

## 1. Les infections fongiques

Les infections fongiques ou mycoses sont des affections dues à une centaine d'espèces différentes de champignons microscopiques. Elles sont souvent subdivisées en mycoses superficielles et mycoses systémiques. Le traitement de ces deux types de maladies est très différent.

**1-1. Les mycoses superficielles**, localisées à la peau, aux phanères et aux muqueuses digestive ou génitale (figure 1).

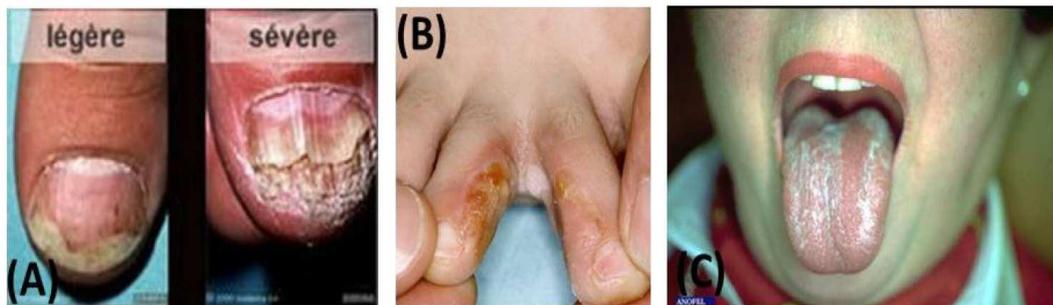


Figure 1 : Exemples de mycoses superficielles :  
(A) Onychomycose ; (B) Pied d'athlète ; (C) Candidose buccal.

**1-2. Les mycoses profondes** formes les plus graves, très difficiles à contrôler et peuvent être fatales. Elles sont de plus en plus importantes dans la pathologie infectieuse dans tous les pays du monde et on distingue :

- **les mycoses profondes cosmopolites**, infections opportunistes : cryptococcoses (*Cryptococcus neoformans*), aspergilloses, pneumocystose ;
- **les mycoses profondes tropicales** avec formes de dissémination (blastomycose, pénicilliose) ou sous-cutanées (mycétomes fongiques, zygomycoses).



Figure 2 : Exemples de mycoses profondes :  
(A) mycétomes fongiques ; (B) zygomycoses.

## 2. Types des antifongiques

Le traitement des mycoses est généralement moins efficace que celui des infections bactériennes, principalement parce que les cellules eucaryotes des champignons sont beaucoup plus semblable aux cellules humaines, que ne le sont les bactéries.

Les antifongiques peuvent être classés en 5 catégories:

- Echinocandines
- Les antibiotiques polyènes : Amphotéricine B
- Les dérivés azolés : Kétoconazole
- Les analogues des acides nucléiques : 5-Fluoro-cytosine
- Les allylamines : Terbinafine

## 3. Cibles des antifongiques

Devenues très préoccupantes, les infections fongiques, exigent des médications antifongiques efficaces, douées d'effet fongistatique et fongicide, diffusant parfaitement dans les tissus, faciles à administrer et bien tolérer. Pour être active, la substance doit d'abord traverser la paroi cellulaire fongique constituée de chitine, de polyosides, de phospholipides et de stérols.

Les agents antifongiques efficaces agissent fréquemment par extraction des stérols membranaires ou par inhibition de la synthèse de celui-ci. Vu l'absence de paroi chez les cellules animales, la chitine synthase est la cible d'antifongiques efficaces comme la polyoxine D et la nikkomyline.

### 3-1. L'échinocandine

Un seul dérivé semi-synthétique dans cette famille est actuellement enregistré pour l'usage en clinique humaine : il s'agit de la caspofungine.

#### **Action :**

La caspofungine est un inhibiteur de la synthèse du  $\beta$ -(1,3)-D-glycan, un composant essentiel de la paroi des champignons, qui assure son intégrité et sa rigidité. Elle agit comme inhibiteur non compétitif de la  $\beta$ -(1,3)-D-glycan-synthase, l'enzyme qui catalyse la polymérisation de l'UDP-glucose en  $\beta$ -(1,3)-D-glycan. La fragilisation subséquente de la paroi peut entraîner la lyse de la cellule. Elle est fongistatique ou fongicide, selon les souches.

