénie et thrombopénie
- ❑ Toxicité hépatique : Élévation des transaminases
- ❑ Troubles digestifs : respecter administration en 3 à 4 prises
- ❑ Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
 - ▣ Surveillance hémogramme, transaminases et créatinine
- ❑ Contre-indication : Grossesse sauf indication vitale



Suivi thérapeutique des antifongiques

Suivi thérapeutique des antifongiques

- Dans quelles indications ?
- Pour quels antifongiques ?
- Quel est le taux plasmatique souhaité ?
- Quand effectuer le taux plasmatique ?

Indications du suivi thérapeutique

Therapeutic drug monitoring

Clinical scenarios where antifungal therapeutic drug monitoring may be indicated	Examples, comments
Populations with increased pharmacokinetic variability	Impaired gastrointestinal function; hepatic dysfunction; children, elderly patients, obese patients, critically ill patients
Changing pharmacokinetics	Intravenous to oral switch, changing gastrointestinal function, changing hepatic or function, physiological-instability
Interacting medications	Patient receiving medication known to induce cytochrome P450 enzymes especially CYP3A4, antacids, proton-pump inhibitors (itraconazole capsules, posaconazole suspension), antiretroviral medications. Patients should have medication records screened using a drug interactions screening database before starting and stopping antifungals (example: www.fungalpharmacology.org , fungal-druginteractions.org , or http://www.aspergillus.org.uk/content/antifungal-drug-interactions)
Poor prognosis disease	Extensive or bulky infection, lesions contiguous with critical structures, central nervous system infection, multifocal or disseminated infection
Compliance concerns	Important issue with longer-term consolidation therapy or secondary prophylaxis in outpatient setting
Suspected breakthrough infection	Therapeutic drug monitoring can establish whether fungal disease progression occurred in the setting of adequate antifungal exposure
Suspected drug toxicity, especially neurotoxicity (voriconazole)	Exposure-response relationships are described for other toxicities (e.g. hepatotoxicity), the utility of therapeutic drug monitoring to prevent their occurrence is less well established

Polyènes, fluconazole et échinocandines

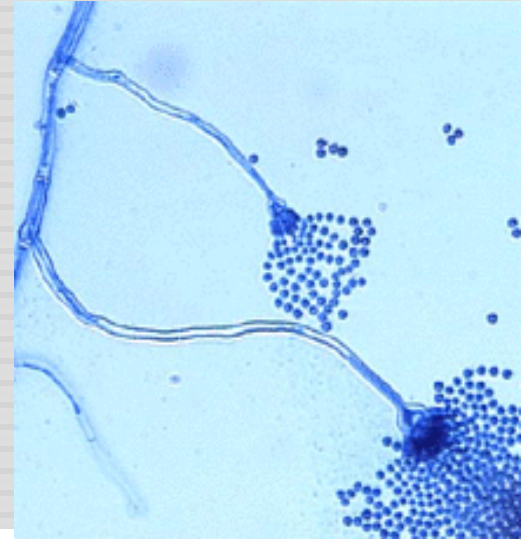
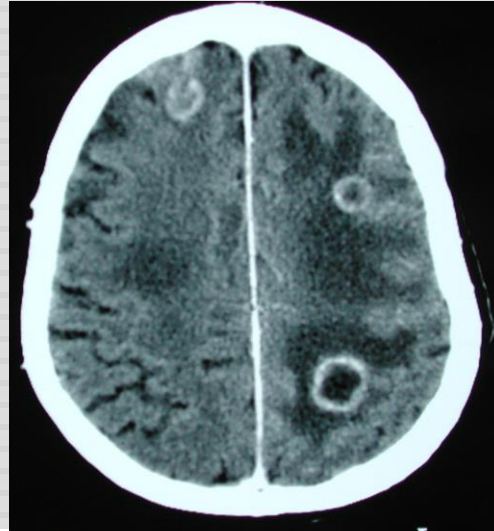
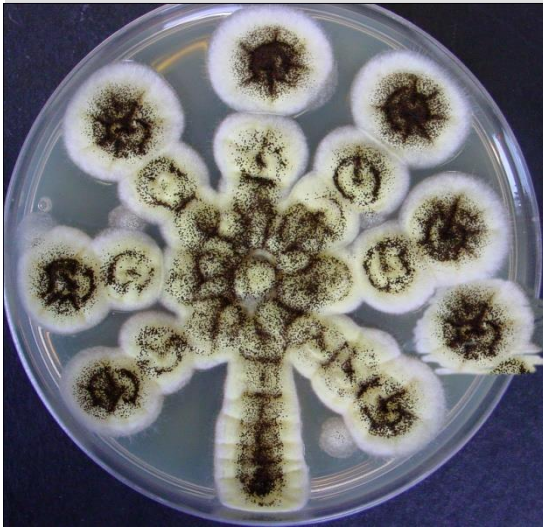
- PK prévisible
- Variabilité inter et intra-patient prédictible
- La plus forte variabilité : poids extrêmes

Suivi thérapeutique pharmacologique
Non indiqué

Suivi thérapeutique des antifongiques

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

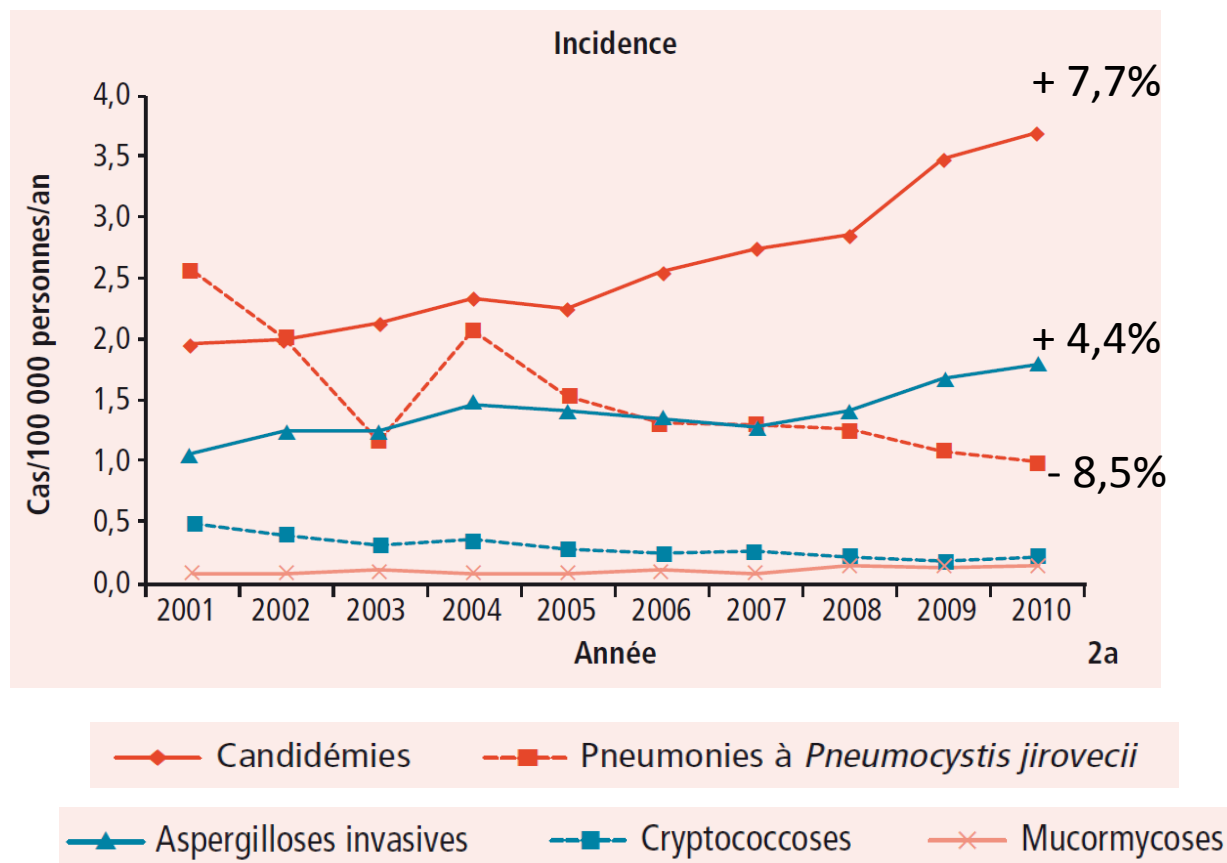
European Conference on Infections in Leukemia, 2016



