

TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES

O. Mimoz, D.A.R. Bicêtre, Hôpital Paul Brousse, 94804 Villejuif.

INTRODUCTION

C'est seulement depuis cette dernière décennie que la thérapeutique antifongique s'est réellement développée. Cette inertie trouvait sa justification dans la relative rareté des mycoses systémiques à l'exclusion de certaines mycoses tropicales à répartition géographique bien limitée, et le fait que l'on disposait depuis 1960 d'un antifongique systémique, l'amphotéricine B, toxique mais très efficace.

L'incidence croissante des septicémies à levures et des aspergilloses invasives liée à l'utilisation de thérapeutiques médicales et chirurgicales plus efficaces mais aussi plus agressives, et la rapide émergence du SIDA ont conduit au développement des antifongiques azolés de deuxième et troisième génération moins toxiques et administrables par voie orale. Depuis, des classes totalement nouvelles d'antifongiques ont encore été découvertes, et il est remarquable de constater que de nouvelles molécules commencent à être disponibles au moment où le besoin est le plus évident.

En fait, il ne faut pas sous-estimer les difficultés qui procèdent au développement d'une molécule antifongique, difficultés liées aux champignons eux-mêmes, au terrain qu'ils envahissent et enfin aux agents antifongiques. Par exemple, la structure déjà évoluée de la cellule fongique la rapprochant de la cellule des mammifères explique la toxicité de nombreux antifongiques également pour l'organisme hôte. De plus, la plupart des champignons ne sont pas des parasites, mais font partie de la flore commensale de l'homme : c'est l'effondrement des mécanismes habituels de défense qui fait le lit de cette pathologie opportuniste et qui explique les fréquents échecs thérapeutiques chez les patients immunodéprimés. Enfin, la plupart des antifongiques actuels ont une action, aux doses thérapeutiques usuelles, fongistatique et non fongicide, phénomène qui implique des traitements de longue durée pour obtenir une guérison mycologique.

L'objectif de cette synthèse est de rappeler les caractéristiques des antifongiques anciens et de positionner les plus récents. Seuls les antifongiques utilisés dans les infections systémiques seront détaillés.

1. ANTIFONGIQUES POËNIQUES

1.1. AMPHOTERICINE B

Isolé de *Streptomyces nodosus*, l'amphotéricine B (AmB, Fungizone®) est utilisé depuis plus de trente ans dans le traitement des infections fongiques systémiques. Il

reste encore un antifongique majeur malgré sa toxicité, étant le plus efficace dans de nombreuses situations cliniques de mycoses systémiques.

L'AmB est un macrolide polyénique comportant 7 doubles liaisons responsables de la forte lipophilie de la molécule. La présence de sels biliaires (désoxycholate de sodium) dans la formulation commerciale permet de former des micelles mixtes avec l'AmB et de solubiliser la molécule qui doit être administrée dans du sérum glucosé à 5 % pour éviter tout risque de précipitation.

Les effets de l'AmB sur les cellules fongiques ou animales restent encore mal compris. L'étape initiale d'efficacité ou de toxicité consiste en une interaction avec les stérols des membranes plasmiques, dans lesquelles l'AmB forme des pores. Ce phénomène entraîne une fuite des constituants cytoplasmiques, en particulier au niveau des ions Na^+ et K^+ . Ces pores résultent de l'agrégation de plusieurs molécules d'AmB à l'intérieur de la bicouche lipidique de la membrane cytoplasmique, de manière à former une sorte de cylindre creux par lequel peuvent fuir les ions et les constituants cellulaires essentiels. La sélectivité de l'AmB pour la cellule fongique par rapport à la cellule hôte proviendrait d'une affinité beaucoup plus marquée pour les membranes contenant de l'ergostérol, composant majeur de la membrane fongique, que pour celles contenant du cholestérol, essentiellement présent dans les membranes de mammifères. Outre cette faculté de former des pores au travers de la membrane cytoplasmique, l'AmB inhibe l'action d'enzymes membranaires et elle peroxyde les lipides insaturés. L'hyperthermie provoquée chez l'homme par l'AmB administrée par voie intraveineuse résulterait de la stimulation des oxydations cellulaires. Enfin l'AmB pourrait avoir des effets immunostimulants mais les mécanismes impliqués et leurs conséquences cliniques potentielles restent encore très obscurs.

