

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2082

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CAMILLE SIBRAC-PELAYO

**LES ANTIFONGIQUES AZOLES : UTILES ET EFFICACES MAIS NON
DENUES DE DANGER.**

**ADAPTATION DE LA THERAPIE ANTIFONGIQUE CHEZ UNE PATIENTE ATTEINTE
D'HISTOPLASMOSE.**

Le 25 octobre 2013

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-Edouard Gairin

JURY

Président :
1er assesseur :
2ème assesseur :

M. le Professeur Jean-Edouard Gairin
Mme la Docteur Emmanuelle Bouvet
M. le Docteur Jean-Luc André

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, Jean-Edouard Gairin, qui a cru en mon sujet et qui, malgré de nombreuses obligations m'a encadrée de la meilleure façon qui soit.

C'est de l'association de nos idées qu'est né ce travail.

Merci à Emmanuelle Bouvet qui m'a confortée dans le choix de ce sujet et qui a apporté son œil avisé de pharmacienne hospitalière.

C'est un honneur qu'elle fasse partie de mon jury.

Merci Jean-Luc et Brigitte car j'ai mené mes études jusqu'au bout notamment grâce à la formation que j'ai pu suivre dans votre officine. Des pharmaciens comme vous, dont le respect du patient est une priorité, sont des modèles pour moi.

Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Gambetta qui a contribué à mes connaissances.

Ma profonde reconnaissance à M. André d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie mille fois ma mère qui, malgré la période si difficile qu'elle a traversée, n'a jamais cessé de me soutenir. Elle a également apporté sa contribution à cette thèse en lisant attentivement mon travail, en corrigeant mes fautes de grammaire et d'orthographe ...

Merci maman d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée dans cette voie.

Papy, cette thèse t'est dédiée car je sais que tu es fier de moi et que l'aboutissement de mes études te tenait particulièrement à cœur.

Mathias, ma moitié, merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles, de m'avoir rassurée, d'avoir été là quand j'en ai eu besoin et de m'avoir pardonnée quand j'ai été pénible.

Merci Carole, sans toi cette thèse n'aurait jamais pu exister.

Un gros bisou à Emma, tu me manques ma crevette.

Merci papa, sans toi je ne serai pas là.

Je remercie mes amis. Vous êtes tellement chers à mes yeux ! Vous êtes ma seconde famille.

Ceux qui seront bientôt pharmaciens : Sabine F, Sabine Y, Thomas(s), Marianne, Marine, Marie(s), Maelle, Camille, Marion, Nicolas, Madly, Isis ;

Mais aussi les autres : Emilie, Noëlle, Pierre.

Des milliers de fois merci à Marie-Claude et Serge dont la gentillesse et la générosité nous ont été précieuses ! Les plus beaux gestes sont ceux qui sont spontanés...

Un gros bisou aux membres des écuries du Colombet : Babette, Jean-Pierre, Nathalie, David, Daniel, Marie-Pierre.

Et enfin un remerciement général à toute ma famille.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	1
Tables des illustrations	6
Liste des abréviations	8
Introduction.....	10
Partie I : Les antifongiques	13
Les dérivés azolés	14
Structures	14
Mécanisme d'action	17
Pharmacocinétique	19
Interactions	19
Résistances	23
Les autres classes d'antifongiques	26
Les polyènes	26
Les échinocandines.....	34
Les fluoro-pyrimidines.....	39
Les allylamines.....	43
Synthèse sur les mécanismes d'action des différents antifongiques disponibles	45
Partie II : Cas clinique	49
Dossier clinique	49
Données administratives.....	49
Pathologies et antécédents médicaux	49
Pathologie d'interet : l'histoplasmosse	59
Le champignon responsable : <i>Histoplasma capsulatum</i>	59
Histoplasmosse pulmonaire.....	59
Histoplasmosse progressive disséminée.....	62
Histoplasmosse africaine	62

Prophylaxie.....	63
Diagnostic.....	64
Traitement.....	64
Ses traitements.....	67
Antifongiques	67
Autres	77
Discussion à propos des traitements	81
Interactions des traitements	81
Observance.....	82
Partie III : quel rôle pour le pharmacien d'officine ?.....	83
Polymédication	83
Automédication.....	84
Interactions	84
La personne âgée	85
Antifongiques	86
Spondylarthrite.....	87
L'observance.....	87
Conclusion	88
Suivi d'un traitement antifongique	88
Effets indésirables	89
Les associations	90
Bibliographie	91
Annexe 1 : La spondylarthrite	94
Définition.....	94
Symptomatologie	94
Evolution.....	95

Diagnostic	96
Radiographie	96
Traitement.....	96
Traitement médicamenteux.....	96
Traitement non médicamenteux.....	97
Annexe 2 : ordonnances de mlle d.....	98
Annexe 3 : La résistance.....	101
Annexe 4 : Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome p450 [44].....	102
Médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.....	102
Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450	102
Annexe 5.....	105

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure d'une cellule fongique - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]	13
Figure 2 : Structure imidazole	14
Figure 3 : Structure triazolée - Triazole Antifungal Agents [7]	15
Figure 4 : Dérivés azolés - Antifongiques [12]	16
Figure 5 : Mécanisme d'action des azolés - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]	18
Figure 6 : Comparaison entre le cholestérol et l'ergostérol - Antifongiques [12].....	20
Figure 7 : Tracé d'un électrocardiogramme (ECG)	22
Figure 8 : Interactions médicamenteuses des antifongiques azolés - Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]	23
Figure 9 : Structure de l'amphotéricine B - Antifongiques [12]	27
Figure 10 : Mécanisme d'action de l'AmpB - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]	28
Figure 11 : Liposome - Dicobio	30
Figure 12 : Structure de la nystatine – Antifongiques [12]	32
Figure 13 : Structure de la caspofungine - Antifongiques [12].....	35
Figure 14 : Schéma de la paroi fongique – Principaux antifongiques systémiques [21]	36
Figure 15 : Comparaison des structures de la cytosine et de la 5-Fluoro-Cytosine	39
Figure 16 : Mécanisme de résistance à la 5-FC - Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez <i>C. glabrata</i> [6].....	40
Figure 17 : Structure de la terbinafine -Antifongiques [12]	43
Figure 18 : Mécanisme d'action de la terbinafine - Antifongiques [12].....	43
Figure 19 : Mécanisme d'action des antifongiques - Principaux antifongiques systémiques : Mécanismes d'action et de résistance, spectre, indications [21]	45
Figure 20 : Mécanisme d'action des antifongiques - Les mycoses ou infections fongiques [24].....	46
Figure 21 : Principaux caractères pharmacocinétiques des antifongiques - Les antifongiques systémiques [1] .	48
Figure 22 : Caractéristiques pharmacocinétiques de certains antifongiques - Les mycoses ou infections fongiques [24]	48

Figure 23 : Structure d'un disque intervertébral - http://www.drnicholasshannon.com/page18.htm	51
Figure 24 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie et des traitements de Mme D	57
Figure 25 : Tableau récapitulatif des examens réalisés par Mme D	58
Figure 26 : Infiltrats interstitiels micronodulaires diffus bilatéraux - Cas importés d'histoplasmosse [34]	60
Figure 27 : Infiltration massive de la muqueuse par des macrophages chargés d'éléments parasitaires - Cas importés d'histoplasmosse [34]	64
Figure 28 : Traitement de l'histoplasmosse -Cas importés d'histoplasmosse [34]	66
Figure 29 : Structure de l'itraconazole - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]	67
Figure 30 : Suivi thérapeutique des azolés - Antifungal Therapeutic Drug Monitoring : Established and Emerging Indications [37]	70
Figure 31 : Suivi Thérapeutique de l'ITZ chez Mme D	71
Figure 32 : Interactions propres à l'itraconazole – Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]	74
Figure 33 : Structure du posaconazole - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]	75
Figure 34 : Interactions propres au PCZ - Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]..	77
Figure 35 : Interacting drugs that may alter antifungal blood concentrations - Antifungal Therapeutic Drug Monitoring : Established and Emerging Indications [37]	86
Figure 36 : Voies d'administrations et principaux effets indésirables de certains antifongiques - Les antifongiques systémiques [3]	89

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 5-FU** 5 Fluoro Uracile
- 5-FC** 5-Fluoro Cytosine
- ABC** ATP Binding Cassette
- ADN** Acide Désoxy riboNucléique
- AINS** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AmpB** Amphotéricine B
- ANSM** Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ARN** Acide RiboNucléique
- ASAS** Assess SpondyloArthritis to international Society
- ATP** Adenosine Tri Phosphate
- AVK** AntiVitamine K
- BAAR** Bacille Acido Alcoolo Résistant
- CRPV** Centre Régional de PharmacoVigilance
- ECG** Electro CardioGramme
- EPAF** Effet PostAntiFongique
- EPPH** Effet de Premier Passage Hépatique
- ESV** Extra Systole Ventriculaire
- ETT** Echographie Trans-Thoracique
- FURMP** 5-FluoroUridine MonoPhosphate
- HPLC** High Performance Liquid Chromatography
- HSP** Heat Shock Proteins
- IFI** Infection Fongique Invasive

IFN γ Interferon gamma

IL InterLeukine

INR InterNational Ratio

IPP Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

ITZ Itraconazole

K⁺ Potassium

LBA Lavage Broncho-Alvéolaire

LCR Liquide Céphalo Rachidien

LP Libération Prolongée

MFS Major Facilitator Superfamily

Na⁺ Sodium

OMI Œdème des Membres Inférieurs

PAL Phosphatases Alcalines

PCZ Posaconazole

SNC Système Nerveux Central

TDM Tomo Densitométrie Médicale

TEP Tomographie par Emission de Positons

TNF Tumor Necrosis Factor

TS Thymidilate Synthetase

UPRT Uridine PhosphoRibosyl Transférèse

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Actuellement, dans le monde, 5% des infections sont dues aux champignons et aux levures, du fait de la multiplication des facteurs de risque.

Depuis plusieurs décennies et particulièrement dans les pays développés, la fréquence des infections fongiques, également appelées mycoses, s'est considérablement accrue en raison des progrès des thérapeutiques médicales et chirurgicales. Paradoxalement, ces dernières, plus efficaces, sont également plus invasives : utilisation de cathéters vasculaires, mise en place de prothèses, intensification des protocoles de chimiothérapie, administration d'antibiotiques à large spectre déséquilibrant la flore, de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, etc. et conduisent à des situations de fragilité immunologique ainsi qu'à une exposition majorée aux agents opportunistes (facteurs favorisant iatrogènes).

En outre, le nombre de patients immunodéprimés s'amplifie du fait de facteurs physiologiques (âges extrêmes de la vie, grossesse) et locaux (brûlure, traumatisme).

Une immunosuppression peut également être la conséquence de pathologies cancéreuses (lymphomes, leucémies), hématologiques (neutropénie), du SIDA, du diabète.

Les infections fongiques invasives sont de ce fait majoritairement des infections opportunistes consécutives à la multiplication des facteurs de risque.

Les infections fongiques demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité.

On distingue :

- les infections fongiques classiques, qui peuvent survenir chez l'adulte sain telles que la cryptococcose et l'histoplasmosse.
- les infections opportunistes, rarement présentes chez l'adulte sain mais souvent chez le patient immunodéprimé : aspergillose, candidose. Elles sont devenues courantes.

Ces infections, pouvant rapidement s'aggraver – et souvent de mauvais pronostic - sont difficiles à diagnostiquer et à traiter. Pour certaines mycoses (candidose, aspergillose), l'attente d'un diagnostic confirmé assombrit le pronostic.

Parallèlement, la thérapeutique antifongique s'est étendue.

On distingue 5 classes d'antifongiques : les polyènes, les échinocandines, les azolés, les fluoro-pyrimidines, les allylamines. Les deux premières sont issues de produits naturels tandis que les trois autres sont synthétiques.

L'histoire de ces molécules débute en France en 1939 avec la découverte de la griséofulvine (application thérapeutique en 1958). Puis a été introduit dans les années 50, la classe des polyènes avec la nystatine et, plus tard, l'amphotéricine B.

Il faudra attendre 1957 pour que la flucytosine, de la classe des fluoro-pyrimidines fasse son entrée sur le marché des antifongiques.

Issues de longues années de recherche, une nouvelle classe apparaît à la fin des années 50 : les azolés. Dans l'ordre : le miconazole, le clotrimazole et l'éconazole, tous trois étant des imidazolés. Cependant, leur utilisation se limite à un usage externe en raison de leur forte toxicité lors d'une administration orale.

En 1983 le premier triazolé fait son apparition : le kétoconazole, suivi de près par la terbinafine, représentant de la classe des allylamines.

Plusieurs triazolés vont ensuite être introduits successivement sur le marché : le fluconazole (en 1990), l'itraconazole (1993), le voriconazole (2002) et le posaconazole (2006).

Parallèlement, la classe des échinocandines, novatrice sur le plan pharmacologique car possédant une faible toxicité et présentant peu d'interactions médicamenteuses, fait son apparition avec la caspofungine en 2002, l'anidulafungine en 2007 et la micafungine en 2008 [1].

La thérapeutique antifongique est longtemps restée cantonnée à un petit nombre de médicaments, mais un arsenal de molécules est maintenant disponible pour soigner les mycoses. Celui-ci s'est considérablement enrichi ces dernières années non seulement grâce à la commercialisation de nouvelles molécules mais également via de nouvelles formes galéniques (pour l'amphotéricine B) et des spectres d'activité élargis (pour les azolés).

On distingue schématiquement deux types de médicaments : ceux utilisés dans le traitement des mycoses superficielles, et alors essentiellement administrés par voie locale, et ceux utilisés dans le traitement des mycoses systémiques. Cependant, un même produit peut à la fois être topique ou systémique selon le mode d'administration [2].

Globalement bien tolérés, les antifongiques ne sont pas pour autant dénués d'effets indésirables pouvant être graves. Réputés sûrs, ils font tout de même l'objet de nombreuses interactions et des résistances émergent.

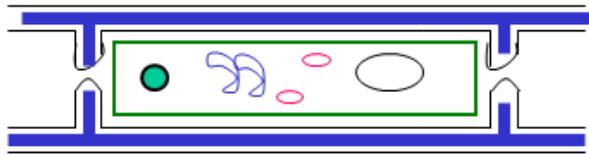
En outre, la mise sur le marché de ces médicaments très onéreux a induit une forte augmentation du coût de prise en charge des infections fongiques [3].

Malgré la quantité de molécules disponibles, des progrès restent donc à effectuer : spectre élargi, meilleure tolérance, formulations pour la voie orale et la voie parentérale améliorant les caractéristiques pharmacocinétiques, coût diminué.

De nouvelles avancées technologiques dans la génétique moléculaire permettront certainement de révéler de nouvelles cibles antifongiques, jusque là non identifiées.

PARTIE I : LES ANTIFONGIQUES

Les champignons sont, comme les Hommes, des eucaryotes. Cette similitude rend difficile l'utilisation de cibles intracellulaires. En effet, l'inhibition de ces cibles pourrait avoir des répercussions délétères sur les cellules de l'hôte.



- Paroi cellulaire
- membrane plasmotique

Figure 1 : Structure d'une cellule fongique - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]

La membrane fongique est constituée de protéines, de phospholipides et de stérols, dont l'ergostérol est le principal. Certains antifongiques auront pour cible cette membrane (polyènes) ou bien ses constituants (azolés, allylamines) [4].

L'ergostérol est important pour la fluidité et l'intégrité membranaire mais aussi pour les fonctions d'enzyme liées à la membrane, jouant un rôle dans la croissance et la division cellulaire. La chitine synthetase fait partie de ces enzymes [5].

La pharmacocinétique des différents principes actifs antifongiques influe sur le choix des traitements, au même titre que le spectre d'activité. En fonction de la situation clinique, le choix de l'antifongique va reposer à la fois sur le choix du principe actif mais aussi sur le choix de la forme galénique. Cette dernière est en effet déterminante puisque des paramètres tels que l'absorption et la distribution sont des critères de choix pour la diffusion au site de l'infection [3].

LES DÉRIVÉS AZOLÉS

Plus que toutes les autres classes d'antifongiques, les dérivés azolés sont de loin les antifongiques les plus utilisés en clinique. Pour cette raison, ce sont aussi les antifongiques les plus étudiés par la communauté scientifique, aussi bien au niveau de leurs propriétés pharmacologiques et de leur mode d'action, que des stratégies de défense adoptées par les micro-organismes [6]. Les azolés ont donc été constamment étudiés et améliorés depuis 50 ans.

Ces molécules sont utilisées aussi bien dans le traitement des infections fongiques locales que systémiques.

On distingue deux catégories d'antifongiques azolés : les imidazolés (Kétoconazole, Nizoral® ; Fluconazole, Triflucan®) et les triazolés (Itraconazole, Sporanox® ; Voriconazole, Vfend® ; Posaconazole, Noxafil®).

Les derniers ont été obtenus par N-substitution des imidazolés [2]. Ils sont plus récents, moins toxiques, plus efficaces [7] et sont les plus susceptibles d'être améliorés [8].

STRUCTURES

Les dérivés azolés sont des molécules synthétiques. Ils comprennent dans leur structure un imidazole ou un groupe triazolé relié à un carbone asymétrique [7].

Les imidazolés sont caractérisés par un hétérocycle à 5 atomes dont 3 carbones et 2 azotes. Dans ce cycle, les atomes d'azote occupent les positions 1 et 3. La structure imidazolée est présente dans différents éléments naturels tels l'histamine, l'histidine et les acides nucléiques.

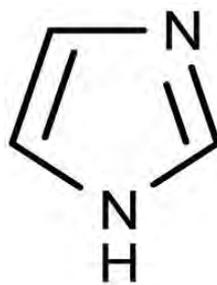


Figure 2 : Structure imidazole

En l'incorporant dans les molécules, ce groupement améliore la solubilité et la biodisponibilité [9].

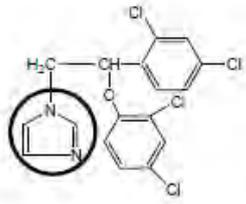
Les triazolés possèdent, eux, 3 atomes d'azote dans l'hétérocycle [10].



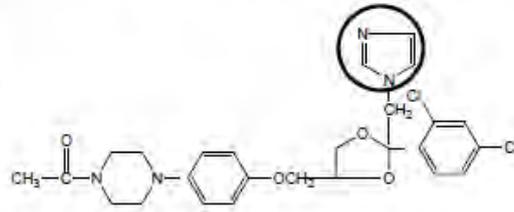
Figure 3 : Structure triazolée - Triazole Antifungal Agents [7]

Dérivés azolés

imidazoles

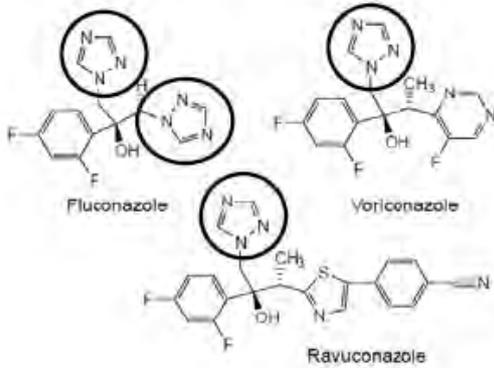


Miconazole



Ketoconazole

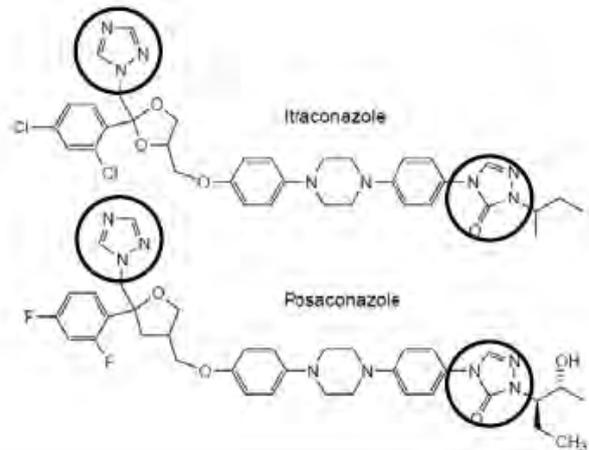
triazoles



Fluconazole

Voriconazole

Ravuconazole



Itraconazole

Posaconazole

Figure 4 : Dérivés azolés - Antifongiques [12]

Ces molécules azolées sont généralement lipophiles. Leur biodisponibilité est majoritairement élevée et majorée par la prise au cours du repas pour l'itraconazole et le posaconazole.

L'augmentation de la dose unitaire permet de saturer l'effet de premier passage hépatique (EPPH).

Par ailleurs, leur liaison aux protéines plasmatiques est proche de 100% ce qui implique que les azolés ne sont pas dialysables [2].

Tous les azolés hormis le fluconazole sont sujets à une variabilité individuelle nécessitant des dosages sériques [1].

MÉCANISME D'ACTION

Tous les antifongiques azolés sont des inhibiteurs enzymatiques qui agissent en bloquant le site actif de l'enzyme connue sous le nom de lanosterol 14 α demethylase. Cette enzyme, appelée CYP51 appartient aux isoenzymes des cytochromes P450 des mitochondries des cellules fongiques. Elle permet chez le champignon la transformation du lanostérol en ergostérol, principal stérol de la membrane fongique [4][6].

La 14 α demethylase est codée par le gène ERG11 [5].

L'étape de déméthylation nécessaire pour transformer les 14 α methyl stérols en ergosterol est dépendante de l'activation du cytochrome P450.

Sur le plan moléculaire, un des atomes d'azote (le N-3 chez les imidazolés et le N-4 chez les triazolés) se lie à l'atome de fer de l'hème situé dans le site actif de l'enzyme [5] [11] [12] du cytochrome P450, inhibant ainsi l'activation de ce cytochrome et par conséquent le fonctionnement enzymatique.

Les azolés sont donc actifs sur les enzymes dépendantes du cytochrome P450 [13].

L'inhibition conduit à une accumulation de précurseurs dans la chaîne de synthèse : lanostérol et divers 14-méthylstérols [2] ce qui aboutit à l'inhibition de la croissance du champignon. On observe également un épuisement d'ergostérol, stérol primordial dans la composition de la membrane de la cellule fongique, ce qui compromet l'intégrité de la membrane cellulaire [14].