Prise en charge thérapeutique des IFIs

Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Special issue – Invasive fungal infections in France: epidemiology, diagnosis and therapeutic issues



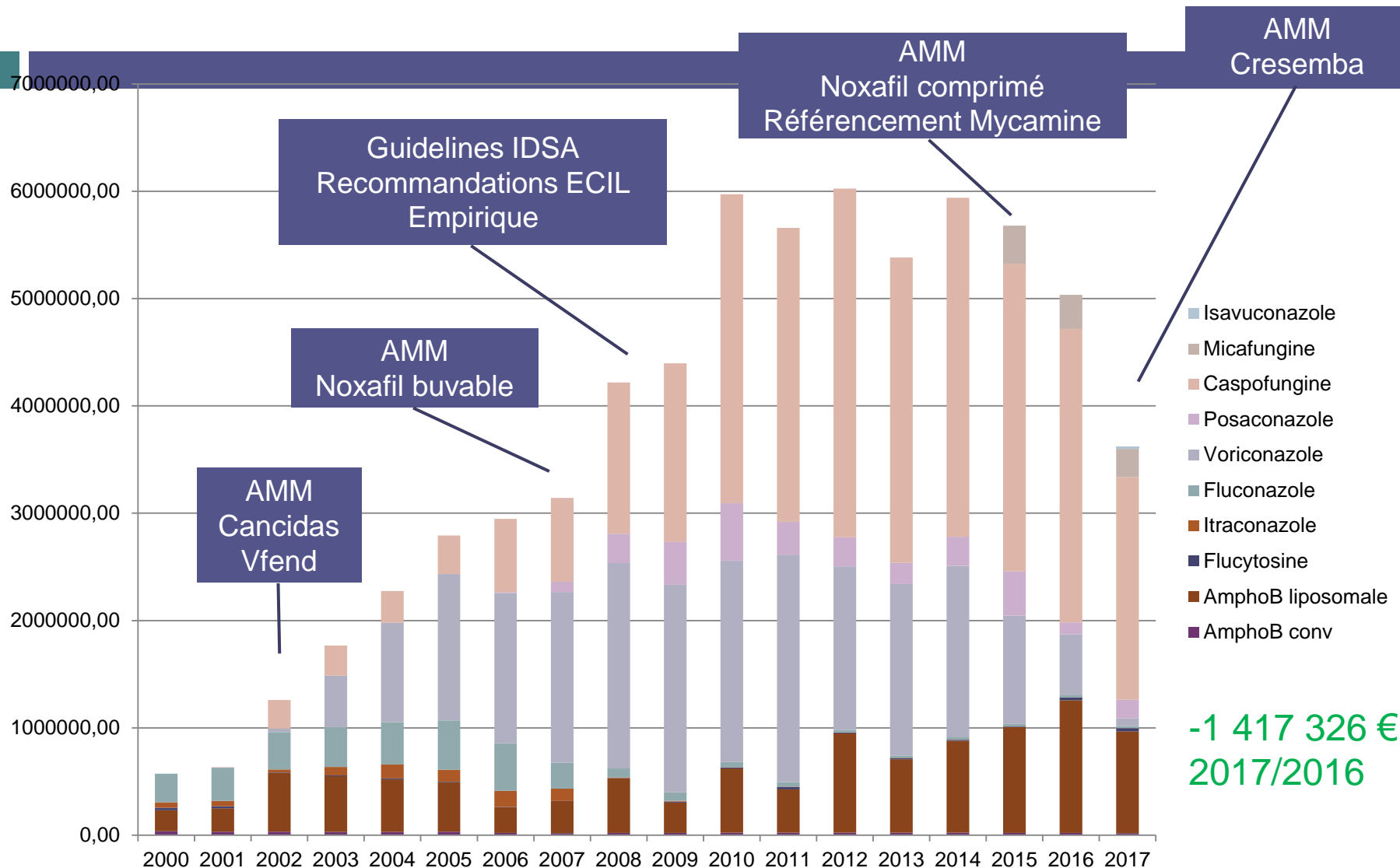
Contexte

- Mise à disposition de plusieurs nouveaux antifongiques
 - A partir de 2002
 - Indications spécifiques (type de traitement, spectre antifongique)
 - Contraintes de prescriptions (adaptations de posologies, interactions médicamenteuses, ...)



Rédaction de recommandations internationales pour optimiser leur utilisation

Consommation en valeur HUS



Critères diagnostiques des infections fongiques invasives

49

- **Facteurs d'hôte**
- **Critères cliniques (imagerie)**
- **Critères mycologiques**
 - Tests directs : examen direct et culture, histologie
 - Tests indirects
 - Détection d'antigènes
 - Galactomannane (aspergillose), mannane (candidose)
 - Bêta-D-glucane (candidose, aspergillose,...)
 - Détection de l'ADN fongique (PCR)
 - Technique en développement (aspergillose, mucormycose...)

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikos,⁴ Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,¹ Claudio Viscoli⁸ and Raoul Herbrecht⁹

¹Infectious Diseases Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland; ²Division of Haemato-Oncology, St Bartholomew's Hospital and Blizard Institute, Queen Mary University, London, UK; ³Hematology, Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italy; ⁴School of Medicine, European University Cyprus, Engomi, Cyprus; ⁵Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Münster, Germany; ⁶1st Department of Medicine, University of Athens, Greece; ⁷Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Austria; ⁸University of Genova (DISSAL), Infectious Disease Division, IRCCS San Martino-IST, Genova, Italy and ⁹Oncology and Hematology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg and Université de Strasbourg, France



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Ferrata Storti
Foundation

Haematologica 2017
Volume 102(3):433-444

Grading system

Table 1. Evolution over time of the grading system used for treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections.

Grade	Strength of recommendations	
	ECIL-1 to 4	ECIL-5 and 6
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit: strongly recommended	Good evidence to support a recommendation for use
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit: generally recommended	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g. drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches: optional	Poor evidence to support a recommendation for use
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome: generally not recommended	Omitted
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome: never recommended	Omitted
Quality of evidence		
Grade	ECIL-1 to 6 (no change)	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial	
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from > 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments	
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia.

Candidoses

- 50 à 70% des infections fongiques invasives
- Augmentation des espèces non-albicans : *Candida glabrata*, *C. parapsilosis* (biofilm) et *C. krusei*
- Contamination
 - Endogène : à point de départ digestif, cutané ou génito-urinaire
 - Exogène : hygiène rigoureuse
- Formes cliniques
 - infections cutanéomuqueuses légères →
 - infections invasives touchant un organe
- Taux de mortalité reste élevé chez les patients à risque