Son spectre est le plus large de tous les médicaments antifongiques actuellement disponibles, incluant la plupart des espèces pathogènes pour l'homme, et la survenue de résistances au sein d'une espèce habituellement sensible est un phénomène exceptionnel. Les *Candida non-albicans* sont toutefois moins sensibles que les autres et la survenue d'une résistance à l'AmB sous traitement a pu être démontrée pour certaines souches. L'activité de l'AmB est inconstante sur *Aspergillus* spp. alors que *Candida lusitanae*, *Trichosporon cutaneum* et *Actinomyces* spp. sont habituellement résistants.

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la résistance fongique à l'AmB : diminution de la perméabilité de la paroi externe fongique, déplétion de la membrane cytoplasmique en ergostérol réduisant les possibilités de liaison AmB-membrane cellulaire, diminution de sensibilité de la cellule fongique aux phénomènes d'oxydation normalement déclenchés par l'AmB. La détermination *in vitro* de la sensibilité aux antifongiques polyéniques ne présente pas de difficulté particulière, celle-ci étant peu dépendante de la variation des paramètres expérimentaux (taille de l'inoculum, composition du milieu).

La résorption digestive de l'AmB est trop faible (< 5%) pour permettre d'utiliser la voie orale dans l'optique d'un traitement systémique. Cette voie n'est donc utilisée que dans le traitement des candidoses orales ou lorsqu'une décontamination digestive est nécessaire, la voie intraveineuse étant obligatoire dans les autres cas. L'AmB est fortement (> 95 %) lié aux protéines sériques, principalement aux lipoprotéines. Sa diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, la rate, le foie et les reins où il se lie aux membranes riches en cholestérol avec un volume de distribution de 4 L.kg^{-1} . La pénétration de l'AmB dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien est extrêmement faible (de 2 à 4 %) et, le plus souvent, elle y est indétectable alors même qu'elle reste le

traitement de référence de certaines mycoses graves cérébro-méningées. Son élimination est principalement tissulaire par dégradation, bien qu'aucun métabolite n'ait été à ce jour identifié. L'excrétion biliaire et urinaire sont faibles, inférieure à 20 % et la demi-vie d'élimination est > 24 h. Aucun ajustement thérapeutique n'est donc nécessaire chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

La toxicité rénale est la complication majeure du traitement, dont elle limite souvent la durée. Elle est souvent réversible, et comprend une atteinte glomérulaire (réduction de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente) et surtout tubulaire (au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube contourné distal). Il en résulte une polyurie, une fuite électrolytique urinaire responsable de la survenue d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie, et une acidose tubulaire distale qui apparaissent 2 à 3 semaines après le début du traitement. Une synergie des effets néphrotoxiques est observée avec la ciclosporine, les glycopeptides et les aminosides (surtout la gentamicine).

Une fièvre et des frissons sont souvent observés pendant la perfusion d'AmB ou dans les heures qui suivent, chez plus de la moitié des patients traités qui peut parfois conduire à l'arrêt du traitement. D'intensité variable selon les patients, elles s'atténuent au fur et à mesure des administrations. Probablement secondaires à la synthèse de la prostaglandine E2, ces réactions sont combattues par l'administration préventive d'aspirine, antihistaminiques et hémisuccinate d'hydrocortisone et l'utilisation d'une posologie progressive. Les thrombophlébites provoquées par l'irritation veineuse liée à la molécule sont prévenues par l'utilisation d'une voie veineuse profonde et l'allongement de la durée de la perfusion. Une diminution de 20 à 30 % de l'hématocrite est observée chez la plupart des patients, en général au bout de plusieurs semaines de traitement, et paraît liée à une toxicité directe sur les cellules souches hématopoïétiques et/ou à une baisse de la production d'érythropoïétine. Enfin, une toxicité neurologique peut survenir après administration intrathécale. Cette voie d'administration doit donc être évitée.

Le mode d'administration de l'AmB est résumé dans le tableau I.

Tableau I

Recommandations concernant l'administration d'amphotéricine B (AmB).

