AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juillet 2012, sur un sujet dédié à :

EVALUATION DE L'APPORT DU LORAMYC® (MICONAZOLE LAURIAD®), COMPRIME GINGIVAL MUCOADHESIF, DANS LE TRAITEMENT DE LA CANDIDOSE OROPHARYNGEE CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Elize BLAIN

née le 27 avril 1980 à Nancy

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Nancy
Directeur de thèse : M. Pierre MORGON, Docteur en Pharmacie Vice Président, Franchises & Stratégie Marketing Globale Sanofi Pasteur
Juges : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Nancy
Mme Erell LE GUEN, ATER, UFR Pharmacie de Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ¤	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN ¤	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV ⌑	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT ⌑	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

* *Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur Stéphane GIBAUD, Président du jury de thèse,

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et je vous en remercie.

A Monsieur Pierre MORGON, Directeur de thèse,

Docteur en pharmacie, VP franchises & stratégie marketing globale Sanofi Pasteur.

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de suivre mon travail. Merci pour le temps que tu m'as offert, ta patience ainsi que pour tes conseils avisés. Merci d'avoir toujours été présent quand j'ai eu besoin de toi. Merci également pour ton soutien continu et ton enthousiasme. C'est un grand honneur pour moi d'avoir pu travaillé et échangé avec toi.

Aux membres du jury

A Madame Sandrine BANNAS

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Et à Madame Erell LE GUEN

ATER à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de lire ma thèse. Je suis honorée de vous compter parmi les juges et de recevoir votre avis d'expert sur les *Candida* et la candidose oropharyngée.

A mes parents,

Maman Blain, Papa Blain, merci pour tout et tout particulièrement merci de toujours nous avoir laissé faire librement nos choix. Vous m'avez permis d'être qui je suis.

A Annabelle et Yann,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de toujours avoir su écouter quand j'avais besoin de vous. Je suis fière d'être votre petite sœur.

A Cécile et toute la famille Alice, Dorian, Pascal, Solal

Je vous remercie de m'avoir recueillie le temps de finaliser ce travail. Vous m'avez offert un cadeau sans prix par votre bonne humeur, votre gaieté, votre amour. Je vous aime.

A mes collègues et mes amis de travail,

Alice, Catherine, Charlotte, Christine, Claude, Emilie, Françoise, Marie-Paule, Sandrine merci infiniment pour votre aide que ce soit par la relecture, la biblio, la mise en forme, votre soutien inconditionnel ou vos encouragements ; ce travail ne serait pas le même sans vous.

A mes amies,

Chacha tu peux compter sur moi pour compter sur toi ; je n'oublie pas ta présence tout au long de ce périple.

Ma Pink Debborah, tu as su me booster quand j'en avais le plus besoin.

Merci à ma Fleur préférée de m'avoir suivie et encouragée jusqu'au bout.

Merci à vous Cécile, Christelle, Elisabète, Fatiha, Hélène, Marie-Reine : ce fut formidable de passer 6 ans avec vous… mais cela n'est pas fini. Merci pour votre amitié.

Et à vous aussi,

Sylvie et Nicolas d'avoir cru en moi dès le début de mon parcours.

Gilles de m'avoir offert la possibilité de découvrir autrement le médicament et le patient.

Jean et Michel de m'avoir permis de présenter ce travail.

M. et Mme Rosevègue, dès notre première rencontre, je n'oublie pas votre générosité.

A Magali,

Merci d'être là, d'être toi, avec moi. Merci pour le bonheur que tu m'offres chaque jour. Je t'aime.

Crédit Photographie : *Candida albicans* – Stades levures et hyphes (©Dennis Kunkel Microscopy Inc, Kunkel(www.denniskunkel.com)) utilisée avec l'aimable autorisation de Dennis Kunkel Merci de m'avoir permis d'utiliser votre image.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 3
LISTE DES TABLEAUX 6
LISTE DES FIGURES 7
LISTE DES ABREVIATIONS 8
INTRODUCTION 10
1. La candidose oropharyngée 12
1.1. Les *Candida* 12
1.1.1. Description des *Candida* 12
1.1.1.1. Classification et découverte 12
1.1.1.2. Structure 14
1.1.1.3. Mécanisme de reproduction 14
1.1.1.3.1. Rappel de la reproduction des champignons 15
1.1.1.3.2. Cas des *Candida* 15
1.1.1.4. La paroi cellulaire 18
1.1.1.5. Les biofilms 20
1.1.1.6. Développement 23
1.1.2. Prévalence/Incidence des *Candida* 23
1.1.2.1. Prévalence 23
1.1.2.2. Répartition selon les espèces 24
1.1.2.3. Pathogénicité 24
1.2. La candidose oropharyngée 25
1.2.1. Les candidoses 26
1.2.1.1. Les candidoses invasives (profondes) 26
1.2.1.2. Les candidoses cutanéo-muqueuses (superficielles) 27
1.2.1.3. Schéma récapitulatif des candidoses 27
1.2.2. La candidose oropharyngée 28
1.2.2.1. Les symptômes 29
1.2.2.2. Les formes cliniques 29
1.2.2.3. Forme atrophique érythémateuse 32
1.2.2.4. Forme pseudomembraneuse 33
1.2.2.5. Perlèche 33
1.2.2.6. Chéilite commissurale 34
1.2.2.7. Candidose hyperplasique ou leucoplasique 34
1.2.2.8. Langue noire villeuse 35
1.2.3. Diagnostic 35
1.2.4. Diagnostics différentiels 36
1.2.4.1. La candidose œsophagienne 37
1.2.4.2. Autres diagnostics différentiels 37
1.3. Contexte épidémiologique 38
1.3.1. Population à haut risque 40
1.3.1.1. Les patients atteints d'un cancer et traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie 40
1.3.1.2. VIH 41
1.3.1.3. Patients âgés 43
1.3.1.4. Patients diabétiques 43
1.3.1.5. Autres sous populations 44
1.3.2. Complication et gravité de la pathologie 44
1.3.2.1. Cas des patients atteints de cancer 45

1.3.2.2. Cas des patients VIH-positifs 46
2. Prise en charge actuelle 46
2.1. Généralités 46
2.1.1. Définitions 46
2.1.2. Généralités sur la prise en charge de la candidose oropharyngée 47
2.2. Les antifongiques 47
2.2.1. Les antibiotiques de la classe des polyènes 48
2.2.2. Les dérivés azolés 50
2.2.3. Les analogues ADN 54
2.2.4. Les échinocandines 55
2.2.5. Les autres antifongiques 57
2.2.5.1. Les allylamines 57
2.2.5.2. Les morpholines 57
2.2.5.3. Antifongiques en développement 57
2.3. Les spécialités en situation pratique 59
2.3.1. Caractéristiques des antifongiques indiqués dans la candidose oropharyngée 60
2.3.1.1. Formes à usage local 60
2.3.1.1.1. Daktarin® 2%, gel buccal 60
2.3.1.1.2. Fungizone® 10% suspension buvable et Fungizone® Nourrissons et enfants 10% suspension buvable 61
2.3.1.1.3. Mycostatine® 100 000 UI/ml suspension buvable 62
2.3.1.2. Formes à usage systémique 62
2.3.1.2.1. Triflucan® 62
2.3.1.2.2. Sporanox® 10 mg/ml, solution buvable 63
2.3.1.2.3. Noxafil® 40 mg/ml, suspension buvable 64
2.3.1.3. Mises en garde, précautions d'emploi et maternité 65
2.3.1.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses des antifongiques utilisés dans la COP 65
2.3.1.5. Effets des antifongiques utilisés dans la COP 66
2.3.1.6. Coût de traitement des antifongiques utilisés dans la COP 68
2.3.2. Utilisation des antifongiques 69
2.3.3. Efficacité des antifongiques dans la candidose oropharyngée 70
2.3.3.1. Evaluation *in-vitro* 70
2.3.3.2. Evaluation *in-vivo* 71
2.4. Limites des traitements 73
2.4.1. Les résistances 73
2.4.1.1. Mécanismes 74
2.4.1.2. Incidence 77
2.4.2. Augmentation de la prévalence des *Candida* non *albicans* 78
2.4.3. Les interactions médicamenteuses 80
2.4.4. Les patients faces aux traitements 81
2.5. Les recommandations 83
2.5.1. Le diagnostic 83
2.5.2. La prise en charge 83
2.5.2.1. Recommandations chez les patients VIH-positifs 84
2.5.2.2. Recommandations chez les patients atteints de cancers 86
2.5.3. Problème environnemental 87
3. Loramyc® 88
3.1. Concept : technologie Lauriad® 88
3.1.1. Infection locale : traitement local 88