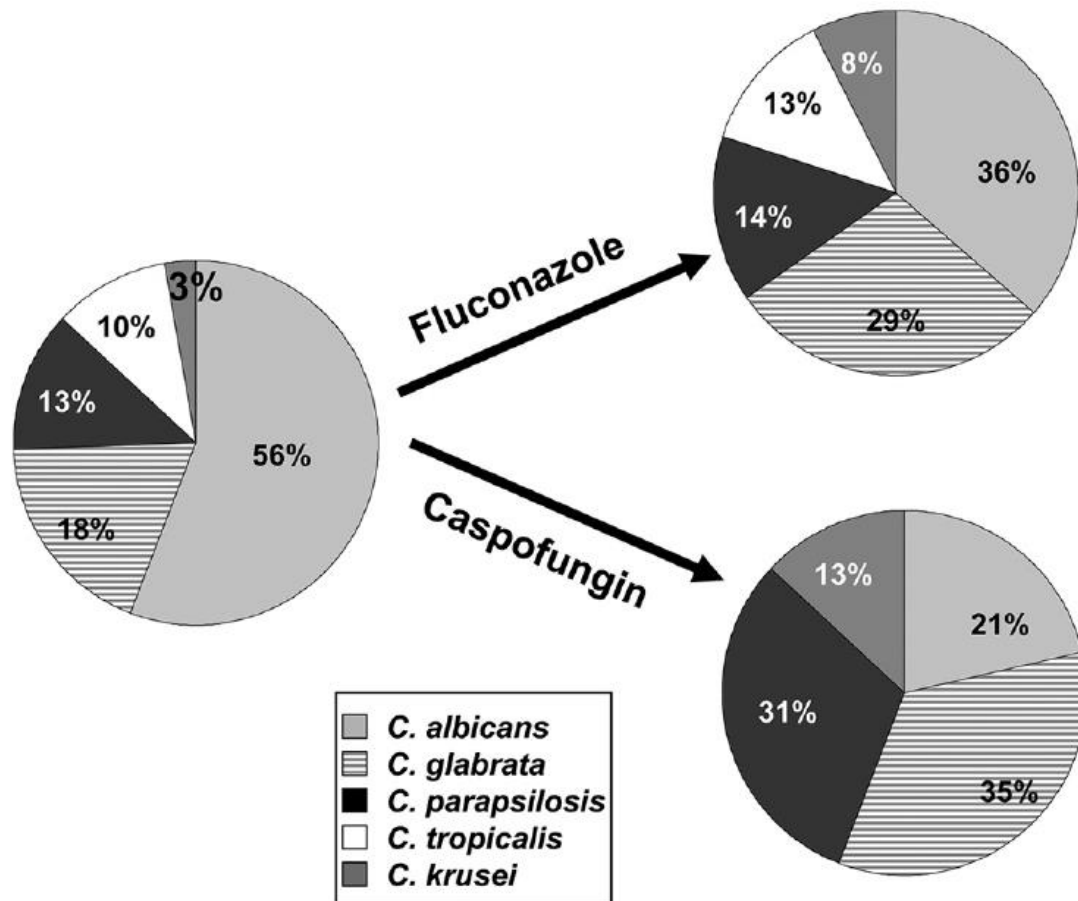
Candidoses invasives

- 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*.
- La durée du traitement est variable et fonction de la localisation:
 - ▣ Candidémies : 2 semaines après la dernière hémoculture positive, la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après la correction de la neutropénie,
 - ▣ Localisations viscérales : plusieurs semaines à plusieurs mois.

Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients[▽]

Olivier Lortholary,^{1,2,3} Marie Desnos-Ollivier,^{1,2} Karine Sitbon,^{1,2} Arnaud Fontanet,⁴ Stéphane Bretagne,^{1,2,5} Françoise Dromer,^{1,2*} and the French Mycosis Study Group[†]

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2011, p. 532–538



1^{ère} ligne candidémie

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

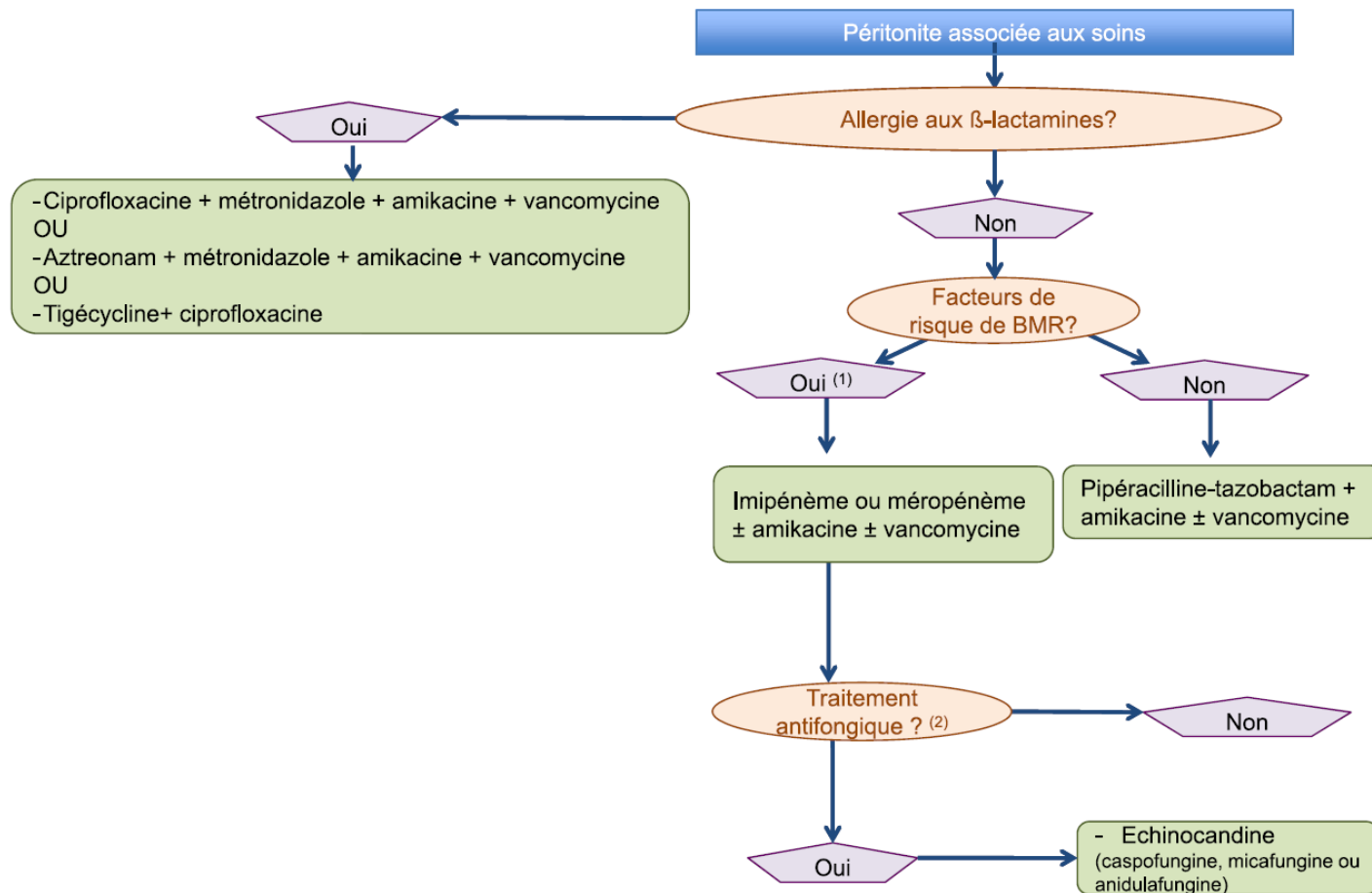
Traitement après identification de l'espèce

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

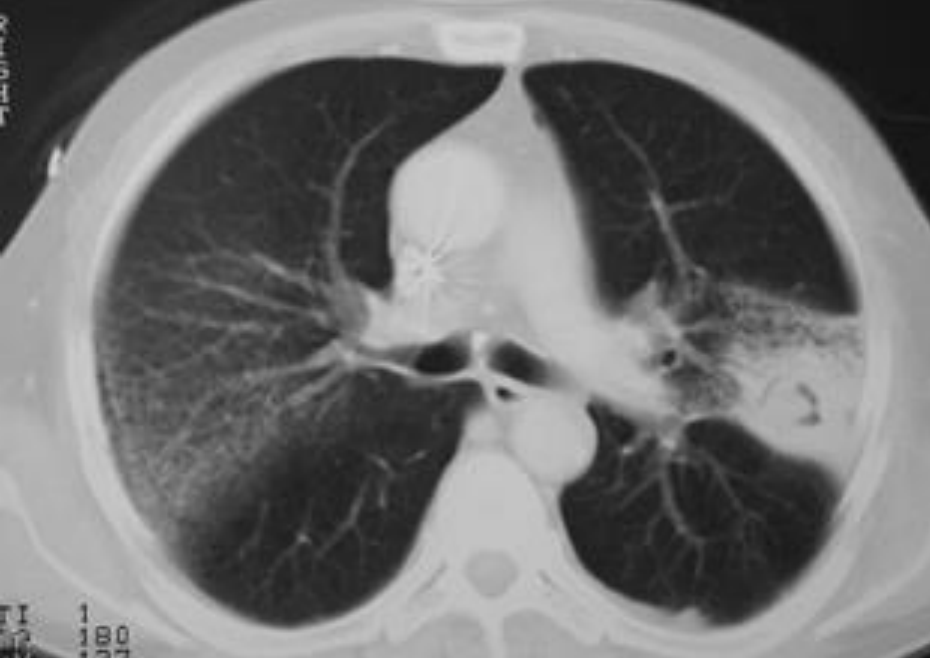
^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.