1	Administrier une dose test de 1 mg en 30 min avant la première perfusion.
2	Préparer l'AmB dans du glucoisé à 5 % (risque de précipitation dans du NaCl à 0,9 %) sans dépasser la concentration de 0,1 mg.mL ⁻¹ pour diminuer la veinotoxicité.
3	Prévenir les réactions immédiates par l'administration préalable, d'aspirine, d'antihistaminiques ou d'hémisuccinate d'hydrocortisone.
4	Augmenter progressivement, en quelques jours, la dose unitaire en fonction de la tolérance du patient. Cependant, dans les infections fongiques sévères, il est important qu'il n'y ait pas de retard dans le traitement et la première dose recommandée est de 0,3 mg.kg ⁻¹ après la dose test pour atteindre la pleine dose (0,7 à 1 mg.kg ⁻¹) dès le deuxième jour de traitement.
5	Les perfusions doivent être lentes (0,2 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹).
6	Le traitement peut être donné un jour sur deux en doublant la posologie.
7	La dose journalières est de 0,5 à 1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ et ne doit pas dépasser 1,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ en cas d'administration un jour sur deux.
8	La posologie cumulée ne doit pas dépasser 5 g (risque important de néphrotoxicité).
9	L'apport concomitant de chlorure de sodium diminue la néphrotoxicité.

1.2. FORMULATIONS LIPIDIQUES D'AMPHOTERICINE B

Les préparations liposomales d'AmB ont été développées pour diminuer la néphrotoxicité de l'AmB conventionnel. Les liposomes peuvent se définir comme des vésicules lipidiques constituées d'une ou plusieurs couches concentriques de nature phospholipidique séparées les unes des autres par un espace aqueux. Elles peuvent donc aisément servir de vecteur à des composés ayant un pôle lipophile et un autre hydrophile, comme l'AmB. La distribution des liposomes se faisant essentiellement au niveau du système réticulo-endothélial (foie, rate, ganglions) et des poumons, ceux-ci véhiculent préférentiellement l'antifongique vers ces sites, y augmentent sa concentration tout en limitant sa toxicité. Trois formulations sont actuellement utilisables en clinique : l'AmB liposomal (AmBisome®, 1 à 6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ selon l'indication thérapeutique) correspond à des liposomes de très petite taille à une seule couche, l'AmB-Lipid-Complex (ABLC, Abelcet®, 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹) à des complexes lipidiques structurés en ruban et l'AmB-Colloïdal-Dispersion (ABCD, Amphocil, ou Amphotec, pas d'AMM en France à ce jour) à une bicouche lipidique de forme discoïdale. *In vitro*, l'activité antifongique de l'AmB liposomale est comparable à celle de l'AmB standard, mais ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques sont différentes. En particulier, les interactions de l'AmB avec les membranes cellulaires des cellules fongiques sont plus sélectives avec les formulations liposomales, expliquant leur moindre toxicité notamment rénale, ce qui aboutit à l'augmentation de leur index thérapeutique. Néanmoins, les réactions générales compliquant leur administration (fièvre, frissons) ne sont pas significativement diminuées par rapport à celles observées avec l'AmB conventionnelle et sont même plus fréquentes avec l'ABCD. L'administration d'AmB mélangé à de l'intralipide, à 20 % ne permet pas de diminuer les complications rénales, sa fabrication n'est pas standardisée et n'a pas obtenu d'agrément pour son utilisation. Ce mode d'administration n'est actuellement plus recommandé.

2. ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES

2.1. FLUCYtosINE

La 5-Fluorocytosine ou flucytosine (5-FC, Ancotil®) est un analogue de la cytosine synthétisée en 1957 pour le traitement des leucémies. Néanmoins, elle était inefficace dans cette indication parce qu'elle n'avait pas d'activité cytotoxique. Son activité antifongique n'a été découverte que huit ans plus tard. Après pénétration dans la cellule fongique, la 5-FC est transformée en 5-fluorouracyle (5-FU) par une cytosine désaminase. Le 5-FU est incorporé dans l'ARN à la place de l'uracyle conduisant ainsi à la synthèse de protéines anormales et bloque également la synthèse de l'ADN. Même si la 5-FC est actif *in vitro* contre *Candida* spp. (y compris *C. glabrata*), *Cryptococcus neoformans* et à un moindre degré *Aspergillus* spp., les études cliniques ne l'ont utilisé que dans les infections candidosiques ou cryptococciques où elle exerce un effet fungistatique.

