

Les infections à *Candida* traitement par des antifongiques par voie orale

Christine Robitaille et Michel Fleury



Vous voulez prescrire un antifongique par voie orale ? Lisez ce qui suit !

Le présent article porte sur le traitement des infections à *Candida* par les antifongiques par voie orale chez l'adulte (*encadré*)¹⁻³.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Tout d'abord, il faut noter que *Candida glabrata* et *Candida krusei* ne sont pas sensibles au fluconazole (Diflucan) et à l'itraconazole (Sporanox)³. Vous devez donc vous tourner vers un autre antifongique (*encadré*).

Propriétés pharmacocinétiques

Il faut souligner l'importance des mesures visant à augmenter la biodisponibilité de certaines molécules qui doivent être prises avec ou sans nourriture, alors que d'autres nécessitent en plus un pH gastrique acide. La biodisponibilité des capsules d'itraconazole (Sporanox) est inférieure de 30 % à celle de la solution^{1,4,5}. La pharmacocinétique non linéaire du voriconazole (Vfend) signifie qu'une augmentation de la dose élèvera le taux sérique de façon importante et non proportionnelle.

La posologie du fluconazole (Diflucan) et de l'itraconazole (Sporanox)^{1,2,4,5} doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale alors que celle du voriconazole (Vfend) doit l'être en présence d'insuffisance hépatique¹⁻⁵.

Indications et posologies approuvées au Canada

Le fluconazole (Diflucan) est l'agent de choix dans

M^{me} Christine Robitaille, pharmacienne, exerce au département de pharmacie du CSSS de la Vieille-Capitale. Le Dr Michel Fleury, omnipraticien, exerce à l'unité de médecine familiale (UMF) Maizerets du CSSS de Québec-Nord. Cette UMF, aussi GME, est liée au Centre hospitalier universitaire – Hôpital de l'Enfant-Jésus.

Encadré

Les antifongiques par voie orale

- Fluconazole (Diflucan)
- Itraconazole (Sporanox)
- Voriconazole (Vfend)
- Posaconazole (Posanol)
- Nystatine (Nystatin)

le traitement de la candidose oropharyngée, œsophagienne et vaginale ainsi que de la candidémie¹⁻³. Les autres triazoles ont un spectre d'activité élargi, mais des indications de traitement plus limitées. Quant à la nystatine (Nystatin), elle est efficace dans le traitement de la candidose oropharyngée bénigne². La durée de traitement doit être adaptée à l'état immunitaire du patient, à la gravité de l'infection et à la réponse clinique^{1,2} (*tableau I*).



Les pièges à éviter...

- **Traiter une infection à *Candida* récurrente ou récidivante par la même molécule sans faire de culture pour bien identifier la souche en cause.**
On doit alors soupçonner la présence de *Candida glabrata* ou de *Candida krusei*.
- **Ne pas surveiller la fonction hépatique.**
Il est suggéré d'évaluer la fonction hépatique en début de traitement^{1,3}, chaque mois pendant les trois premiers mois, puis périodiquement. La toxicité hépatique n'est pas en lien avec la durée du traitement, mais plutôt avec des taux sériques élevés souvent liés à l'utilisation de fortes doses ou à des interactions médicamenteuses¹.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Les effets indésirables des triazoles par voie orale sont énumérés dans le *tableau II*.

Tableau I

Traitement des infections à *Candida* chez l'adulte¹⁻³

Médicament	Posologie/durée de traitement
Candidose disséminée (adultes)	
● Fluconazole (Diflucan)	● 200 mg – 400 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant au moins 28 jours*
Candidose disséminée (adultes) (chez les personnes non neutropéniques qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au traitement par le fluconazole et à une préparation d'amphotéricine B)[†]	
● Voriconazole (Vfend)	● Dose de charge de 400 mg par voie orale, 2 f.p.j., puis 200 mg par voie orale, 2 f.p.j. (patient d'au moins 40 kg) [‡]
Candidose œsophagienne	
● Nystatine (Nystatin)	● 500 000 UI en suspension par voie orale, 4 f.p.j. pendant de 7 à 14 jours
● Fluconazole (Diflucan)	● 100 mg – 200 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant au moins 21 jours*
● Itraconazole (Sporanox)	● 100 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant 28 jours [§] ● 200 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant 28 jours (neutropénie ou sida) [§]
Candidose oropharyngée	
● Nystatine (Nystatin)	● 500 000 UI en suspension par voie orale, 4 f.p.j. pendant de 7 à 14 jours
● Fluconazole (Diflucan)	● 100 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant au moins 14 jours*
● Itraconazole (Sporanox)	● 100 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant 14 jours [§] ● 200 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant 14 jours (neutropénie ou sida) [§]
● Posaconazole (Posanol)	● 100 mg par voie orale, 2 f.p.j. pendant 1 jour, puis 100 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant 13 jours (indication non reconnue pour le paiement par la RAMQ)
Candidose (prévention des infections fongiques invasives chez les personnes devenues neutropéniques à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique)[†]	
● Posaconazole (Posanol)	● 200 mg par voie orale, 3 f.p.j.
Candidose (prévention chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse)	
● Fluconazole (Diflucan)	● 400 mg par voie orale, 1 f.p.j.*
Candidose vaginale non compliquée	
● Fluconazole (Diflucan)	● 150 mg par voie orale pour une seule dose ; pas d'ajustement en cas d'insuffisance rénale
Candidose vaginale récidivante causée par <i>Candida albicans</i> (≥ 4 infections symptomatiques/an)	
● Fluconazole (Diflucan)	● 150 mg par voie orale tous les 3 jours pour un total de 3 doses jusqu'à ce que la patiente n'ait plus de symptômes, puis 150 mg une fois par semaine pendant au moins 6 mois ²