Infections intra-abdominales

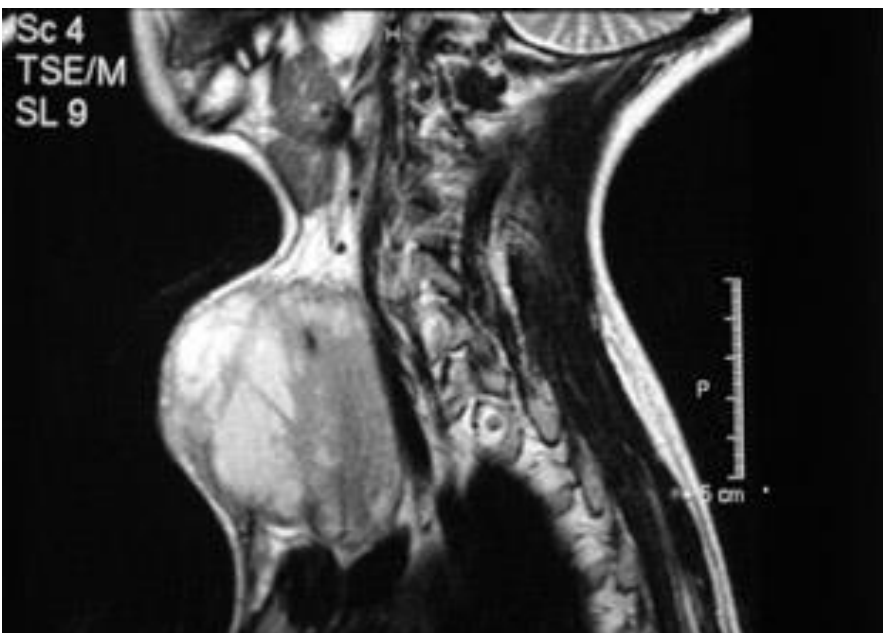


(1) Selon les définis dans la recommandation R42

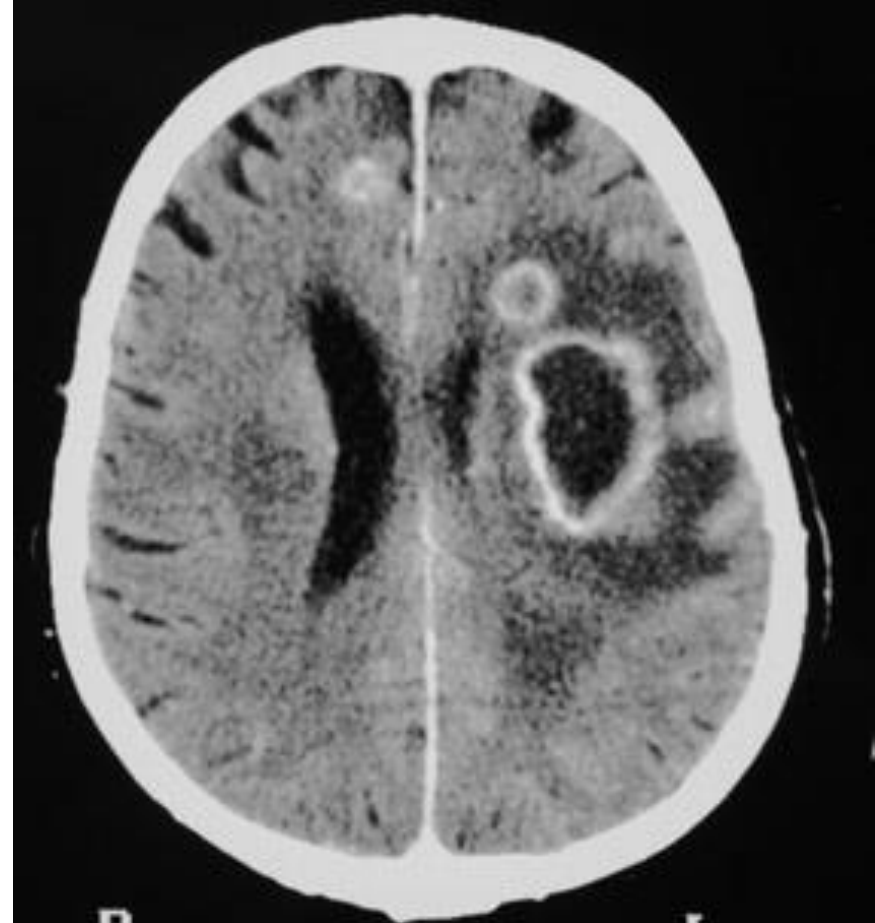
(2) Selon les critères de traitement définis dans les recommandations R15 (probabiliste) et R41 (probabiliste ou définitif)



Aspergillose pulmonaire avec un croissant gazeux au sein d'une condensation dans le poumon gauche et image en verre dépoli dans le poumon droit.



Aspergillose thyroïdienne primitive consécutive à une inoculation directe suite à une ponction d'un nodule



Aspergillose cérébrale chez une patiente sous stéroïde pour BPCO. Trois lésions visibles sur cette coupe. L'une est particulièrement volumineuse à gauche avec une nécrose centrale, une prise de contraste en couronne et un œdème périlésionnel. Scanner avec injection

Facteurs de risque prédisposant à l'aspergillose invasive

- ❑ Neutropénie
- ❑ Lymphome
- ❑ Leucémie
- ❑ Transplantation
- ❑ Granulomatose chronique
- ❑ SIDA avancé
- Glucocorticoïdes
- Brulés
- Alcoolisme
- Trauma majeur
- Insuff hép cellulaire
- Toxicomanie IV
- Diabète

Mesure de prévention du risque aspergillaire : l'isolement protecteur

60

- = Maintien des patients à risque dans un environnement protégé par le traitement de l'air et la décontamination des surfaces
 - **Traitement de l'air**
 - Filtration avec système équipé de 4 étages de filtres avec des filtres terminaux HEPA
 - Ventilation à haut taux de renouvellement et de brassage : débit minimal 20 volumes/heure
 - Surpression d'au moins 15 Pascals par rapport aux locaux adjacents
 - Flux d'air turbulent ou laminaire
 - **Architecture et organisation des locaux**
 - Mesures spécifiques d'organisation spatiale et fonctionnelle des locaux et de qualité des matériaux de revêtement.

Mesure de prévention du risque aspergillaire : l'isolement protecteur

61

- = Maintien des patients à risque dans un environnement protégé par le traitement de l'air et la décontamination des surfaces
 - ▣ **Bionettoyage**
 - Répondant à des protocoles écrits et validés
 - ▣ **Mise en isolement protecteur**
 - Isolement en chambre à un seul lit, portes et fenêtres fermées étanches
 - Enceinte à flux laminaire
 - Seuls les soins corporels ou directement liés au cathéter central justifient l'entrée de l'infirmier sous le flux
 - La sortie transitoire du patient du flux (examen) ne peut être envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque

1^{ière} ligne Aspergillose invasive

Table 7. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole ^a + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

^aMonitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

Cryptococcoses

- *Cryptococcus neoformans* : sérotype A (80%) et D (20%) présent dans l'environnement
- Facteur de risque : VIH
- Atteinte le plus souvent disséminée : méninges, poumon et autres localisations
- Diagnostic : examen direct ou histologie et détection de l'antigène spécifique
- Traitement
 - Attaque : flucytosine 100 mg/kg/j associée à l'amphotéricine B 1 mg/kg/j pendant 2 semaines puis relais par fluconazole 400 mg/j pendant 10 semaine
 - Entretien : infection par le VIH : fluconazole, itraconazole ou amphotéricine B

Mucormycoses - Zygomycètes

- Contamination par inhalation de spores : *Rhizopus spp*, *Mucor spp*.
- 5 % des infections invasives en onco-hématologie associé à une très forte mortalité (près de 80%)
- Lésions pulmonaires ou naso-sinusiennes plus rarement digestif ou traumatique
- Facteurs de risque : neutropénie, corticothérapie, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale et déféroxamine



Trois aspects de mucormycoses rhinofaciales :

- en haut à gauche : lésion nécrotique labiale (compiquée d'un herpès).
- en haut à droite : nécrose des gencives supérieures consécutives à une infection nasale s'étendant vers le bas
- en bas à droite : sinusite avec atteinte des cellules ethmoïdales. Noter l'aspect très destructeur des parois osseuses visibles au niveau de la paroi orbitaire interne droite avec une extension de la lésion dans l'orbite.