La résistance primaire n'est pas rare dans certaines régions et son utilisation en monothérapie conduit toujours à un échec thérapeutique par sélection rapide de mutants résistants. La 5-FC est un antifongique généralement bien toléré en l'absence de tares viscérales majeures. Sa faible toxicité s'explique par la quasi absence de cytosine désaminase dans les cellules des mammifères. Néanmoins, une toxicité médullaire et digestive (entérocologie) sont observées lorsque les taux sanguins dépassent 100 mg.L⁻¹. Ces surdosages correspondent, plus qu'à des posologies excessives, à une insuffisance rénale négligée ou méconnue. Or, peu de laboratoires sont capables de

mesurer les concentrations plasmatiques de 5-FC. Elle correspondrait à une désamination du 5-FC en 5-FU dans la lumière du tube digestif par la flore intestinale, pouvant exercer une toxicité locale ou systémique après réabsorption.

En plus de son spectre, la 5-FC s'oppose à l'AmB par l'ensemble de ses caractéristiques pharmacocinétiques : bonne absorption par le tube digestif, liaison aux protéines plasmatiques faible, bonne diffusion tissulaire avec passage de la barrière méningée, demi-vie d'élimination courte (5 h) par voie urinaire sous forme inchangée. Le tableau II rappelle les principales recommandations liées à l'administration de la 5-FC.

Tableau II

Recommandations concernant l'administration de la 5-fluorocytosine.

1	Posologie journalière (100 à 200 mg.kg ⁻¹) fractionnée en 3 à 4 administrations.
2	Surveillance impérative des concentrations sériques si insuffisance rénale et chez tout «patient à risque» : jamais > 100 mg.L ⁻¹ (phénomènes toxiques) ni < 25 mg.L ⁻¹ (risque de résistance secondaire).
3	Si utilisation de la forme IV : tenir compte de l'apport sodé (2g de NaCl par flacon).
4	Risque de cristallisation au froid des solutés : dans ce cas, réchauffer au bain marie sans dépasser 50°C.

3. AZOLES

La découverte de l'activité antifongique des azolés a constitué une avancée considérable dans la thérapeutique des infections fongiques superficielles et systémiques. Les azolés de première génération sont des imidazolés dont le miconazole est le représentant le plus intéressant actuellement. Il est utilisé dans le traitement des mycoses cutanéomuqueuses à levures ou à dermatophytes. Le kétoconazole (Nizoral®), un autre imidazolé, est le principal représentant des azolés de deuxième génération. C'est le premier azolé bien absorbé par voie orale, mais son hépatotoxicité et ses interactions avec de nombreuses molécules limitent ses conditions d'utilisation. Enfin, les azolés de troisième génération correspondent aux dérivés triazolés (fluconazole = Triflucan®, et itraconazole = Sporanox®). Leurs propriétés pharmacologiques et leur tolérance généralement satisfaisantes permettent de les utiliser dans les infections fongiques systémiques. D'autres azolés sont en cours d'évaluation préclinique ou clinique.

Tous les azolés inhibent préférentiellement les enzymes du cytochrome P450 fongique, notamment ceux responsables de la conversion du lanostérol en ergostérol. Cela conduit à une déplétion en ergostérol au niveau de la membrane fongique conduisant à des anomalies dans la perméabilité membranaire. La synthèse du cholestérol dans la cellule de mammifère est également bloquée par les azolés mais seulement à des doses bien supérieures à celles bloquant la synthèse de l'ergostérol fongique, sauf pour l'itraconazole, expliquant sa plus grande toxicité, notamment hépatique. L'activité *in vitro* des azolés est variable d'une molécule à une autre, et leur efficacité clinique peut ne pas exactement coïncider avec leur activité *in vitro*. En effet, l'évaluation de l'activité antifongique des composés azolés constitue en mycologie un problème majeur en raison de l'absence de méthodes fiables et reproductibles de détermination de la sensibilité *in vitro*.