3.1.2. L'observance 89
3.1.3. Concentration 90
3.1.4. Quelle innovation : Les Systèmes de Délivrance du Médicament (Drug Delivery Systems : DDS) 90
3.1.4.1. Généralités 90
3.1.4.2. Systèmes oraux de délivrance du médicament 91
3.1.4.3. Choix d'un traitement local 95
3.1.5. La technologie Lauriad® 95
3.1.5.1. Choix des polymères et des autres excipients 95
3.1.5.2. Principe de Lauriad® 96
3.2. Choix du miconazole 98
3.2.1. Structure chimique 98
3.2.2. Propriété : molécule insoluble : passage faible 98
3.2.3. Spectre antifongique : *Candida albicans* et non *albicans* 99
3.2.4. Mécanisme d'action 100
3.2.5. Propriété antibiotique 100
3.2.6. Résistances au miconazole 100
3.3. Intégration de cette innovation dans l'arsenal thérapeutique 101
3.3.1. Les études 101
3.3.1.1. L'Etude pharmacocinétique 101
3.3.1.2. Etudes de phase III 103
3.3.1.2.1. Etude BA2002/01/02 chez les patients traités pour cancer « tête et cou » 103
3.3.1.2.2. Etude BA2002/01/03 chez les patients VIH-positifs 105
3.3.1.2.3. Etude chez les patients VIH-positifs SMiLES 107
3.3.1.3. Résultats obtenus 108
3.3.1.3.1. Efficacité 108
3.3.1.3.2. Forte concentration continue et précoce 109
3.3.1.3.3. Tolérance 109
3.3.1.3.4. Observance 109
3.3.1.3.5. Interactions médicamenteuse 110
3.3.1.4. Pharmacocinétique 110
3.3.2. Les apports sur le marché actuel 110
4. Discussion 115
4.1. Le patient, la pathologie et le médicament : application à Loramyc® 115
4.1.1. Le patient, la Candidose oropharyngée et les traitements 115
4.1.2. Loramyc® et le patient 117
4.2. Les limites de Loramyc® 118
4.3. Rôle de la technologie Lauriad® pour d'autres applications 120
CONCLUSION 122
Annexes 124
Bibliographie 164

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification des Candida 13
Tableau 2 : Facteurs de prédisposition au développement de la candidose 40
Tableau 3: Activité antifongique *in vitro* 52
Tableau 4 : Mécanisme d'action des principaux antifongiques utilisés dans la candidose chez l'Homme. En verts, ceux indiqués plus précisément dans la candidose oropharyngée 59
Tableau 5: Posologie du Triflucan® chez l'enfant 63
Tableau 6 : Synthèse des coûts de traitement journalier (CTJ) des antifongiques locaux et de leur prise en charge par la Sécurité Sociale (SS) à fin mai 2012. 68
Tableau 7 : Sensibilité *in vitro* de 618 isolats de *Candida* à 7 antifongiques 71
Tableau 8 : Exemple de spécialités buccoadhésives commercialisées 94

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : *Candida albicans* – Stades levures et hyphes 14
Figure 2 : *C. albicans* champignon dimorphique 15
Figure 3 : Cellules mère et fille de *C. albicans* 16
Figure 4 : Cellule de *C. albicans* 3 heures après l'apparition du tube germinatif 16
Figure 5 : Hyphes de *C. albicans* après 5 h dans un milieu induisant la formation 17
Figure 6 : Schéma de la structure de la paroi épaisse (CW) de C. albicans 19
Figure 7 : Image d'un biofilm de *C. Albicans* mature (48h) 21
Figure 8 : Représentation des stades du développement d'un biofilm chez *C. albicans.* 22
Figure 9 : Répartition des candidoses humaines en fonction de leur nature et leur localisation 28
Figure 10 : Etapes du développement de la Candidose oropharyngée et facteurs favorisants 29
Figure 11 : Forme érythémateuse de la candidose oropharyngée 32
Figure 12 : Forme pseudomembraneuse de la candidose oropharyngée 33
Figure 13 : Forme pseudomembraneuse avec perlèche de la candidose oropharyngée 34
Figure 14 : Chéilite commissurale 34
Figure 15 : Interaction entre l'amphotéricine B et le cholesterol dans une bicouche lipidique. 49
Figure 16 : Structure de l'amphotéricine B 49
Figure 17 : Structure chimique de composés azolés imidazolés (clotrimazole, miconazole, econazole et ketoconazole) et triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) 50
Figure 18: Structure des échinocandines 56
Figure 19 : Mécanismes de résistance développés par les cellules 75
Figure 20 : Recommandations de prise en charge de la candidose oropharyngée de Saint-Paul de Vence 87
Figure 21 : L'interpénétration et ses différentes étapes 92
Figure 22: Représentation du comprimé de Loramyc®50 mg 97
Figure 23 : Mécanisme d'adhésion et de dissolution de Loramyc® 97
Figure 24: Structure du miconazole 98
Figure 25 : Concentration salivaires moyennes en fonction du temps 102
Figure 26 : Déroulement de l'étude BA2002/01/02 104
Figure 27 : Déroulement de l'étude BA2002/01/03 106
Figure 28 : Description de l'application de Loramyc® 50 mg 111

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FC : 5-fluorocytosine

5-FU : 5-fluorouracile

ABC : ATP-Binding Cassette

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATP : Adénosine TriPhosphate

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CMC : CarboxyMéthylCellulose

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

COP : Candidose OroPharyngée

CTJ : Coût de Traitement Journalier

CYP2C9: cytochrome P450 2A9

CYP3A : cytochrome P450 3A

CYP3A4: cytochrome P450 3A4

cytP450 : cytochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDS : Drug Delivery Systems : Systèmes de Délivrance du Médicament

ECM : Matrice ExtraCellulaire

FDA : Food & Drug Administration

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapies : multithérapie antirétrovirale hautement efficace

HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose

IDSA : International Diseases Society of America

MFS : Major Facilitator Superfamily

NCCLS : National Committee for Clinical Laboratry Standards

ORL : Oto-Rhino-Larynx

PAS : Acide Périodique et réactif de Schiff

PEHD : PolyEthylène Haute Densité

PMA : PolyMéthylméthAcrylate

PVA : Alcool PolyVinylique

PVP : PolyVinylPyrrolidone

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SE : Elastomère de Silicone

SIDA : Syndrôme d'Immunodéfience Acquise

SOR : Standards des Options et Recommandations

VADS : Voie Aéro Digestive Supérieure

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Il est des pathologies qui passent sous silence, reléguées à l'arrière de la scène par d'autres qui mettent en jeu le pronostic vital des patients. Cependant, ces mêmes pathologies, inconnues du grand public, sont bien connues par des patients déjà fragilisés, premières cibles des infections opportunistes ainsi que de leurs médecins qui ne disposent pas toujours de l'arsenal thérapeutique adéquat pour faire front. Parmi ces pathologies, il y a l'histoire des patients immunodéprimés face à la candidose oropharyngée et des traitements antifongiques disponibles.

L'objectif de cette thèse est de faire le bilan des améliorations offertes par Loramyc® dans le traitement de la candidose oropharyngée. Avant de voir ce comprimé muco-adhésif de miconazole plus en détail, il est important de situer précisément la pathologie qu'il vise et la cause de celle-ci, à savoir les *Candida spp.*. Ensuite, de manière à soulever les avantages que présentent ce nouveau médicament, une revue doit être faite sur les traitements existants, leurs atouts ainsi que leurs limites. C'est seulement après avoir fait une description réaliste et complète, intégrant les données de la pratique médicale aux données cliniques du milieu où évolue le Loramyc® et avoir décrypté ce produit, que son apport réel pour les patients et le traitement de la pathologie pourra être analysé.