1^{ière} ligne Mucormyose

Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions	A II	Multidisciplinary approach is required
Antifungal therapy		
Amphotericin B deoxycholate	C II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Liposomal amphotericin B	B II	
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
Posaconazole	C III	
Combination therapy	C III	
Control of underlying condition	A II	Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy
Surgery		
Rhino-orbito-cerebral infection	A II	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

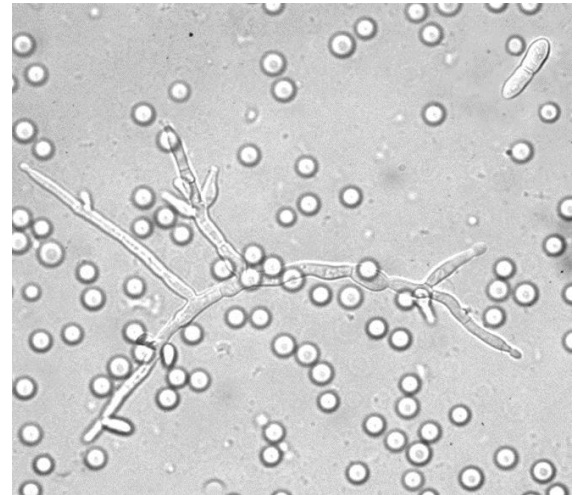
CNS: central nervous system.

Fusarioses

- *Fusarium* spp. : cosmopolite et présent dans l'environnement
- Porte d'entrée : respiratoire, cutanées et digestives

Fusariose disséminée :

- En haut : nombreuses lésions cutanées nodulaires, certaine en évolution vers la nécrose (biopsie positive en culture)
- A gauche : examen direct de l'hémoculture montrant la présence d'un champignon filamenteux.



Fusarioses

- Traitement de première ligne: voriconazole (dose idem que pour les aspergilloses)
 - efficacité suggérée par plusieurs "cases reports" et de petites séries avec de l'ordre de 45 % de taux de réponse
 - AMM en Europe en première ligne
- Alternative thérapeutiques : formulations lipidiques de l'amphotéricine B, posaconazole (AMM en deuxième ligne)

SURVENUE D'UN BIGEMINISME
CHEZ UNE PATIENTE TRAITÉ POUR
UNE ASPERGILLOSE INVASIVE

Contexte

Femme de 26 ans, 75 kg, 166 cm

Antécédents: toxicomanie à l'héroïne; sevrée, sous méthadone

Leucémie aiguë lymphoblastique

- ▣ Diagnostic en septembre à la 28ème semaine de grossesse
- ▣ Corticothérapie, césarienne, chimiothérapie, rémission complète
- ▣ Très mauvaise compliance aux traitements de consolidation et d'entretien
- ▣ Pas de donneur familial
- ▣ Aspergillose pulmonaire probable en mars
 - Antigène Aspergillus positif dans le sérum
 - Traitée dans un protocole comparant isavuconazole et voriconazole
 - Réponse complète

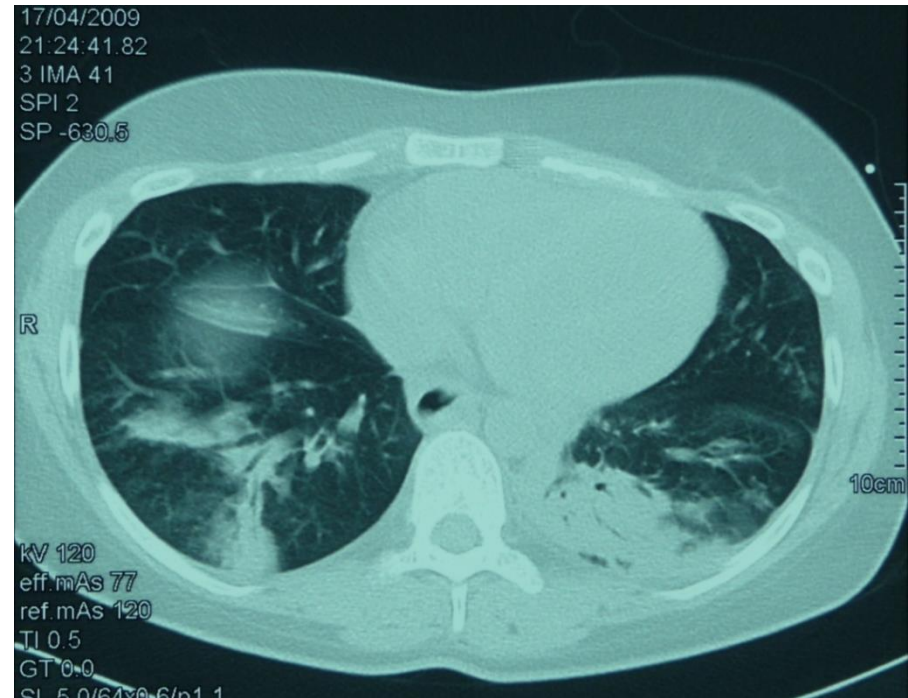
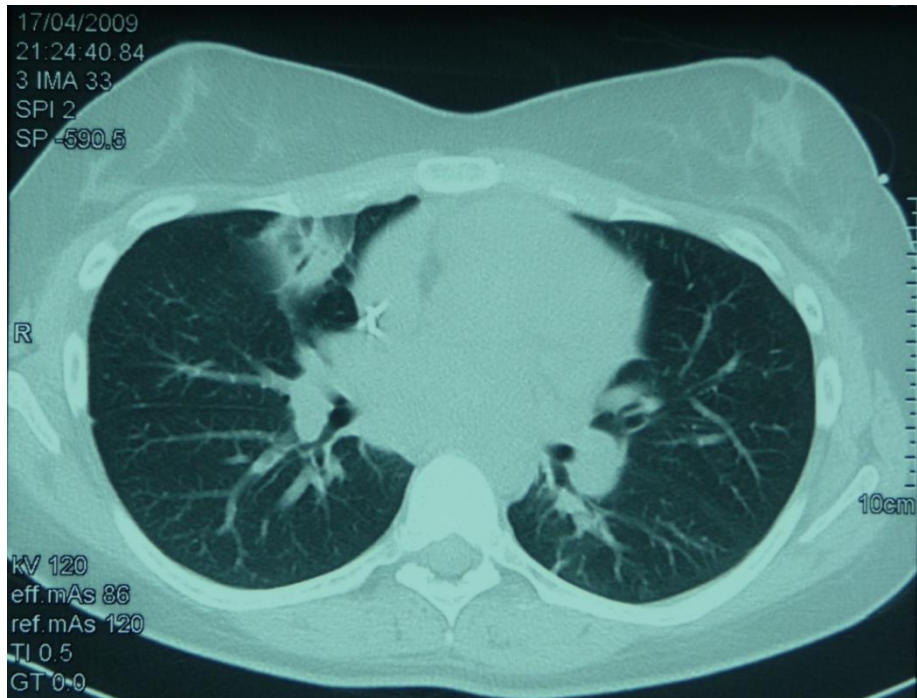
Contexte