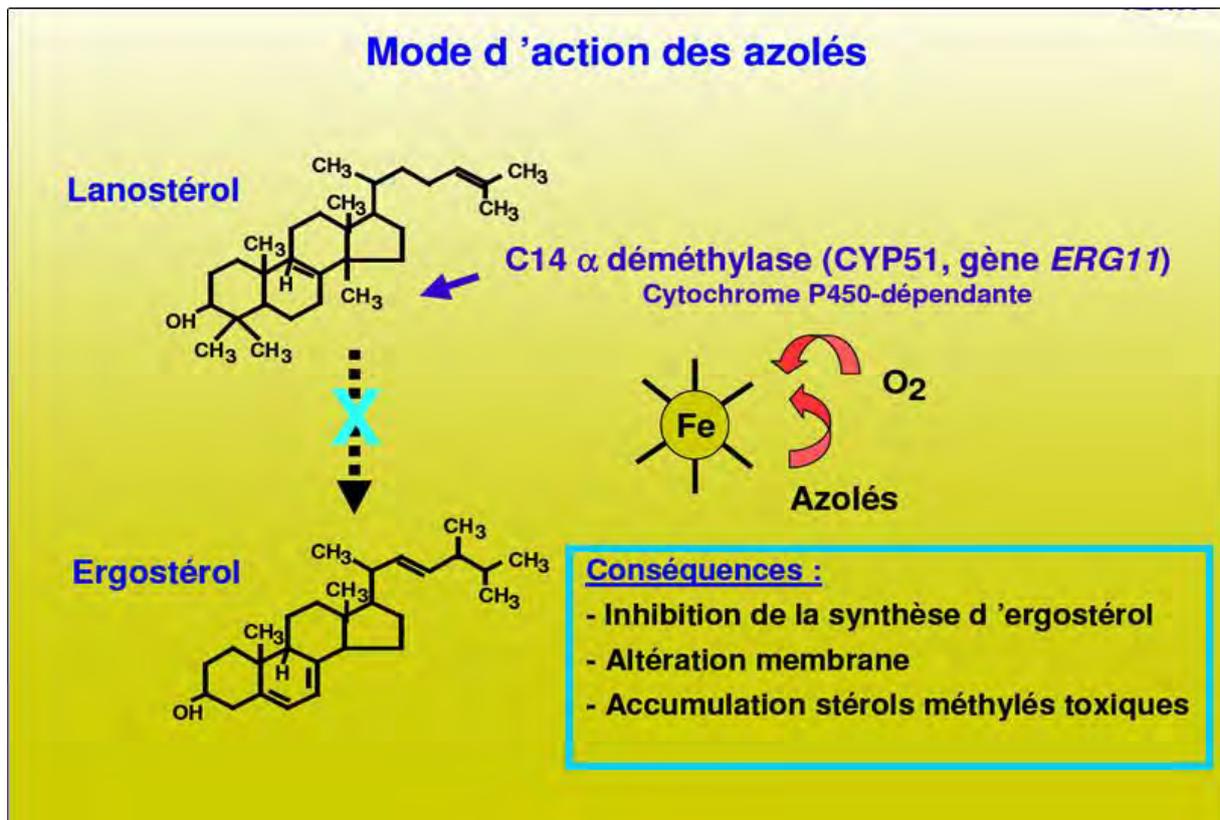


Figure 5 : Mécanisme d'action des azolés - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]

Une forte concentration en imidazolés est associée à une activité fongicide rapide. En effet, à haute concentration, ils pourraient exercer une inhibition directe sur les membranes, sans interférer avec les stérols ou les esters de stérol [9].

Les composés azolés sont également soupçonnés d'inhiber les enzymes oxydatives et peroxidatives du cytochrome, ce qui entraînerait une augmentation de la concentration de peroxydes intracellulaires [10].

Outre l'atteinte des systèmes membranaires, ces molécules peuvent altérer la paroi fongique avec défaut de séparation des bourgeons de la levure mère et inhiber la formation des filaments de *Candida albicans* [6].

Les triazolés possèdent un spectre étendu : *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* ainsi que les champignons dimorphiques et les dermatophytes contrairement aux imidazolés qui ne sont actifs que sur *Candida* et *Aspergillus* [9].

PHARMACOCINÉTIQUE

A doses journalières égales, un schéma d'administration en une seule prise est aussi efficace qu'un schéma comportant plusieurs prises. Donc, du point de vue efficacité, il est inutile de fractionner la dose journalière.

Les champignons en phase stationnaire seraient plus sensibles aux azolés que ceux en phase exponentielle de croissance [2].

Après leur administration, les concentrations plasmatiques de dérivés azolés sont détectables plusieurs heures. Ils diffusent aisément dans l'urine, la salive, le sébum, le cérumen, le liquide articulaire. De récentes études indiquent qu'ils pourraient également se répandre dans le liquide céphalorachidien (LCR).

L'élimination de ces molécules est bi-phasique : elles sont métabolisées par le foie puis les métabolites sont éliminés par le rein [6][15].

INTERACTIONS

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins [16].

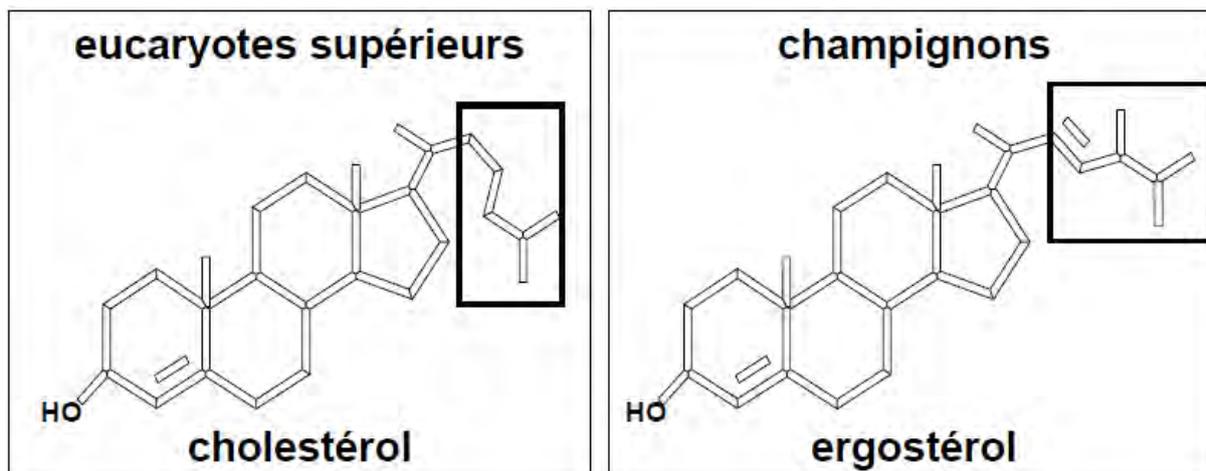


Figure 6 : Comparaison entre le cholestérol et l'ergostérol - Antifongiques [12]

De tous les antifongiques, les azolés sont les plus prompts à interagir avec d'autres médicaments [14].

C'est par le biais du blocage de l'enzyme dépendante du cytochrome P450 que ces antifongiques vont entraîner effets indésirables et interactions. En effet, ils sont également capables d'inhiber les isoenzymes du cytochrome P450 présentes chez l'Homme. Par exemple, ils inhibent les enzymes du CYP 3A4 (le plus important et le plus abondant CYP chez l'Homme), impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments mais également dans la synthèse du cholestérol.

En plus des CYP hépatiques, des CYP extra hépatiques ainsi que des protéines de transport contribuent également aux interactions azolés-médicaments.

Certains de ces antifongiques azolés sont aussi substrats et inhibiteurs de la P-glycoprotéine et d'autres protéines de transport [8].

Le degré et le type d'inhibition varient selon le dérivé azolé [5][15].

En tant que substrats (plusieurs CYP incluant le 3A4, le 2C19 et le 2C9 catalysent leur biotransformation), et inhibiteurs du cytochrome P450, les triazolés peuvent interagir avec de nombreux médicaments pouvant conduire à une toxicité accrue de ces derniers ou à un traitement antifongique inefficace.

L'inhibition des cytochromes peut être réversible ou bien irréversible.

L'inhibition réversible est la plus fréquente et apparaît rapidement quand le substrat et l'inhibiteur sont en présence et entrent en compétition pour se lier au site actif de l'enzyme.

Par contraste, l'inhibition irréversible a lieu lorsque le substrat est converti par catalyse oxydative médiée par le CYP en réactif intermédiaire. Ce réactif intermédiaire inactive dans un second temps le CYP via différents mécanismes.

Pour que la situation devienne réversible, il faut qu'il y ait synthèse d'un nouveau CYP « catalytiquement » actif. La liaison irréversible est donc plus durable que l'inhibition réversible [14].

De façon générale, les triazolés entraînent une inhibition compétitive réversible [14].

On distingue différents types d'interactions médicamenteuses :

- inhibition enzymatique compétitive.

L'azolé diminue ainsi le métabolisme de certains médicaments. Ce phénomène est observé par exemple avec les antivitamines K (AVK) : l'international ratio (INR) et donc le risque hémorragique s'en retrouveront augmentés.

- induction enzymatique.

Dans ce cas, ce sont d'autres médicaments qui vont favoriser le métabolisme de l'antifongique et pourront même conduire à des concentrations plasmatiques indétectables. Certains de ces inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital et la phénytoïne diminuent la biodisponibilité du kétoconazole et de l'itraconazole de 80 voire 90% [13].

- inhibition et induction.

Cette interaction a été décrite lors de l'association de la phénytoïne avec l'itraconazole. On observe une augmentation de la concentration du 1^{er} et une diminution de la concentration du 2nd [13].

Le fluconazole et l'itraconazole ne sont pas les antifongiques parfaits puisqu'ils présentent des interactions médicamenteuses non négligeables, par exemple avec les traitements anti-rejet, la chimiothérapie et le traitement du SIDA. Ces interactions se traduisent par une diminution de la concentration en azolé ou par une augmentation de leur toxicité [6].

Les azolés sont également susceptibles d'allonger l'intervalle QT. S'ils sont associés à d'autres médicaments présentant le même effet cela peut conduire jusqu'à la torsade de pointe [13].

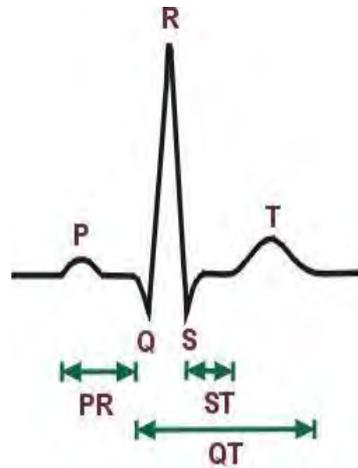


Figure 7 : Tracé d'un électrocardiogramme (ECG)

L'intervalle QT varie entre 0,4 et 0,43 secondes. Cet intervalle correspond au temps de systole ventriculaire, qui va du début de l'excitation des ventricules jusqu'à la fin de leur relaxation.

Le canal potassique est le canal ionique principalement impliqué dans l'allongement de l'intervalle QT, son inhibition par de nombreux médicaments prolongeant la repolarisation ventriculaire [17].

Des extrasystoles ventriculaires avec allongement du QT sous itraconazole ont été décrites chez un sujet de 30 ans, sans cardiopathie sous-jacente [18].

L'extrasystole ventriculaire (ESV) est une contraction cardiaque prématurée d'origine ventriculaire, liée à l'hyperexcitabilité d'un foyer ectopique.

Les torsades de pointes sont un type particulier de tachycardie ventriculaire, potentiellement mortelles et associées à un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG [19]. Des torsades de pointes peuvent survenir avec le voriconazole et le posaconazole.

Il semble donc exister un effet de classe pour la survenue de troubles du rythme ventriculaire [18].

Tableau 3 Interactions médicamenteuses communes aux dérivés azolés (CI : contre-indication, ↑ : augmentation, ↓ : baisse, [c] : concentration)

Table 3 General Triazoles drugs interactions (CI: contra-indication, ↑: increase, ↓: decrease, [c]: concentration)

Interactions communes au voriconazole-itraconazole-fluconazole-posaconazole		
Association	Conséquences	Mesures
+ cisapride	Risque torsade de pointes	CI
+ pimozide		
+ halofantrine	Risque torsade de pointes	Déconseillée
+ dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, Gynergène [®]), dihydroergotamine (Diergospray [®] , Ikaran [®] , Seglor [®] , Tamik [®])	risque d'ergotisme	CI
+ ciclosporine, tacrolimus	↑ [c] immunosuppresseurs	PE monitoring de la [c] de l'immunosuppresseur
Itraconazole + tacrolimus :	↑ [c] immunosuppresseurs et ↑ créatininémie	Déconseillée
Phénytoïne :+ voriconazole ou + l'itraconazole le ou + posaconazole	↓ [c] vorico et itraconazole+ ↑ [c] de phénytoïne	Déconseillée
Phénytoïne + fluconazole	↑ [c] de phénytoïne	PE monitoring de la [c] de la phénytoïne

Figure 8 : Interactions médicamenteuses des antifongiques azolés - Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]

RÉSISTANCES

On parle de résistance quand l'infection progresse malgré un traitement adapté [5]. Les différents types de résistances sont explicités dans l'annexe 2.

Ces résistances peuvent être liées à une trop grande prescription des antifongiques azolés [5][6].

Les espèces d'*Aspergillus* sont intrinsèquement résistantes au fluconazole mais sensibles à l'itraconazole. Toutefois, lors d'une aspergillose, une résistance secondaire à l'itraconazole peut survenir. Les facteurs de résistance clinique tels que l'administration prolongée de l'itraconazole, une atteinte pulmonaire avec cavernes et l'immunosuppression jouent un rôle dans la mauvaise réponse thérapeutique [5].

SYSTÈMES D'EFFLUX

Au niveau des membranes cellulaires (fongiques, bactériennes, animales), il existe des transporteurs très ubiquitaires qui ont pour rôle de rejeter en dehors des cellules une grande variété de substances, dont les médicaments [6]. Ces transporteurs sont appelés « pompes » ou « protéines d'efflux ».

Chez les champignons (dont les levures), deux familles de pompes sont impliquées dans la résistance aux antifongiques azolés : les pompes de type ABC pour ATP-Binding Cassette, utilisant l'ATP comme source d'énergie pour le transfert, et les MFS pour Major Facilitator Superfamily, qui utilisent comme source d'énergie un gradient de protons [20][21].

S'il y a surexpression de ces protéines d'efflux, il y aura par conséquent diminution de la concentration intracellulaire d'antifongique et donc moindre efficacité.

Il semble que les protéines ABC soient capables de prendre en charge tous les azolés alors que les MFS seraient plus spécifiques du fluconazole [6].

SURPRODUCTION DE LA CIBLE CYP51 CODÉE PAR LE GÈNE ERG11

Cette surproduction équivaut à la multiplication du nombre de copies de la lanosterol 14 α demethylase (= CYP51), due à la surexpression du gène ERG11. Il y a augmentation de la transcription du gène ERG11 grâce à la surexpression des ARN messagers [20].

Ainsi, les azolés ne sont plus en quantité suffisante pour inhiber la conversion du lanostérol en stérols 14 α déméthylés [6].

MODIFICATION DE LA CIBLE : DIMINUTION DE L'AFFINITÉ POUR L'AZOLÉ

Des mutations ponctuelles du gène ERG11 entraînent une modification de la séquence en acides aminés de la lanosterol 14 α demethylase provoquant une altération de sa liaison avec l'antifongique azolé [6].

BLOPAGE DE LA VOIE DE BIOSYNTHÈSE DE L'ERGOSTÉROL

Cette forme de résistance est due à une mutation d'un gène responsable de la synthèse d'intermédiaires toxiques tels que les stérols 14 α méthylés [6].

AUTRES FORMES DE RÉSISTANCE

La résistance aux antifongiques azolés peut également résulter d'un mécanisme épigénétique, par exemple la capacité à former des biofilms qui limitent le passage de l'antifongique à l'intérieur de la cellule.

Un autre exemple de mécanisme non-moléculaire est la capacité à contourner l'absence d'ergosterol suite au blocage de sa voie de biosynthèse par l'antifongique. Ce mécanisme est observé chez *C. glabrata* qui, contrairement aux autres levures du genre *Candida* et notamment à *C. albicans*, mais comme *Saccharomyces cerevisiae*, est capable d'assimiler et d'utiliser une source de stérol exogène en présence d'azolés, telle que le cholestérol présent chez l'Homme. Cette observation pourrait d'ailleurs en partie expliquer la moindre sensibilité de cette espèce aux antifongiques azolés [6].

Bien que toutes les molécules de cette classe agissent de la même manière, elles se distinguent chacune par un spectre d'action, une pharmacocinétique et une toxicité différents [22].

Les molécules itraconazole et posaconazole seront abordées plus précisément dans la partie II, en rapport avec le cas clinique.

LES AUTRES CLASSES D'ANTIFONGIQUES

LES POLYÈNES

CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

Les polyènes sont des molécules cycliques. Leur nom provient du groupe chromophore qui les caractérise et qui est formé de plusieurs doubles liaisons conjuguées. Les polyènes peuvent également être qualifiés de macrolides polyéniques [2].

Leur caractère amphotère est lié à la présence de plusieurs doubles liaisons conjuguées sur une face du cycle (donc hydrophobe), et de groupements hydroxyles (OH) sur l'autre face (donc hydrophile) [6].

Les deux principaux polyènes utilisés sont l'amphotéricine B ou AmpB (Fungizone®) et la nystatine (Mycostatine®), même si 200 molécules environ appartiennent à cette classe.

Bien que les polyènes puissent être synthétisés chimiquement, ils sont encore produits aujourd'hui, pour des raisons économiques, à partir de cultures de *Streptomyces spp* qui sont des actinomycètes [6][23].

Ce sont des molécules amphiphiles mais volumineuses donc mal résorbées [12].

Les molécules de cette classe possèdent plusieurs toxicités [12] :

- immédiate : fièvres, frissons, nausées, vomissements, hypotension, arythmies
- à court terme : néphrotoxicité
- à moyen terme : anémie

La résistance aux polyènes reste un évènement plutôt rare [6].

L'AMPHOTÉRICINE B (AMPB)

STRUCTURE

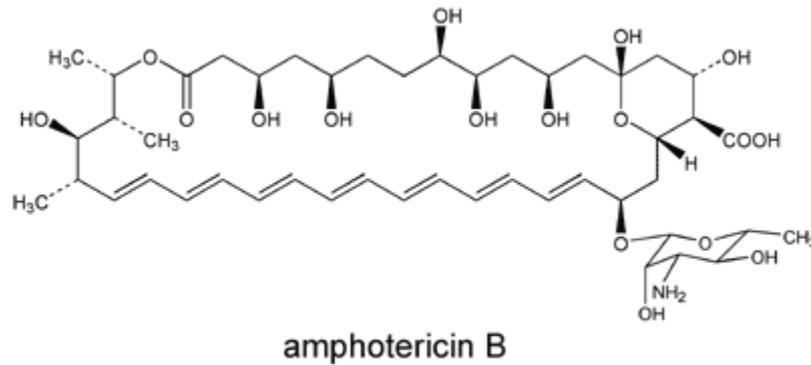


Figure 9 : Structure de l'amphotéricine B - Antifongiques [12]

L'AmpB est une molécule d'origine naturelle qui possède, comme tous les polyènes, une structure à deux pôles : l'un hydrophile, l'autre hydrophobe. Elle est insoluble dans l'eau à pH physiologique et est donc très peu absorbée au niveau de la muqueuse gastro-intestinale [3][6]. La voie orale ne sera donc pas utilisée pour une action antifongique systémique.

L'AmpB est active non seulement sur la plupart des levures et champignons filamenteux (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*), mais elle est également un antiparasitaire de premier ordre, utilisé pour traiter les leishmanioses et certaines amibiases [6].

MÉCANISME D'ACTION

Elle agit en se glissant dans la membrane fongique, plus précisément en se liant irréversiblement à l'ergostérol [4].

Son caractère amphotère lui permet de s'associer à la bicouche lipidique de la membrane fongique, en formant des pores et des canaux, ce qui permet d'augmenter la perméabilité transmembranaire aux cations monovalents tels que le sodium (Na^+) et le potassium (K^+). La déplétion intracellulaire de ce dernier entraîne secondairement la mort de la cellule [3][5][8]. L'AmB a donc une activité fongicide [5][21].

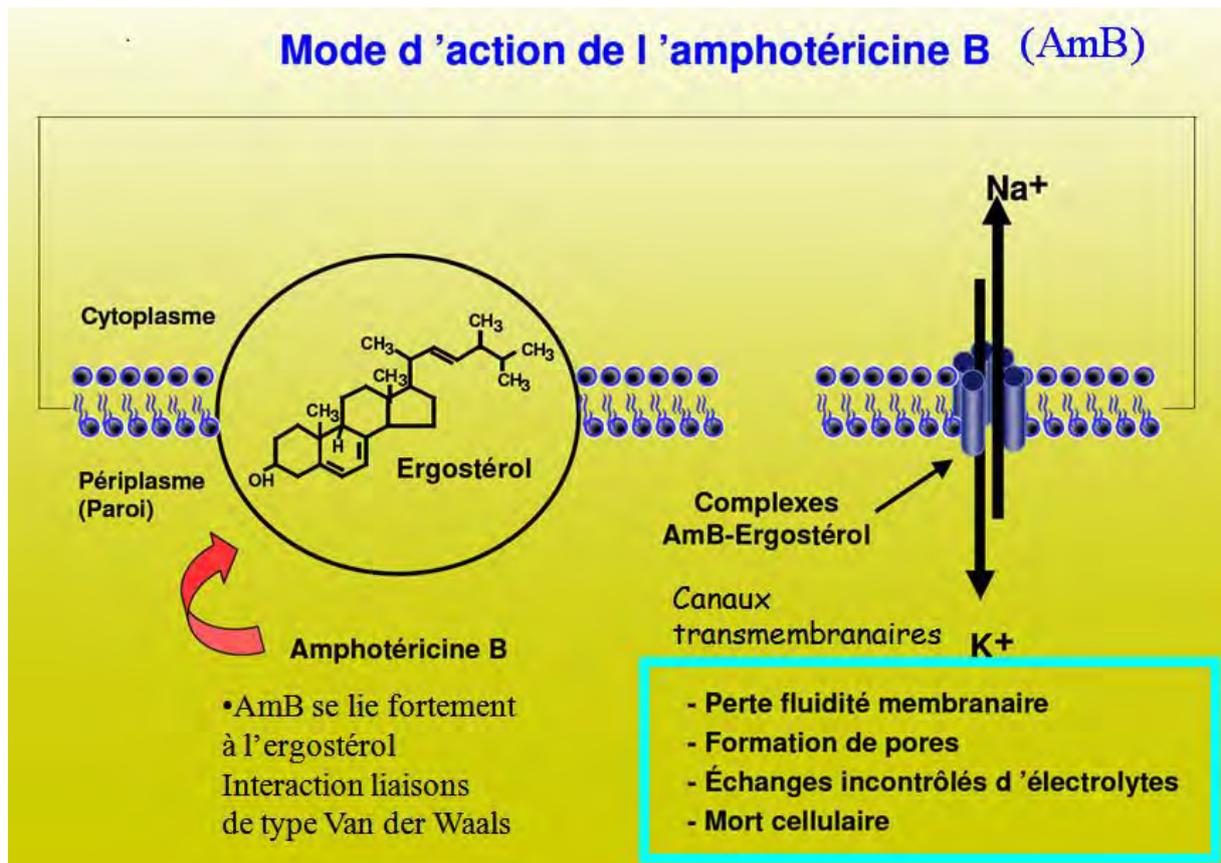


Figure 10 : Mécanisme d'action de l'AmB - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]

L'AmpB possède par ailleurs une activité antifongique indirecte, médiée par les macrophages. En effet, la molécule potentialise l'action de l'interféron γ (IFN γ) sur les macrophages induisant ainsi la synthèse de Tumor Necrosis Factor α (TNF α), d'Interleukine 1 (IL-1) et la production de monoxyde d'azote (NO). C'est ce dernier qui possède une activité antifongique, notamment sur *Cryptococcus neoformans* [2].