La première partie de cette thèse s'attache à rappeler les connaissances acquises sur la candidose oropharyngée (COP). Il s'agit tout d'abord de décrire les organismes à l'origine de cette maladie ; les *Candida* et principalement des *Candida albicans.* C'est encore dans la première partie que sera développée la description de la pathologie en elle-même car si la COP est bien délimitée à la cavité buccale, elle peut prendre différentes formes. Il est aussi important de faire un point sur le diagnostic et la détermination des souches en cause. En outre, la COP se développe chez des patients ayant une déficience immunitaire, il est donc important que les populations à risque soient bien identifiées et décrites pour mieux connaître les patients à prendre en charge.

La seconde partie comportera une revue de la prise en charge actuelle des patients. Il s'agira ici de décrire les différentes classes de médicaments existants dans le traitement de la COP, de faire un point sur leur efficacité et les résistances existantes et enfin de rappeler les recommandations en place pour la prise en charge des patients ainsi que leurs limites dans la pratique quotidienne. Ici encore la connaissance des populations joue un rôle important ; comment ne pas vouloir être plus prudent avec des patients qui sont plus à même de développer la pathologie.

La troisième partie de cette thèse s'attachera à décrire cette présentation pharmaceutique innovante d'un antifongique déjà bien connu. Le Loramyc® est l'alliance d'une nouvelle technologie de délivrance du principe actif sur la cible et d'un antifongique connu et reconnu. Cette partie s'attachera ainsi à décrire le comprimé muco-adhésif buccal, sa composition, sa fabrication

ainsi que les avantages pharmacocinétiques qu'il apporte. Nous regarderons aussi le choix du miconazole pour principe actif. Cette revue des différentes caractéristiques du Loramyc® permettra de donner une vision plus juste de l'optimisation thérapeutique et des avantages qu'elle peut procurer dans le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés pour une délivrance au site même de l'infection. Nous verrons également les résultats obtenus par le produit au cours des différents essais cliniques qui ont eu lieu. Cela nous permettra de comprendre les avantages de ce médicament par rapport à ceux préexistants sur le marché. Nous pourrons ainsi analyser les avantages, pour le patient, de cette innovation thérapeutique destinée aux patients immunodéprimés dans la candidose oropharyngée de l'adulte : à savoir, le miconazole Lauriad® ou Loramyc®.

1. *La candidose oropharyngée*

La candidose oropharyngée est une pathologie causée par les microorganismes *Candida* et localisée à la sphère buccale. Elle se définit par une candidose superficielle avec une invasion délimitée des tissus sur les cellules épithéliales externes des membranes muqueuses (Patton 2008). Avant de voir plus précisément cette maladie, nous examinerons dans un premier temps l'organisme à l'origine de cette maladie.

1.1. Les *Candida*

Non, les *Candida* ne sont pas des adeptes de Voltaire qui sont arrivés dans notre monde pour rendre la vie plus belle et plus douce ou encore de jeunes étudiants qui prennent la robe pour passer leurs examens. Si certains n'empêchent pas que tout aille pour le mieux dans le meilleur des mondes, d'autres peuvent entraîner des maladies qui peuvent être désagréables, invalidantes voire mortelles.

Il est donc intéressant de se pencher plus précisément sur ces microorganismes bien souvent invisibles et anodins et qui, dans certaines conditions ou à certains moments de la vie, peuvent conduire à une perturbation de notre équilibre.

1.1.1. Description des *Candida*

Qui est donc cet organisme anobli d'un nom qui lui offre un quasi statut d'organisme pur, sans risque, mais qui malgré tout peut s'avérer fatal pour certains d'entre nous ?

1.1.1.1. Classification et découverte

Comme tout organisme vivant sur la terre, il est possible de retracer l'arbre phylogénique du *Candida*, de connaître sa famille et ses ancêtres. Il s'agit d'un microorganisme du règne fongique qui appartient à la division des *Ascomycota*, champignons à ascospore représentant environ 75% des champignons décrits. Il se situe dans la sous-division des *Ascomycotina*, son ordre et sa famille sont respectivement les *Saccharomycetales* et les *Saccharomycetaceae* où se trouvent également les célèbres levures de bière : *Saccharomyces cerevisia*. Enfin, en ce qui concerne le genre nous retrouvons un organisme soit commensal, soit pathogène : le genre *Candida*.

Le genre *Candida* se caractérise par des levures de morphologie variée qui se reproduisent toutes par bourgeonnement. Ces levures sont non capsulées, non pigmentées et certaines produisent

du pseudomycélium ou du vrai mycélium.
L'ensemble de cette classification est résumé dans le tableau 1.

Règne	Fongique
Division	*Ascomycota*
Sous-division	*Ascomycotina*
Classe	*Ascomycètes*
Ordre	*Saccharomycetales*
Famille	*Saccharomycetaceae*
Genre	*Candida*

Tableau 1 Classification des Candida

Il est à noter, qu'au cours des années, la classification des genres et des espèces a évolué, certains noms sont désormais obsolètes comme *Torulopsis, Mycotorula, Monial* ou encore *Oidium* anciennement utilisés pour décrire les *Candida* (Calderone 2002, Odds 1997).

C'est en Allemagne en 1923 que B. Lagenbeck démontre pour la première fois la présence d'un champignon levuliforme dans le muguet.
Dans le genre *Candida*, l'espèce *albicans* fut décrite par Christine Marie Berkhout en 1923 (Calderone 2002).

Cependant si ce genre comporte un nombre important d'espèces, une centaine seulement sont pathogènes pour l'Homme ainsi que pour les animaux, vingt trois ont une activité clairement démontrée pour l'Homme (Eggiman 2003) et six d'entre elles seulement sont considérées comme étant plus fréquemment impliquées dans le développement de maladie chez l'Homme, la première d'entre elles étant *C. albicans*. Les autres espèces le plus souvent responsables de pathologies étant : *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *Candida lusitaniae*. Les deux dernières étant rencontrées beaucoup moins fréquemment (Appleton 2000, Samaranayake 1994).

En raison de son rôle plus fréquent dans les infections et notamment dans la candidose oropharyngée, nous nous focaliserons principalement sur le *Candida albicans* pour décrire ce microorganisme et ses propriétés.

1.1.1.2. Structure

Remarque : les descriptions qui suivent prendront pour exemple le C. albicans, Candida le plus fréquemment rencontré dans la Candidose OroPharyngée.

Le *Candida*, comme tout champignon, possède une membrane, un noyau bien différencié, ainsi que les organelles nécessaires à son fonctionnement. Il possède de surcroît une paroi épaisse qui lui permet de résister aux attaques externes.

1.1.1.3. Mécanisme de reproduction

En ce qui concerne la reproduction, le *Candida* se reproduit par bourgeonnement, donnant ainsi naissance à de nouvelles levures, également appelées blastopores ou blastoconidies. La production de tubes germinatifs conduit au passage à la phase de croissance filamenteuse ou hyphe aussi appelée forme mycéliale.

Mais le *Candida* a aussi la possibilité de se reproduire de manière sexuée avec formation d'hyphe.

Ainsi *Candida*, champignon pathogène, peut exister sous la forme de levure ou bien d'hyphes (Fig. 1) : deux formes distinctes, dont les caractéristiques diffèrent, même s'il s'agit toujours du même microorganisme



Figure 1 : *Candida albicans* – Stades levures et hyphes (x800 au microscope électronique à balayage) (©Dennis Kunkel Microscopy Inc, Kunkel 2004)

1.1.1.3.1. Rappel de la reproduction des champignons

Chez les champignons, les levures sont des organismes unicellulaires qui s'opposent dans leur structure aux hyphes ou mycélium qui lui est une structure filamenteuse multicellulaire, constituée de cellules tubulaires avec des parois cellulaires.

Alors que les levures se reproduisent par bourgeonnement, le mycélium lui forme des branches et la ramification ainsi formée aide à l'identification morphologique.
Souvent les termes « hyphes » et « mycélium » sont utilisés de manière interchangeable.

1.1.1.3.2. Cas des *Candida*

Les *Candida* ont la particularité de pouvoir prendre à la fois la forme de levure et de mycélium ; ce sont des champignons dimorphiques ou pléomorphiques.

Tout comme la plupart des champignons le *Candida* ne produit pas de toxines. Cependant durant sa phase pathogène des modifications de voies métaboliques, de vitesse de métabolisme ou encore de morphologie cellulaire sont souvent observées.