Rechute de la LAL le 7 avril avec neutropénie sévère

Refus d'hospitalisation et de traitement

Admise aux urgences le 18 avril pour fièvre, pneumopathie et hypoxie

- Scanner: foyers de condensation multiples

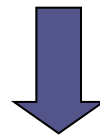


Diagnostic mycologique

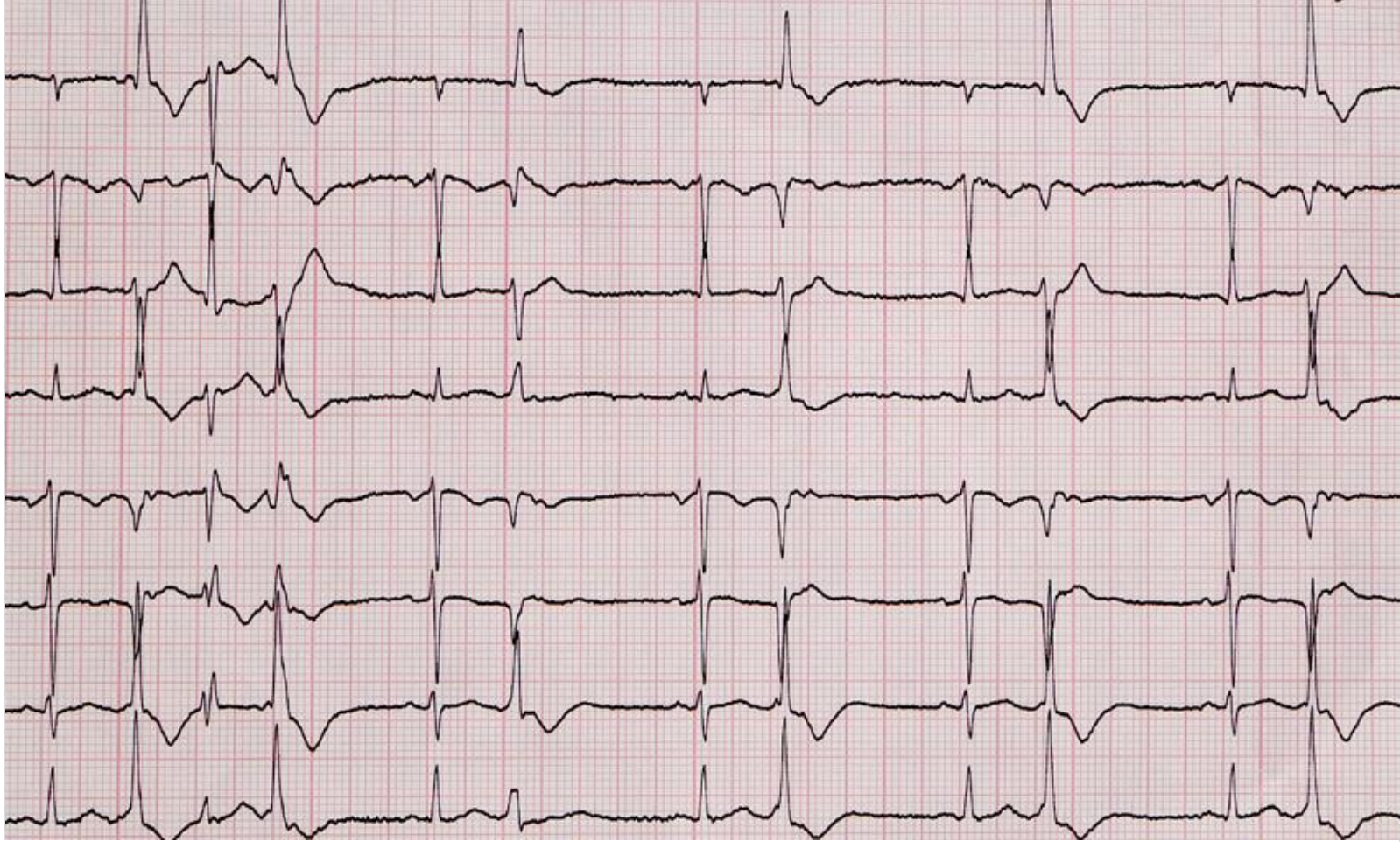
- ▣ Antigène Aspergillus négatif dans le sérum
- ▣ LBA
 - Examen direct et culture négatifs
 - Antigène aspergillaire positif



Aspergillose pulmonaire probable



J1 : voriconazole IV 2 x 450 mg
Puis 2 x 300 mg les jours suivants



Bigéminisme ventriculaire – Espace QT normal

4 jours après le début du traitement, découverte d'un trouble du rythme asymptomatique n'existant pas auparavant

Hypothèses pour expliquer le bigéminisme

- Causes possibles
 - Dyskaliémie, hyperthyroïdie,
 - Efforts, hypoxie, apnée du sommeil
 - Ischémie, infarctus du myocarde
 - Toxiques : digitaliques, méthadone...
 - ?
- Traitements en cours : méthadone PO (2x15 mg/j), esomeprazole PO (20 mg/j), voriconazole, imipenème, amikacine, levofloxacine et vancomycine...

Quels sont les médicaments qui interagissent avec la méthadone ?

Interactions médicamenteuses

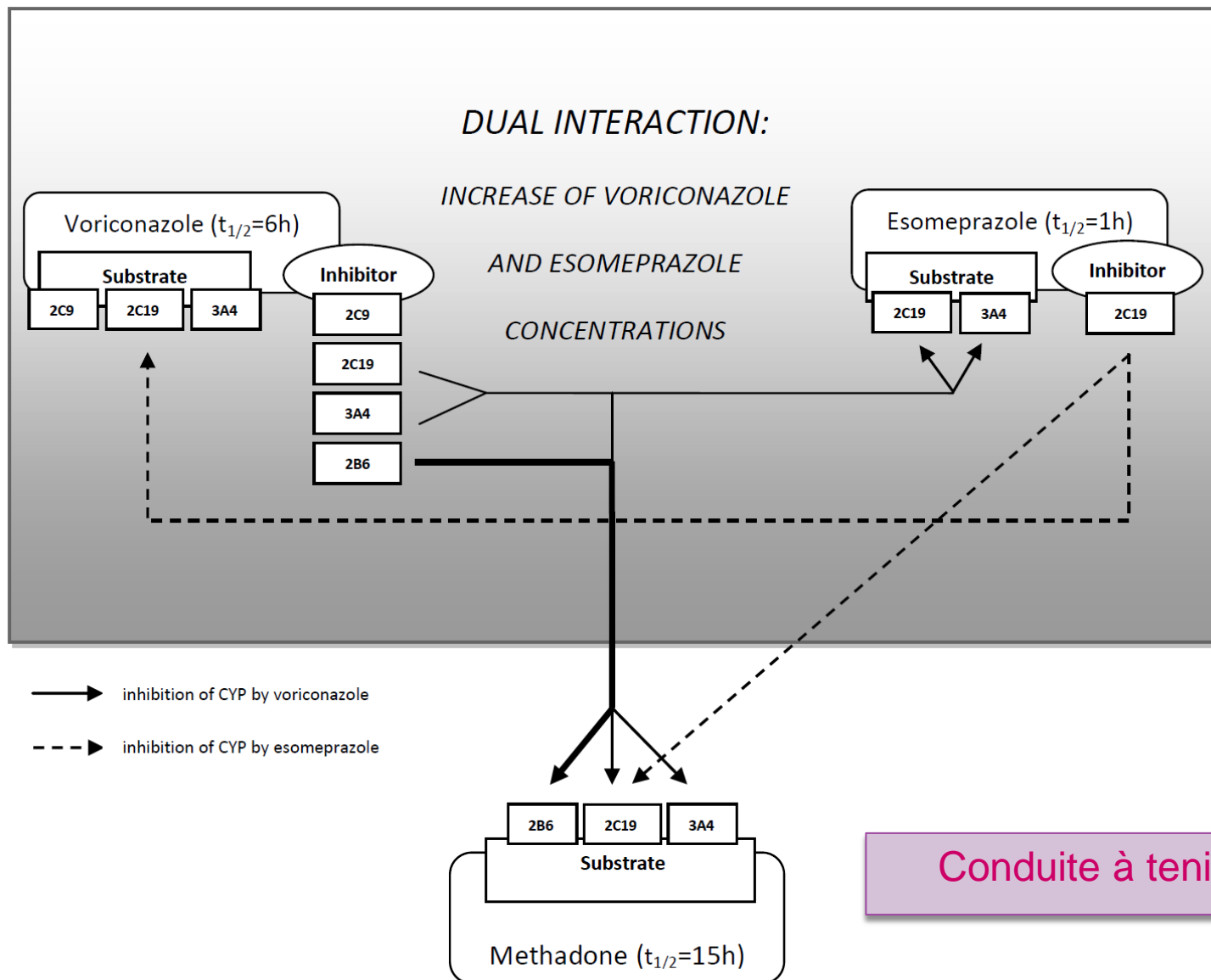
	CYP3A4	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19
Voriconazole	I S	I majeur	I S mineur	I S
Esomeprazole	S			I S
Methadone	S mineur	S majeur	-	S

I : Inhibiteur, S : Substrat

Kharash ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effect of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76:250-269.

Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes; major effects of CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A4. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:541-551.

Äbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Knuts Naudot A, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:966-972.



**ACCUMULATION OF METHADONE PLASMA CONCENTRATION
BY INHIBITORY EFFECT OF VORICONAZOLE AND ESOMEPRAZOLE**

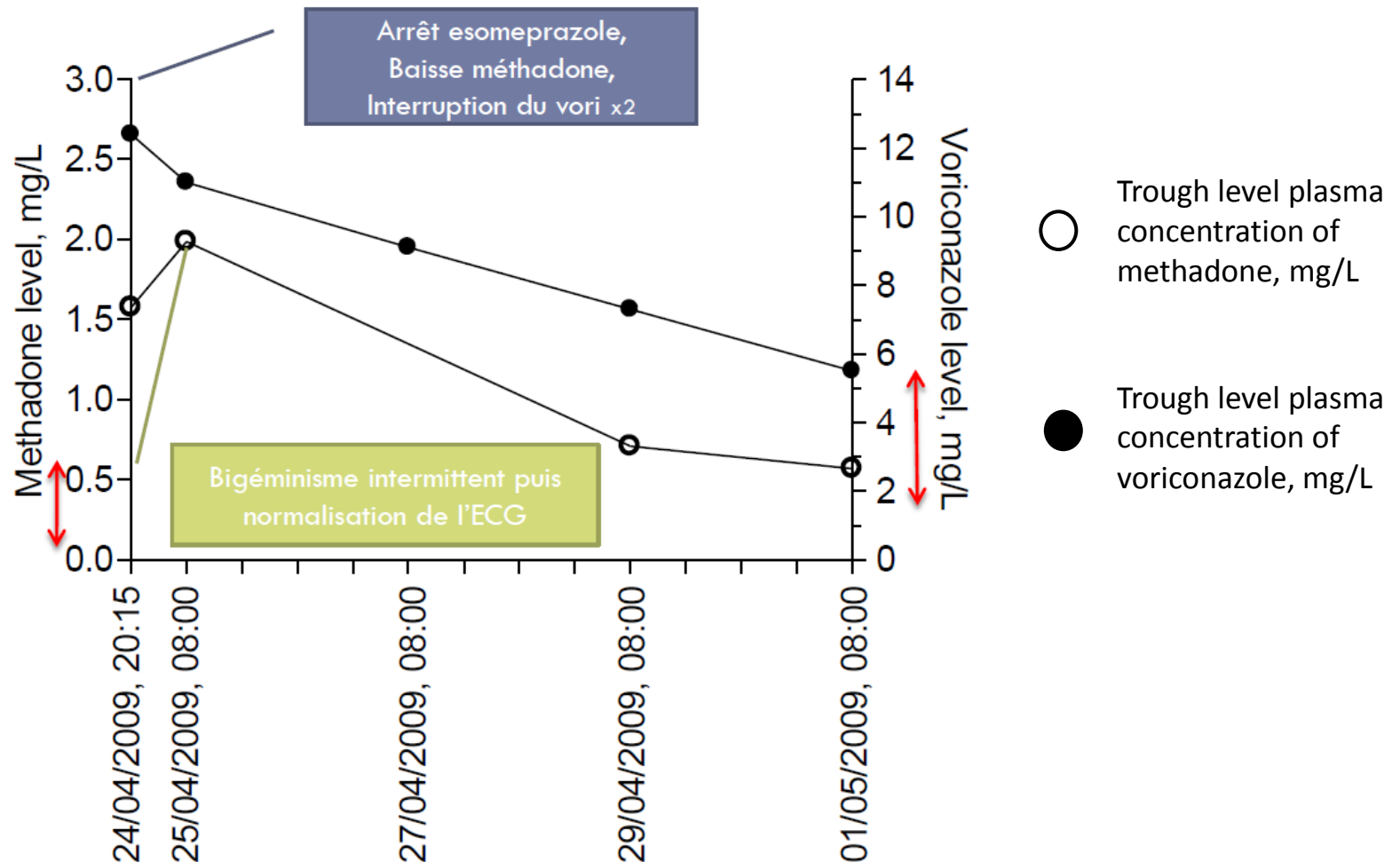
Prise en charge dans le service

- Arrêt de l'esomeprazole, de l'amikacine et de la levofloxacin
- Dosage des taux sériques et plasmatiques du voriconazole et de la méthadone
 - ▣ Voriconazole : 12.4 mg/L
 - ▣ Methadone : 1.575 mg/L

Zones thérapeutiques :

- Voriconazole :
 - pic : 2,0 à 6,0 mg/L
 - résiduel : 1,0 à 4,0 mg/L
- Méthadone :
 - zone d'efficacité : 0.2 à 0.4 mg/L
 - zone de toxicité : > 0.600 mg/L

Suivi des taux sériques et plasmatiques





LES MYCOSES SUPERFICIELLES

Les mycoses superficielles

- Infection localisée
 - ▣ Peau
 - ▣ Cheveux
 - ▣ Poils
 - ▣ Bouche
 - ▣ Organe génitaux
- Traitement locaux + systémiques dans certains cas
- Candidoses cutanéomuqueuses
- Dermatophytoses ou teignes
- Onychomycoses

Antifongiques sans aucun effet systémique

- Utilisation facile, peu ou pas d'effets secondaires
- Action par contact direct
- Très nombreuses formes commercialisées en **crème, spray-solution, poudre, gel, lotion , émulsion** :
 - ▣ PEVARYL® ECONAZOLE® Econazole
 - ▣ KETODERM ® kétoconazole
 - ▣ AMYCOR® bifonazole
 - ▣ LOCERYL® amorolfine
 - ▣ MYCOSTER® ciclopirox
 - ▣
- Inconvénients :
 - ▣ Durée longue du traitement
 - ▣ Problème de goût qui impliquent une bonne coopération du patient

Antifongiques sans aucun effet systémique

- Forme orale et à usage local : pratiquement pas résorbées
- FUNGIZONE ® Amphotéricine B Susp buv
 - Incompatibilité physico-chimique avec le bicarbonate
- MYCOSTATINE ® Nystatine Susp buv
 - En 2 à 4 prises en dehors des repas
 - Traitement et prévention des candidoses buccales
 - Stérilisation des foyers de candidose intestinale
- Interactions médicamenteuses :
 - Eviter les pansements et topiques digestifs lors de l'administration orale

Antifongiques avec effet systémique

- DAKTARIN ® LORAMYC ® Miconazole
 - Action générale très faible
 - Forme gel : adhésion aux muqueuses ou prothèse
 - Comprimé muco-adhésif : Amélioration du temps de contact
 - !!! Interactions médicamenteuses
- TRIFLUCAN ® Fluconazole
 - Bonne diffusion salivaire
 - Candidose orales à *Candida albicans*

CANDIDOSE ORALE TRAITÉE PAR LORAMYC

Contexte

Mr L. , 79 ans, 96kg, 1m70 IMC : 33,2 obésité modérée

Admis au service d'ORL pour **aphagie sur aphtose buccale**

Antécédents

- DID
- Artérite
- Insuffisance coronarienne
- Hypercholestérolémie
- Obésité

- Tabac % depuis 1978
- BPCO post tabagique
- arythmie par fibrillation auriculaire traité par PREVISCAN
- Insuffisance veineuse des MI

