

Antifongiques

Antifongique	Molécules	Mode d'action	Indications	Effets indésirables	CI et interactions	Pharmacocinétique
Amphotéricine B <i>classique</i> <i>polyène</i>	- amphotéricine B	- activité fongicide - interaction avec l'ergostérol de la membrane des levures - formation de pores - Sortie du K ⁺				
Inhibiteurs de la squalène époxydase <i>classique</i> <i>inhibiteurs de la synthèse d'ergostérol</i>	- <u>famille</u> : allylamines - naftifine - terbinafine	- inhibition de la synthèse d'ergostérol membranaire par inhibition de la squalène époxydase		- possible inhibition de la synthèse de cholestérol chez les mammifères mais affinité 200 fois plus importantes pour l'enzyme fongique		
Inhibiteurs de la 1-4 déméthylase <i>classique</i> <i>inhibiteurs de la synthèse d'ergostérol</i>	- <u>dérivés de l'imidazole</u> : kétoconazole miconazole - <u>dérivés triazolés</u> : fluconazole itraconazole	- activité fongistatique - inhibition de la synthèse d'ergostérol membranaire par inhibition de la 1-4 déméthylase, plus précisément du CYP-450 humain et fongique - + accumulation de 1-4 méthyls stéroïls altérant la membrane	- candidoses systémiques à : <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Trychophyton</i> , <i>Coccidioïdes</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> - miconazole : biodisponibilité orale variable, faible → prescription pour les seuls candidoses digestives - existence d'ovules et de préparations dermatologiques en cas d'indication topique	- inhibition de la synthèse des hormones stéroïdiennes d'où : perturbation du cycle menstruel gynécomastie oligospermie impuissance ↓ libido - ↑ concentrations en corticostérol/désoxycortisone d'où rétention hydrique, oedèmes HTA - inhibition du CYP3A4 . L'intérêt est la diminution des posologie de médicaments coûteux tels que la ciclosporine normalement métabolisés par ce CYP /!\ ↑ concentration de digoxine par l'itraconazole	- kétoconazole : femme enceinte	- biodisponibilité orale : bonne ↑ par l'alimentation ↓ par le jeûne et l'achlorydrie - métabolisme : hépatique, oxydatif - inhibiteur du CYP-450 puissant - 1/2 vie : 8h - excrétion : biliaire
Amorolfine <i>classique</i> <i>inhibiteur de la synthèse d'ergostérol</i>	- dérivé de la morpholine	- activité fongicide - inhibition de la synthèse d'ergostérol membranaire par inhibition des transformations suivantes : zymostérol → fécostérol → ergostérol	- inhibition du développement des levures (<i>Candida albicans</i>), dermophyties et autres moisissures			
Griseofulvine <i>classique</i> <i>analogue nucléotidique</i>	- dérivé de la pénicilline	- activité fongistatique - inhibition de la division des spores par inhibition des MT	- spectre étroit : dermatophyties			- biodisponibilité orale : variable ↑ par l'alimentation et la micronisation ↓ après des prises répétées - liaison protéique : 87% - métabolisme : déméthylation - 1/2 vie : 9-22h - excrétion : rénale
Voriconazole <i>nouveaux antifongiques</i>	- dérivé triazolé	- activité fongicide - inhibition de la 1-4 déméthylase fongique avec affinité +++	- usage hospitalier pour les infections sévères - spectre : <i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i> résistants		- IH : adapation de la posologie surveillance de la fonction hépatique - IR : IV contre indiquée - diabète : adaptation de la posologie - Interactions : inhibiteurs et inducteurs enzymatiques	- biodisponibilité orale : bonne (96%) plus faible pour la LP (54%) ↑ par l'alimentation et l'acidité gastrique - métabolisme : hépatique, oxydatif par le CYP 2C9, 2C19 et 3A4 - métabolites inactifs inchangés - inhibiteur du CYP-450 puissant - 1/2 vie : dose dépendante - excrétion : rénale sous forme de métabolites + ++ et inchangée (< 2%) facteurs de variabilité : - Race - Sexe - Age : 4mg/kg/12h en IV entre 2 et 12 ans - Poids : 1/2 dose si P < 40kg - génotype du CYP2C9 - IH : 1/2 dose - IR : PO si creat > 25mg/mL

Caspofungine <i>nouveaux antifongiques</i>	- <u>classe</u> : échinocandides NB : uniquement disponible en 2 dosages injectables	- mode d'action original - pas de résistance croisée avec les autres antifongiques	- usage hospitalier pour les infections sévères - <u>spectre</u> : <i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i> +++ peu actif sur le <i>Cryptococcus neo</i> .	- possible légère atteinte hépatique	- bon profil de tolérance mais surveillance des enzymes hépatiques - <u>interactions</u> : tacrolimus inducteurs enzymatiques moindres p/R aux autres antifongiques	- injection IV seulement
--	--	---	---	--------------------------------------	--	--------------------------

NB : Les étapes de la synthèse de l'ergostérol sont :

1. **squalène – squalène époxydase** → **squalène époxide** étape inhibée par les inhibiteurs de la squalène époxydase
2. squalène époxide → lanostérol
3. **lanostérol – 1-4 déméthylase** → **1,4 déméthyl lanostérol** étape inhibée par les inhibiteurs de la 1-4 déméthylase
4. 1,4 déméthyl lanostérol → zymostérol
5. **zymostérol** → **fécostérol** étape inhibée par l'amorolfine
6. **fécostérol** → **ergostérol** étape inhibée par l'amorolfine

Les CI à respecter concernant les interactions avec les médicaments inducteurs/inhibiteurs du CYP 450 sont :

1. Les CI absolues :

- Sirolimus
- rifampicine
- carbamazépine/phénobarbital
- quinidine
- alcaloïdes de l'ergot de seigle
- terféndine/astémizole
- cisapride

2. Les CI relatives :

- ciclosporine, tacrolimus
- inhibiteurs des protéases nucléosidiques et non nucléosidiques
- warfarine
- vincristine, vinblastine
- rifabutine
- oméprazole
- statines, sulfonurées
- benzodiazépines, phénytoïne