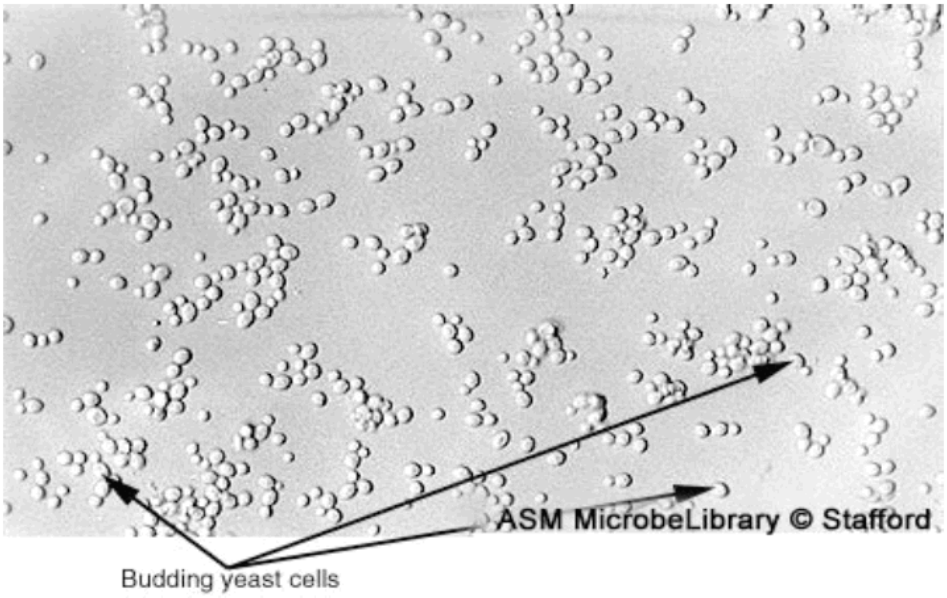


Figure 2 : *C. albicans* champignon dimorphique : levure unicellulaire sous certaines conditions environnementales, champignon filamenteux sous d'autres. Croissance de *C. albicans* à 37°C, milieu aérobie, durant 3 h sur un milieu yeast-peptone-dextrose (YPD). (x400 en microscope à contraste de phase) (Stafford 2010, 1)

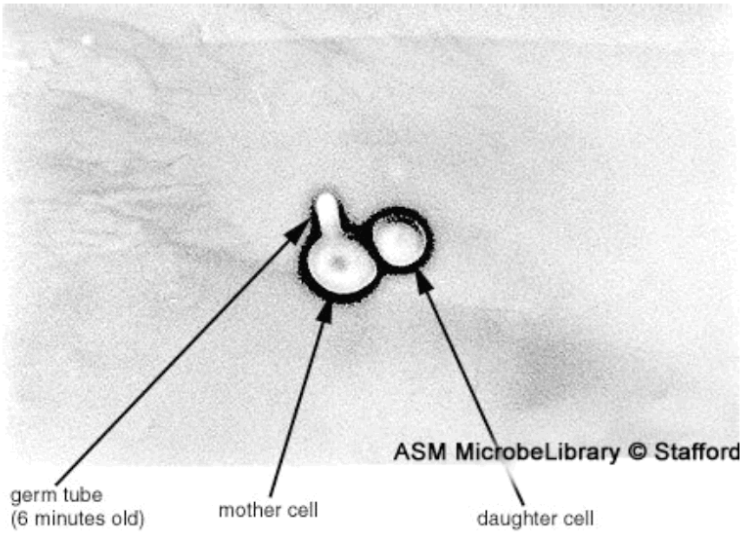


Figure 3 : Cellules mère et fille de *C. albicans*. Croissance sous des conditions induisant la formation d'hyphes en 30 min. La cellule fille n'a pas encore atteint sa taille optimale. La cellule mère commence à former un tube germinatif qui deviendra un hyphe. Ce tube a 6 min. Le septum (cloisonnement transversal interne) entre le tube et la cellule mère n'est pas encore formé (x1.000 en microscope à contraste de phase) (Stafford 2010, 1)

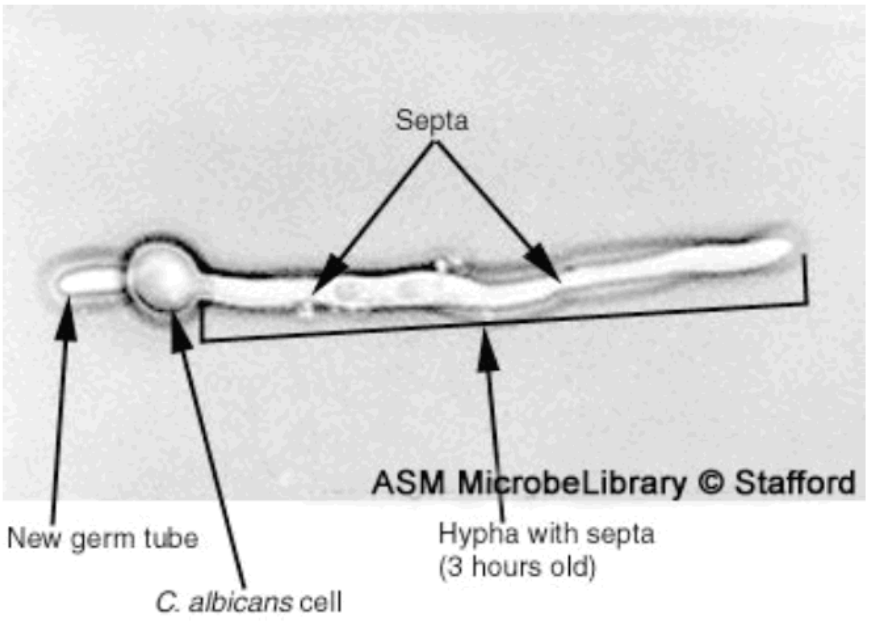


Figure 4 : Cellule de *C. albicans* 3 heures après l'apparition du tube germinatif : le septum est formé. Un nouveau tube se forme au pôle opposé. (x1.000 en microscope à contraste de phase) (Stafford 2010, 2)

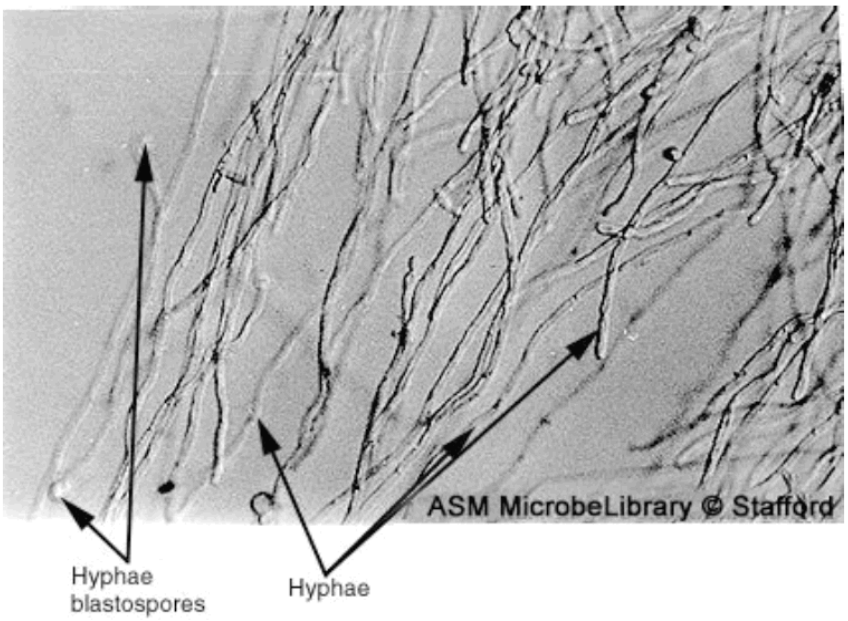


Figure 5 : Hyphes de *C. albicans* après 5 h dans un milieu induisant la formation d'hyphes ; de nombreux hyphes sont visibles. Le « clumping » des hyphes est présent et les hyphes commencent à former des blastopores, qui donneront des nouvelles « budding cells » (Stafford 2010, 2)

Candida albicans est donc un organisme polymorphique ou pléomorphique (Fig. 2-5) : cela sous-entend qu'il peut exister sous différentes formes en fonction de son environnement, des conditions favorables ou non qu'il subit. Cet élément important influe sur sa pathogénicité.

