

Table ronde – Conférence de consensus et transplantation : un an après

Bertrand Dupont¹ et Michel Wolff²

¹Hôpital Necker 75015 Paris, ²Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Dans le contexte de la transplantation, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique influencent le choix et l'utilisation des antifongiques. Quelques interactions avec les immunosuppresseurs peuvent poser un problème majeur. L'amphotéricine B est néphrotoxique, même sous forme lipidique. Elle potentialise la toxicité de la ciclosporine et des autres médicaments néphrotoxiques. Elle augmente la demi-vie des médicaments filtrés par le rein, tels que l'Ancotil® et le Triflucan®. Les formulations lipidiques sont moins actives que la formulation classique en cas d'infection rénale. La forme IV du voriconazole est solubilisée dans une cyclodextrine éliminée par le rein ; elle est contre-indiquée lorsque la clairance de la créatinine est <50 ml/min en raison d'un risque de néphropathie osmotique. La forme orale est bien tolérée au plan rénal. La caspofungine ne pose aucun problème de tolérance rénale.

La clairance du voriconazole est diminuée de 50 % et son AUC augmente de 2 à 3 fois en cas d'insuffisance hépatique. Il convient alors de diminuer la posologie à demi dose après la dose de charge (il n'existe cependant aucune donnée sur l'insuffisance hépatique sévère). La posologie de la caspofungine ne doit pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh 5-6) mais doit être diminuée à 35 mg à partir du 2^e jour en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh 7-9 : augmentation de 70 % de l'AUC). La caspofungine est théoriquement contre-indiquée dans l'insuffisance hépatique sévère mais le rapport bénéfice/risque est à évaluer. L'association voriconazole + caspofungine augmente le risque d'hépatotoxicité.

Les interactions médicamenteuses de la caspofungine sont les suivantes :

- avec la ciclosporine : augmentation de 35 % de l'AUC de la caspofungine (surveillance hépatique) ;
- avec le tacrolimus : diminution de 26 % de la Cmin du tacrolimus (adapter la dose de tacrolimus) ;
- avec la rifampicine : augmentation initiale (les 3 premiers jours) de l'AUC de la caspofungine de 60 % et de la Cmin de 170 %, puis diminution de la Cmin de 30 %. La posologie sera maintenue à 70 mg/j.

Et celles du voriconazole :

- avec les autres médicaments actifs sur la conduction : allongement du QTc (grande prudence en raison du risque de fibrillation ventriculaire et de torsade de pointes) ;
- avec les inducteurs enzymatiques (rifampicine): diminution d'au moins 50 % de la Cmax et de 70 % de l'AUC du voriconazole (contre-indication) ; avec certains inducteurs moins puissants que la rifampicine, la posologie du voriconazole peut être augmentée à 400 mg matin et soir ;
- avec la ciclosporine : l'AUC de la ciclosporine est multipliée par 1,7 (il convient de diminuer de 50 % la posologie de la ciclosporine) ;
- avec le tacrolimus : augmentation de la Cmax et de l'AUC (x 2-3) du tacrolimus (diminuer de 60 % la posologie du tacrolimus puis adapter en surveillant la fonction rénale) ;
- avec le sirolimus, la Cmax est multipliée par 7 et l'AUC par 11 (contre-indication).

Selon la Conférence de Consensus organisée conjointement en 2004 par la SFAR, la SPILF et la SRLF, avec la participation de la SFMM, la SFH et la SFGM, le Triflucan® devrait être utilisé en cas de candidémie sauf si le malade est colonisé par *C. krusei* ou *C. glabrata*, s'il existe une épidémie à l'une de ces espèces ou s'il a déjà été traité récemment par un azolé. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser soit la caspofungine soit l'amphotéricine B conventionnelle ou lipidique en prenant garde à la néphrotoxicité. En cas d'évolution favorable et de sensibilité au fluconazole de la souche isolée, cet azolé peut prendre le relais.

Le traitement de première intention de l'aspergillose repose sur le voriconazole ou une amphotéricine B lipidique. Le deuxième choix se situe entre la caspofungine et l'itraconazole. Pour ce dernier, l'apparition d'une forme IV permettrait de contourner les difficultés d'absorption digestive.