

11.2. LES ANTIMYCOSIQUES

Lidvine Boland, Benjamin Dubois, Françoise Van Bambeke

Les levures et champignons peuvent être responsables d'infections plus ou moins étendues et sévères : de l'onychomycose (infection de l'ongle), à la candidémie en passant par la candidose buccale ou la cryptococcose pulmonaire...

Dans le passé, les mycoses étaient surtout localisées. Peu d'espèces, le plus souvent *Candida albicans* et *Aspergillus*, induisaient des infections systémiques. Aujourd'hui, les patients immuno-compromis (stade SIDA, patients sous chimiothérapie, ...) constituent un véritable groupe à risque d'infection mycosique généralisée : 80 % des mycoses systémiques opportunistes surviennent dans cette population. Malheureusement celles-ci ne sont pas à prendre à la légère : elles sont devenues l'une des causes de morbidité et de mortalité les plus sérieuses.

Tout comme il existe des molécules luttant contre les bactéries, il existe des antibiotiques luttant contre les champignons et les levures : on les appelle **antimycosiques, antimycotiques, antifongiques** ou **antifongiques**.

Il en existe quatre classes :

- Les polyènes
- Les échinocandines
- Les dérivés azoliques: leur dénomination commune internationale (DCI) finit toujours par « azole ». Ils sont dérivés ou apparentés à l'imidazole.
- La terbinafine.

Autant les infections systémiques nécessitent un arsenal thérapeutique offensif, autant on préférera des traitements locaux pour les infections superficielles.

11.2.1. Polyènes

Cette famille d'antimycosiques comprend la *nystatine* et l'*amphotéricine B*.

Ces molécules sont actives contre les levures (*Candida*, cryptocoques,...) et contre certaines moisissures (*Aspergillus*, *Blastomyces*, ...).

Ces deux molécules agissent **en se liant aux stérols de la membrane** des champignons ou des levures. En effet, celle-ci est constituée d'ergostérol et pas, comme les cellules humaines, de cholestérol. Ces polyènes ont justement une grande ressemblance avec l'ergostérol. Ces médicaments interagissent avec l'**ergostérol** de la membrane et rendent rapidement perméable la paroi des champignons et des levures, ce qui entraîne la lyse de la cellule.

On distingue donc :

- La *nystatine* Nilstat®, Nystatine®) surtout utilisée en usage externe, notamment dans les infections de la bouche (muguet).
- L'*amphotéricine B* (Abelcet®, Ambisome®) commercialisée sous forme injectable (perfusion). Elle est indiquée en cas d'infection systémique à champignons ou levures sensibles. Elle a des effets indésirables fréquents et très spectaculaires : nausées, frissons, fièvre, altérations rénales; parfois altérations sanguines, arythmie cardiaque, neuropathie périphérique et nécrose du foie.
- Un traitement avec de la cortisone et des antihistaminiques est parfois nécessaire. Ce médicament est administré sous forme de complexe lipidique ou de **liposomes** pour limiter cette toxicité. Les liposomes sont des petites vésicules lipidiques microscopiques dont le centre est une poche d'eau et la membrane une couche de lipides. L'*amphotéricine*, qui est lipophile, vient s'insérer dans cette membrane, et, par conséquent, ne se libère plus dans le sang mais uniquement en milieu lipophile, donc dans les tissus. Mieux, comme la paroi de ces vésicules est très proche, de par sa composition, de la paroi cellulaire, il suffit que ces liposomes se collent sur la levure ou le champignon pour que l'*amphotéricine B* passe d'une paroi à l'autre et exerce son action destructrice sur le micro-organisme.

11.2.2. Echinocandines

Les **échinocandines** sont une nouvelle classe d'antimycosiques, qui interfèrent avec la fabrication de la paroi des champignons, sans toucher à nos cellules car elles agissent toutes *en inhibant la glucane-synthase* dans la **biosynthèse de la paroi cellulaire fongique**.

Le spectre d'action de ces médicaments est étendu, comprenant *Candida*, *Aspergillus* et *Pneumocystis jiroveci*.

On utilise ces médicaments uniquement à l'hôpital, en perfusion, chez des patients souffrant d'infection sévère et ne répondant pas à d'autres traitements.

Les échinocandines commercialisées en Belgique comprennent deux molécules d'intérêt clinique :

- La **caspofungine** : Cancidas®, Caspofungin®
- L'**anidulafungine** : Ecalta®.

L'**anidulafungine**, indiquée dans le traitement de la candidose invasive de l'adulte (non-neutropénique), agit aussi sur les *Candida non albicans*, beaucoup moins sensibles aux antifongiques classiques, et dont on a démontré la forte progression sur les dix dernières années.

Effets secondaires des échinocandines

Outre des dérangements digestifs et des réactions cutanées, l'administration de **caspofungine** peut provoquer de la fièvre et elle a une certaine toxicité hépatique.

11.2.3. Dérivés azoliques

Globalement, les dérivés azoliques sont actifs contre les dermatophytes, mais aussi contre certains autres champignons.

Les dérivés azoliques comprennent :

- Les **imidazolés** : le **miconazole** (Daktarin®) est le dernier composé de cette classe qui soit disponible par voie orale. Celui-ci est utilisé dans les mycoses orales et gastro-intestinales.
- Les **triazolés** :
 - o Le **fluconazole** : Diflucan®, Fluconazole®
 - o L'**itraconazole** : Itraconazole®, Sporanox®
 - o Le **posaconazole** : Noxafil®
 - o Le **voriconazole** : Vfend®, Voriconazole®

La plupart des triazolés, notamment les classiques (**fluconazole**, **itraconazole**), sont administrés par voie orale. Ils sont utilisés pour le traitement d'infections sévères lorsque le traitement local est insuffisant. Il s'agit notamment d'infections à *Candida* : candidoses vulvo-vaginales, stomatites. Ils sont en outre utilisés pour traiter certaines infections de la peau à dermatophytes (dermatophytoses) et des ongles (onychomycoses, en particulier des mains).

- Le **posaconazole** et le **voriconazole** sont utilisés uniquement pour des infections graves. Seul le **voriconazole** est disponible sous forme injectable.
- NB : Plusieurs dérivés azolés sont également commercialisés pour usage topique sous forme de crème, poudre, teinture ou solution (cf. chapitre 15. *Dermatologie*). Il s'agit notamment du **miconazole** (Daktarin®, Daktozin®) et du **kétoconazole** (Nizoral®).

Effets secondaires des dérivés azolés

- Les dérivés azolés pris par voie orale sont principalement des troubles gastro-intestinaux
- De l'allergie cutanée est possible surtout avec le fluconazole et l'itraconazole
- Pour les formes injectables, une phlébite à l'endroit d'injection est toujours possible
- Ce sont également des médicaments qui allongent l'espace QT et augmentent le risque de torsades de pointe

- Ils sont également responsables d'interactions médicamenteuses car ils inhibent les cytochromes hépatiques.

11.2.4. Terbinafine

La **terbinafine** (Lamisil®, Terbinafine®), administrée *per os*, s'attaque aux mycoses cutanées résistantes et aux onychomycoses au niveau des pieds, en particulier celles provoquées par des dermatophytes. Les infections à *Candida* ne répondent pas à cet antimycosique.

Effets secondaires de la terbinafine

Les effets secondaires provoqués par la **terbinafine** prise par voie orale sont principalement des troubles gastro-intestinaux.

De l'allergie cutanée est possible ainsi que des altérations hépatiques légères.