Selon les formes qu'il adopte, la structure de sa paroi épaisse change pour s'adapter au besoin du microorganisme. Ces changements morphologiques peuvent également être provoqués par les propriétés biologiques du *Candida*.

Ces différentes formes que le *Candida* peut adopter sont au nombre de trois :

- levures ou blastopore
- chlamydiospore
- filamenteuses

D'une manière générale, le *Candida* se trouve sous la forme de levure. C'est sous cette forme qu'il croit tranquillement, sa multiplication s'effectuant soit par bourgeonnement et plus rarement par reproduction sexuée.

Néanmoins, lorsque les conditions de vie lui sont défavorables, *C. albicans* peut alors prendre la forme de chlamydiospore.

Il s'agit de cellules rondes, réfractiles avec une paroi épaisse. Cette forme lui permet ainsi de mieux résister en attendant de retrouver un environnement plus propice à son développement.

C. albicans est une levure imparfaite, c'est-à-dire qu'elle a besoin de la présence d'un hôte pour exister et se développer, elle se retrouve donc à l'état commensal chez un grand nombre d'espèces animales et en contrepartie, elle ne se retrouve pas dans la nature. Cet agent opportuniste peut être à l'origine d'infection superficielle, mais le problème majeur est son caractère pathogène chez les patients immunodéprimés où il devient alors un problème médical important.

Outre ses propriétés pathogéniques, il possède des caractéristiques biologiques fort intéressantes qui lui permettent d'une part de passer d'une morphologie cellulaire de levure à celle de mycélium et d'autre part qui lui donne la possibilité de subir des transitions phénotypiques ou « switching ». Ces dernières ont lieu à des fréquences relativement hautes. Cela conduit à la genèse de formes variées qui diffèrent par leur taux de croissance, la morphologie des colonies, la forme des cellules, leur taille, les propriétés de surfaces dont elles disposent ou encore leur perméabilité.

Même si cela n'a pas été prouvé il est tentant de penser qu'il existe une corrélation entre ces variations et la pathogénicité du *Candida*. Ces transitions vont aussi avoir un rôle important pour permettre l'adaptation de l'organisme à son environnement et notamment aux attaques externes, dont les antifongiques, nous verrons ce point ultérieurement dans le chapitre concernant les résistances aux antifongiques.

1.1.1.4. La paroi cellulaire

Outre la classique membrane plasmique, le *Candida* possède une protection supplémentaire qui lui offre des caractéristiques particulières. En effet, sa membrane plasmatique se retrouve entourée d'une paroi cellulaire qui lui permet de se prémunir des attaques de l'environnement. Mais elle ne le coupe pas pour autant de l'extérieur et sa nature lui offre aussi la possibilité d'interagir avec l'environnement grâce aux différentes substances qui la composent. C'est cette paroi qui lui procure sa rigidité, offrant une structure maintenue de la cellule.

La connaissance de cette paroi est essentielle et elle a pu permettre le développement de thérapeutiques ciblées efficaces car ce qui permet de protéger efficacement est également un point de faiblesse qu'il est intéressant d'attaquer pour atteindre le *Candida*. Mais l'exploitation de ces propriétés est à double tranchant, car les variations de constitution de cette paroi peuvent également mener à une moindre efficacité, voire une inefficacité de substances actives ciblant une organisation précise de cette structure.

En effet, la paroi cellulaire est une structure multicouche dont la composition peut varier en fonction de nombreux facteurs : l'état du champignon, sa morphologie : forme de levure ou tubes germinatifs, les conditions de croissance ou encore de la souche concernée.

La chitine, les β-glucanes et les mannoprotéines sont les composants essentiels de cette paroi, les deux derniers représentant 80% de la masse de la paroi. Trois à huit couches différentes peuvent exister dans cette paroi.

La couche la plus externe est un réseau dense, à l'aspect fibreux ou floculent, constituée de mannanes, mannoprotéines, de β-(1,6)-glucanes et de protéines. La plus interne quant à elle, est étroitement ancrée dans la membrane, elle est continue au plasmalemme. Elle est principalement formée de β-(1,3)-glucane, de chitine et de quelques mannoprotéines (Fig. 6).

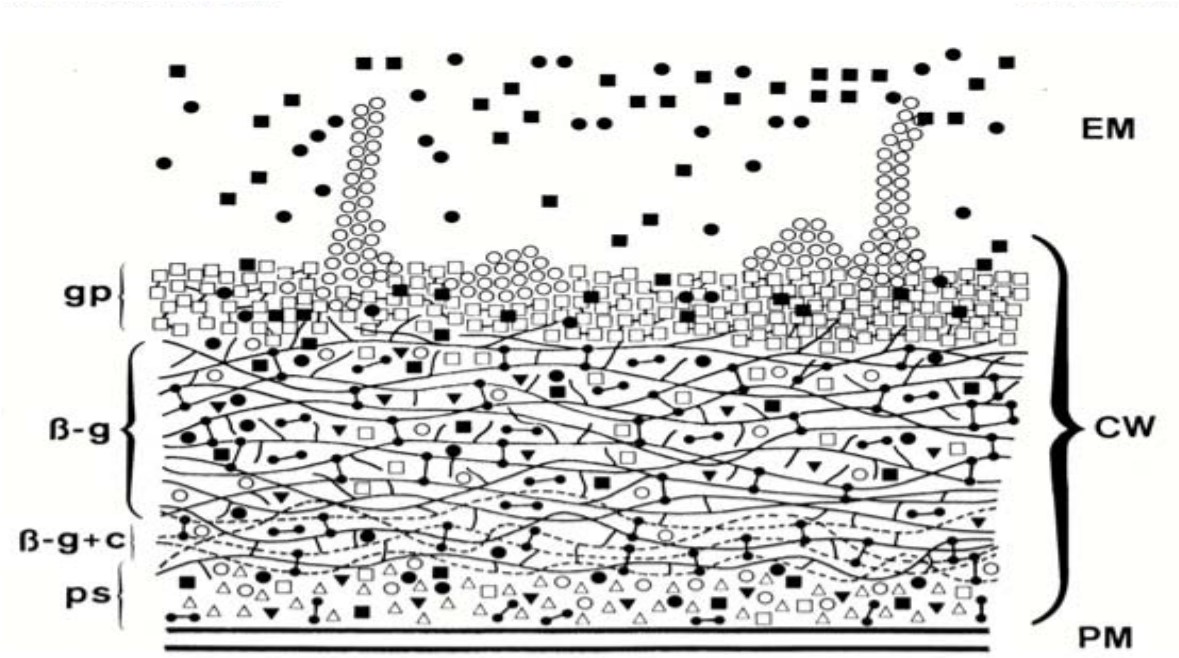


Figure 6 : Schéma de la structure de la paroi épaisse (CW) de C. albicans. Polymères de glucanes (g), chitine (c), membrane plasmique (PM), espace périplasmique (ps). Protéines et glyco(manno)protéines (gp) milieu extra cellulaire (EM)

C'est une différence quantitative plus que qualitative qui différencie les couches internes et externes. La chitine et les β-glucanes ainsi que les lipides composant la paroi cellulaire jouent un rôle important dans l'adhésion, mais ce sont surtout les protéines et les mannoprotéines qui sont les médiateurs majeurs de ce phénomène.

Des fimbriae, fibrilles de mannoprotéines projetées radialement à la cellule sont présentes à la fois dans les formes filamenteuses et les blastopores, il est possible qu'elles permettent de masquer le statut hydrophobe de la cellule grâce à ses composés hydrophyliques et permettent ainsi

une meilleure adhésion aux glycosphyngolipides des récepteurs des cellules épithéliales de l'Homme. Ces formations sont particulièrement présentes dans les souches virulentes de *Candida* et également plus nombreuses dans les isolats montrant une adhérence plus importante aux tissus de l'hôte.