Une controverse existe quant à une éventuelle action au niveau intracellulaire.

Des travaux ont en effet suggéré que les polyènes seraient capables d'induire un stress oxydatif, notamment chez *C. albicans* [6].

L'AmpB se lie au cholestérol avec une affinité dix fois plus faible que pour la liaison à l'ergostérol [1][5][24]. La toxicité de l'AmpB est donc assez sélective des cellules fongiques [3][24].

Son utilisation s'est cependant considérablement réduite devant le développement puis l'apparition de molécules plus efficaces et mieux tolérées [24].

L'essentiel de l'expérience avec l'AmpB se base sur sa forme désoxycholate. Les effets indésirables liés à cette forme sont bien connus, à type de fièvre, frissons, réactions aiguës fréquentes à l'injection dues à la libération de cytokines, altérations des fonctions rénales presque constantes et hypokaliémie [8].

On peut retenir que les principaux effets indésirables de l'AmpB sont sa propension à provoquer des réactions lors des perfusions et sa toxicité rénale. Afin de réduire cette dernière et d'améliorer la tolérance, de nouvelles formulations ont été créées [3][5].

LES DIFFÉRENTES FORMES

L'AmpB, grâce à son caractère lipophile, peut être incorporée dans des vecteurs lipidiques, tels que les complexes lipidiques et les liposomes. Ces derniers sont des vésicules sphériques constituées d'une membrane lipidique en bicouche entourant une cavité aqueuse.

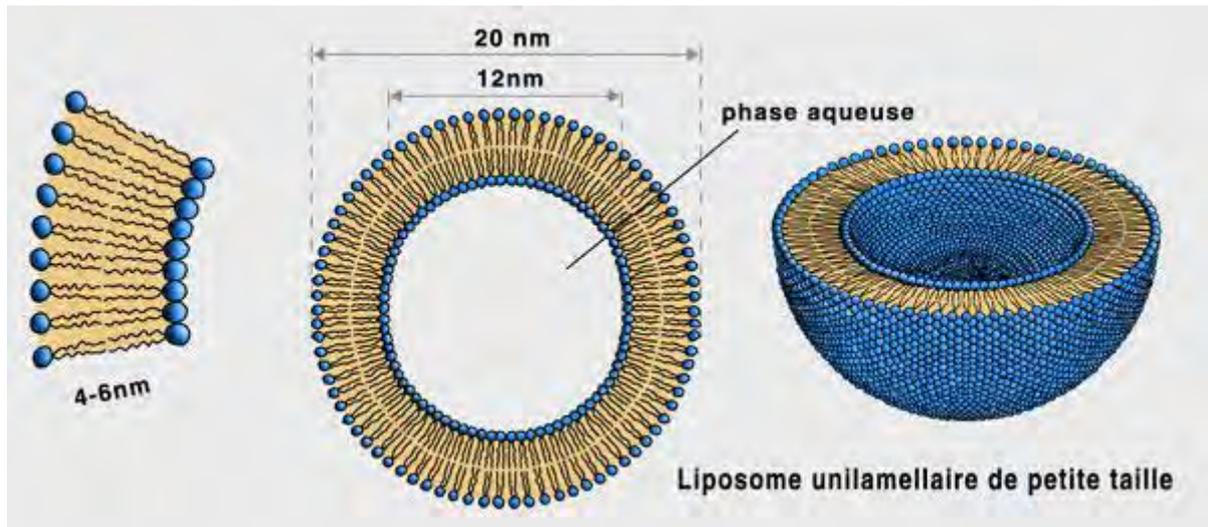


Figure 11 : Liposome - Dicobio

L'AmpB existe aussi sous forme de dispersion colloïdale mais cette forme n'est pas disponible en France [13].

Ces nouvelles formes galéniques, à efficacité équivalente et malgré un coût élevé, apporte une bien meilleure tolérance (clinique et biologique) et une toxicité rénale réduite par rapport à la forme désoxycholate. La tolérance rénale la meilleure est obtenue avec les liposomes [4][8][24].

L'AmpB est commercialisée en France sous forme de :

- solution micellaire : Fungizone®
- complexe lipidique lamellaire : Abelcet®
- liposome : Ambisome® [2]

PHARMACOCINÉTIQUE

90% de la molécule sera sous forme liée dans l'organisme, paramètre empêchant la dialyse de ce produit.

L'AmpB diffuse bien dans les tissus [1] mais pénètre peu dans le LCR (Liquide Céphalo Rachidien) [21].

Cet antifongique est peu excrété par le foie et les reins (25%) car il est essentiellement stocké dans les tissus (60%). 10% résultent d'une excrétion par le plasma [21].

La demi-vie varie de 24 à 48h.

L'AmpB induit un effet postantifongique (EPAF) c'est-à dire qu'après exposition à cet antifongique, on observe une période pendant laquelle la croissance de novo du champignon sera inhibée. Cet effet est dépendant du temps de contact et de la concentration [2].

RÉSISTANCES

Il existe une résistance primaire à l'AmpB pour les champignons filamenteux émergents tels que *Fusarium*, *Scedosporium*.

La survenue d'une résistance secondaire demeure rare [5][21].

En effet, nous avons précédemment expliqué que les polyènes n'avaient pas besoin d'agir au niveau intracellulaire pour exercer leur activité lytique puisqu'ils s'intègrent à la membrane plasmique par sa face externe. Ils échappent ainsi à une éventuelle métabolisation par les enzymes intracellulaires ainsi qu'aux systèmes d'efflux. Ainsi, la seule possibilité pour la cellule fongique de résister à l'action des polyènes est de modifier leur cible : l'ergostérol. Ce dernier étant nécessaire à l'intégrité de la membrane et donc à la survie cellulaire, les alternatives permettant de le substituer sont en nombre limité [6].

Toutefois, plusieurs mécanismes de résistance secondaire ont été identifiés :

- changement quantitatif en ergostérol : diminution de la quantité de ce composant de la membrane [2][5]
- changement qualitatif de l'ergostérol : réorientation ou masquage de celui-ci [5]
- remplacement de certains ou de tous les stérols liant les polyènes par des stérols les liant moins bien [5]

- augmentation de l'activité catalase diminuant l'effet oxydatif induit par cet antifongique [2].

Les altérations en stérol de la membrane cellulaire fongique pourraient être liées à des mutations sur le gène ERG2 ou ERG3 (démonstré chez *Candida*) [5].

D'autres travaux ont cependant suggéré un autre mécanisme possible expliquant la résistance aux polyènes. Il a été observé chez *Candida lusitanae* que la résistance à cette classe de molécules pourrait être la conséquence d'une diminution de l'accessibilité de la membrane, par modification de la structure de la paroi fongique [5].

Malgré ces mécanismes et bien que l'AmpB soit employée depuis de nombreuses années, il n'a été observé aucune sélection d'espèce ou de souche résistante [8].

LA NYSTATINE

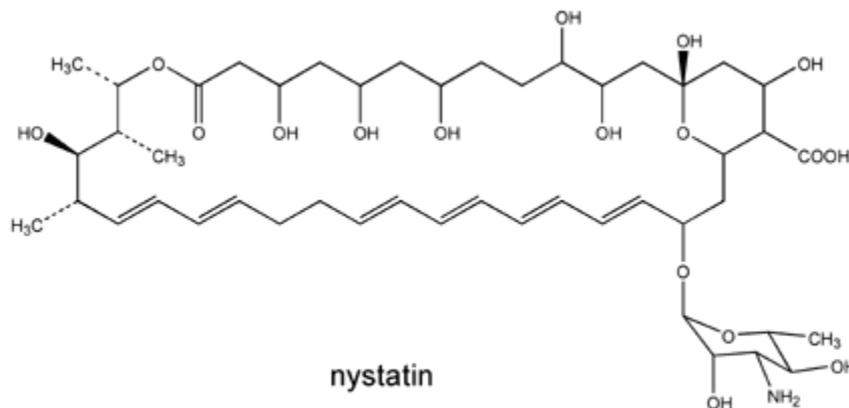


Figure 12 : Structure de la nystatine – Antifongiques [12]

La nystatine est instable en milieu acide.

Son mode d'action et ses propriétés antifongiques sont tout à fait semblables à ceux de l'AmpB.

C'est une molécule efficace sur *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida* et *Fusarium* [6].

Son absorption par les muqueuses gastro-intestinales lors d'une administration orale est quasi inexistante et elle présente une toxicité lors de l'administration intramusculaire ou intraveineuse. La nystatine n'est donc utilisée que par voie locale ou orale lors de mycoses cutanées, digestives et vaginales [6].

L'incorporation de la nystatine dans des liposomes a permis son administration par voie intraveineuse chez la souris et des études de phase III sont en cours d'évaluation dans le traitement des mycoses systémiques chez l'Homme [2].

LES ÉCHINOCANDINES

CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

Ce sont des dérivés synthétiques de lipopeptides sécrétés par certains champignons (*Aspergillus*, *Zalerion*) [6].

In vitro, elles ont une activité fongicide sur les espèces de *Candida* et fongistatique sur les espèces d'*Aspergillus* [6]. Elles sont également efficaces contre les champignons dimorphiques tels que *Histoplasma*, responsable de l'histoplasmosse et *Pneumocystis* [21][25]. Il n'y a en revanche aucune activité contre *Fusarium*, *Trichophyton*, *Cryptococcus* et les zygomycètes [25].

Les molécules de cette classe ont une mauvaise résorption orale car elles possèdent une structure très volumineuse. Ainsi, il n'existe pour cette classe qu'une seule forme pour solution injectable.

Lors d'un traitement prolongé (supérieur à 2-3 semaines), il y a accumulation des echinocandines dans l'organisme. En effet, la demi-vie de ces molécules est longue. En contrepartie, cela permet une injection quotidienne uniquement [1][6].

Les echinocandines diffusent faiblement dans le LCR.

Leur métabolisme est hépatique donc susceptible d'être modifié par les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques [12].

En revanche, ce sont des molécules globalement bien tolérées, qui présentent une faible toxicité [1][6].

LA CASPOFUNGINE

STRUCTURE

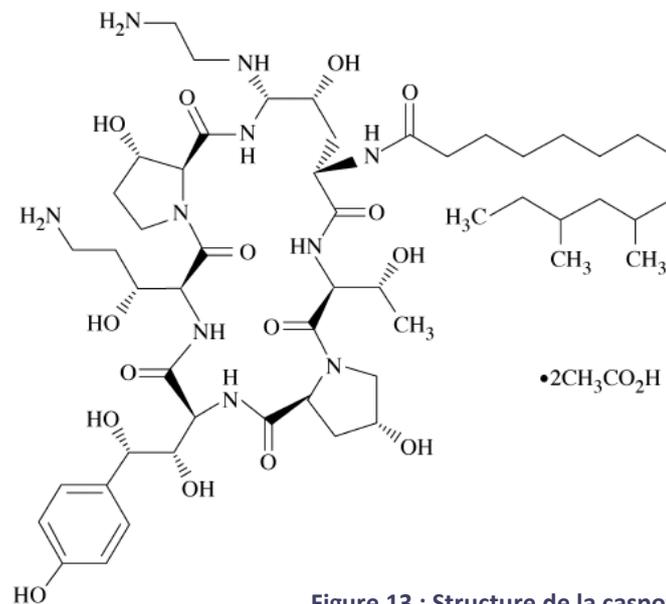


Figure 13 : Structure de la caspofungine
- Antifongiques [12]

La caspofungine, commercialisée sous le nom de Cancidas[®] est un lipopeptide issu de la fermentation d'un champignon : *Glarea lozoyensis*.

MÉCANISME D'ACTION

La caspofungine agit par un mécanisme distinct des autres antifongiques : elle inhibe la (1,3)- β -D glucane synthase. Cette enzyme est impliquée dans la biosynthèse de certains composants de la paroi cellulaire fongique [3][4][8].

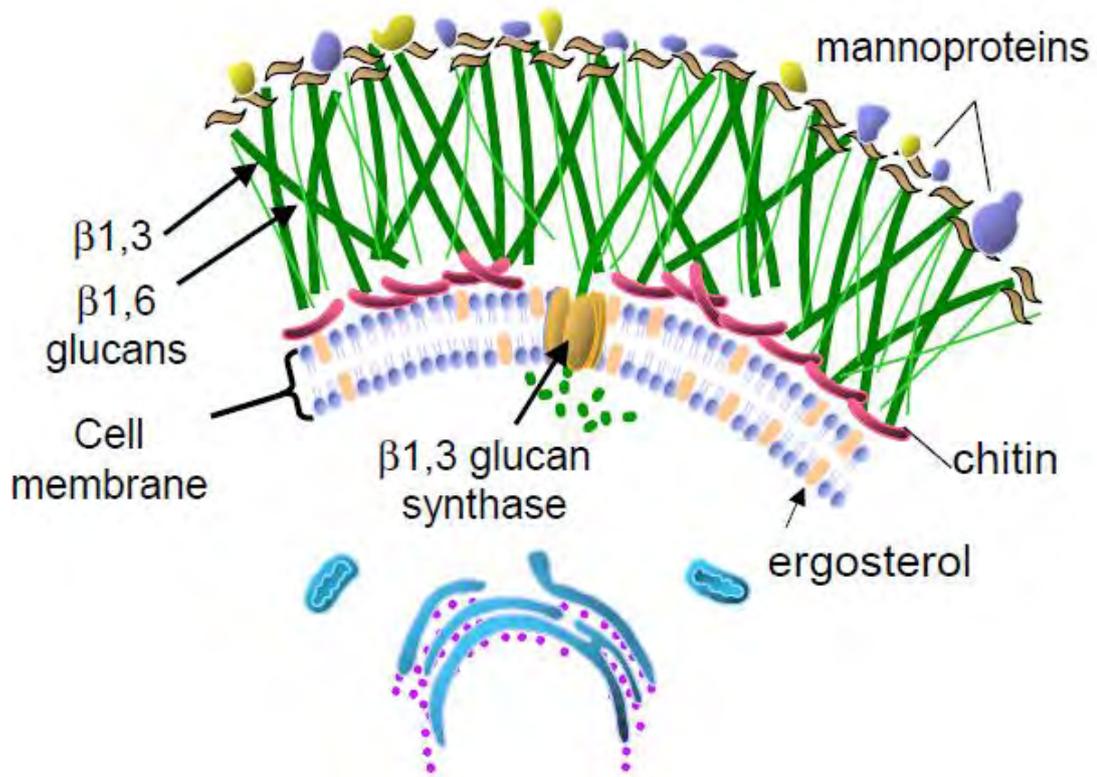


Figure 14 : Schéma de la paroi fongique – Principaux antifongiques systémiques [21]

Cette paroi fongique est formée de composants qui n'ont pas d'équivalents chez l'Homme. Le (1,3)- β -D glucane fait partie de ces composants et est essentiel à l'intégrité de la paroi. C'est lui qui est la cible indirecte de la caspofungine.

L'intégrité de la paroi est indispensable à la survie du micro-organisme puisqu'elle joue un rôle de protection physique vis-à-vis des cellules immunitaires ou des autres micro-organismes. Elle est également le siège de nombreuses réactions enzymatiques et a un rôle important dans la communication intercellulaire [6].

Les (1,3)- β glucanes sont donc spécifiques de la paroi fongique contrairement à la membrane qui contient, elle, des stérols communs aux mammifères et aux champignons.

Au vu de cette spécificité, la tolérance de la caspofungine est donc excellente [1][8][24]. Même en cas d'insuffisance rénale et lors d'une utilisation prolongée, une adaptation de posologie n'est pas utile [24]. De plus, elle ne possède que peu d'interactions médicamenteuses, ce qui permet une co-administration avec d'autres molécules antifongiques [8][13].

Les quelques effets indésirables rapportés sont une phlébite au point d'injection, une fièvre, des nausées et vomissements [12], une hypercalcémie et un infiltrat pulmonaire ainsi qu'une élévation des transaminases [25].

L'inhibition de la synthèse du (1,3) β -D glucane confère à cette molécule une activité fongistatique (sur *Aspergillus* notamment) : en bloquant la synthèse de la paroi, la croissance du champignon est diminuée.

L'on peut se demander si cette diminution de croissance provoque à terme une perte du caractère infectieux du parasite ou bien la mort de celui-ci.

La caspofungine a également une activité fongicide (sur *Candida*) : en perdant son intégralité, une instabilité osmotique apparaît [5], la paroi est alors bien plus fragile et sensible [24] ; on assistera par la suite à la lyse donc à la mort de la cellule fongique [4] [6][21].

Cet antifongique est particulièrement indiqué en traitement de sauvetage de l'aspergillose invasive [25].

PHARMACOCINÉTIQUE

La caspofungine possède une mauvaise résorption par voie orale du fait de sa volumineuse structure.

Elle n'est pas dialysable et diffuse peu dans le LCR [24].

Elle est métabolisée par le foie et, bien qu'elle n'inhibe aucune enzyme du CYP450, elle peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses, notamment avec le tacrolimus, la rifampicine, la ciclosporine et un autre antifongique : le voriconazole [12][13]. De plus, une insuffisance hépatique nécessitera une diminution de la posologie (30mg/kg/j au lieu d'une dose de charge de 70 mg au jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 50 mg) [20][26].

La caspofungine est éliminée sous forme de métabolites dans les urines et les fèces [24].

Sa demi-vie est d'environ 10 heures et elle a la propriété de s'accumuler dans l'organisme lors d'un traitement prolongé (2-3 semaines).

AUTRES ECHINOCANDINES

La micafungine (Mycamine®) et l'anidulafungine (Ecalta®, Eraxis®) font également partie de cette famille et agissent de la même manière que leur prédécesseur [6].

La micafungine est utilisée dans le traitement des candidoses oropharyngées et dans certains cas, en prophylaxie des infections par *Candida* [24]. Elle est particulièrement indiquée pour la prophylaxie fongique chez les patients greffés de moelle osseuse [6]. Contrairement à la caspofungine, elle est peu substrat des CYP450 donc est moins sujette aux interactions médicamenteuses.

L'anidulafungine n'a pas d'indications particulières, son principal avantage est d'être lentement dégradée par l'organisme sans intervention du foie ni des reins ; elle peut ainsi être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale [6].

RÉSISTANCES

La résistance aux echinocandines est un événement relativement rare [6].

Elle peut être consécutive à une mutation ponctuelle sur les gènes *FKS1* ou *FKS2*. Ces gènes codent la sous-unité catalytique de la (1,3)- β glucane synthase. Comme nous l'avons évoqué précédemment, c'est cette enzyme, également constituée d'une sous-unité activatrice qui catalyse la polymérisation de l'uridine diphosphate-glucose en (1,3) β -D-glucane [6].

La résistance peut également être secondaire à la surproduction de glucane synthase. Le fait que la caspofungine soit substrat d'un ABC transporteur nommé CDR2 est également une source de résistance [21].

Seul le mécanisme de résistance chez *C. neoformans* reste à élucider. Il semble en relation avec la composition de la paroi en polysaccharides, qui diffère de celle des autres champignons [6].

PRÉSENTATION

Les fluoro-pyrimidines sont également surnommées « inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques » ou « analogues de la pyrimidine ». Ce sont des antimétabolites qui sont des analogues structuraux d'un nucléotide : la cytosine [6][24].

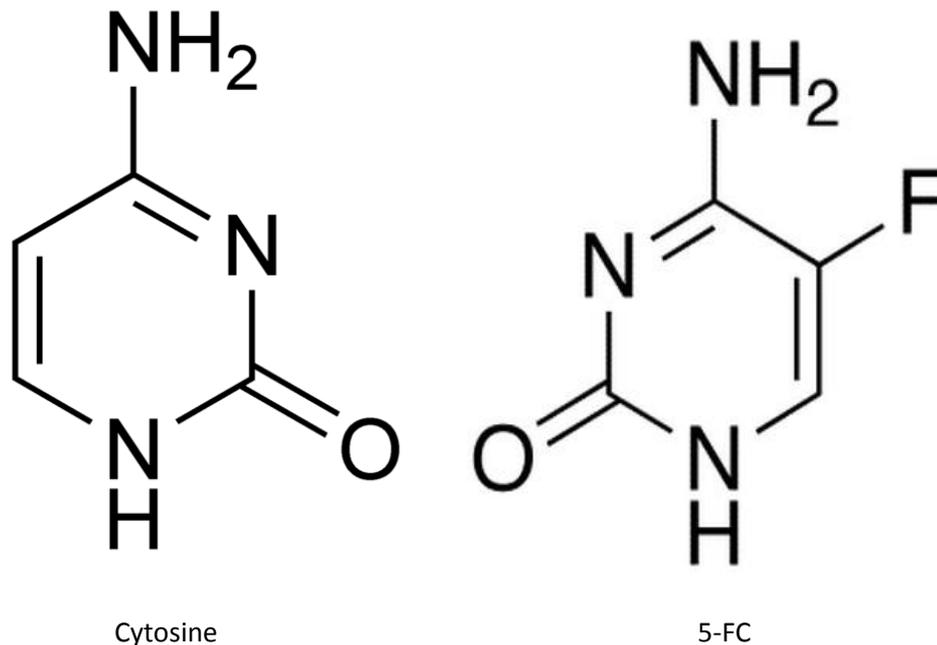


Figure 15 : Comparaison des structures de la cytosine et de la 5-Fluoro-Cytosine

Le représentant principal est la flucytosine ou 5-FC (5-FluoroCytosine) commercialisée sous le nom d'Ancotil®.