Prise en charge au service

- Bilan biologique
 - ▣ Sérologies hépatite B, C, CMV, EBV, HBV, VZV, VIH **négatives**
 - ▣ Mycologie positive Candida albicans, antifongogramme non réalisé
- Traitement médicamenteux à l'admission
 - ▣ Loramyc (miconazole) 50 mg 1 cp/j
 - ▣ Bain de bouche Kardégic + glaçons en bouche
 - ▣ Perfalgan (paracétamol) 1 g 4x/j
- Développement d'une conjonctivite
 - ▣ Zelitrex (valaciclovir) 500 mg 2x/j
 - ▣ Tobradex (dexaméthasone + tobramycine) 1 goutte 4x/j

LORAMYC (*Miconazole*) 50 mg

- Indication : Traitement des candidoses oro-pharyngées chez les patients immunodéprimés
- Posologie : 1 cp gingival muco-adhésif 1x/j pendant 7 à 14j
- Contre-indications :
 - Anticoagulants oraux
 - Cisapride, Pimozide
 - Alcaloïdes de l'ergot de seigle
 - Sulfamides hypoglycémiants
- Autres spécialités :
 - Daktarin gel buccal
 - Fluconazole gélule

Activité inhibitrice des antifongiques azolés

Antifongiques	CI 50 (μM)		
	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Fluconazole	30,3	12,3	13,1
Itraconazole	> 10	> 10	0,0326
Miconazole	2,0	0,33	0,0742
Voriconazole	8,4	8,7	10,5

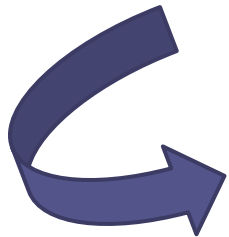


Miconazole : un des plus puissants inhibiteur des antifongiques azolés

T.Niwa, T. Shiraga and A. Takagi. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 Cyp2C9, CYP2C19 and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol.Pharm.Bull.*2005 ; 28(9) : 1805-1818

Interactions médicamenteuses

CI : Loramyc – Previscan!!



Inhibition métabolisme AVK par le miconazole

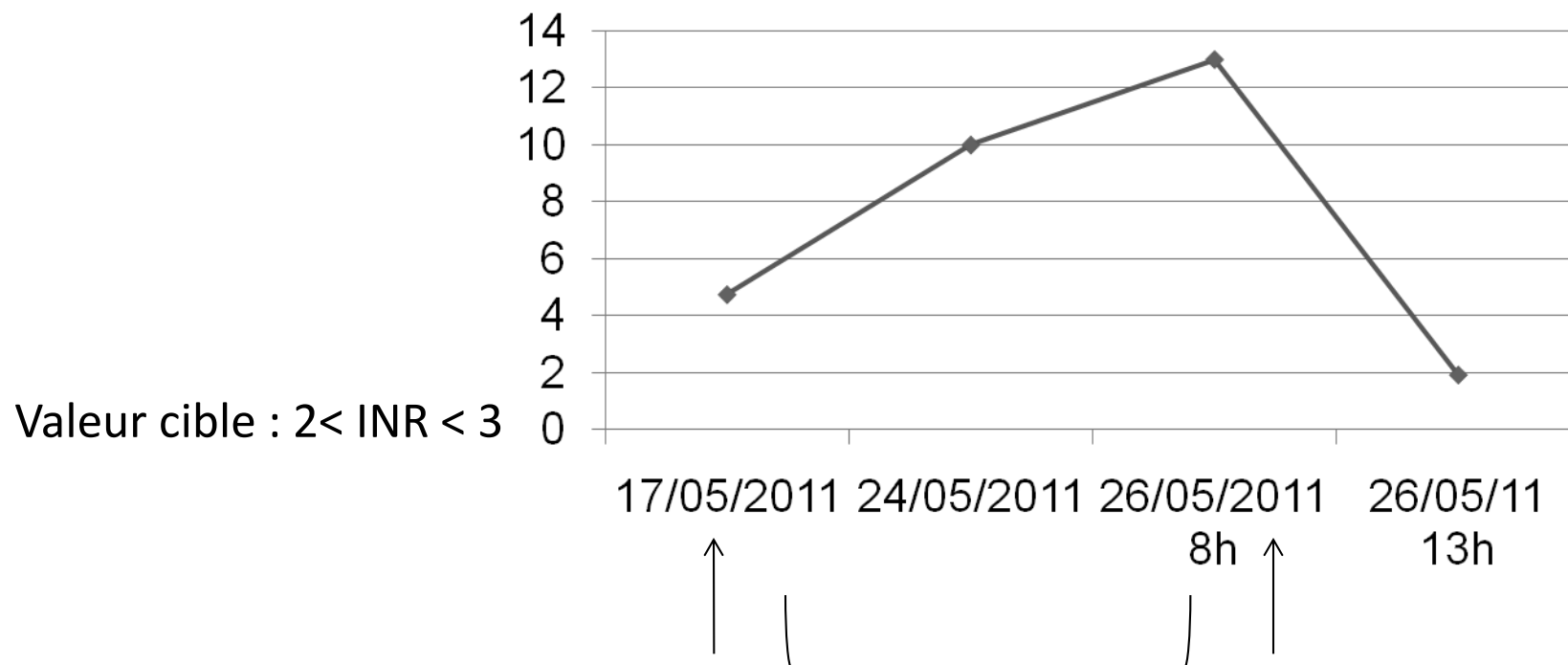
Risque **hémorragique** +++

INR supérieur à 10, patient asymptomatique

- Arrêt du Loramyc et du Previscan
- Administration de **10mg vitamine K + Kanokad 1 500 UI**

Suivi de l'INR

90



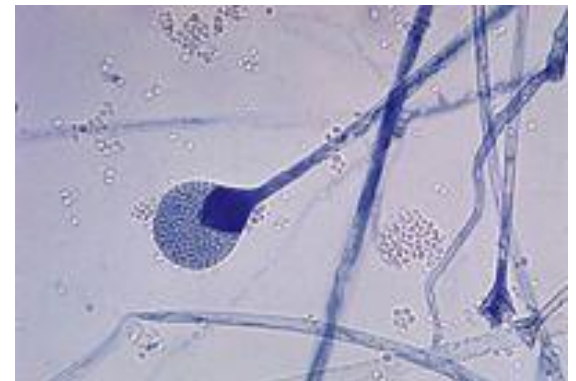
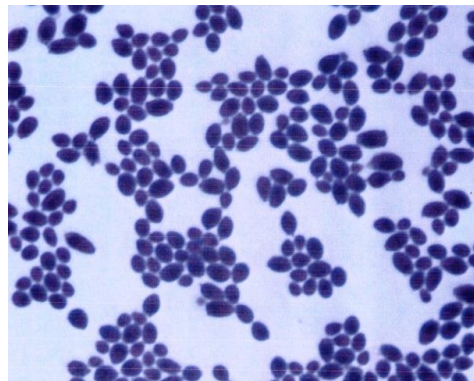
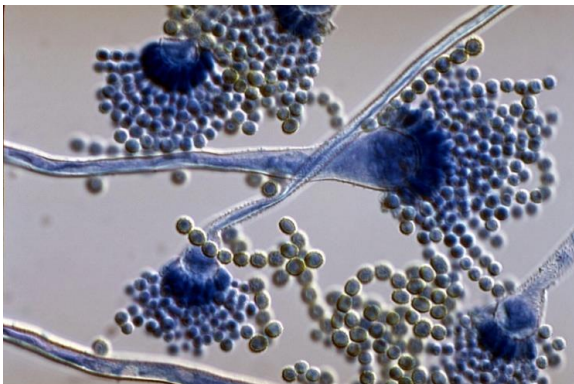
Admission

Miconazole
Cp gingivo-buccal

Arrêt Préviscan - Miconazole
Vit K + PPSB

Outils

- Monographie du Vidal
- Recommandations de l'ECIL, de l'ESCMID et guidelines de l'IDSA
- Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy



Recommandations internationales et nationales

- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America,
- Clinical Practice Guidelines for The Management of Candidiasis. Infectious Diseases Society of America. 2016,
- ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012,
- European Conference on Infections in Leukemia (actualisées en 2007, en 2009 et 2011 incluant les recommandations pédiatriques),
- Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Infectious Diseases Society of America 2010,
- ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections 2014,
- [Prise en charge des infections intra-abdominales](#). Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR et al. 2015).