Ainsi, les azolés ne sont pas actuellement développés sur la base des études de sensibilité *in vitro* mais sur des modèles animaux. Le fluconazole se caractérise par un

spectre ciblé principalement sur certaines espèces de levures (*Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* notamment). L'itraconazole se positionne plutôt comme un anti-aspergillaire. Le spectre d'activité des dérivés azolés est indiqué dans le tableau III. Généralement, les azolés sont considérés comme fongistatiques, mais la différenciation entre activité fongistatique et fongicide est largement dépendante des méthodologies de laboratoire. L'émergence de souches résistantes aux azolés parmi les différentes espèces de *Candida* au cours du traitement constitue une question encore largement débattue. Néanmoins, des observations récentes mettent en évidence l'augmentation de CMI de souches de *C. albicans* isolés chez des patients sidéens après traitement antérieur au fluconazole ou à l'itraconazole.

Tableau III
Spectre antifongique des principaux dérivés azolés.

Espèces fongiques	Kétoconazole	Fluconazole	Itraconazole
Levures			
<i>Candida albicans</i>	+	+	+
<i>Candida tropicalis</i>	-	+/-	?
<i>Candida krusei</i>	+	-	?
<i>Candida glabrata</i>	-	-	?
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	+	+
Champignons filamenteux			
<i>Aspergillus spp.</i>	-	-	+
<i>Fusarium spp.</i>	+/-	+/-	+/-
Champignons dimorphiques			
<i>Coccidioides spp.</i>	+	+	+
<i>Blastomyces spp.</i>	+	?	+
<i>Histoplasma spp.</i>	+	+	+
<i>Paracoccidioides spp.</i>	+	+	+

+ actif ; - résistant ; +/- activité incertaine ; ? absence de donnée actuelle

D'après Bodey, 1992

Les caractéristiques pharmacocinétiques des principaux azolés sont indiquées dans le tableau IV. Pour le kétoconazole, sa toxicité (essentiellement hépatique, rénale et endocrinienne : diminution de la testostérone et du cortisol) et l'absence de forme intraveineuse ont amené à préciser ses conditions d'utilisation. De plus, sa faible pénétration dans le système nerveux central le contre-indique dans le traitement des méningites fongiques. Enfin, la variabilité de son absorption orale en fonction du pH gastrique le rend peu maniable d'utilisation, notamment chez le patient sidéen ou polymédicamenté.

Synthétisé en 1981, le fluconazole est utilisable par voie orale ou intraveineuse avec les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, son absorption orale n'étant pas influencée de façon significative ni par l'acidité gastrique ni par la prise de nourriture. Sa demi-vie d'élimination autorise la dose unique journalière. Il n'est pas métabolisé dans l'organisme et a une bonne diffusion tissulaire y compris au niveau du système nerveux central et des différents compartiments de l'œil. Son élimination principalement rénale sous forme inchangée implique une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal. Sa sélectivité sur le cytochrome P 450 de la cellule fongique explique sa très bonne tolérance y compris lors des traitements prolongés.

Tableau IV
Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux azolés systémiques.

	Kétoconazole	Itraconazole	Fluconazole
Voie d'administration	Per os	Per os	Per os - IV
Posologie usuelle	200-400 mg	200-400 mg	100-400 mg
Absorption (%)	75	99	90
Liaison protéique (%)	99	99,8	11
Diffusion viscérale	++	+	+++
LCR/concentration sérique (%)	< 10	< 10	> 60
Métabolisme	Foie	Foie	Faible (élimination rénale à 80 %)
Demi-vie d'élimination (h)	8	15 à 42	27 à 37
Produit actif dans les urines (%)	2 à 4	< 1	65
Toxicité			
• rénale	0	0	0
• hépatique	++	+	+
• endocrinienne	++	+/-	0
• gastro-intestinale	+++	+/-	+/-

L'administration d'une dose de charge initiale (2 fois la dose quotidienne usuelle) est recommandée pour atteindre plus rapidement l'état d'équilibre. Enfin, l'intérêt de l'utilisation de posologies élevées (jusqu'à 1600 mg par jour) est en cours d'évaluation.