**Spectre d'action :**

La caspofungine est proposée pour le traitement des candidoses et des aspergilloses invasives chez les patients qui ne répondent pas ou sont intolérants aux autres traitements.

**3-2. L'amphotéricine B ou fungizone**

Cette molécule est produite par l'actinomycète : *Streptomyces nodosus* :

**Action :**

La fungizone se lie à l'ergostérol dans la membrane fongique. L'agrégation des molécules entre elles, forme des pores perturbant ainsi la perméabilité membranaire et induisant la perte de constituants cellulaires (canaux perméables aux cations comme le potassium), tuant la cellule. La présence de l'ergostérol dans les membranes de cellules fongiques couplée à son absence dans les membranes des cellules animales en fait une cible pour des fongicides.

**Spectre d'action :**

Les principales indications de l'amphotéricine B sont la cryptococcose ou les mycoses exotiques sévères.

L'amphotéricine B liposomale est indiquée en cas de candidose systémique, d'aspergillose invasive, de mucormycose ou d'histoplasmoses chez les patients infectés avec le VIH.

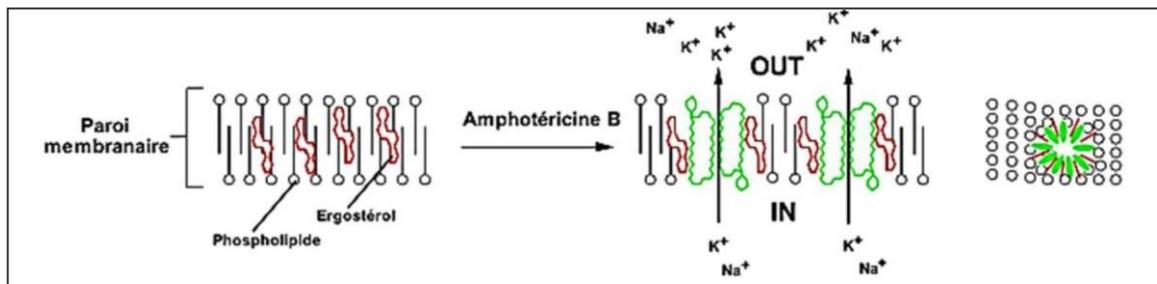


Figure 12 : Schéma de l'action de l'amphotéricine B sur la membrane fongique.

**3-3. Le 5-Fluoro-cytosine :****Action :**

L'antibiotique est converti en 5-fluoro-uracile par les champignons, incorporé dans l'ARN au lieu de l'uracile. Il perturbe la synthèse protéique et altère celle de l'ADN fongique par inhibition de la thymidylate synthétase.

**Spectre d'action :**

Un antifongique synthétique oral, le 5FC est efficace contre la plupart des champignons systémiques. Il est essentiellement efficace sur les levures (*Candida*,

*Cryptococcus*). Jamais utilisée en monothérapie (risque élevé de développement de résistance), donc toujours en association avec l'amphotéricine B.

### **3-4. La griséofulvine**

Produite par *Penicillium griseofulvum*, la griséofulvine est un antibiotique administré uniquement par voie orale pour traiter les dermatophytoses chronique étendues sur la peau et les phanères.

#### **Action :**

Elle agit en se liant à la kératine pour former un complexe qui remplace progressivement la kératine seule. Les dermatophytes, qui se nourrissent de kératine, absorbent ce complexe, permettant à la griséofulvine de se lier à la tubuline de leur cellules, ce qui altère la formation des microtubulines et bloque la mitose (Inhibition de la division cellulaire au niveau de la métaphase de la mitose des cellules). Elle peut également inhiber la synthèse des protéines et des acides nucléiques.

À forte dose, la griséofulvine peut être cancérigène et affecte la fertilité du patient.

#### **Spectre d'action :**

La griséofulvine est active sur les dermatophytes, mais pas contre les agents des mycoses profondes.