La flucytosine possède in vivo une activité fongistatique [23].

Le 5-FU (5-FluoroUracile) est également une fluoro-pyrimidine mais n'est utilisée chez l'Homme que dans le cadre des chimiothérapies.

La flucytosine possède un spectre d'action plutôt réduit : *Candida*, *Cryptococcus* [24].

MÉCANISME D'ACTION

La 5-FC agit via 2 mécanismes :

- elle perturbe la synthèse protéique par substitution de l'uracile par le 5-FU dans l'Acide Ribonucléique (ARN) fongique
- elle altère la biosynthèse de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) fongique par inhibition de la Thymidylate Synthetase (TS)

Afin que la 5-FC puisse exercer son action antifongique, elle doit d'abord pénétrer dans la cellule fongique, en compétition avec la cytosine. Pour cela, elle utilise des transporteurs plus ou moins spécifiques, tels que la cytosine perméase ou des transporteurs des pyrimidines. Elle doit ensuite être transformée en 5-FU grâce à la cytosine désaminase [24].

Le 5-FU est ensuite converti en 5-fluorouridine monophosphate (FURMP) par l'uridine phosphoribosyl-transférase ou UPRT. A terme, ce mécanisme permet d'aboutir au blocage de la multiplication cellulaire [6].

Les cellules des mammifères étant quasiment dépourvues de cette enzyme, il y aura peu voire pas de conversion de la 5-FC en 5-FU, également toxique pour la cellule humaine.

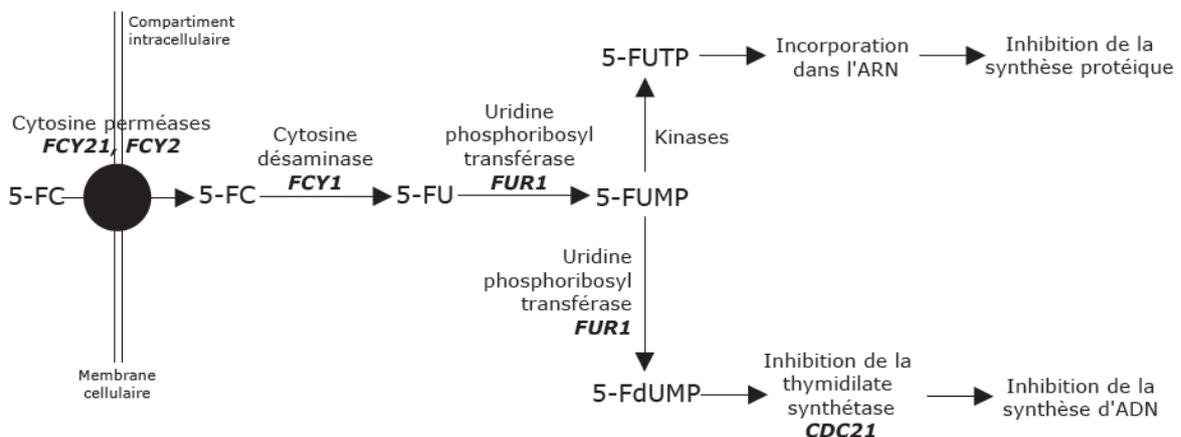


Figure 16 : Mécanisme de résistance à la 5-FC - Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *C. glabrata* [6]

PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie orale, la 5-FC est absorbée avec une biodisponibilité de 90%.

En raison de sa grande hydrosolubilité et de sa petite taille, la 5-FC diffuse très rapidement dans tout l'organisme, même lors d'une administration orale [6].

Cet antifongique possède également un EPAF, de l'ordre de 2 à 6 heures pour une concentration égale à 4 à 8 fois la CMI [2].

La flucytosine est peu liée aux protéines plasmatiques et peut être dialysée par dialyse péritonéale.

La diffusion tissulaire est excellente : 74% dans le LCR et 90% dans le liquide synovial.

La molécule n'est pas métabolisée et 90% est excrété dans les urines, sous forme inchangée.

La demi-vie est de 3 à 6 heures.

RÉSISTANCE

Une résistance primaire est documentée pour les espèces de *Candida non albicans* et les espèces d'*Aspergillus* [5].

En raison de la complexité du mode d'action de la 5-FC, de nombreux événements peuvent expliquer la résistance à cet antifongique. Ces mécanismes de résistance peuvent être regroupés en deux catégories :

- la résistance peut survenir par mutation d'un gène codant une enzyme impliquée dans le métabolisme de la 5-FC. Ainsi, le mécanisme le plus fréquent à l'origine de la résistance acquise à la 5-FC est une mutation sur le gène *FUR1*, codant l'UPRT.
- la résistance à la 5-FC peut également résulter d'une induction du métabolisme des pyrimidines. Ce mécanisme de résistance se traduit notamment par une surexpression du gène *CDC21*, codant la TS [6].

D'autres phénomènes sont impliqués dans la résistance des champignons à la 5-FC :

- modification de la cytosine perméase
- défaut de métabolisation de la flucytosine en 5-FUTP et 5-dFUTP
- perte du contrôle de la biosynthèse de la pyrimidine [2].

Le fait d'utiliser la flucytosine seule, ou lorsqu'elle est sous-dosée, entraîne l'émergence de résistances et l'échec thérapeutique [4][10][24]. Pour cette raison, on ne la prescrit donc qu'en association (reconnue), surtout avec l'AmpB [4][8] et de plus en plus fréquemment avec des antifongiques azolés [6].

EFFETS INDÉSIRABLES/INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

On observera, lors d'un surdosage, une toxicité hématologique. Chez les patients neutropéniques on effectuera des dosages sanguins réguliers et un ajustement de posologie sera envisagé si une telle toxicité est observée [8].

Les médicaments altérant la filtration glomérulaire (qui constitue la voie d'élimination de la flucytosine) augmentent la demi-vie de la flucytosine et donc son potentiel médullotoxique.

L'AmpB présentant une toxicité rénale, il faudra, lors de leur association effectuer un dosage plasmatique de la 5-FC et adapter la posologie selon la fonction rénale du patient [13].

LES ALLYLAMINES

STRUCTURE

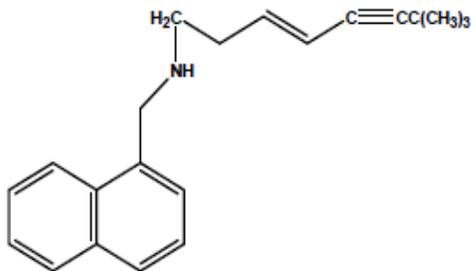


Figure 17 : Structure de la terbinafine - Antifongiques [12]

Les allylamines sont des molécules synthétiques.

MECANISME D'ACTION

Leur représentant, la terbinafine (Lamisil®) agit au niveau des premières étapes de la synthèse de l'ergostérol en inhibant la squalène epoxydase [2]. Elle inhibe ainsi la biosynthèse de l'ergostérol et conduit à la mort cellulaire [4][8].

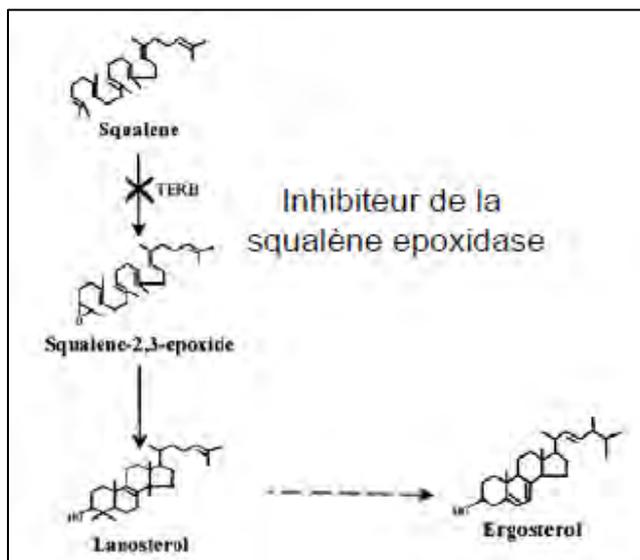


Figure 18 : Mécanisme d'action de la terbinafine - Antifongiques [12]

Il existe, pour cette classe, 2 actions :

- fongistatique : le déficit en ergostérol provoque l'arrêt de la croissance fongique.
- fongicide : l'accumulation de squalène dans la cellule sous formes de vésicules lipidiques entraîne une rupture des membranes cellulaires [5].

PHARMACOCINÉTIQUE

La terbinafine est très lipophile, le pic plasmatique après absorption orale est atteint en 2 heures.

La molécule est liée à 90% aux protéines plasmatiques donc peu dialysable.

La terbinafine est intensément métabolisée par le foie (fort effet de premier passage hépatique [12]) et éliminée sous forme inactive dans les urines (80%) et les selles (20%).

Sa demi-vie est de 17 heures [2].

SYNTHÈSE SUR LES MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTS ANTIFONGIQUES DISPONIBLES

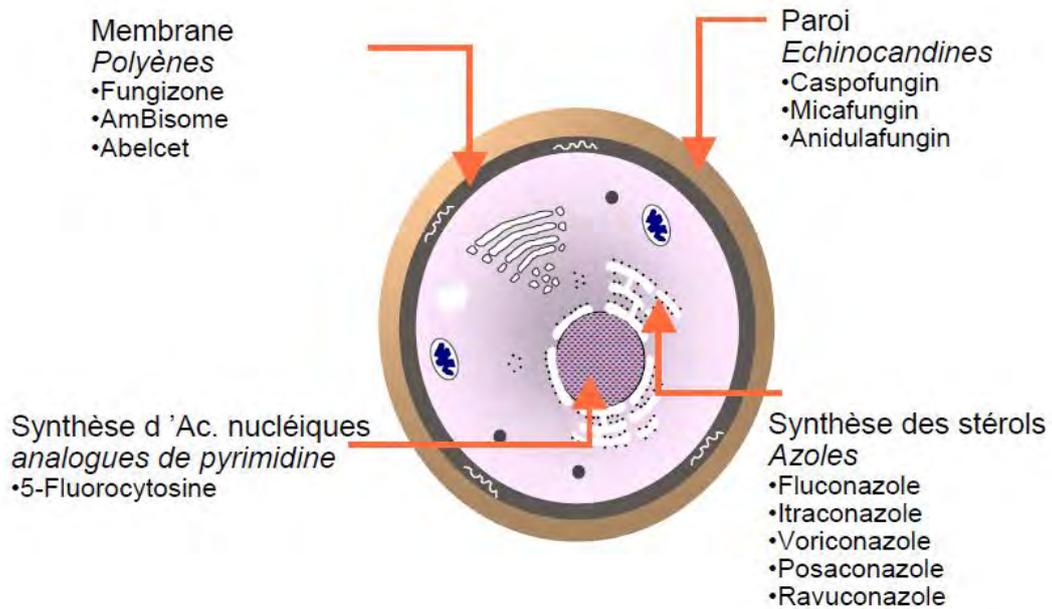


Figure 19 : Mécanisme d'action des antifongiques - Principaux antifongiques systémiques : Mécanismes d'action et de résistance, spectre, indications [21]

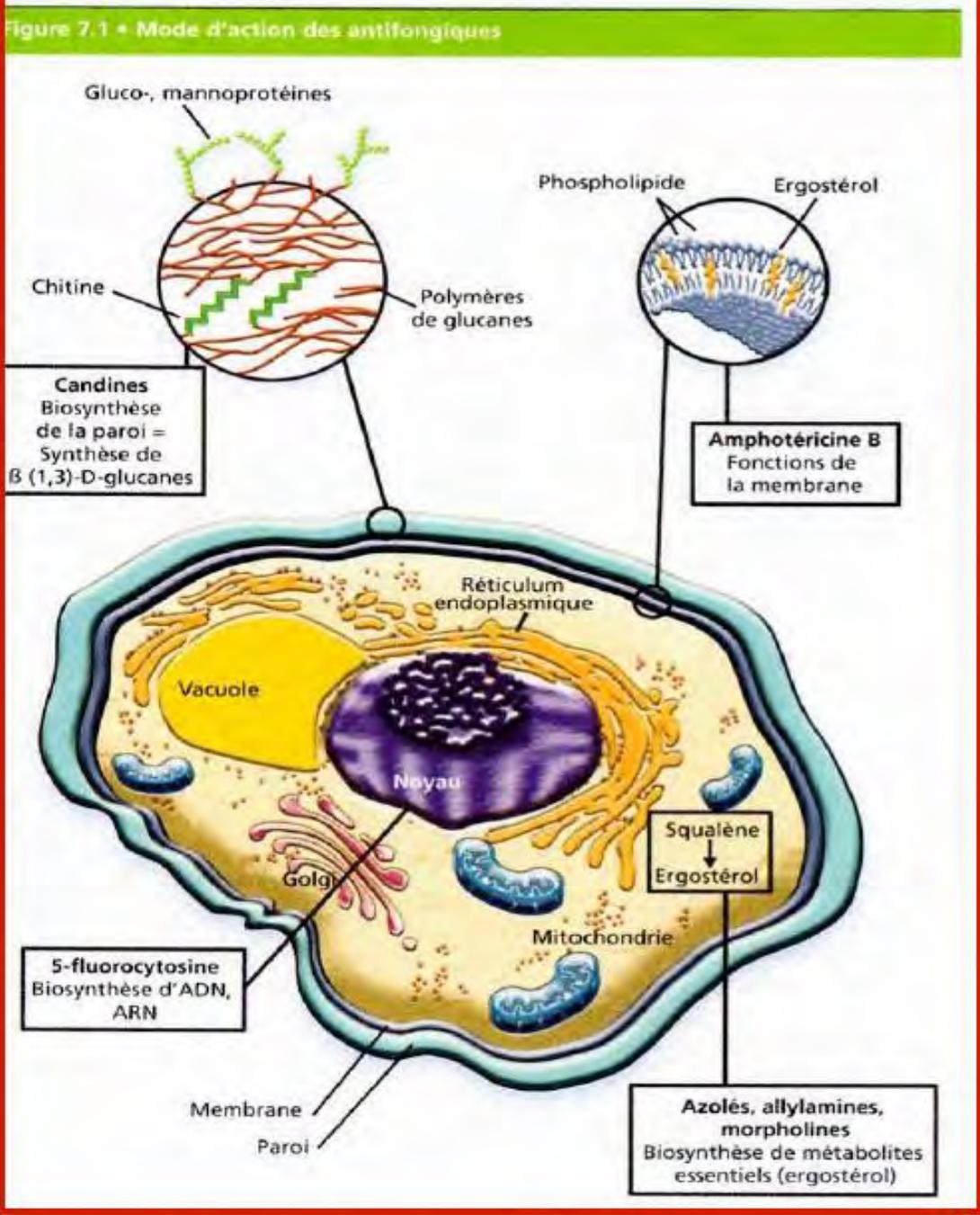


Figure 20 : Mécanisme d'action des antifongiques - Les mycoses ou infections fongiques [24]

L'ergosterol est spécifique aux membranes cellulaires des champignons. Pour cette raison, sa voie de biosynthèse comporte des étapes spécifiques au règne des Fungi, qui sont donc des cibles de choix pour la conception de molécules antifongiques.

En effet, six enzymes de cette voie de biosynthèse sont des cibles spécifiques de certains antifongiques.

- l'HMG coA reductase est inhibée par les statines qui présentent des propriétés antifongiques, mais sont utilisées essentiellement pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez l'Homme.
- la squalene epoxydase est la cible des allylamines
- la C14 sterol reductase et la C8 sterol isomerase sont inhibées par le fenpropimorphe, un antifongique principalement utilisé en agriculture.
- la 14 α sterol demethylase et la C22 sterol desaturase, les deux seules enzymes à cytochrome P450 de la voie, sont inhibées spécifiquement par les antifongiques azolés.

Enfin, le produit final de la voie, l'ergosterol, est la cible des antifongiques polyèniques.

Principe actif	Résorption	Distribution	Métabolisation		Élimination	
	Biodisponibilité absolue	Fixation protéique	Taux	Métabolite actif	Voie	Demi-vie
Amphotéricine B	0 %	95 %	5 %	Oui	Urine, bile	24 heures
Kétoconazole	Très variable (10 à 90 %)	84 %	90 %	Non	Fèces et urine	8 heures
Fluconazole	90 %	12 %	20 %	Non	Urine	22 à 37 heures
Itraconazole	Très variable (55 %)	99,8 %	90 % (CYP 3A4)	Oui (in vitro)	Fèces et urine	17 heures
Voriconazole	96 %	58 %	98 % (CYP 2C9, 2C19 et 3A4)	Oui, mais activité très minime	Urine	6 heures
Posaconazole	Très variable en fonction de l'alimentation	98 %	17 %	Non	Fèces	35 heures
Flucytosine	Forte (90 %)	5 %	10 %	Non	Urine	6 heures
Caspofungine	/	95 %	99 %	Non	Fèces et urine	45 heures

Figure 21 : Principaux caractères pharmacocinétiques des antifongiques - Les antifongiques systémiques [1]

	Sporanox™	Triflucan™	Vfend™	Cancidas™
Administration	IV/PO	IV/PO	IV/PO	IV
Biodisponibilité (%)	55 (variable ++)	95	90	<5
Dose de charge	IV:200mg/12 h PO :400-600mg/j	800MG (12mg/kg)	Iv : 6mg/kg/12h Po : 400mg/12h	70 MG
Dose d'entretien	Iv :200mg/j Po : 400mg/j	400mg/j (6mg/j)	Iv : 4mg/kg/12h Po : 200mg/12 h	50mg/j <80kg 70 MG/j>80 kg
Cl creat : 10-50ml/min	NON	400mg/48h	Voie orale (++)	NON
Cl creat <10 ml min	200mg/48 H	400mg/72h	Voie orale (++)	NON
IH modérée	NON	NON	2mg/kg/12h	35 mg
ES fréquents	Troubles digestifs, IC congestive	Cholestase, cytolysé hépatique	Troubles visuels, toxicité de l'excipient rénal	Rares et bénins

Figure 22 : Caractéristiques pharmacocinétiques de certains antifongiques - Les mycoses ou infections fongiques [24]

PARTIE II : CAS CLINIQUE

DOSSIER CLINIQUE

DONNÉES ADMINISTRATIVES

Mme Carole D.

DN : 13/12/1977 34ans

60kg, 1m75, IMC de 19,59

Mme D a vécu durant son enfance et une partie de son adolescence au Zaïre (ancien Congo belge). Elle a donc été au contact de pathogènes tropicaux durant plusieurs années.

PATHOLOGIES ET ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

La patiente présente comme antécédents médicaux :

- un rhumatisme inflammatoire axial
- des crises d'angioedème
- des sinusites à répétition
- un accès palustre
- une bilharziose
- une toux chronique depuis plusieurs années

Différents symptômes, dont sa toux chronique, corrélés à son lieu de vie passé ainsi que la contraction de différentes maladies tropicales ont abouti au diagnostic d'histoplasmosse pulmonaire chronique disséminée.

CHRONOLOGIE

- Entre 2002 et 2003 : premières crises d'angioedème et de rachialgies.
- 2005 et 2006 : exploration des crises d'angioedème. Apparition d'une diarrhée sanglante persistante. Aucune étiologie n'est retrouvée.

Une Tomodensitométrie (TDM ou scanner) pulmonaire révèle un conglomérat micronodulaire alvéolaire apical droit évoquant une primo-infection tuberculeuse.

Afin de confirmer cette hypothèse, sont réalisés des examens supplémentaires :

- un IDR qui sera négatif
- une détection de Bacille Acido-Alcool Résistant (BAAR) dans les crachats, également négative

Le diagnostic de tuberculose est donc écarté.

Une culture du Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) permettra de mettre en évidence *Mycobacterium chelonae*. L'équipe médicale décide d'une surveillance scannographique uniquement.

A posteriori, la détection de cette bactérie serait probablement due à une contamination.

- 2007 : Un scanner thoracique montre une régression du nodule.
- 10/2008 – 06/2009 : grossesse. Durant cette période est constatée une amélioration de tous les symptômes hormis la toux.

- Fin 2011 : la douleur rachidienne échappe aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).

Il est admis que la pathologie est inflammatoire car il existe un dérouillage matinal supérieur à 2h ainsi que des réveils nocturnes.

Mme D est adressée au service de rhumatologie en mars 2012 dans l'hypothèse d'une spondylarthropathie ankylosante.

- 04/2012 : une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ne montre pas de lésion osseuse suspecte mais de nombreuses hernies intra-spongieuses ainsi qu'une dystrophie rachidienne et une discopathie étagée L5-S1 compatible avec une fissure de l'annulus fibrosus postérieur (partie du disque intervertébral).

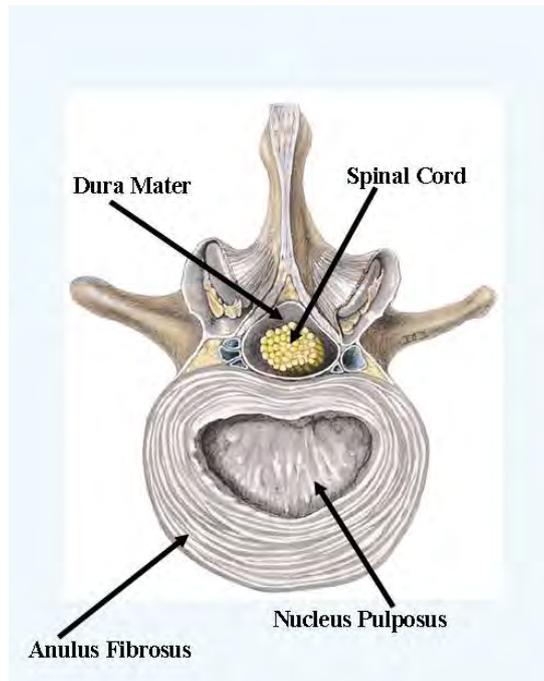


Figure 23 : Structure d'un disque intervertébral - <http://www.drnicholasshannon.com/page18.htm>

Avant de débiter un traitement anti-inflammatoire par anti-TNF, un nouveau scanner thoracique est réalisé et révèle une augmentation de la taille des nodules pulmonaires apicaux.