* Fluconazole (Diflucan) : clairance de la créatinine entre 21 ml/min et 50 ml/min : donner la dose de charge usuelle, puis diminuer la dose quotidienne de 50 % ; clairance de la créatinine entre 11 ml/min et 20 ml/min : donner la dose de charge usuelle, puis diminuer la dose quotidienne de 75 %. † Indication reconnue pour le paiement de ce médicament par la RAMQ. ‡ Voriconazole (Vfend) : Insuffisance hépatique allant de légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B) : donner la dose de charge usuelle, puis diminuer la dose quotidienne de 50 %. § Itraconazole (Sporanox) : clairance de la créatinine < 10 ml/min : donner la dose de charge usuelle, puis diminuer la dose quotidienne de 50 %.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Certains triazoles ont un effet sur plusieurs isoen-

zymes du cytochrome CYP450, mais tous inhibent l'isoenzyme CYP3A4 responsable d'un nombre important d'interactions médicamenteuses. Il est donc impératif de vérifier ces interactions lors du début et de l'arrêt d'un

Tableau II**Effets indésirables des triazoles par voie orale¹⁻³**

Médicament	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables importants
● Fluconazole (Diflucan)	<ul style="list-style-type: none"> ● Éruption cutanée ● Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ● Augmentation légère du taux de transaminases hépatiques 	
● Itraconazole (Sporanox)	<i>Idem</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Insuffisance cardiaque (cas signalés) ● Hypertension, hypokaliémie, œdème périphérique (à des doses de 600 mg/j)
● Voriconazole (Vfend)	<i>Idem</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Changements de vision transitoires (chez 20 % des patients) ● Hallucinations visuelles (signe de neurotoxicité) ● Prolongation de l'intervalle QT
● Posaconazole (Posanol)	<i>Idem</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prolongation de l'intervalle QT

traitement par un triazole, puisque certaines ont des conséquences cliniques importantes qui peuvent même persister quelques semaines après l'arrêt du traitement antifongique^{1,3-5}.

Les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent de beaucoup l'absorption de l'itraconazole (Sporanox) en capsules et du posaconazole (Posanol)^{1,4,5}. La carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine diminuent de façon marquée l'efficacité du triazole. La cyclosporine et le tacrolimus voient leurs concentrations plasmatiques augmenter. Le midazolam et le triazolam causent une sédation excessive. L'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine haussent considérablement le risque de myopathies et de rhabdomyolyse. Par ailleurs, l'effet anticoagulant de la warfarine s'élèvera d'environ 35 %^{1,4,5}. Quant au cisapride et à l'halopéridol, il y a un risque de prolongation de l'intervalle QT avec torsade de pointes^{1,3,4}. Il est important de noter que cette liste d'interactions n'est pas exhaustive.

**Est-ce sur la liste ou pas ?**

Tous les médicaments mentionnés dans le présent article se trouvent sur la liste régulière des médicaments du Québec, à l'exception du fluconazole, dose unique de 150 mg, qui est en vente libre depuis mars 2010 dans une section de la pharmacie non accessible au public. Quant au posaconazole (Posanol) et au voriconazole (Vfend), ce sont des médicaments d'exception ayant des indications reconnues pour le paiement par la RAMQ. 

**Ce que vous devez retenir...**

- Le fluconazole (Diflucan) est l'agent de choix pour traiter la candidose oropharyngée, œsophagienne et vaginale ainsi que la candidémie¹⁻³.
- Chaque triazole a un spectre d'activité, des propriétés pharmacocinétiques et un profil d'effets indésirables qui lui sont propres. Il faut bien les connaître afin de choisir un traitement efficace et sûr¹.
- Il est impératif de vérifier les interactions médicamenteuses au début et à l'arrêt d'un traitement par un triazole^{1,3-5}.
- Avant de commencer un traitement prolongé, évaluer la fonction hépatique, puis refaire le bilan de la fonction hépatique périodiquement par la suite.

Bibliographie

1. Ashley DE, Perfect JR. Pharmacology of azoles. *UpToDate*, Version 118.1; janvier 2010. Site Internet : www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=antibiot/9969&view=print (Date de consultation : le 3 juin 2010).
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et coll. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 503-35.
3. Page AV, Liles WC. Posaconazole: A new agent for the prevention and management of severe, refractory or invasive fungal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008 ; 19 (4) : 297-305.
4. Brüggemann RJM, Alffenaar JWC, Blijlevens NMA et coll. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1441-58.
5. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses* 2009 ; 53 : 95-113.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.