



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/mycmed



REVUE GÉNÉRALE/GENERAL REVIEW

Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation

Antifungal treatment of systemic candidosis in intensive care unit

A. Kettani *, Z.H. Belkhadir, A. Mosadik, M. Faroudy, A. Ababou, C. Lazreq, A. Sbihi

Service de réanimation des urgences chirurgicales, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc

Reçu le 9 juin 2005 ; accepté le 19 octobre 2005

Disponible sur internet le 25 janvier 2006

MOTS CLÉS

Candida ;
Candidoses systémiques ;
Antifongiques ;
Réanimation

Résumé Les candidoses systémiques ont connu un essor considérable au cours de cette dernière décennie. Leur mauvais pronostic est lié au retard thérapeutique secondaire à la difficulté du diagnostic et à l'absence d'un consensus international clair concernant leur prise en charge. L'arsenal thérapeutique approprié consiste en l'amphotéricine B classique et ses formulations lipidiques, la 5-fluorocytosine, le fluconazole, l'itraconazole et les nouveaux antifongiques, notamment le voriconazole et la caspofungine. L'utilisation de l'amphotéricine B est limitée par sa toxicité et son administration astreignante et celle du fluconazole par le développement potentiel de résistances sur des terrains particuliers. Il apparaît cependant, grâce à la standardisation des moyens de mesure de ces résistances que leur apparition relève plus d'un vice de méthode que d'une réalité microbiologique. De plus, l'interaction entre la levure et l'hôte est tellement complexe que la résistance microbiologique est peu, voire pas prédictive de résistance clinique. L'antifongique de première intention dans les candidoses systémiques devrait donc être le fluconazole en l'absence de résistance documentée ou fortement suspectée. L'amphotéricine B sera utilisée dans ce cas ainsi que dans certaines indications particulières notamment les localisations cérébro-méningées. Le traitement sera dans tous les cas adaptés aux résultats des tests de sensibilité et à l'évolution clinique.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Candida;
Systemic candidiasis;
Antifungal drugs;
Intensive care

Abstract Hospital-acquired infections secondary to *Candida* have undergone a considerable recrudescence in the last decade. They still represent a substantial mortality rate, particularly in ICU patients. Their bad prognosis is mainly due to delay in treatment because of the difficulties involved in diagnosis. Clear indications for treatment resulting from an international consensus have not yet been established. The therapeutic regimen includes Amphotericin B, 5-fluorocytosin, azoles (fluconazole, itraconazole), and recently, new antifungals, mainly vor-

* Auteur correspondant. Avenue El-Araar, résidence Ribat-El-Fath, appartement E1, 10100 Hay-Ryad, Rabat, Maroc.
Adresse e-mail : ali_kettani@hotmail.com (A. Kettani).

iconazole and caspofungin. The use of amphotericin B is restricted because of its renal toxicity and the difficulty involved in its administration. Fluconazole use is still limited because of the possible development of fungal resistance especially in case of severe infection or of previous exposure to the drug. Indeed, the emergence of fluconazole resistance in *Candida albicans* as well as the frequency of other naturally resistant *Candida* species, such as *Candida krusei*, seems to have increased considerably since the introduction of fluconazole at the beginning of the 1990s'. However, since the appearance of new standardized and reasonably reliable methods to measure resistance, this worrisome rise in resistance seems to be the result of the absence of standard definition criteria rather than a microbiological cause. Furthermore, the interaction between the yeast and the host is so complex that the microbiological resistance has a low predictive value, if at all, for clinical resistance. Fluconazole should be the first choice for all patients without a documented or highly suspected resistance. Amphotericin B should be reserved for particular indications such as intracranial infections. The treatment should be adjusted according to the clinical evolution and the results of sensitivity tests. © 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La fréquence des infections nosocomiales à *Candida* a connu une nette augmentation au cours de la dernière décennie. Ces infections sont responsables d'une mortalité (40 %) et une morbidité importantes.

Leur gravité est principalement liée à la difficulté du diagnostic, responsable d'une prise en charge tardive. Les moyens diagnostiques sont limités et peu fiables et il n'existe pas de consensus international fort à propos de leur traitement.

De plus, les dix dernières années ont connu l'émergence d'infections dues à des souches habituellement saprophytes et à l'apparition de résistances aux antifongiques classiques.

Enfin, le malade de réanimation présente des particularités qui le rendent particulièrement sensible à ces infections : une immunodépression relative, de nombreuses portes d'entrée, une forte colonisation fongique et l'utilisation fréquente des antibiotiques à large spectre. L'urgence du traitement chez ces patients ne permet ou ne laisse pas de droit à l'erreur en termes d'efficacité antifongique.

Ce travail se limite au traitement des candidoses profondes chez les patients hospitalisés en réanimation. Les traitements empiriques dans les neutropénies fébriles ne seront pas évoqués.

Les antifongiques

Les antifongiques habituellement utilisés (Tableau 1) appartiennent à trois familles :

- les antifongiques polyéniques, dont le chef de file est l'amphotéricine B (Fungizone®). Cette molécule a longtemps été le « gold standard » dans le traitement des infections fongiques systémiques. Cela est dû à son large spectre qui couvre la quasi-totalité des espèces de *Candida*. Des formulations lipidiques de cette molécule sont utilisées afin de réduire sa toxicité. La solubilisation en milieu lipidique permet de diminuer la toxicité, principalement rénale. Le principal inconvénient

de ces formulations est le coût, nettement supérieur à celui des autres traitements ;

- les analogues nucléosidiques, représentés par la 5-fluorocytosine (Ancotil®). Leur utilisation a toujours été limitée du fait de leur toxicité médullaire potentielle et par le développement rapide de résistances, surtout en cas d'utilisation en monothérapie.
- les dérivés azolés : les seuls utiles dans les candidoses profondes sont les triazolés : principalement le fluconazole (Triflucan®) et l'itraconazole (Sporanox®) vu leur faible toxicité et leur large spectre.

Deux autres molécules sont utilisées : le voriconazole, nouveau triazolé et la caspofungine, représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques : les inhibiteurs des constituants de la paroi fongique.

Mécanismes d'action

L'activité antifongique de l'amphotéricine B est due à sa liaison sélective à l'ergostérol de la membrane fongique [1,2], formant des pores à son niveau. La fuite par ces pores des constituants cytoplasmiques, notamment le sodium et le potassium, est responsable de la mort cellulaire [3-5].

La 5-fluorocytosine est transformée en 5-fluoro-uracile après pénétration dans la cellule fongique par une enzyme cytoplasmique fongique, la cytosine désaminase. Celle-ci est alors incorporée dans l'ARN fongique à la place de l'uracile, altérant ainsi le codage des protéines fongiques [6,7].

Le mécanisme d'action commun des azolés est l'inhibition préférentielle des enzymes du cytochrome P450 fongique (C₁₄-alpha-déméthylase) responsables de la conversion du lanostérol en ergostérol. Il s'ensuit une déplétion de l'ergostérol de la membrane fongique entraînant des anomalies de la perméabilité membranaire et une accumulation de stérols toxiques.

Le voriconazole agit aussi par inhibition de la déméthylation du 24-méthylène-dihydrolanostérol [8]. Ce deuxième mode d'action serait à l'origine de son activité sur les souches résistantes au fluconazole [9].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3220363>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3220363>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)