Enfin, le *C. albicans* possède de nombreuses enzymes impliquées dans la vie de la paroi cellulaire. Ces enzymes sont essentielles à la vie et aux changements du microorganisme. C'est le cas notamment des chitinases qui lorsqu'elles sont inhibées empêchent la séparation des cellules filles et mères ou le clivage des cellules. D'autres enzymes servent à l'adhésion du *Candida* aux tissus de l'hôte, comme la β-N-acétylglucosaminidase qui, tout comme les fibriae et fibrilles, est probablement un facteur de virulence de candidose. D'autres encore possèdent un rôle hydrolytique visant des cibles extracellulaires et sont sécrétées lors de phase d'infection. Enfin d'autres enzymes modifient la réponse immunitaire de l'hôte, notamment au niveau de l'activation du complément, laissant présager d'un rôle dans la pathogénicité des *Candida* (Chaffin 1998, Ghannoum 1999).

Les points essentiels à retenir concernant la paroi du *Candida* sont que :

- les variations de la constitution de la paroi peuvent conduire à des variations d'efficacité des médicaments
- les mannoprotéines et les protéines sont impliquées dans l'adhésion de la cellule
- les fimbriae sont particulièrement présentes dans les souches virulentes
- les protéines jouent aussi un rôle dans la réponse immunitaire de l'hôte.

A la simple étude de cette paroi, il apparait claire que l'infection d'un hôte par le champignon est un mécanisme complexe qui agit sur différents aspects : immunité, adhérence, résistances à l'environnement.

La connaissance de la structure du *Candida* permet d'entrevoir les points forts de cet organisme mais aussi ces points faibles qui parfois sont les mêmes. Car cette paroi épaisse qui le protège et lui donne sa résistance et sa forme rigide, est également une cible attaquable idéale qui permet d'ouvrir une brèche et de rendre le *Candida* vulnérable.

1.1.1.5. Les biofilms

Tout comme les bactéries, les *Candida* sont capables de construire des biofilms même s'ils peuvent exister à l'état de levures, en cellules individualisées (Keller 2006).

Il est important de bien comprendre que l'adhésion et les biofilms sont deux phénomènes distincts. Si l'adhésion concerne la fixation des cellules sur un milieu, un environnement, le biofilm représente pour sa part, la formation d'une structure plus complexe et dont les microorganismes possèdent un phénotype modifié par rapport à la forme libre, notamment en ce qui concerne le taux de croissance et l'expression des gènes (Donlan 2002).

Un biofilm est composé approximativement de 15% de cellules qui sont sous formes de levures, de pseudohyphes ou encore d'hyphes (Fig. 7) et de 85% d'une matrice. Cette matrice englobent les cellules et leurs offrent des «canaux à eau» où circulent les nutriments nécessaires au développement des cellules ainsi que les déchets à éliminer (Douglas 2002, Lawrence 1991, Ramage 2005). Cette matrice joue également un rôle important pour la défense contre les phagocytes et pour limiter la diffusion de substances toxiques telles que les antifongiques (Hawser 1998).

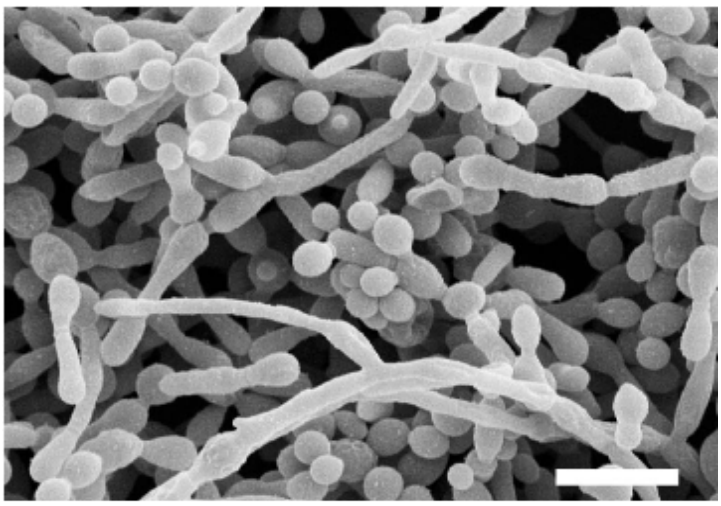


Figure 7 : Image d'un biofilm de *C. Albicans* mature (48h) par microscope électronique à balayage. La barre blanche représente 10 µm (Ramage 2005)

Si la colonisation par *C. albicans* débute classiquement par l'adhérence à un substrat étranger (muqueuses, dispositif médical tel qu'un cathéter ou une prothèse dentaire), elle est suivie généralement par une prolifération des levures qui se développent sous formes d'hyphes dans un biofilm. Ce biofilm va maturer pour finalement aboutir à une pénétration de l'épithélium.

En 24 à 48h le biofilm se forme (Ramage 2005). Sa structure évolue et avec les activités des champignons se modifient. Ainsi, au premier stade du développement d'un biofilm, la paroi cellulaire semble moins développée qu'après 72h. En parallèle, une augmentation de la résistance aux antifongiques est notée avec la mise en place du biofilm.

Ces biofilms ont un impact majeur sur la résistance des *Candida* aux antifongiques (Chandra 2001, Kuhn 2002).

Le schéma ci-dessous (Fig. 8) représente le développement d'un biofilm sur deux surfaces différentes (polyméthylméthacrylate et élastomère de silicone). Les premiers schémas représentent le stade précoce d'adhésion des cellules à la surface, ainsi que leur développement. Durant la phase intermédiaire, les *Candida* se multiplient et leurs formes se diversifient (levures, hyphes, pseudo hyphes), avec l'apparition de la matrice extracellulaire.