- 05/2012 : une Tomographie par Emission de Positons (TEP)-TDM montre une fixation suspecte au niveau du rachis.
- 06/2012 : une biopsie pulmonaire conclut à la présence d'éléments mycéliens lévuliformes intra et extra-cellulaires compatibles avec une histoplasmosse.
- 07/2012 : la patiente refuse un traitement par amphotéricine B qui nécessite plusieurs hospitalisations. Un traitement par voie orale est préféré. L'itraconazole (Sporanox®) est débuté à 400mg/jour.
- 08/2012 : un mois après l'instauration du traitement antifongique la patiente présente des œdèmes diffus, une asthénie, une prise de poids de 7kg ainsi qu'une dyspnée d'effort. Un avis médical est demandé en urgence et conclut à une insuffisance cardiaque iatrogène.

- Début 09/2012 : arrêt de l'itraconazole durant une semaine. Lors de cet arrêt transitoire est observé une normalisation du poids mais aussi une reprise de la toux. Le traitement par itraconazole est réintroduit avec une posologie diminuée à 100mg/j.
- Fin 09/2012 :
 - bilan cardiologique : ElectroCardiogramme (ECG) et Echographie Trans-Thoracique (ETT) normaux.
 - suivi en service de dermatologie : sevrage des anti-histaminiques. Les crises d'angioedème s'espacent. La dernière surviendra en 11/2012.
- Mi 10/2012 : Apparition de nausées, de douleurs épigastriques, alternance de diarrhée/constipation. A noter une augmentation des douleurs rachidiennes diffusant au niveau sacro-illiaque et jusqu'au talon droit.
Mme D essaie d'elle-même de réduire sa consommation d'AINS et depuis le mois de septembre, ne prend plus de ranitidine (Antihistaminique H2).

Les fonctions rénales et hépatiques sont contrôlées et s'avèrent normales. La TSH et la cortisolémie sont également normales.

Une TDM pulmonaire montre une stabilité de la taille du nodule.

Il est décidé de réintroduire les traitements antalgiques et protecteurs gastriques malgré le risque de chute du taux de Sporanox®.

Une amélioration symptomatique est constatée mais il y a rapidement majoration des troubles digestifs avec nausées, diarrhées et douleurs abdominales dans les heures qui suivent la prise de Sporanox®.

Les réveils nocturnes sont de plus en plus fréquents et le dérouillage matinal dépasse les 2h. Le Cartex® (acéclofénac), un AINS, devient inefficace. Les morphiniques sont instaurés pour diminuer les douleurs : Oxynorm® 5mg LP le soir et Oxycontin® 5mg 1 à 4 par jour.

Les cultures pour détecter *Histoplasma* restent négatives.

Il est difficile de faire la part des choses entre les effets indésirables du Sporanox® et des AINS, l'activité de l'histoplasmose, l'évolution de la spondylarthropathie et les éléments sous-jacents.

- Début 12/2012 : Un nouveau scanner est effectué et un dosage de contrôle de l'itraconazole est réalisé. La patiente se rend à une consultation chez l'anesthésiste en vue d'examen endoscopiques.

Sont réalisées par la suite une gastroscopie, une duodéoscopie ainsi qu'une coloscopie avec biopsies pour rechercher une maladie de Whipple (pathologie infectieuse chronique dans laquelle tous les organes sont susceptibles d'être envahis par *Tropheryma whipplei*).

- Mi 12/2012 : Mme D subit une IRM du rachis et des sacro-iliaques.
- Fin 12/2012 : le Sporanox® est arrêté car il devient intolérable sur le plan digestif et des taux sanguins satisfaisants n'arrivent pas à être obtenus et stabilisés. De plus, la patiente subit à nouveau plusieurs épisodes d'angioedème alors que l'antifongique était sous-dosé.

L'équipe médicale décide de remplacer l'itraconazole par le posaconazole (Noxafil®) à la dose de 800mg/jour.

- Début 01/2013 : Mme D rapporte un épisode d'angioedème du visage.
- Début 02/2013 : le TEP-TDM montre une stabilité du nodule pulmonaire apical droit.

L'IRM du rachis et des sacro-iliaques ne révèle pas d'atteinte inflammatoire mais une discopathie pluri étagée de T7 à S1 sans retentissement canalaire.

La toux diminue depuis 1 mois (coïncidant avec le début du traitement par le Noxafil®). Il y a cependant persistance de crampes abdominales et perte d'appétit.

Les rachialgies demeurent résistantes depuis 2 mois au Cartrex®. La symptomatologie inflammatoire s'aggrave : les insomnies sont complètes, le dérouillage dure plusieurs heures et la douleur est omniprésente. Cette situation devient totalement invalidante avec de fortes répercussions fonctionnelles et psychiques.

Devant ce tableau, une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) recommande une corticothérapie à 20mg/jour, l'arrêt des AINS et la poursuite du posaconazole.

Si les taux sanguins de posaconazole demeurent stables et que l'histoplasmosis n'évolue pas, l'escalade thérapeutique sur les rachialgies sera envisagée.

Le poids est de 56kg soit une perte de 4kg. L'IMC est de 18,29.

- Mi 02/2013 : la spondylarthrite est classifiée HLA B27 négative, sans sacro illite. L'histioplasmose est considérée comme systémique car il y a présence de nodules pulmonaires et d'angioedème.

Ont été reliés à la corticothérapie : deux crises d'angioedème, une éruption cutanée non prurigineuse maculeuse secondairement squameuse au niveau des mains et des poignets ainsi que des gerçures.

La toux a été quasiment amendée mais les nausées persistent.

Les douleurs persistent également au niveau du rachis cervico-dorso-lombaire et en regard des sacro-iliaques.

Le dérouillage matinal est supérieur à 2h et la patiente souffre encore de réveils nocturnes.

La posologie de la cortisone est majorée : 25mg/jour pendant 7 jours puis elle est rediminuée à 20mg/jour.

Celle de l'Oxycontin® (oxycodone) est augmentée à 10mg Libération Prolongée (LP) matin et soir.

Des séances de kinésithérapie sont prescrites afin de lutter contre l'ankylose.

A terme, si l'efficacité des corticoïdes par voie orale s'avère modérée, il sera envisagé l'infiltration des sacro-iliaques.

La patiente présente une carence en vitamine D : elle est donc supplémentée par Uvedose®.

Une ostéodensitométrie devra être réalisée pour évaluer l'instauration d'un traitement par biphosphonates.

- Début 03/2013 : amélioration partielle après 1 mois de corticothérapie par Cortancyl® (prednisone) : persistance d'un fond douloureux chronique mais moins de poussées articulaires.

Toujours dérouillage matinal de 2h en moyenne et réveils nocturnes quotidiens.

Résolution de l'éruption cutanée à type de dyshidrose mais survenue d'une acné cortico-induite.

Ostéodensitométrie : T-score à +1 au niveau du rachis et -0,2 au niveau du col du fémur.

Poids : 53,5kg soit une perte de 6,5kg par rapport à son poids de forme.

Au total : spondylarthrite ankylosante ne répondant pas aux critères de classification ASAS (Assess Spondyloarthritis to international Society).

Oxycontin® redimensionné à 5mg LP matin et soir.

Poursuite de la kinésithérapie, instauration du traitement par anti-TNF à rediscuter (inconvenients liés à l'histoplasmosse systémique).

ORDONNANCES (ANNEXE 2)

- Mai 2012 : service d'immuno-rhumatologie pour évaluation de la spondylarthropathie.
Classement : spondylarthropathie HLA B27 -, non érosive. Pas de sacro-iléite. Switch du Biprofenid® par le Cartrex®.
Ordonnance de sortie :
 - Cartrex® 100mg 2 fois par jour
 - Klippal® codéiné 600/50 1g 3 fois par jour
 - Laroxyl® 5-0-15 gouttes
 - Omeprazole 20mg 1 comprimé le soir
 - Seroplex® 15mg 1 comprimé le matin
- Novembre 2012 : consultation au sein du Département des Maladies Infectieuses et Tropicales pour le suivi de l'histoplasmosse.
Traitement de sortie :
 - Sporanox® 100mg 2 par jour
 - Cartrex® 100mg 1 à 2 par jour
 - Klipal® 50/600 3 à 6 par jour
 - Oxynorm® 5mg LP le soir
 - Oxycontin® 5mg 1 à 4 par jour
 - Esomeprazole 1 par jour

Dates	Symptomatologie		Traitement
	<u>Spondylarthrite</u>	<u>Histoplasmosse</u>	
2002-2003	Rachialgies	Angioedèmes ?	
10-2008 -> 06-2009	Amélioration sauf toux		
Fin 2011	Douleur échappant aux AINS		ITZ + AINS (Bi-profenid®) + Klippal® + IPP (omeprazole) + Antidépresseurs (Laroxyl® + Seroplex®)
08-2012		Œdèmes + asthénie + prise de poids + dyspnée => EI Sporanox®	ITZ + AINS (Cartrex®) + Klippal® + Antihistaminique H2 (ranitidine) + Antihistaminique H1 (Aerius®) + Antidépresseur (Seroplex®)
09-2012		Reprise toux + amélioration symptomatologie cardiaque + espacement crises d'angioedème	ITZ + Brexin® + antalgiques (Klippal®, tramadol, morphiniques) + Antihistaminique H1 (Aerius®)
10-2012	Douleur rachidienne, sacro-iliaque droit et talon droit + réveils nocturnes plus fréquents	Symptômes gastriques	ITZ + AINS (Cartrex®) + antalgiques (Klippal®, morphiniques) + IPP (esomeprazole) + antidépresseur (Seroplex®)
12-2012	Rachialgies échappent aux AINS + insomnies + augmentation dérouillage matinal	Angioedèmes	ITZ + morphiniques

01-2013		Angioedème visage + diminution toux + persistance symptomatologie gastrique	PCZ
02-2013	Carence en vit D + déshydratose		PCZ + corticoïdes + morphiniques + Uvedose®
03-2013	Amélioration partielle + disparition déshydratose + apparition acné		PCZ + corticoïdes + morphiniques
05-2013	Reprise ttt corticoïdes : poussée d'acné + angioedème visage plusieurs jours d'affilée		

Figure 24 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie et des traitements de Mme D

Dates	Examens réalisés	
	<u>Spondylarthrite</u>	<u>Histoplasmosse</u>
2005-2006		TDM pulmonaire : conglomérat micronodulaire alvéolaire apical => primo-infection tuberculeuse ? IDR -, recherche de BAAR dans crachats -
2007		TDM thoracique : diminution des nodules
Fin 2011	Hypothèse de spondylarthrite ankylosante	
04-2012	IRM : hernies + dystrophie rachidienne + discopathie	TDM thoracique : nodules apicaux ont grossi
06-2012		Biopsie pulmonaire : éléments mycéliens => histoplasmosse envisagée
10-2012		TDM pulmonaire : nodule stable Cultures histoplasma -
12-2012	Gastroscopie + duodéoscopie + coloscopie avec biopsies : recherche maladie de Whipple	
02-2013	Whipple - IRM : pas d'atteinte inflammatoire mais discopathie => spondylarthrite HLA B27 -, sans sacro-illite	TDM : stabilité du nodule apical droit
03-2013	Ostéodensitométrie : pas d'ostéopénie	

Figure 25 : Tableau récapitulatif des examens réalisés par Mme D

PATHOLOGIE D'INTERET : L'HISTOPLASMOSE

LE CHAMPIGNON RESPONSABLE : *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

Ce champignon, qui fait partie de la famille des ascomycètes est dimorphique, c'est-à-dire qu'il peut exister sous 2 formes :

- forme filamenteuse dans le sol.
- les spores ou levures, provenant de la forme filamenteuse, très résistantes, à dissémination aérienne.

Ces dernières sont responsables des formes cliniques de l'histoplasmose [20][23][27].

Par dissémination hémotogène, les levures peuvent atteindre tous les organes, et les lésions secondaires peuvent se révéler très tardivement [27].

Il existe deux variétés d'*Histoplasma capsulatum*. Celle qui nous concerne : *H. capsulatum capsulatum* a été décrite essentiellement sur le continent américain, mais également en Afrique. Les cas européens sont tous des cas d'importation [27].

HISTOPLASMOSE PULMONAIRE

INFECTIONS AIGÛES

Il peut s'agir d'une primo infection ou d'une réinfection.

PRIMO-INFECTION

La majorité des primo-infections à *Histoplasma* (90%) sont indétectées. La plupart du temps, ces primo-infections sont asymptomatiques ou passent pour un simple syndrome grippal. Seule une faible proportion de patient va développer des symptômes et être « ouvertement » malade.

Le déterminant majeur pour développer les symptômes est certainement la quantité d'inoculum, l'âge et la présence de pathologies sous-jacentes.

La période d'incubation s'étend de 7 à 21 jours avec des symptômes apparaissant le plus fréquemment le 14^{ème} jour. Parmi ces symptômes, une fièvre pouvant aller jusqu'à 42°, des maux de tête, une toux non productive, des frissons et des douleurs thoraciques sont les plus fréquemment rapportés. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent dans les 10 jours mais peuvent persister plusieurs semaines.

Dans 6% des cas et en particulier chez les femmes, l'infection pulmonaire aiguë peut s'accompagner de manifestations rhumatologiques telles qu'arthralgies, érythèmes, etc.

C'est à l'occasion d'une plainte pour ces manifestations que l'on peut détecter l'histoplasmosse [28].

A l'occasion d'une radiographie pulmonaire, on observera alors un ou plusieurs micronodules, fréquemment calcifiés [27].



Figure 26 : Infiltrats interstitiels micronodulaires diffus bilatéraux - Cas importés d'histoplasmosse [34]

Le taux de leucocytes est habituellement normal, mais 30% des patients présenteront une leucopénie ou une leucocytose au cours de l'infection. Sur le plan biologique on pourra également observer une augmentation transitoire des phosphatases alcalines (PAL).

Après guérison de l'épisode aigu d'histoplasmosse pulmonaire, les patients présentent souvent des calcifications pulmonaires, hépatiques ou spléniques [28].

RECHUTE

Elle est observée dans les zones endémiques essentiellement.

Les symptômes apparaissent dans les 3 jours et disparaissent plus rapidement que dans la primo-infection.

A la radiographie thoracique, on observe de nombreux petits nodules dans la totalité du parenchyme pulmonaire [28].

CHRONIQUE

La forme chronique pulmonaire résulte soit de l'évolution de la primo-infection soit d'une réinfection [27].

On distingue deux formes d'histoplasmosse chronique pulmonaire : la cavitaire et la non cavitaire. Dans la forme cavitaire, la plus fréquente, les lésions sont dans 90% des cas situées dans les lobes pulmonaires supérieurs.

Les symptômes les plus fréquents sont une fièvre peu élevée, une toux productive, une dyspnée et une perte de poids. Des sueurs nocturnes, des douleurs thoraciques, des malaises et une hémoptysie peuvent être observés mais sont plus rares.

Des périodes asymptomatiques avec une stabilité radiologique sont alternées avec des périodes symptomatiques et de progression radiologique [29].

HISTOPLASMOSE PROGRESSIVE DISSÉMINÉE

Le terme fait référence au développement, à la dissémination de ce champignon dans plusieurs organes.

Les facteurs de risque de contracter cette forme d'histoplasmose sont :

- un âge supérieur à 54 ans ou inférieur à 2 ans
- une immunodépression (risque majoré si séropositif au VIH)
- l'utilisation d'anti-TNF α .

L'exposition conduisant à l'histoplasmose disséminée passe inaperçue s'il n'y a pas eu de précédent épisode d'histoplasmose pulmonaire aigu. La forme disséminée peut aussi se développer lors de la réexposition à une grande quantité d'inoculum d'*H. capsulatum* ou par réactivation d'un foyer endogène latent.

De nos jours, la majorité des cas d'histoplasmose disséminée est observée chez des personnes immunodéprimées. Cependant, il existe encore des cas chez des individus sains, souvent aux âges extrêmes de la vie ou qui ne soupçonnaient pas leur immunodéficience.

Les causes entraînant la réactivation d'un foyer infectieux latent n'ont pas été identifiées.

Bien que l'infection par *H. capsulatum* entraîne un vaste panel de maladies, la forme disséminée peut être catégorisée en fonction des manifestations cliniques [30].

HISTOPLASMOSE AFRICAINE

On donne ce nom à l'histoplasmose causée par la variété *H. capsulatum duboisii*.

Le tableau clinique dû à ce pathogène est très différent de celui qu'entraîne la variété *capsulatum*.

En effet, la peau et le squelette sont, dans cette variété d'histoplasmose, les organes les plus atteints. Sur le plan dermatologique on peut observer des ulcères, des nodules, des lésions ressemblant au psoriasis. Sur le plan squelettique, on observera dans 50% des cas des lésions osseuses, le plus couramment au niveau du crâne, des côtes et des vertèbres.

L'organisme produira alors un granulome inflammatoire intra-osseux. C'est cette inflammation qui conduit à la formation de sinus et de zones de lyse osseuse.

Malgré la présence avérée de ces lésions (dermatologiques ou osseuses), on ne trouve dans la plupart des cas aucune trace d'exposition à *H. capsulatum* lorsque l'on examine la radiographie pulmonaire.

Dans l'histoplasmosse africaine, une forme progressive disséminée a également été observée. Les patients présentent alors de la fièvre et des anomalies hématologiques. Dans ce cas, il y aura atteinte pluri-organique : foie, rein, poumons, rate [31].

PROPHYLAXIE

POUR LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

Ceux présentant un fort risque de contracter l'histoplasmosse de par leur travail ou leur lieu de résidence se verront prescrire de l'itraconazole à hauteur de 200mg/jour. Cette prophylaxie est utilisable y compris chez les séropositifs dont les taux de lymphocytes T CD4⁺ sont inférieurs à 150/μL.

AUTRES CAS

Des efforts sont à faire pour alerter/éduquer ceux qui travaillent dans des zones à fort risque d'infection ; leur conseiller le port de masques par exemple.

Le développement d'un vaccin préventif contre *H. capsulatum* est toujours à l'étude du fait de l'incidence grandissante de la maladie. Un tel vaccin contiendrait des Heat Shock Proteins (HSP) 60 et des antigènes provenant de *H. capsulatum* [32].

DIAGNOSTIC

En pratique, le diagnostic repose sur la mise en évidence à l'examen direct des levures pseudo-encapsulées caractéristiques dans les produits pathologiques ou dans les biopsies tissulaires (dont celle des poumons) [27].

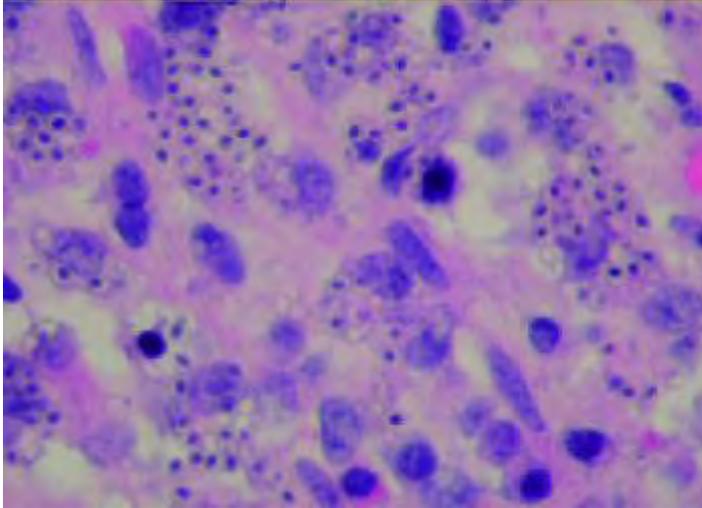


Figure 27 : Infiltration massive de la muqueuse par des macrophages chargés d'éléments parasitaires - Cas importés d'histoplasmosse [34]

La recherche d'anticorps peut confirmer le diagnostic par des réactions de précipitation. Cependant, il existe des réactions croisées avec les autres champignons dimorphiques et la sensibilité de ce test est très moyenne [27][33].

TRAITEMENT

FORMES PULMONAIRES AIGUES

Dans la plupart des cas, ces formes ne nécessitent pas de traitement hormis des antipyrétiques. Si les symptômes persistent après un mois, une médication par l'itraconazole per os, peut s'avérer nécessaire. Le protocole consistera en 200mg trois fois par jour pendant trois jours suivi de 200mg une à deux fois par jour pendant plusieurs semaines (6 à 12).

Si le patient est dans l'incapacité d'ingérer ou ne tolère pas cet azolé, on lui administrera de l'amphotéricine B sous forme liposomale à hauteur de 3 à 5mg/kg par jour, jusqu'à disparition des symptômes (souvent supérieur à deux semaines) [34].

FORMES PULMONAIRES CHRONIQUES

Les recommandations incitent à traiter systématiquement les patients présentant cette forme d'histoplasme, même ceux asymptomatiques.

Il est important d'informer le patient que le traitement ne permettra pas de restaurer les capacités pulmonaires et qu'il peut même aggraver la situation en conduisant à une fibrose pulmonaire.

Le protocole est similaire à celui du traitement de la forme aiguë mais est plus long : itraconazole per os, 200mg trois fois par jour pendant trois jours puis une à deux fois par jour durant 1 à 2 années.

Chez 75 à 85% des patients, ce traitement permettra de stopper la progression de la maladie.

Les dosages d'itraconazole pourront débuter deux semaines après l'instauration du traitement afin de déterminer si les concentrations efficaces ont été atteintes.

Une concentration plasmatique de 2µg/mL, résultant de l'addition des taux d'itraconazole et de son métabolite actif l'hydroxy-itraconazole doit être atteinte et maintenue. Cette concentration sera déterminée par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC).

Si le traitement par itraconazole échoue, l'amphotéricineB, sera envisagée à hauteur de 0,7mg/kg/jour.

Les rechutes, lors de cette forme d'histoplasme, sont de l'ordre de 20%. Si le traitement médicamenteux est inefficace et que le patient a suffisamment de « ressources », une résection pulmonaire chirurgicale peut être une solution [34].