Découvert en 1986, l'itraconazole n'est administrable que par voie orale et peut être donné en une prise quotidienne. Néanmoins, des fortes posologies peuvent être nécessaires pour le traitement d'infections sévères qui doivent être données en deux prises journalières. Son absorption orale pouvant être erratique, son administration devra être concomitante des repas pour augmenter la biodisponibilité. Son absorption est diminuée chez les patients leucémiques ou sidéens, et les concentrations d'itraconazole sont négligeables dans le liquide céphalorachidien, l'humeur aqueuse et la salive. De nombreuses interférences sont rapportées entre l'itraconazole et d'autres médicaments. Sa tolérance est moins bonne que celle du fluconazole et de nombreuses interactions médicamenteuses ont été observées.

4. INDICATIONS ACTUELLES DES ANTI-FONGIQUES

L'AmB est actuellement recommandé dans le traitement des blastomycoses sévères (notamment méningées), les coccidioidomycoses pulmonaires, méningées et disséminées, les paracoccidioidomycoses, les histoplasmoses sévères (notamment méningées ou endocarditiques), les fusarioses, les cryptococcoses méningées, les candidoses (incluant les candidémies, les candidoses disséminées, les endophtalmies, les endocardites, les péritonites et les infections du système nerveux central à *Candida*) et toutes les formes d'aspergillose invasive.

Les formulations liposomales d'AmB sont essentiellement recommandées dans le traitement des infections fongiques invasives (candidoses et aspergilloses) chez les patients chez qui la thérapeutique classique a échoué ou a entraîné des phénomènes toxiques (insuffisance rénale +++) ou chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante et persistante. Lorsqu'elles ont été utilisées en première intention, elles ont entraîné une moindre néphrotoxicité mais sans amélioration significative de l'efficacité. Des études randomisées sont encore nécessaires pour comparer les différentes formulations liposomales actuellement disponibles et déterminer leur posologie optimale.

La 5-FC a été utilisée en association avec l'AmB dans le traitement des endophtalmies ou méningites candidosiques ou dans les cryptococcoses neuro-méningées. Son association avec les azolés est également synergique *in vitro* sur les levures, mais l'intérêt clinique de cette association reste à démontrer. Le développement de médicaments antifongiques plus efficaces et mieux tolérés diminuera très probablement son utilisation dans le futur.

Le kétoconazole a été très utilisé dans le traitement des candidoses, coccidioïdomycoses, paracoccidioïdomycoses, blastomycoses et histoplasmoses. La mise à disposition d'azolés plus récents a diminué son utilisation actuelle.

Le fluconazole est le traitement de choix des candidoses oropharyngées, œsophagiennes, urinaires et vaginales, notamment chez le patient sidéen. Il est également efficace dans le traitement des candidoses hépatospléniques, péritonéales et disséminées, y compris chez le neutropénique. Il est aussi efficace que l'AmB dans le traitement des candidémies du sujet non neutropénique. Le fluconazole a été utilisé avec succès dans le traitement des cryptococcoses pulmonaires, méningées et disséminées, notamment chez le sujet sidéen. Il est également le traitement prophylactique primaire et secondaire de choix des infections cryptococciques du sujet sidéen. Enfin, il est utilisé dans la prophylaxie des infections fongiques du sujet neutropénique ou transplanté.

L'itraconazole est utilisé dans le traitement des blastomycoses, des histoplasmoses et des paracoccidioïdomycoses peu sévères et non méningés. Il est également indiqué dans le traitement préventif des rechutes d'histoplasmosse disséminée du sujet sidéen. L'itraconazole est également modérément actif sur les aspergilloses et peut-être utilisé comme traitement relai de l'AmB IV dans les aspergilloses invasives, les candidoses, les coccidioïdomycoses et les paracoccidioïdomycoses. Il est moins actif que le fluconazole dans le traitement préventif ou curatif des cryptococcoses.

Les données actuelles (essentiellement *in vitro* ou animales) montrent que les associations 5-FC et AmB sont le plus souvent synergiques, parfois indifférentes, mais jamais antagonistes. En revanche, les associations AmB et azolés ne sont jamais synergiques quelle que soit la molécule utilisée, mais le plus souvent indifférentes avec l'itraconazole et surtout le fluconazole, voire antagoniste avec le kétoconazole. Ici aussi, les manques de données cliniques ne permettent pas d'élaborer des recommandations définitives sur les indications et le choix des associations d'antifongiques.