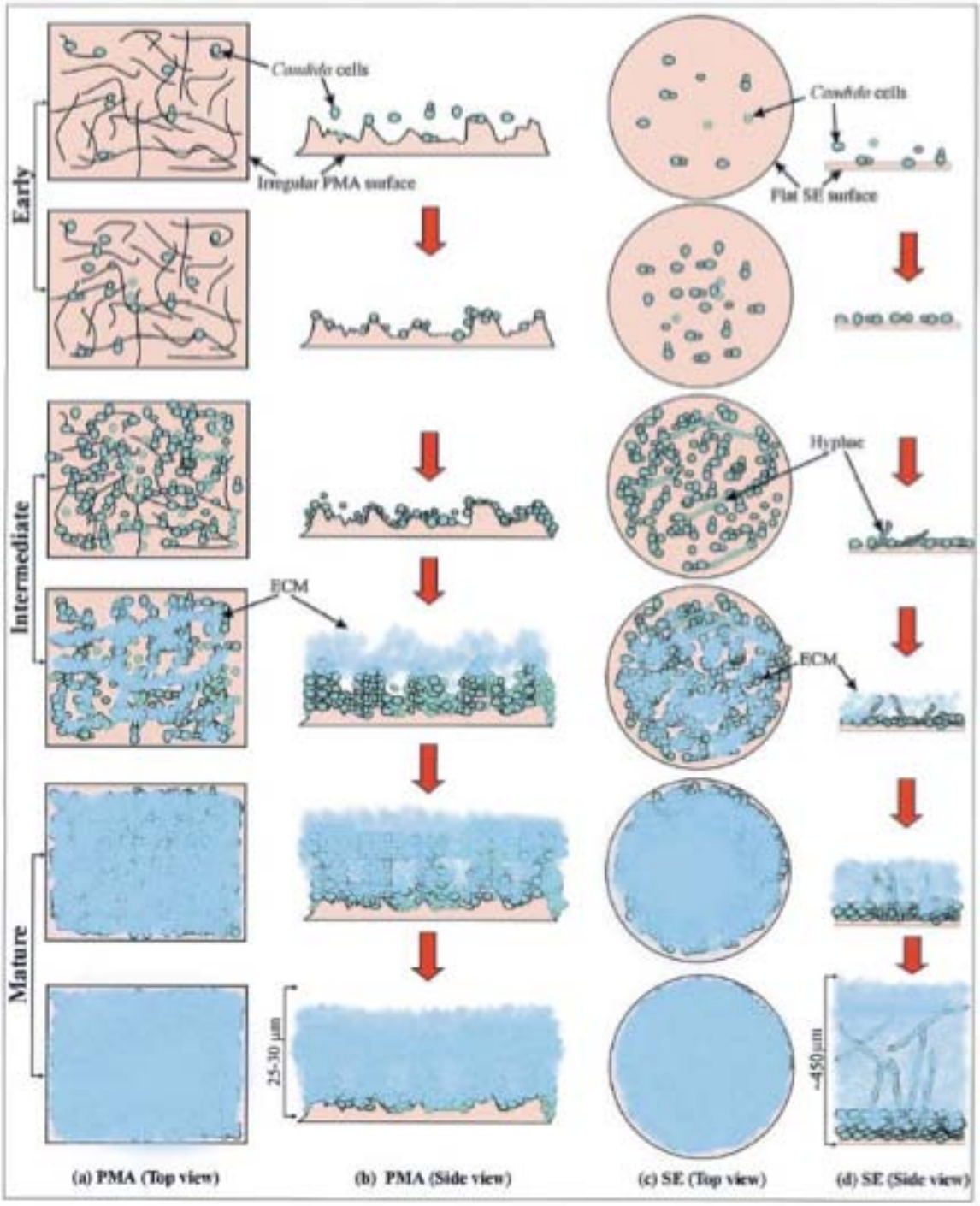


Figure 8 : Représentation schématique des stades du développement d'un biofilm chez *C. albicans*. (a et b) Biofilm développé sur du polyméthylméthacrylate (PMA). (c et d) Biofilm développé sur des disques d'élastomère de silicone (SE). Les colonnes a et c représentent une vue de haut, tandis que les colonnes b et d montrent une vue de côté. ECM, matrice extracellulaire (Chandra 2001)

1.1.1.6. Développement

La bouche de l'Homme réunit les conditions de vie idéales pour le *Candida* avec une température de 37°C, une humidité constante et une bonne oxygénation : cela lui permet d'y vivre tranquillement à l'état commensal, où il est fréquemment retrouvé. Ainsi, jusqu'à 75% de la population est porteur sain (Kuriyama 2005). Cependant sa présence n'est pas source de problème tant que l'hôte est en « bonne santé ». Lorsque son système immunitaire devient défaillant ou que la flore qui occupe sa cavité buccale se trouve déséquilibrée par des facteurs extérieurs, alors le *Candida* prend ses aises et colonise la cavité buccale jusqu'à en devenir pathogène. En temps normal, les défenses immunitaires de l'hôte empêchent ce développement trop important du microorganisme dans la cavité buccale et par là même l'apparition de pathologie. Cependant chez des patients dont les défenses immunitaires sont amoindries, le champignon s'étend et colonise la cavité buccale grâce aux propriétés qui sont ses forces : adhésions, modifications de la réponse immunitaires, création de biofilm. C'est la candidose oropharyngée.

1.1.2. Prévalence/Incidence des *Candida*

Parmi les Saccharomycètes, *Candida* est l'espèce qui se retrouve le plus souvent, cela sous-entend que ce champignon va être retrouvé de manière fréquente et cela notamment chez l'Homme. Il peut coloniser de nombreux sites et vivre en commensales à l'intérieur du tube digestif, des voies uro-génitales, des voies aérodigestives supérieures ou encore au niveau cutané. Il est alors en équilibre avec la flore bactérienne locale.

Néanmoins sa répartition n'est pas homogène et nous allons voir ici quelle est la prévalence de ce microorganisme et comment sa présence varie en fonction des conditions physiques de l'hôte.

1.1.2.1. Prévalence

Les *Candida* sont donc des champignons commensaux, c'est-à-dire qu'ils vivent en "harmonie" avec un hôte. Ils ne constituent pas une gêne pour le porteur et occupent une partie de la flore de celui-ci. En l'occurrence, les *Candida* sont présents dans la flore buccale de 25 à 75% de la population. Cela signifie que jusqu'à 75% de la population est porteur sain de *Candida* (Kuriyama 2005).

La présence du champignon varie en fonction de l'âge et de certaines conditions physiologiques, le tableau suivant montre les différences de portage qui peuvent exister entre

différentes populations.

1.1.2.2. Répartition selon les espèces

Selon l'espèce de *Candida*, les fréquences et les localisations où se retrouvent les *Candida* diffèrent. Ainsi, comme évoqué précédemment, c'est le *C. albicans* qui est le premier représentant du genre chez l'Homme et cela de manière commensale. Il fait partie de la flore de la muqueuse digestive et génitale, viennent ensuite les *C. glabrata* et *tropicalis. A contrario, C. krusei, C. famata, C. lusitaniae, C. guilliermondii* et *C. dubliniensis* sont rares et ne se trouvent que transitoirement dans les intestins. Enfin, en ce qui concerne le *C. parapsilosis*, il est généralement présent de manière commensale sur la peau saine, mais pas sur les muqueuses (Bensadoun 2011).

Le tractus digestif de l'Homme est le principal réservoir de *Candida*, avec une prévalence croissante au fur et à mesure que l'on avance dans le tractus : une étude montre ainsi 35% au niveau de l'oropharynx, 50% au niveau du jéjunum, 60% dans l'iléon et 70% dans le colon.

1.1.2.3. Pathogénicité

Parmi ces différentes espèces, *C. albicans* est responsable de la majorité des candidoses, bien qu'à l'heure actuelle il existe une émergence d'infection à *C. glabrata et C. tropicalis.* Néanmoins, la pathogénicité de ces deux espèces en l'absence d'une co-infection avec *C. albicans* reste controversée (Bensadoun 2011).

Une étude menée par Martins *et al* (Martins 2001), confirme cette absence de pathogénicité si *Candida albicans* n'est pas présent. En effet, dans cette étude conduite chez 128 patients VIH-positifs (Virus de l'Immunodéficience Humaine), une colonisation par des *Candida* a été observée chez 82 patients (soit 64%). Parmi ces 82 patients, 76% étaient porteurs de *C. albicans* seul, 18% de *C. albicans* et de *Candida* non *albicans* et enfin 6% de *Candida* non *albicans* uniquement. Parmi ces patients porteurs de *Candida*, 38 avaient une candidose oropharyngée avérée ; aucun d'entre eux n'était porteur que de *Candida* non *albicans*, pour tous ils y avaient présence de *Candida albicans.*

Sous certaines conditions physiologiques et pathologiques, la levure peut passer du statut commensal à celui de pathogène notamment chez les patients qui présentent une tumeur (Bensadoun 2011).

Généralement, c'est la forme filamenteuse du champignon qui est associée à la pathogénicité, mais cela n'est pas pour autant une règle immuable, des formes non filamenteuses peuvent elles aussi être à l'origine d'expression de la maladie.

Candida albicans possède différents facteurs de virulence :

- des enzymes hydrolytiques
- une transition dimorphique : transformation morphogénétique de la levure bourgeonnante en une forme filamenteuse croissance ou hyphe
- des variations antigéniques,
- la capacité à passer d'un phénotype cellulaire à un autre
- et surtout l'adhésion à des substrats inertes ou biologiques
- ainsi que l'immuno-modulation des mécanismes de défense de l'hôte.

Dans le cadre de cette relation hôte-parasite, deux éléments importants se dégagent de l'interaction : l'adhésion et l'immunomodulation.

L'adhésion est essentielle pour la colonisation de l'hôte et l'infection. Ainsi, *C. albicans* adhère à de nombreuses surfaces : l'épithélium, les cellules endothéliales, des facteurs solubles tels que les compléments d'activation, la matrice extracellulaire ou encore des matériaux inertes implantés chez l'hôte comme les prothèses dentaires. Sa fixation peut donc favoriser la mise en place d'un caractère pathologique. Cependant il est important de noter que toutes les levures n'ont pas forcément besoin de se lier pour initier une infection.

Parmi les protéines importantes dans la pathogénicité celles se liant à la laminine sont suspectées de contribuer à la pathogénicité de l'infection en jouant le rôle de médiateur dans l'adhésion aux ligands de l'hôte et dans la rétention du champignon dans les tissus de l'hôte.

D'autre part, *C. albicans* est capable de former des biofilms, amas de cellules unicouches ou multicouches situés dans la matrice de matériel polymérique extracellulaire. Les propriétés de ces biofilms face aux antifongiques sont importantes et elles ont été étudiées dans le cadre des résistances aux antifongiques (Chaffin 1998, Chandra 2001).