HISTOPLASMOSE DISSÉMINÉE PROGRESSIVE

L'instauration rapide d'une thérapie par amphotéricine B à 3mg/kg/jour est nécessaire dans ce cas. Il est en général observé une amélioration symptomatique après une à deux semaines de traitement. La thérapie sera poursuivie par l'itraconazole 200mg trois fois par jour pendant trois jours puis 200mg deux fois par jour pendant 1 an [34].

Histoplasmose pulmonaire aiguë	Pas de traitement
Histoplasmose pulmonaire chronique	Itraconazole 200 mg 2 x/j pendant 12-24 mois
Histoplasmose disséminée • atteinte modérée • atteinte sévère ou immunodépression	• Itraconazole 200 mg 2 x/j • Amphotéricine B liposomale 3-5 mg/kg/j (moins toxique et plus efficace) ou Amphotéricine B 0,7 à 1 mg/kg/j puis Itraconazole 200 mg 2 x/j

Figure 28 : Traitement de l'histoplasmose - Cas importés d'histoplasmose [34]

SES TRAITEMENTS

ANTIFONGIQUES

L'ITRACONAZOLE : SPORANOX®

PRÉSENTATION DE LA MOLÉCULE

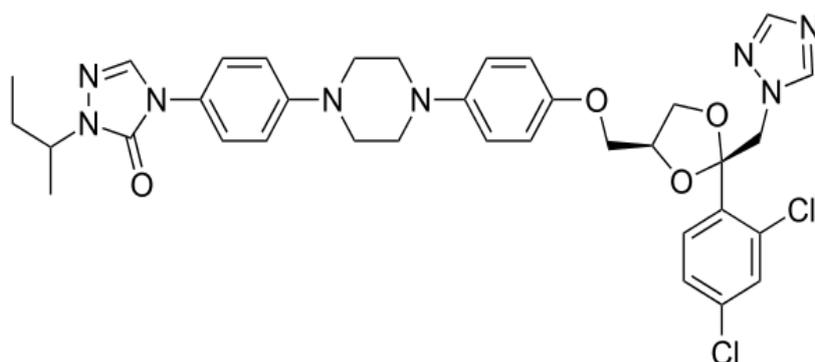


Figure 29 : Structure de l'itraconazole -
Advances in synthetic approach to and
antifungal activity of triazoles [23]

L'itraconazole a été le premier azolé actif contre les dermatophytes, les levures, les champignons filamenteux ainsi que les champignons dimorphiques [22]. Il est efficace contre l'aspergillose, les candidoses, les mycoses endémiques, et dans certains cas est utilisé en prophylaxie des infections fongiques systémiques [24].

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicilliose à *P. marneffei*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. L'itraconazole en sera le traitement de première intention [35].

Sa résorption digestive est variable. En effet, l'itraconazole est lipophile et de ce fait, est mieux absorbé s'il est pris après un repas riche en graisses [2]. De même, elle est meilleure lorsque le pH est acide. Il faut donc être vigilant lors de la co-administration d'antisécroires gastriques [12].

Cette absorption est victime d'une grande variabilité inter et intra individuelle [2] et nécessite donc un dosage sanguin après plusieurs jours de prises [8].

A cause de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 99.8%), la concentration d'itraconazole dans les fluides corporels dont la salive et les sécrétions bronchiques est très faible (< 1µg/mL).

De plus, l'itraconazole pénètre faiblement dans le LCR, que les méninges soient inflammées ou pas. Ceci implique une meilleure biodisponibilité de l'itraconazole dans la majorité des sites d'infection fongique, hormis les méninges.

De hautes dosesaturent transitoirement le métabolisme hépatique impliquant une augmentation de la biodisponibilité du médicament.

La molécule est dégradée en de nombreux métabolites, dont l'hydroxy-itraconazole (OH-ITZ) toxique, qui sont excrétés principalement dans la bile et l'urine.

Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 20h donc plutôt longue.

POSOLOGIE

La posologie initiale de l'itraconazole dans les mycoses systémiques est de 600mg/jour pendant au moins 4 jours puis de 400mg/jour en une prise.

La posologie est inchangée en cas d'insuffisance rénale [2].

Toutefois, cette posologie peut varier en fonction de la mycose identifiée ainsi qu'en fonction du statut du patient (immunodéprimé ou non). Classiquement, la posologie s'étend de 200 à 400mg/jour mais toujours en une seule prise.

Des volontaires sains, recevant une administration orale répétée de 100mg d'itraconazole par jour ont atteint l'état d'équilibre en 10 à 14 jours.

Des doses d'itraconazole allant de 50 à 400mg/jour seraient efficaces dans le traitement de l'histoplasmose.

Dans une étude de 1986, sur 12 patients ayant une histoplasmose (de localisation pulmonaire uniquement), 9 ont effectué un traitement de 3 mois ou plus avec 200 à 400mg d'itraconazole par jour.

Six ont été considérés guéris, un a rechuté après avoir reçu 6 mois de traitement.

Dans une seconde étude menée sur 17 patients ayant une forme disséminée de la pathologie ou bien une forme pulmonaire chronique, 15 ont été traités par 3 mois d'itraconazole avec des doses allant de 50 à 100mg/jour [10]. Il a été observé une guérison ou une amélioration chez 15 patients, une rechute et un décès [10].

Dans le cas de notre patiente, la posologie initiale de 400mg/jour a été respectée. Cette posologie a été maintenue pendant 14 mois à raison de 200mg, 2 fois par jour.

Les variations qui ont suivi ont été fonction des effets indésirables et du suivi thérapeutique. Elle a poursuivi avec 100mg/j, d'abord 50mg, 2 fois par jour pendant 2 semaines puis 100mg une seule fois par jour pendant 4 semaines.

Par la suite, la posologie a été augmentée à 200mg/j pendant 4 semaines : 100mg, 2 fois par jour.

Comme le traitement semblait bien toléré, la posologie a encore été augmentée à 400mg/j : 200mg, 2 fois par jour. Mais de nombreux effets indésirables sont survenus et après 4 semaines de cette posologie, le traitement par itraconazole a été stoppé.

SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Le suivi thérapeutique utilise principalement comme méthode l'HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) ou la LC-MS (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) car elles ont une grande sensibilité et sont rapides [36].

L'aire sous la courbe de cette molécule est multipliée par 100 entre 50 et 200mg. La saturation du métabolisme entraîne une baisse de la clairance et donc un allongement de la demi-vie lorsque la dose augmente mais également lorsque les administrations sont répétées. Ces phénomènes de non-linéarité rendent très difficiles la prédiction des concentrations plasmatiques à l'équilibre. La mesure des concentrations résiduelles est donc nécessaire en cas de changement de posologie ou en cas de modification importante de la fonction hépatique ou digestive [2].

En plus de la cinétique non linéaire de la molécule, s'ajoute une grande variabilité d'absorption, justifiant le suivi thérapeutique de l'itraconazole, surtout en cas de troubles digestifs ou lors de certaines associations médicamenteuses.

Le dosage doit être réalisé 24h après la dernière administration, à partir du septième jour de traitement.

La méthode HPLC permet de doser simultanément l'itraconazole et son métabolite toxique : l'hydroxy-itraconazole. Il faut additionner les concentrations plasmatiques des deux molécules, de préférence au pic présumé [2].

TABLE 4. Tentative recommendations for monitoring of blood levels during antifungal therapy

Drug	Indication	Time of first measurement after start of therapy (days)	Target blood concn ^a (µg/ml) for:	
			Efficacy	Safety
Flucytosine	Routine during first wk of therapy, renal insufficiency, lacking response to therapy	3–5	Peak of >20	Peak of <50
Itraconazole	Routine during first wk of therapy, lacking response, gastrointestinal dysfunction, comedication	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >1 to 2	NA
Voriconazole	Lacking response; gastrointestinal dysfunction; comedication; children; intravenous-to-oral switch; severe hepatopathy; unexplained neurological symptoms/signs	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >1 to 2	Trough of <6
Posaconazole	Lacking response; gastrointestinal dysfunction, therapy with proton pump inhibitors; comedication	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >0.5 to 1.5	NA

^a Total or bound and unbound drug concentrations. NA, not applicable.

Figure 30 : Suivi thérapeutique des azolés - Antifungal Therapeutic Drug Monitoring : Established and Emerging Indications [37]

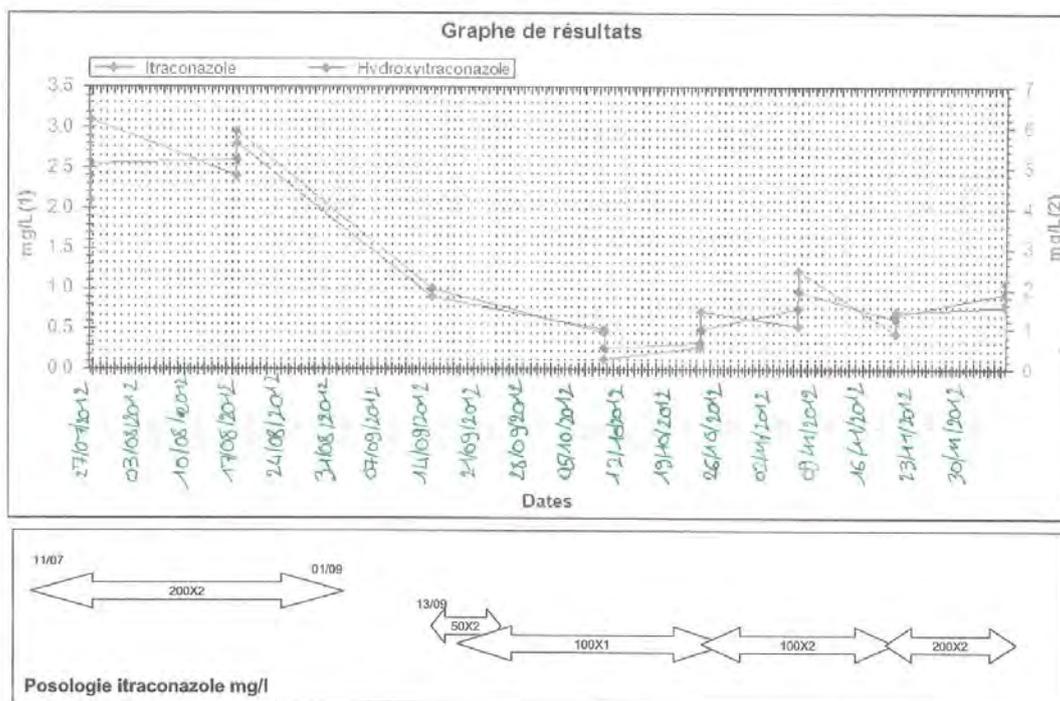


Figure 31 : Suivi Thérapeutique de l'ITZ chez Mme D

EFFETS INDÉSIRABLES

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités Sporanox® est moyen.

Les données de la littérature et les données issues de la pharmacovigilance française (du 1er novembre 2006 au 31 octobre 2011) et internationale (PSUR du 1er avril 2010 au 31 mars 2011) ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de l'itraconazole, en particulier le risque d'atteintes hépatiques graves (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale) et cardiaques (œdème par insuffisance cardiaque congestive), mais très rares, nécessitant une surveillance étroite des patients [35].

Aucune étude n'a démontré d'effet indésirable de l'itraconazole sur la production stéroïdienne testiculaire ou adrénalienne.

Sur des volontaires ayant pris l'itraconazole quotidiennement pendant 2 semaines, il n'a été observé aucune modification des taux de testostérone et de cortisol [10].

La neuropathie périphérique est un effet indésirable irréversible, rare, mais pouvant survenir lors d'une thérapie prolongée par les triazolés dans le cas d'une infection fongique invasive [37]. Cet effet, le plus souvent rapporté lors d'un traitement par itraconazole, peut se traduire par une paresthésie des mains, des pieds ou bien par des engourdissements et picotements. Une faiblesse au niveau des membres inférieurs ainsi qu'une difficulté à la marche peuvent également faire évoquer une neuropathie périphérique [37].

Habituellement ces symptômes sont bilatéraux et apparaissent 1 à 4 semaines après instauration du traitement [37].

- Un cas d'insuffisance cardiaque aiguë sous itraconazole a été rapporté. Il s'agit d'un patient de 62 ans sans traitement au long cours, sans facteurs de risque cardiovasculaire auquel on a découvert une aspergillose (symptomatologie, aspiration bronchique, sérologie). Ce patient a initialement été traité par itraconazole 200mg/jour pendant 3 mois. Le traitement était parfaitement toléré mais après disparition temporaire des symptômes, ceux-ci se sont aggravés et la posologie a été augmentée à 300mg/jour.

Deux mois après l'instauration de cette posologie, le patient présentait une dyspnée avec crépitations bilatéraux et œdèmes des membres inférieurs, associés à une prise de 8 kg, sans douleur thoracique. Les symptômes régressaient en dix jours après arrêt de l'itraconazole et instauration d'un traitement par diurétiques de l'anse.

Avant le début du traitement par itraconazole, le malade avait bénéficié d'un ECG qui était normal et d'une épreuve d'effort normale également. L'imputabilité de l'itraconazole est affirmée par la normalité du bilan cardiaque normal avant et après traitement, l'absence d'autre facteur de décompensation cardiaque (infection, ischémie, trouble du rythme, maladie thromboembolique, iatrogénie) et la réversibilité complète après arrêt de l'itraconazole.

L'originalité de cette observation réside dans le caractère imprévisible de cet effet indésirable en l'absence de cardiopathie préexistante et de facteur favorisant la décompensation. Par ailleurs, l'effet indésirable est ici résolutif, sans séquelle ultérieure.

L'insuffisance cardiaque aiguë sous itraconazole est rare (58 cas décrits aux États-Unis entre 1992 et 2001) mais souvent grave (28 hospitalisations et 13 décès dans cette série).

L'insuffisance cardiaque aiguë sous itraconazole est donc possible, même en cas de normalité du bilan cardiologique. Cette cause d'insuffisance cardiaque doit donc être évoquée et le traitement doit être arrêté lorsqu'elle survient [18].

- Un cas d'œdèmes de la face et des membres inférieurs est rapporté chez une patiente de 24 ans atteinte de mucoviscidose et présentant un diabète insulino-dépendant. Cette patiente a été traitée par itraconazole à la suite de la détection d'*Aspergillus fumigatus* dans une aspiration bronchique. De hautes doses (800mg/jour) ont été instaurées du fait du terrain et du risque de mauvaise absorption du médicament. Une semaine après le début de ce traitement, elle présente un œdème des membres inférieurs (OMI) ainsi qu'un œdème de la face. A ce moment les taux sériques d'équivalent itraconazole (soit itraconazole + son métabolite : l'itraconazole hydroxylé) sont très élevés : 8000ng/mL soit 8 fois les taux thérapeutiques minima conseillés. Une semaine plus tard le traitement est stoppé et en 5 jours les taux diminuent fortement et les œdèmes régressent.

Un nouveau traitement à distance avec 200mg d'itraconazole par jour est à nouveau suivi de l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Un dosage effectué durant cette période révèle des taux sériques d'équivalent itraconazole de 2650ng/mL.

En conclusion, le premier épisode d'œdèmes importants survient au moment où les taux sériques d'itraconazole sont très élevés puis un deuxième épisode survient après un nouveau traitement par le même médicament.

Le dosage sérique de l'itraconazole est donc utile non seulement pour vérifier que les doses thérapeutiques sont atteintes (bonne absorption) mais aussi pour éviter d'éventuels effets secondaires (toxicité) [38].

- Un homme de 65 ans débutait un traitement par itraconazole à raison de 100mg 2 fois par jour pour une prophylaxie candidosique. Trois jours plus tard apparaissaient un angioedème du visage associé à une urticaire généralisée. Cette symptomatologie s'est rapidement amendée grâce à une corticothérapie par voie parentérale.

Le patient n'avait pas d'antécédent allergique personnel et familial et n'avait jamais présenté d'urticaire ou d'angioedème. De plus, il ne rapportait pas d'exposition solaire récente. Il avait déjà été traité par ce même médicament deux ans auparavant sans présenter un quelconque effet indésirable.

Après éviction de l'itraconazole on ne notait pas de nouvel effet indésirable médicamenteux.

Les effets observés chez ce patient impliqueraient un mécanisme d'hypersensibilité IgE dépendant [39].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau 6 Interactions médicamenteuses propres à l'itraconazole (CI : contre-indication, ↑ : augmentation, ↓ : baisse, [c] : concentration)

Table 6 Drugs interactions of itraconazole (CI: contra-indication, ↑: increase, ↓: decrease, [c]: concentration)

Interactions propres à l'itraconazole		
Association	Conséquence	Mesure
+ digoxine	↑ [c] digoxine	PE surveillance digoxinémie + ECG
+ dihydropyridines	Risque majoré effets indésirables	PE adaptation posologie dihydropyridine
+ lercanidipine	Risque majoré effets indésirables	Déconseillée
+ vinca-alcaloïdes	↑ neurotoxicité	Déconseillée
+ buspirone	↑ [c] buspirone	Déconseillée
+ mizolastine	Torsades de pointe	CI
+ bépéridil	Torsade de pointe	CI
+ ébastine : anti-H1	Troubles du rythme ventriculaire	Déconseillée
+ inhibiteurs phosphodiesterase de type 5 sildenafil	↑ [c] avec risque d'hypotension	PE : début traitement à 25/mg/j
+ vardenafil	↑ [c] avec risque d'hypotension	Déconseillé, CI > 75 ans
+ tolterodine	Risque de surdosage	Déconseillée
+ antisécrétoires antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à proton (IPP): + rifampicine	↓ absorption itraconazole	à prendre en compte
+ rifampicine	↓ efficacité et [c] des deux anti-infectieux	PE surveillance [c] itraconazole
+ anticoagulants oraux	↑ effet anticoagulant	PE surveillance TP et l'INR
+ nevirapine	↓ [c] itraconazole	Déconseillé
+ carbamazépine ou + phénobarbital ou + primidone	↓ [c] et efficacité de l'itraconazole	PE surveillance [c] itraconazole
+ inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase [simvastatine (Lodales [®]), lovastatine, atorvastatine (Tahor [®])]	↑ des [c] circulants avec risque de rhabdomyolyse	CI
+ rifabutine	↓ [c] itraconazole	PE
+ quinidine	Torsades de pointe	Déconseillé
+ triazolam	↑ effet sédatif	CI
+ buprénorphine	↑ [c] buprénorphine	PE adaptation de la posologie de la buprénorphine
+ tacrolimus :	↑ [c] immunosuppresseurs et ↑ créatininémie	Déconseillée

Figure 32 : Interactions propres à l'itraconazole – Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]

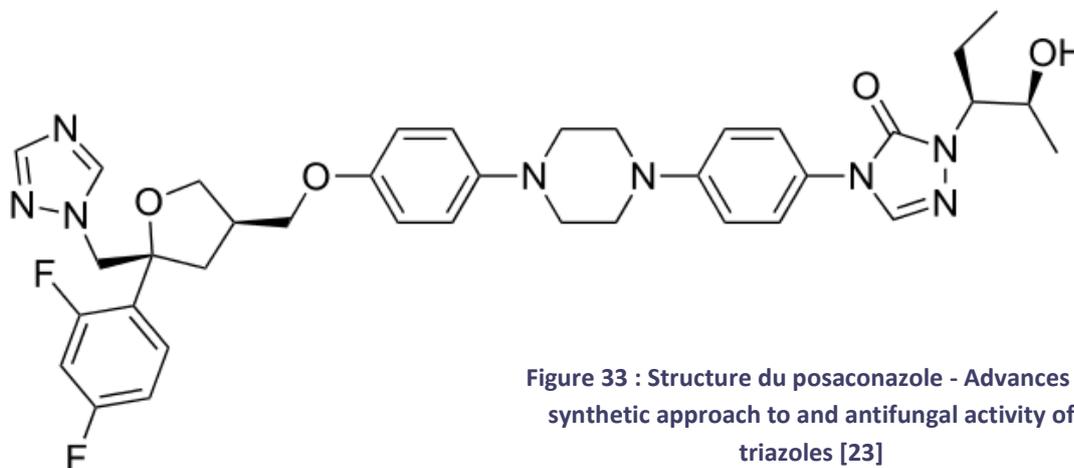


Figure 33 : Structure du posaconazole - Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles [23]

Le posaconazole (PCZ) est proche structurellement de l'itraconazole [22].

Il est actif sur *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* et certains zygomycètes [4]. Il est utilisé en prophylaxie contre les aspergilloses et les candidoses chez les patients immunodéprimés et dans ce cas, sera plus efficace que les autres triazolés (fluconazole, itraconazole) [40][41].

Son absorption, et donc les taux sériques, est améliorée s'il est pris au cours d'un repas car c'est une molécule liposoluble. Cette absorption est saturable, le fractionnement des doses en plusieurs prises quotidiennes permet donc d'augmenter ce paramètre [22][24][42].

Le pH joue également un rôle dans l'absorption. Plus le pH gastrique est bas, plus l'absorption est importante. La prise d'antisécrétoire a donc pour conséquence de diminuer l'exposition au posaconazole. Au contraire, un pH acide favorise cette absorption [22][24][42].

Il est lié à 95% aux protéines plasmatiques.

Tout comme son homologue l'itraconazole, sa diffusion dans le LCR est faible [4].

Il est métabolisé par le foie, mais sans l'intervention du cytochrome P450. Il inhibe tout de même et exclusivement le CYP450 3A4. Ses métabolites sont inactifs [42][40].

Il est éliminé dans les fécès ce qui permet une utilisation chez l'insuffisant rénal, sans modification de posologie [40].

Sa demi-vie est de 25 à 35 heures [4][40].

POSOLOGIE

Dans la prophylaxie des IFI chez le patient immunodéprimé, la posologie sera de 200mg 3 fois par jour.

Dans le traitement des infections fongiques, la posologie sera de 800mg/j.

Cette posologie est respectée chez Mme D.

SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Il existe une relation concentration plasmatique/efficacité pour cet antifongique, justifiant son suivi. En pratique, on considère que la concentration sanguine doit être supérieure à 0.7 mg/L.

Sa demi-vie étant élevée, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques n'est atteint qu'après 7 à 10 jours de traitement, date à laquelle seront donc effectués les dosages [42].

EFFETS INDÉSIRABLES

Le posaconazole est bien toléré, même lors d'une utilisation à long terme. Ses effets secondaires et les possibilités d'interactions médicamenteuses sont similaires à ceux de l'itraconazole et du fluconazole [6].

Les principaux observés sont : fièvre, nausées, diarrhées, asthénie, douleurs oculaires [4].