5. MOLECULES EN COURS DE DEVELOPPEMENT

De nouveaux polyènes, de nouveaux azolés (comme le véroconazole, dont les paramètres cinétiques sont proches du fluconazole, et dont l'efficacité sur *Aspergillus* mime celle de l'itraconazole) et des nouvelles classes d'antifongique (échinocandines, pneumocandines, pradimicines, benanomycines, nikkomyces, allylamines, thiocarbamates, sordarines, peptides cationiques...) sont en cours d'évaluation. Même si plusieurs de ces molécules paraissent prometteuses, seules leurs utilisations à large échelle chez l'homme et leur comparaison au traitement de référence, l'AmB, permettront de mieux définir leur place future. En effet, de nombreuses molécules prometteuses ont vu leur développement stoppé devant l'apparition d'événements toxiques fréquents ou rares mais gravissimes.

Tableau V
Recommandations thérapeutiques.

Pathologie	Traitement
Candidose Candidémie Disséminée aiguë Disséminée chronique	AmB ou fluconazole AmB ou fluconazole Fluconazole
Cryptococcose Pulmonaires Disséminées Méningées Prévention (Sidéen)	AmB ou fluconazole AmB ou fluconazole AmB ± 5-FC ou fluconazole Fluconazole
Aspergillose	AmB conventionnel ou liposomal ; Relais par itraconazole ?
Coccidioidomycoses Modérées Sévères	Fluconazole AmB ou fluconazole
Blastomycoses - Histoplasmoses Sévères et/ou méningées Autres	AmB Itraconazole
Sporotrichoses Sévères et/ou méningées Autres	AmB Itraconazole
Trichosporinoses	AmB ± 5-FC ou fluconazole ± AmB
Paracoccidioidomycoses Modérées Sévères	Itraconazole AmB

CONCLUSION

Malgré plus de trente ans d'utilisation, l'amB reste encore la thérapeutique de premier choix dans les infections fongiques profondes, en raison de son spectre très large et de son effet bactéricide intense. La mise à disposition des formulations liposomales d'AmB ou de nouveaux antifongiques, les azolés, a permis d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en diminuant les phénomènes toxiques. Par ailleurs, les associations d'antifongiques dans le but d'obtenir un effet synergique ou de diminuer le risque d'émergence de mutants résistants paraissent également intéressantes. Néanmoins, de nombreuses études cliniques sont encore nécessaires afin d'optimiser l'utilisation des molécules actuellement disponibles. Des classes totalement nouvelles d'antifongiques ont été découvertes mais, les données pharmacologiques et toxicologiques sont encore beaucoup trop restreintes pour que l'on puisse aujourd'hui spéculer sur une potentielle utilisation thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal drugs. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:151-162
- [2] Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992;14 suppl(1):161-169
- [3] Bolard J, Joly V, Yeni P. Amphotéricine B : ancien médicament, nouveaux concepts. *Médecine thérapeutique* 1997;3:207-13
- [4] Bryskier A. Cibles antifongiques et recherche en antifongiques. In *Antibiotiques, Agents antibactériens et Antifongiques*, Bryskier A, pp 1104-32, Ellipses, Paris, 1999
- [5] Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29
- [6] Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:279-91
- [7] Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990;39:877-916
- [8] Graybill JR. Future directions of antifungal chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1992;14suppl(1):170-81
- [9] Grillot R, Lebeau B. Antifongiques systémiques. In *Antibiotiques, Agents antibactériens et Antifongiques*, Bryskier A, pp 1104-32, Ellipses, Paris, 1999.
- [10] Kauffman CA. Systemic antifungal agents. What is in the pipeline. *Drugs RD* 1999;1:153-9
- [11] Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:429-37
- [12] Meyer RD. Current role of therapy with amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1992;14suppl(1):154-60
- [13] Noss A. Therapeutic approach to the patient with candidemia. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:2S51-7
- [14] Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78-100
- [15] Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603-18