Au niveau biologique, on peut observer une hypokaliémie ainsi qu'une élévation des taux des enzymes hépatiques.

Enfin, comme tous les triazolés, le posaconazole peut entraîner un allongement de l'intervalle QT [40].

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Puisque le posaconazole est inhibiteur du CYP 3A4, il peut causer une augmentation de la concentration des molécules métabolisées par ce même CYP.

Tableau 7 Interactions médicamenteuses propres au posaconazole (CI : contre-indication, ↑ : augmentation, ↓ : baisse, [c] : concentration)
 Table 7 Drugs interactions of posaconazole (CI: contra-indication, ↑: increase, ↓: decrease, [c]: concentration)

Interactions propre au Posaconazole		
Association	Conséquence	Mesure
+ rifabutine	risque uvéite	Déconseillé
+ inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase [Simvastatine (Lodales [®]), lovastatine, atorvastatine (Tahor [®])]	↑ des [c] circulantes avec risque de rhabdomyolyse	CI
+ interactions communes à itraconazole, voriconazole, fluconazole et posaconazole (Tableau 3)		

Figure 34 : Interactions propres au PCZ - Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques [13]

AUTRES

TRAITEMENT DE LA SPONDYLARTHRITE

Afin de diminuer l'inflammation et limiter l'expansion des lésions, la patiente s'est vu prescrire différentes classes de médicaments.

Tout d'abord, des anti-inflammatoires. Parmi ceux-ci on distinguera les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes.

Dans les AINS, on retrouve le Cartrex[®] (acéclofénac) et le Bi-profenid[®] (kétoprofène), deux médicaments appartenant au même groupe : les acides arylcarboxyliques.

Ceux-ci agissent en inhibant les cyclo-oxygénases 1 et 2 communément appelées Cox-1 et Cox-2.

Leur délai d'action est de 1 à 2 heures.

Les effets indésirables sont principalement digestifs à type de nausées, gastralgies, vomissements et plus rarement ulcère gastro-duodéal. Afin de limiter ces effets, il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas. On peut également prescrire des protecteurs gastriques, ce qui est le cas pour la patiente et sera à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Il lui a également été prescrit du Brexin® (piroxicam), du groupe des oxicams.

Leur mécanisme d'action est le même que celui des acides arylcarboxyliques (inhibition Cox-1 et Cox-2).

Leur demi-vie est par contre plus élevée, permettant une prise quotidienne.

Les effets indésirables sont sensiblement les mêmes.

Malheureusement, après plusieurs mois de traitement, ces AINS n'ont plus d'effet, l'organisme de la patiente est devenu insensible à ces molécules, conduisant à la prescription des corticoïdes dont le Solupred® (prednisolone).

Les corticoïdes miment l'action des glucocorticoïdes physiologiques (cortisone, hydrocortisone).

Les effets indésirables des corticoïdes sont nombreux. Entre autres et observés chez la patiente : une acné, un risque infectieux accru (syndromes pseudo-grippaux à répétition), une augmentation du catabolisme protéique pouvant conduire à une ostéoporose.

Il a d'ailleurs été réalisé chez Mme D une ostéodensitométrie dont le résultat était encourageant car l'on ne détectait pas d'ostéopénie. Elle a cependant été complémentée en vitamine D par prévention.

Il est nécessaire de rappeler que lors d'un traitement de longue durée, comme c'est le cas pour cette patiente, l'arrêt de la corticothérapie doit être progressif car un arrêt brutal peut entraîner une insuffisance surrénalienne iatrogène.

Malgré les traitements anti-inflammatoires « classiques » la spondylarthrite de la patiente est toujours handicapante et ne semble pas régresser. Il lui est donc proposé une biothérapie, un traitement par anti-TNF α .

Il existe cependant une problématique dans son cas : l'existence parallèle d'une pathologie parasitaire, l'histoplasmosse. En effet, un traitement par anti-TNF α diminuerait fortement les défenses immunitaires de la patiente et risquerait d'aggraver l'histoplasmosse.

Il a donc été décidé d'attendre avant de débiter ce traitement. Lorsque l'histoplasmosse sera stabilisée grâce au traitement antifongique (Noxafil®) et que les douleurs dues à la spondylarthropathie ne seront plus atténuées par un traitement médicamenteux « classique », il sera alors ré envisagé le traitement par biothérapie.

TRAITEMENT DE LA DOULEUR

L'inflammation due à la spondylarthrite provoque des douleurs intenses pouvant déclencher des réveils nocturnes et invalidant la personne dans les gestes quotidiens. Des antalgiques de différents paliers ont été utilisés pour tenter de les amender.

Le Klipal® (paracétamol + codéine) et le tramadol sont des antalgiques de palier II. Ils sont qualifiés d'analgésiques centraux faibles. Ils sont en général associés à des antalgiques de palier I. Du fait de leur mécanisme d'action similaire, il n'est pas efficace d'associer deux antalgiques de pallier II.

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine, elle possède donc son effet analgésique mais il est 5 à 10 fois plus faible. Sa durée d'action est plus courte (5h). Elle peut entraîner comme effets indésirables une constipation et une somnolence.

Le tramadol agit en se fixant sur certains récepteurs opioïdes (μ) et en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Sa durée d'action est courte : 5 à 7h. Il possède de nombreux effets indésirables et est souvent mal toléré. Il peut provoquer des étourdissements, des états confusionnels, des nausées, des vomissements, des céphalées, une somnolence, entre autres.

L'Oxynorm® et l'Oxycontin®, tous deux de l'oxycodone, font partie des antalgiques de pallier III. Ils sont qualifiés d'antalgiques centraux forts.

Ce sont des opioïdes qui ont la propriété d'être agonistes des récepteurs μ et κ et d'être deux fois plus puissants que la morphine.

L'Oxycontin® sert d'antalgique de base : il a une durée d'action de 12h mais possède un délai d'action de 2h.

L'Oxynorm® a une durée d'action plus courte, 4 à 6h mais agit plus rapidement, 30minutes, ce qui lui permet d'être utilisé en supplément, lors des douleurs aiguës qui ne seraient pas amendées par l'Oxycontin®.

NB : on remarquera que malgré la constipation que peuvent engendrer les morphiniques (y compris la codéine), il n'a pas été prescrit de façon systématique de laxatif à la patiente.

AUTRES

Mme D. étant atteinte de pathologies invalidantes, dont les traitements sont lourds, a constaté un impact psychologique. Il lui a donc été prescrit des antidépresseurs afin de mener une vie la plus normale possible.

Le Seroplex® (escitalopram) est un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Il augmente ainsi la concentration de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique. En effet, il est reconnu que le manque de neurotransmetteurs tels que la sérotonine est l'un des mécanismes à l'origine du syndrome dépressif.

Il faut rappeler que les traitements antidépresseurs doivent être instaurés et arrêtés progressivement et qu'il existe un risque de levée d'inhibition pouvant entraîner des idées suicidaires.

Le Seroplex® est principalement métabolisé par le CYP2C19 mais le 3A4 intervient également pouvant faire l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses.

Son effet indésirable principal est l'apparition de nausées.

Le Laroxyl® (amitriptyline) est un autre antidépresseur mais fait partie des imipraminiques. Il agit par différents mécanismes : effet noradrénergique, sérotoninergique, anticholinergique.

Le Laroxyl® peut causer des effets atropiniques qui seront indésirables tels que bouche sèche, constipation, tachycardie. Il peut également entraîner une somnolence diurne puisqu'il est classé comme un imipraminique sédatif.

Le délai d'action des antidépresseurs est de plusieurs semaines, il faut donc attendre au moins 3 semaines de traitement à doses correctes pour juger de son efficacité et envisager un changement de molécule.

DISCUSSION À PROPOS DES TRAITEMENTS

INTERACTIONS DES TRAITEMENTS

Si l'on ne peut trouver une relation entre les deux principales pathologies de la patiente que sont la spondylarthropathie et l'histoplasmose, on peut cependant affirmer que le traitement de la première influe sur celui de la seconde.

En effet, afin de protéger la muqueuse gastrique des ulcérations constituant un des effets indésirables des AINS, il est prescrit à la patiente de l'omeprazole (Mopral®) puis de la ranitidine (Azantac®) et par la suite de l'esoméprazole (Inexium®). Or, ces antisécrétoires (Inhibiteurs de la Pompe à Protons pour l'oméprazole et l'esoméprazole et antihistaminique H2 pour la ranitidine), en élevant le pH de l'estomac diminuent de ce fait l'absorption de l'antifongique. En effet, l'itraconazole comme le posaconazole est mieux absorbé lorsque le pH est faible donc en milieu acide.

Ainsi, pour obtenir la même efficacité contre l'histoplasmose, il faut augmenter les doses des azolés, conduisant aux effets indésirables décrits chez la patiente : insuffisance cardiaque, asthénie, entre autres.

De plus, l'itraconazole et le posaconazole font partie des inhibiteurs du CYP3A4 or le métabolisme du Seroplex® ainsi que celui du Laroxyl® fait intervenir ce CYP. Ceci peut conduire à la majoration de la concentration des deux antidépresseurs et de ce fait, leurs effets indésirables peuvent être plus fréquents ou plus graves.

OBSERVANCE

Puisque ces effets indésirables ont un fort retentissement, l'on peut se poser la question suivante : l'observance est-elle respectée ?

Dans notre cas, il n'est pas possible d'éliminer totalement le parasite. L'objectif est de diminuer sa progression au maximum ainsi que d'améliorer la symptomatologie (toux). Cela nécessite une prise régulière, constante du traitement. A défaut, le micro-organisme pourrait poursuivre sa dissémination voire développer des résistances.

De même, la prise inconstante des anti-inflammatoires (AINS et corticoïdes) ou des antisécroïres rend d'autant plus difficile l'analyse des symptômes présentés par la patiente. Ceux-ci sont-ils dus aux pathologies, à un médicament en particulier, à une interaction ?

Il en est de même pour analyser ses bilans biologiques.

PARTIE III : QUEL RÔLE POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE ?

Le pharmacien est un chimiste, spécialiste du médicament. Il est le plus qualifié pour renseigner le patient quant aux heures de prise, aux interactions avec les autres médicaments, aux effets indésirables.

Il est également celui à qui le patient confie les difficultés qu'il peut rencontrer avec son/ses traitement(s) et en cela il joue un rôle important de médiateur avec les autres corps de santé.

POLYMÉDICAMENTATION

Au-delà des médicaments exposant à des effets indésirables par interactions médicamenteuses, il existe des circonstances de prescription ou de dispensation au cours desquelles les risques augmentent.

La polymédication est la situation à risques la plus évidente : le risque d'interactions augmente de manière rapide avec le nombre de substances consommées.

Pour le médecin, la lutte contre la polymédication passe par la hiérarchisation des objectifs thérapeutiques (en sachant qu'il est parfois illusoire, voire dangereux, de chercher à tout traiter en même temps), puis par une réévaluation régulière de la balance bénéfices-risques de chaque médicament de l'ordonnance.

Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, et qu'il peut être maintenu sans l'aide du (ou des) médicament(s), il est inutile d'exposer plus longtemps le patient aux effets indésirables, incluant les risques d'interactions.

À l'officine, la lutte contre la polymédication passe par l'information des patients en matière d'automédication, par un usage bien pensé des médicaments dits de conseil, et par la vérification de l'ensemble des ordonnances en cours, émanant de différents prescripteurs pour un même patient.

AUTOMÉDICATION

De nombreux médicaments sont de nos jours accessibles sans prescription et/ou en vente libre.

L'interrogatoire thérapeutique est indispensable pour connaître l'ensemble des médicaments que les patients consomment sur prescription médicale, sur conseil pharmaceutique ou en automédication [16]. Cet interrogatoire a pour but de déceler les situations à risque.

Par exemple, de nombreux patients ignorent que l'ibuprofène, anti-inflammatoire en vente libre est contenu dans l'Advil®, le Nurofen®, le Spedifen® et que ses effets (bénéfiques et indésirables) s'ajoutent à ceux d'autres anti-inflammatoires tels que le Voltarène® (diclofénac) ou le Bi-profénid® (kétoprofène). Ceci pouvant conduire à un surdosage et à des événements iatrogènes évitables.

INTERACTIONS

Toutes les affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés augmentent les risques d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses.

C'est le cas de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique [16].

Lorsque le patient rapporte un effet indésirable à son pharmacien, celui-ci a l'obligation et le devoir de le signaler aux instances compétentes.

Il doit en premier lieu informer le médecin prescripteur afin de décider de la conduite à tenir par rapport au médicament suspect.

Il doit ensuite faire parvenir au Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) une fiche de pharmacovigilance (Annexe 4) ou bien une déclaration sur papier libre.

Il est recommandé de transmettre ces informations par écrit après un contact téléphonique préalable.

Les CRPV sont sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Il est à noter que les patients ou leur représentant (dans le cas d'un enfant, les parents par exemple), les associations agréées que pourrait solliciter le patient, peuvent déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Enfin, le pharmacien informe le patient de la démarche et lui expose les décisions qui sont prises.

LA PERSONNE ÂGÉE

Les polyopathologies fréquentes chez les patients âgés motivent souvent la prescription conjointe de plusieurs médicaments. Les principales étapes du devenir des médicaments dans l'organisme peuvent être modifiées en raison du vieillissement. Les patients âgés présentent ainsi souvent une insuffisance rénale, à évaluer, à surveiller régulièrement, et à prendre en compte.

La sensibilité aux effets indésirables des médicaments augmente souvent avec l'âge (notamment les effets indésirables neuropsychiques).

La moins grande souplesse des mécanismes physiologiques de compensation rend en outre plus graves les conséquences d'un effet indésirable considéré comme bénin chez des adultes jeunes : par exemple, chez les patients âgés, une "simple" hypotension orthostatique peut entraîner une chute, elle-même à l'origine d'une fracture [16].

ANTIFONGIQUES

Il faut, au moment de la délivrance de la prescription, rappeler les conditions de prise des antifongiques car elles sont différentes d'une classe à l'autre : les azolés doivent être pris au cours d'un repas alors que la 5-FC peut se prendre à jeun.

Il est également important de signaler les potentielles interactions médicamenteuses (IPP et azolés) et non médicamenteuses (azolés et jus de pamplemousse) ainsi que les possibles effets indésirables susceptibles de se manifester (troubles cardiaques, gastriques, entre autres).

Drug	Interacting drug(s) that may decrease antifungal concn	Interacting drug(s) that may increase antifungal concn
Itraconazole	<u>Antacids^a</u> including aluminum carbonate (basic), aluminum hydroxide, aluminum phosphate, calcium, dihydroxyaluminum aminoacetate, dihydroxyaluminum sodium carbonate, magaldrate, magnesium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium trisilicate, sodium bicarbonate; <u>antibiotics</u> including isoniazid, rifabutin, rifampin, rifapentine; <u>antiepileptics</u> including carbamazepine, fosphenytoin, phenytoin; <u>antiretrovirals</u> including darunavir, didanosine, efavirenz, etravirine, nevirapine; <u>H₂ blockers^a</u> including cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, roxatidine; <u>barbituates</u> including phenobarbital; <u>proton pump inhibitors^a</u> including esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole	Antibiotics including clarithromycin; antiretrovirals including amprenavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir
Posaconazole	<u>Antiepileptics</u> including phenytoin; <u>H₂ blockers</u> including cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, roxatidine; <u>proton pump inhibitors</u> including esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole; <u>gastric motility agent</u> including metoclopramide	Antiarrhythmics including quinidine; antibiotics including rifabutin; antiepileptics including phenytoin; antimalarials including halofantrine; antipsychotics including pimozide; antiretrovirals including etravirine; antihistamines including astemizole(off market), terfenadine (off market); benzodiazepines including midazolam; calcium channel blockers including amlodipine, diltiazem, felodipine, lercanidipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, verapamil; ergot alkaloids including dihydroergotamine, ergoloid mesylates, ergonovine, ergotamine, methylergonovine, methysergide; immunosuppressants including cyclosporine, sirolimus, tacrolimus; serotonic receptor antagonists including cisapride (off market); statins including atorvastatin, lovastatin, simvastatin; vinca alkaloids including vinblastine, vincristine, vincristine liposome, vinorelbine

Figure 35 : Interacting drugs that may alter antifungal blood concentrations - Antifungal Therapeutic Drug Monitoring : Established and Emerging Indications [37]

SPONDYLARTHRITE

Dans le cadre de cette pathologie (mais également dans d'autres maladies), tous les traitements n'ont pas les mêmes délais d'action - certains nécessitent des semaines -, d'efficacité.

Aussi, afin que le patient ne se décourage pas, il faut l'informer de ces délais et de l'importance d'une bonne observance dans le but d'obtenir des résultats rapides et durables.

Il convient d'informer que toute fièvre lors d'un traitement par anti-TNF α doit conduire le patient à consulter son médecin traitant afin de discuter d'une éventuelle instauration d'un traitement antibiotique ou antiviral et de la suspension transitoire du traitement par anti-TNF α .

De même, si dans les 48h suivant une infiltration, une douleur importante ou une fièvre apparaissent, il faut que le patient consulte immédiatement son médecin traitant car cela peut signer une infection au sein de l'articulation.

L'OBSERVANCE

L'observance est indispensable afin que la prise en charge du patient soit optimale et que le traitement soit le plus efficace.

Il est important de détecter les effets indésirables, iatrogènes que pourraient rencontrer celui-ci. A défaut, il pourrait arrêter de lui-même son traitement et ainsi entraver la guérison ou bien compliquer la symptomatologie.

Informé les patients aussi bien sur les risques potentiels d'un traitement que sur ses bénéfices espérés, c'est leur donner les moyens de participer activement à l'évaluation de la balance bénéfices-risques du traitement dans un contexte qui leur est propre.

C'est leur donner les moyens d'être acteur d'une décision thérapeutique mieux partagée et mieux adaptée [16].

CONCLUSION

Bien que les triazolés présentent des avantages certains (maniement relativement simple, bonne tolérance), ils peuvent toutefois entraîner de sérieux effets indésirables et leur utilisation est de nos jours limitée par l'émergence de résistances [4].

Les infections fongiques sont encore trop fréquentes et leur diagnostic difficile est souvent tardif. Malgré les progrès considérables en thérapeutique et la mise sur le marché de nouvelles molécules mieux tolérées, l'antifongique idéal n'existe toujours pas. Une vigilance lors de l'utilisation de ces médicaments est toujours nécessaire et doit être renforcée lorsqu'il existe une ou des interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments. Un dosage sanguin de l'antifongique permet d'adapter la posologie et de détecter au plus vite le surdosage [13].

Les recherches actuelles s'orientent vers la prophylaxie des patients à risque et surtout vers les associations d'antifongiques. Sachant qu'une neutropénie prolongée est un facteur de risque majeur de survenue d'infection fongique invasive, il convient de proposer aux patients cancéreux, transplantés ou ayant subi une greffe de moelle, lors de ces périodes de fragilité accrue, une prophylaxie primaire par un antifongique systémique [25].

L'adjonction de traitements immunostimulants tels que les cytokines sont également à l'étude [5].

SUIVI D'UN TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

Lors d'un traitement par les azolés itraconazole, voriconazole ou posaconazole, un dosage régulier du principe actif voire des métabolites est nécessaire car il existe une grande variabilité individuelle au niveau métabolique car ce sont des molécules fortement sujettes aux interactions médicamenteuses.

Une thérapie par la flucytosine devra également faire l'objet de dosages réguliers car la toxicité qu'elle peut engendrer est dose-dépendante.

EFFETS INDÉSIRABLES

	Voies d'administration	Principaux effets indésirables	
Fungizone® amphotéricine B désoxycholate (AmB)	IV	Hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance rénale Fièvre, frissons lors de l'injection Cytopénie	
Ambisome® AmB liposomale (ABLp) Abelcet® AmB lipid complex (ABLC)	IV	Mêmes complications que la Fungizone® mais fréquence moindre Tolérance supérieure pour l'Ambisome®	
Ancotil® flucytosine	IV/PO	Troubles digestifs, hématologiques et hépatiques dose-dépendants	
Sporanox®* itraconazole	IV/PO	Troubles digestifs, cytolyse hépatique, cholestase, réactions allergiques et cutanées	Insuffisance cardiaque congestive
Triflucan® fluconazole	IV/PO		
Vfend®* voriconazole	IV/PO		Troubles visuels réversibles
Cancidas® caspofungine	IV	Peu fréquents et bénins	

* Relais oral précoce recommandé chez l'insuffisant rénal (accumulation d'un excipient toxique de la forme IV)

Figure 36 : Voies d'administrations et principaux effets indésirables de certains antifongiques - Les antifongiques systémiques [3]

Ces associations classe d'antifongique/organe cible d'effets indésirables sont à retenir :

- azolés et foie/coeur
- polyènes et rein (attention aux associations de médicaments néphrotoxiques)
- flucytosine et sang [1].

LES ASSOCIATIONS

Une synergie peut être obtenue même si l'on associe deux produits agissant sur la même chaîne de biosynthèse de l'ergostérol, à des niveaux différents. Mais cette synergie ne peut-elle pas être source de toxicité supplémentaire ou bien d'interactions médicamenteuses potentialisées ?

Lors d'infections fongiques en situation d'échec thérapeutique, les associations sont à évaluer, en dehors du cas particulier de la cryptococcose pour laquelle l'association amphotéricine B + flucytosine est validée. Cette évaluation devrait passer par des études cliniques mais celles-ci font actuellement défaut [8].

L'association d'une echinocandine avec une autre molécule semble une option intéressante car l'inhibition de la synthèse du glucane de la paroi fongique par l'echinocandine pourrait faciliter l'action de drogues agissant sur la membrane cellulaire du champignon. Ainsi, quelques études *in vitro* sont en faveur d'une synergie avec l'AmpB et les triazolés [25].

BIBLIOGRAPHIE

1. HINCKY-VITRAT V. : Les antifongiques systémiques. Clinique maladies infectieuses - CHU Grenoble, 2011.
2. LORTHOLARY O., TOD M., DUPONT B. : Antifongiques. *EMC - Maladies infectieuses*, 1999, 1-21.
3. HOCHART S, BARRIER F, DURAND-JOLY I, HORRENT S, DECAUDIN B, ODOU P. : Les antifongiques systémiques : Partie 1 : éléments pharmaceutiques. *Le Pharmacien Hospitalier*, 2008, 43 : 103–109.
4. GRANIER F. : Les infections fongiques invasives. *La presse médicale*, 2000, 29 : 2051.
5. GRANIER F. : Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance. *Antibiotiques*, 2003, 5 : 39–48.
6. VANDEPUTTE P. : Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida Glabrata* - 168p. Th : Biologie des organismes : Angers : 2008 ; 930.
7. OFFICE OF ENVIRONMENTAL HEALTH HAZARD ASSESSMENT (OEHHA) : Triazole Antifungal Agents. CIC consultation, 2011, 7p.
8. BRETAGNE S. : Nouveaux antifongiques et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les aspergilloses et candidoses invasives. *Antibiotiques*, 2005, 7 : 5–15.
9. KUMARI S., PRAMOD KUMAR S., NITIN K. : Imidazole and its biological activities : a review. *Der Chemica Sinica*, 2010, 1 : 36-47.
10. SAAG MS., DISMUKES WE. : Azole antifungal agents : emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32 : 1–8.
11. YU S., CHAI X., HU H., et al. : Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14alpha-demethylase. *European journal of medicinal chemistry*, 2010, 45 : 4435–4445.
12. VAN BAMBEKE F. : Antifongiques. FARM2233 – 2011-2012.
13. DELAUNAY P., FISSORE C. : Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 2006, 16 : 152–158.
14. GUBBINS PO. : Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2011, 7 : 1411–1429.
15. VANDANA S., RAKESH B. : Triazoles in antifungal therapy : a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical*, 2011, 2 : 417-427.
16. PRESCRIRE : Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.28 - Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, 2011, 31 : 11-13.

17. M. D. D., M. B. : Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux. *La lettre du pharmacologue*, 1999, 13 : 225–229.
18. PALEIRON N., BIZIEN N., VINSONNEAU U., et al. : Insuffisance cardiaque aiguë sous itraconazole : une complication prévisible ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011, 28 : 352–354.
19. PRESCRIRE : Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.22 - Torsades de pointes médicamenteuses en bref, 2011, 31 : 454-455.
20. DANNOUNI E. : Principaux antifongiques systémiques : mécanisme d'action et de résistance, spectre, indications. *DIU Stratégies Thérapeutiques en Maladies Infectieuses*, 2007.
21. Diaporama disponible sur [http://loyce2008.free.fr/Microbiologie/Parasitologie%20-%20Mycologie/Antifongiques%20\(MEB\).ppt](http://loyce2008.free.fr/Microbiologie/Parasitologie%20-%20Mycologie/Antifongiques%20(MEB).ppt)
22. SHALINI K., KUMAR N., DRABU S., SHARMA PK. : Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2011, 7 : 668–677.
23. ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY. DENIS B. : Les mycoses ou infections fongiques. 2010, 12p.
24. HERBRECHT R., NIVOIX Y., FOHRER C. et al. : Management of systemic fungal infections : alternatives to itraconazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56 : i39-i48.
25. GRANIER F. : Les traitements antifongiques : Synopsis infectiologie 42th ICAAC. *La Presse médicale*, 2002, 31 : 1785–1791.
26. CARLE S. : Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. *Pharmactuel*, 2003, 36 : 25-41.
27. MASLIN J., MORAND JJ., MENARD G., CLAUDE V. : Histoplasmoses. *Médecine tropicale*, 2002, 62 : 589-593.
28. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : Pulmonary Histoplasmosis. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
29. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : Chronic Pulmonary Histoplasmosis. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
30. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : Progressive Disseminated Histoplasmosis. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
31. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : African Histoplasmosis. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
32. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : Prevention. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
33. NYFFENEGGER L., ABBAS M., GEX G. et al. : Cas importés d'histoplasmosse. *Revue médicale suisse* [en ligne], novembre 2009 [réf. du 4 septembre 2013]. Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34443>

34. MANDELL G., BENNETT J., DOLIN R. : Treatment. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2010, vol. 2, part III, section G, chapter 264.
35. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE : Avis sur le sporanox [en ligne], avril 2012 [réf. du 25 février 2013]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/sporanox_11042012_avis_ct_12068.pdf
36. ANDES D., PASCUAL A., MARCHETTI O. : Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53 : 24–34.
37. BAXTER CG., MARSHALL A., ROBERTS M., et al. : Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011.
38. PERSAT F., SCHWARTZBOD PE., BERTOCCHI M., et al. : Oedèmes répétés chez une patiente traitée par itraconazole. *Journal de mycologie médicale*, 2001, 11 : 95-97.
39. SCHMUTZ J-L., BARBAUD A., TRECHOT P. : Urticaire et angioœdème associés à la prise d'itraconazole. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2005, 132 : 403.
40. GREER ND. : Posaconazole (Noxafil) : a new triazole antifungal agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2007, 20 : 188–196.
41. CORNELLY OA., MAERTENS J., WINSTON DJ., et al. : Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine*, 2007, 356 : 348–359.
42. DECISIER M. : Effet du posaconazole utilisé en prophylaxie des infections fongiques invasives sur le traitement immunosuppresseur des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques présentant une maladie du greffon contre l'hôte. - 75p. Th : Pharmacie : Annecy : 2011.
43. PRESCRIRE : Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.15 - Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, 2011, 31 : 433.

ANNEXE 1 : LA SPONDYLARTHRITE

DÉFINITION

La spondylarthrite fait partie d'un ensemble de maladies regroupées sous le nom de spondylarthropathies. Elle débute en général vers l'âge de 26ans, aussi souvent chez l'homme que chez la femme.

Elle correspond à un rhumatisme inflammatoire douloureux qui se caractérise par sa localisation préférentielle à la colonne vertébrale et aux articulations sacro-iliaques avec un risque au cours de l'évolution de survenue d'un enraidissement progressif.

Cette pathologie peut également atteindre les articulations périphériques telles que celles des membres inférieurs ainsi que d'autres organes comme l'appareil digestif.

La spondylarthrite débute par l'inflammation de l'enthèse (zone d'insertion des tendons, ligaments et capsules sur l'os), c'est l'enthésite. Sur la colonne vertébrale, l'inflammation se produira à l'endroit où s'attache le disque intervertébral sur les vertèbres.

Lors de la spondylarthrite, il y a certainement participation de certains germes, qui vont être dans un état de latence mais il n'existe pas de facteur déclenchant clairement identifié.

SYMPTOMATOLOGIE

Des douleurs rachidiennes peuvent survenir au début :

- la nuit, non calmées par le repos
- au réveil, raideur qui dure plus de 30minutes (parfois quelques heures)
- présence fréquente de douleurs fessières (pygalgies)
- associées à des douleurs localisées au niveau du bassin ou la symphyse pubienne.

Les douleurs ont ensuite tendance à évoluer de façon ascendante des fesses vers le rachis dorsal.

Une sensation d'oppression thoracique nocturne ou une difficulté à l'inspiration profonde peuvent survenir.

Autre manifestation possible : douleur du talon, fréquemment bilatérale et qui s'atténue voire disparaît à la marche.

EVOLUTION

L'évolution de la maladie est longue (s'étend sur plusieurs années) et très variable. Elle va dépendre de l'atteinte inflammatoire et de l'atteinte structurale (lésions ostéo-articulaires).

Le plus fréquemment, les poussées inflammatoires régressent totalement sans entraîner de complications ostéo-articulaires ou autres mais d'autres issues sont possibles : complications au niveau de certaines localisations ou activité de fond permanente avec poussées, sans accalmie.

Il n'y a pas de lien entre l'intensité des douleurs et le développement d'une ankylose.

Au vu de ces données, le handicap fonctionnel est donc très variable d'un cas à l'autre.

L'absence de certains signes (atteinte de la hanche, raideur rachidienne importante, etc.) durant les 2 premières années d'évolution de la maladie est prédictive d'un bon pronostic à long terme.

Pour les complications, on distinguera les complications rhumatismales :

- ankylose : fréquente, qui résulte de l'ossification des ligaments et articulations entourant les vertèbres, entraînant une perte de souplesse et donc une raideur dans les différents mouvements.
- perte de la lordose lombaire
- fragilisation de l'os

- lésions du cartilage dues à l'inflammation et aux mauvaises positions adoptées et les extra-rhumatismales :
- inflammation oculaire
- atteinte cardiaque : troubles du rythme

DIAGNOSTIC

RADIOGRAPHIE

L'aspect des lésions : érosions ou constructions osseuses voire ponts osseux à un stade avancé, est parfois évocateur de la spondylarthrite sachant que ces lésions se rencontrent préférentiellement au niveau de la colonne vertébrale et des sacro-iliaques.

L'aspect des vertèbres va se modifier progressivement pour atteindre une forme « carrée ».

Les anomalies détectables grâce à la radiographie apparaissent souvent en retard par rapport aux symptômes (douleur).

TRAITEMENT

Le but du traitement est double : diminuer la douleur et l'inflammation et éviter l'apparition de complications.

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

On distinguera le traitement de fond du traitement symptomatique. Le premier vient en complément du second lorsque ce dernier est jugé inefficace.

Le traitement symptomatique consiste à traiter les manifestations de la maladie. A cette fin, on dispose des antalgiques, des AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et des AIS (Anti-Inflammatoires Stéroïdiens) que sont les corticoïdes.

Les infiltrations de corticoïdes, au sein de l'articulation, luttent rapidement contre l'inflammation et permettent de soulager les douleurs du patient et de restaurer la mobilité de l'articulation concernée.

Le traitement de fond agit sur la maladie elle-même, leur efficacité ne pouvant s'évaluer qu'après plusieurs semaines d'instauration.

On utilisera alors le méthothrexate, la sulfasalazine ou bien les biothérapies si les précédents traitements de fond ont échoué ou si les atteintes axiales sont résistantes aux AINS.

Les anti-TNF α font partie de ces biothérapies (etanercept, infliximab, adamilulab).

NB : le TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) est indispensable à la réponse immunitaire de l'organisme. Mais, dans la spondylarthrite ankylosante, son activité est beaucoup trop importante.

Le développement d'anticorps dirigés contre le TNF α a permis, dans le cadre de cette pathologie, de réduire de façon très significative les symptômes associés et d'être efficace à long terme avec moins d'ankylose et moins de destruction articulaire.

Les anti-TNF α , du fait de leur cible, peuvent entraîner des problèmes de tolérance vis-à-vis des infections puisqu'ils vont contribuer à une immunodépression temporaire.

TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX

Il est tout aussi important que le précédent et permet au quotidien une meilleure évolution de la maladie. Font partie de ce traitement : la rééducation en kinésithérapie qui permet d'éviter l'installation de l'ankylose, le port d'orthèses qui permet de diminuer la douleur et de prévenir les déformations en faisant adopter au patient une position adéquate, la chirurgie.

ANNEXE 2 : ORDONNANCES DE Mlle D



HOPITAL LAPEYRONIE
191, avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier Cedex 5
<http://www.chu-montpellier.fr>

Montpellier
le 24 mai 2012

Pôle d'Activité "OS ET ARTICULATIONS"
RHUMATOLOGIE HOSPITALISATION TEMPS COMPLET

LE DOCTEUR

me D

- CARTREX 150 1 le matin et 1 le soir
- KLIPPAL CODEINE 600/50 1g x 3/jr
- LAROXYL gttes V-0-XV
- OMEPRAZOLE 20mg 1 le soir
- SEROPLEX 15mg 1 le matin
- Pansements adhésifs MEDISET (10x5)

ACECLOFENAC MYLAN 100 mg
30 comprimés pellicules

QSP 1 mois



N° RPPS :



N° FINESS :



cerfa

Identification du prescripteur	N°60-3937	Etiquette du patient
Docteur Médecine interne		D 34 ans 13/12/1977
 Hospitalisation Tél. : 37895		

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

- 1- SPORANOX 100 MG GELULE par Voie ORAL
1 gélule Matin - 1 gélule Soir pendant 30 jours
a prendre avec un verre de Coca Cola...
- 2- CARTREX 100 MG, CPR par Voie ORAL *accéclafenac -*
1 comprimé Matin - 1 comprimé Soir pendant 30 jours
- 3- ESOMEPRAZOLE 40 MG WINTHROP, GÉLULE GASTRO-RÉSISTANTE par Voie ORAL
1 gélule *Midi* ~~Soir~~ pendant 30 jours
- 4- KLIPAL CODEINE 600 MG/50 MG, CPR par Voie ORAL
2 comprimé Matin - 2 comprimé Midi - 2 comprimé Soir pendant 30 jours
- 5- OXYNORM 5 MG GELULE par Voie ORAL (produit sensible)
1 gélule toutes les 6 h pendant 28 jours
Si besoin
- 6- OXYCONTIN LP 5 MG COMPRIME PELLICULE par Voie ORAL (produit sensible)
1 comprimé Soir pendant 28 jours

J
Pharmacien

24 OCT. 2012

Le 22.10/2012

S 3321a

Hôpital GUI de CHAULIAC
80, avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex 5

Montpellier, le 22/10/12

N° FINES


Service des Maladies Infectieuses
et Tropicales

D
136361
delivré ce jour ongrapeche octobre
deux mille douze
① OXYNORM cent douze comprimés
oxynorm
cinq milligrammes
maximum quatre comprimés
par jour
② OXYCONIN LP cinq comprimés
delivré vingt huit comprimés
de chysconin LP cinq
136362 milligrammes
un comprimé le soir
QSP vingt huit jours

Identificatif du prescripteur



6M03708



ANNEXE 3 : LA RÉSISTANCE

La résistance peut être qualifiée de primaire ou de secondaire.

La résistance primaire ou intrinsèque se réfère à la sensibilité naturelle d'une espèce de champignon à un antifongique. Ce niveau de résistance est indépendant de l'exposition à la drogue.

La résistance secondaire ou acquise survient seulement après exposition de l'organisme à la drogue.

On observe 2 situations :

- L'espèce fongique qui colonise est initialement sensible et devient résistante sous traitement par mutation génotypique
- Le patient est infecté par de multiples espèces ou souches avec sélection sous l'effet du traitement d'une espèce ou d'une souche intrinsèquement résistante à l'antifongique utilisé.

Il existe également une résistance dite « clinique » qui correspond à la progression ou à la rechute d'une infection par un isolat qui reste sensible à l'antifongique prescrit, *in vitro*. Ce phénomène est souvent lié à des facteurs de risque dépendants du patient [5].

Les immunodéprimés ont souvent une mauvaise réponse au traitement malgré des concentrations sériques de la drogue et une sensibilité *in vitro* correctes. Interviennent également le site et la gravité de l'infection, la présence d'un abcès et de matériel étranger qui peuvent modifier le cours de l'infection [5].

ANNEXE 4 : INHIBITEURS ET SUBSTRATS DE L'ISOENZYME CYP 3A4 DU CYTOCHROME P450 [43]

De très nombreux médicaments sont métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 ou en sont inhibiteurs.

MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE L'ISOENZYME CYP 3A4 DU CYTOCHROME P450

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des médicaments cardiovasculaires : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine*, et à un moindre degré la *nifédipine* ;
- la plupart des macrolides sauf la *spiramycine* ;
- des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- un antiparasitaire : le *triclabendazole* ;
- des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ;
- l'association antibiotique *dalfopristine + quinupristine* ;
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- des anticancéreux : l'*imatinib*, le *lapatinib*, le *nilotinib*, le *pazopanib* ;
- un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ;
- un androgène : le *danazol* probablement ;
- des antiémétiques : l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant* ;
- des antiépileptiques : le *stiripentol*, le *lacosamide* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- le jus de pamplemousse ;
- et à un moindre degré : un antidépresseur : la *fluoxétine* ;

MÉDICAMENTS MÉTABOLISÉS PAR L'ISOENZYME CYP 3A4 DU CYTOCHROME P450

Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des anticancéreux : le *bortézomib*, le *cyclophosphamide*, le *docétaxel*, le *paclitaxel*, l'*imatinib*, l'*erlotinib*, le *nilotinib*, le *géfitinib*, le *lapatinib*, le *sorafénib*, le *sunitinib*, le

- dasatinib*, le *pazopanib*, l'*irinotécan*, la *vindésine*, la *vinorelbine*, la *vincristine*, la *vinblastine*, la *vinflunine*, l'*étoposide*, l'*ixabépilone*, le *temsirolimus*, la *trabectedine*, le *tamoxifène*, le *torémifène*, l'*exémestane*, le *bicalutamide*, etc. ;
- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *disopyramide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *mexilétine*, la *lidocaïne* ;
 - des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lercanidipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, le *vérapamil* et probablement la *manidipine* ;
 - des antiangoreux : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
 - un sartan : le *losartan* ;
 - des statines : l'*atorvastatine*, la *simvastatine* ;
 - un diurétique : l'*éplérénone* ;
 - un antihypertenseur inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
 - des vasodilatateurs : le *bosentan*, le *sitaxentan*, le *cilostazol* ;
 - un anticoagulant : le *rivaroxaban* ;
 - un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
 - des hypoglycémisants : le *répaglinide*, la *pioglitazone*, la *sitagliptine*, la *saxagliptine* ;
 - un anorexigène : la *sibutramine* ;
 - des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'*étoricoxib*, le *parécoxib* ;
 - des opioïdes : l'*alfentanil*, la *buprénorphine*, le *fentanyl*, le *lopéramide*, la *méthadone*, l'*oxycodone*, le *tramadol*, le *dextropropoxyphène*, etc. ;
 - des médicaments utilisés en gastro-entérologie : l'*aprépitant*, le *cisapride*, la *dompéridone*, et dans une certaine mesure l'*oméprazole* et les autres inhibiteurs de la pompe à protons, un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
 - les progestatifs ; l'*ulipristal* ;
 - des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
 - des antiépileptiques : la *carbamazépine*, le *zonisamide* ;
 - des antimigraineux : l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine*, l'*élétriptan*, et dans une moindre mesure l'*almotriptan* ;
 - des médicaments de la maladie d'Alzheimer : le *donépézil*, la *galantamine* ;
 - des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : la *bromocriptine*, le *lisuride* ;
 - des neuroleptiques : l'*aripiprazole*, l'*halopéridol*, le *pimozide*, le *sertindole*, la *quétiapine* ;
 - des benzodiazépines et apparentés : l'*alprazolam*, le *clorazépam*, le *diazépam*, l'*estazolam*, le *flurazépam*, le *midazolam*, le *triazolam*, le *zolpidem*, la *zopiclone* ;
 - un anxiolytique : la *buspirone* ;
 - des antidépresseurs : l'*amitriptyline*, l'*imipramine* ; la *venlafaxine* ; la *mirtazapine* ;
 - un antigoutteux : la *colchicine* ;
 - des bêta-2 stimulants : le *salmétérol* et l'*indacatérol* ;
 - des corticoïdes : le *budésonide*, la *dexaméthasone*, la *fluticasone*, la *méthylprednisolone*, la *prednisone* ;
 - un rétinoïde : l'*alitrétinoïne* ;
 - des antihistaminiques H₁ : la *loratadine*, la *mizolastine*, l'*ébastine*, la *rupatadine* ;
 - des inhibiteurs de la 5 alpha réductase : le *dutastéride* et le *finastéride* ;

- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *vardénafil*, le *tadalafil* ;
- un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : la *dapoxétine* ;
- des atropiniques : l'*oxybutynine*, la *toltérodine*, la *solifénacine* ;
- des alphabloquants : l'*alfuzosine*, la *doxazosine*, la *silodosine*, la *tamsulosine* ;
- un calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale : le *cinacalcet* ;
- des antirétroviraux : le *lopinavir*, l'*atazanavir*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, le *saquinavir*, le *tipranavir*, l'*éfavirenz*, la *névirapine*, l'*étravirine*, le *maraviroc* ; le *ritonavir* (son effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est si intense que cela fait prévoir que l'association avec un autre inhibiteur de cette isoenzyme n'a guère de conséquence perceptible) ;
- des antibiotiques : la *rifabutine*, la *télithromycine* ;
- des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *voriconazole*, etc. ;
- un antagoniste de la vasopressine hypernatrémiant : le *tolvaptan* ;
- des antiparasitaires : l'*halofantrine*, l'*artéméther*, la *luméfantrine*, le *praziquantel*, le *triclabendazole*, la *quinine* ;

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L. 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> Prénom (première lettre) <input style="width: 30px;" type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>	Date de naissance <input style="width: 100px;" type="text"/> ou Age <input style="width: 60px;" type="text"/> Poids <input style="width: 60px;" type="text"/> Taille <input style="width: 60px;" type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ Indiquer son N°	
Nom du prescripteur Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Numéro de lot du produit Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet Département de survenue <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> Date de survenue <input style="width: 100px;" type="text"/> Durée de l'effet <input style="width: 60px;" type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ABSTRACT

During many decades and up to the eighties the prescriber was helpless in front of systemic fungal infection case because only very few drugs were available.

Today, there is an increasing number of patients with mycosis, and even more if they are immunocompromised. However, in parallel, the therapeutic arsenal has grown too.

Although significant progress has been made, these molecules are not always well tolerated and may also interact with many other drugs, leading to dangerous situations for the health of the treated patient.

Through a clinical case and its analysis, we will try to shed some light on the mechanisms involved in these drug-drug interactions and the resulting adverse effects.

We will also specify what role the pharmacist may play, especially with patients under antifungal treatment.

RESUME

Durant des décennies et jusqu'aux années 80, le prescripteur ne disposait que de quelques molécules pour traiter un cas d'infection fongique systémique.

A ce jour, le nombre de patients atteints de mycoses ne cesse de croître, d'autant plus s'ils sont immunodéprimés ; cependant l'arsenal thérapeutique s'est également développé.

Bien que des progrès notables aient été réalisés, ces molécules ne sont pas toujours bien tolérées et sont susceptibles d'interagir avec de nombreux médicaments, pouvant conduire à des situations dangereuses pour la santé du patient traité.

Au travers d'un cas clinique et de son analyse, nous tenterons de faire la lumière sur les mécanismes impliqués dans ces interactions médicamenteuses et les effets indésirables qui en résultent.

Nous préciserons également quelle est la place du pharmacien d'officine, notamment dans la prise en charge des patients sous traitement antifongique.

TITRE EN ANGLAIS : Azole Antifungal Agents : usefuls and efficients but not safes. Antifungal therapy adaptations in patient with histoplasmosis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Antifongiques
Infection fongique
Mycose
Histoplasmosose
Triazolés
Suivi thérapeutique
Itraconazole
Interactions médicamenteuses
Rôle du pharmacien
Observance

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des maraichers
1062 TOULOUSE cedex**

DIRECTEUR DE THESE : M. le Professeur Jean-Edouard Gairin