1.2. La candidose oropharyngée

Maintenant que nous avons fait connaissance avec les *Candida*, voyons comment ils peuvent affecter notre organisme, quand leur commensalisme déborde et voyons plus en détail la

candidose oropharyngée, cette maladie qui était déjà décrite par Hippocrates, en 1939, bien que ce dernier utilisait alors le terme d'aphte pour décrire cette infection (Vazquez 2007).

1.2.1. Les candidoses

La candidose se définit, comme son nom l'indique, par une infection causée par des *Candida*. Elle est également appelée candidiase, moniliase ou encore moniliose. Néanmoins, le terme candidose reste assez flou et il est nécessaire d'y apporter une précision : le site de l'infection.

Comme nous l'avons vu précédemment, chez l'Homme le *Candida* peut se localiser dans de nombreux sites où il vit de manière commensale : tube digestif, voies uro-génitales, voies aéro digestives supérieures (VADS) ou encore revêtement cutané. Autant de sites qui en cas de déséquilibre de la flore, déficit immunitaire ou lésion peuvent être le lieu d'une candidose.

Les infections par *Candida* peuvent ainsi être réparties en fonction de leur localisation. Elles peuvent être invasives (profondes), cas des candidémies, ou cutanéo-muqueuses (superficielles) comme la candidose oropharyngée (Chabasse 2006, Kwon-Chung 1992, Pappas 2004, Samaranayake 2002).

1.2.1.1. Les candidoses invasives (profondes)

Les candidoses invasives comprennent les candidémies, les candidoses invasives et les candidoses disséminées.

Les candidémies sont des infections du sang par les *Candida* et dont le taux de mortalité oscille entre 46 à 79% (Akpan 2002, Rex 1994). Elles sont majoritairement causées par *C. albicans*, environ 50% des cas, mais, peuvent également l'être par des *Candida* non-*albicans*, et plus particulièrement *C. glabrata*, *C. parapsilosi*, *C. tropicalis* et *C. krusei* (Epstein 2003, Pfaller 2011).

Les candidoses invasives correspondent à l'atteinte d'un seul organe qui ne comporte habituellement pas de *Candida* contrairement aux candidoses disséminées qui, elles, touchent au moins deux organes normalement stériles en *Candida* ; ces deux sites d'infection ne doivent pas être contigus. Elles font généralement suite à une candidémie, mais peuvent aussi être d'origine exogène (par exemple cathéter, chirurgie) (Chabasse 2006).

Ces candidoses invasives et disséminées prennent différents noms en fonction des organes qu'elles affectent. Dans la majorité des cas, c'est encore *C. albicans* qui en est à l'origine, mais les

Candida non-*albicans* sont également présents avec notamment *C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. paratropicalis* et *C. guilliermondii.*

Ces candidoses se sont les candidoses cutanées, oculaires (endophtalmies), cardiaques (endocardites), hépatospléniques (ou candidoses chroniques disséminées), ostéo-articulaires, neuroméningées ou encore pulmonaires.

1.2.1.2. Les candidoses cutanéo-muqueuses (superficielles)

Les candidoses cutanéo-muqueuses peuvent elles aussi être réparties en différents groupes : candidoses digestives, génitales (vaginales et balanites à *Candida*), urinaires, cutanées (intertrigo, candidose cutanéo-muqueuse chronique) ou encore les onychomycoses.

En ce qui concerne les candidoses digestives, elles représentent 90% des mycoses digestives et comme toujours c'est *C. albicans* qui mènent ses pathologies, avec une incidence plus faible de *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* et *C. guilliermondii.*

Elles comprennent les candidoses buccales, oropharyngées, œsophagiennes et gastro-intestinales

1.2.1.3. Schéma récapitulatif des candidoses

L'ensemble des candidoses humaines sont listées ci-dessous (Fig. 9) avec une répartition selon leur nature et localisation.

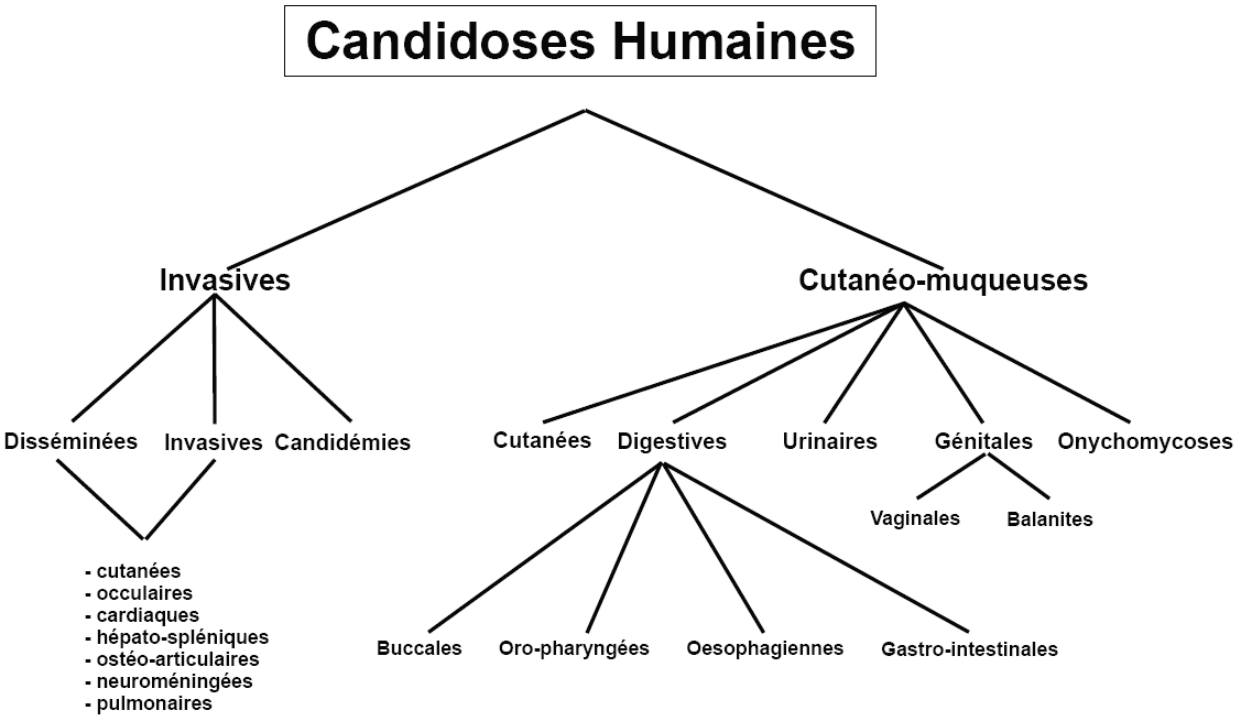


Figure 9 : Répartition des candidoses humaines en fonction de leur nature et leur localisation

1.2.2. La candidose oropharyngée

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la candidose oropharyngée prend place au moment où le champignon croît de manière locale entrainant une gêne, une modification du goût, une dysphagie. Elle peut être à l'origine d'une mauvaise alimentation, d'une guérison différée voire d'une hospitalisation notamment chez les patients traités par chimiothérapie. Chez les patients immunodéprimés, cela peut même conduire à une dissémination dans le sang (cf candidémie paragraphe 1.2.1.1) ou dans le tractus gastro intestinal supérieur, entrainant des infections graves avec une morbidité et une mortalité importantes.

Elle est principalement causée par *C. albicans* ; les *Candida* non-*albicans* qui sont à l'origine de la Candidose oropharyngée sont ensuite les *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. pseudotropicalis* et les *C. parapsilosis.*

Avant de se déclarer comme maladie, une colonisation accrue de la cavité buccale peut prendre place sans qu'il y ait de lésion pour autant. Cette colonisation s'installe lors d'un déséquilibre entre les facteurs de virulence du champignon et les défenses de l'hôte (réponse immunitaire, flux salivaire). Différents facteurs jouent alors un rôle prépondérant dans le risque de

développement de la maladie comme le tabac, un déficit en fer, la prise d'antibiotiques, la sécheresse buccale, la prise de corticostéroïdes d'usages local ou systémique, le VIH, la radiothérapie ou encore les prothèses dentaires. (Akpan 2002, Appleton 2000, Bensadoun 2011, Bodey 1984, Samaranayake 2002, Scully 1994, Vazquez 2002). Les différentes étapes de l'installation de la candidose oropharyngée sont résumées ci-dessous (Fig. 10).

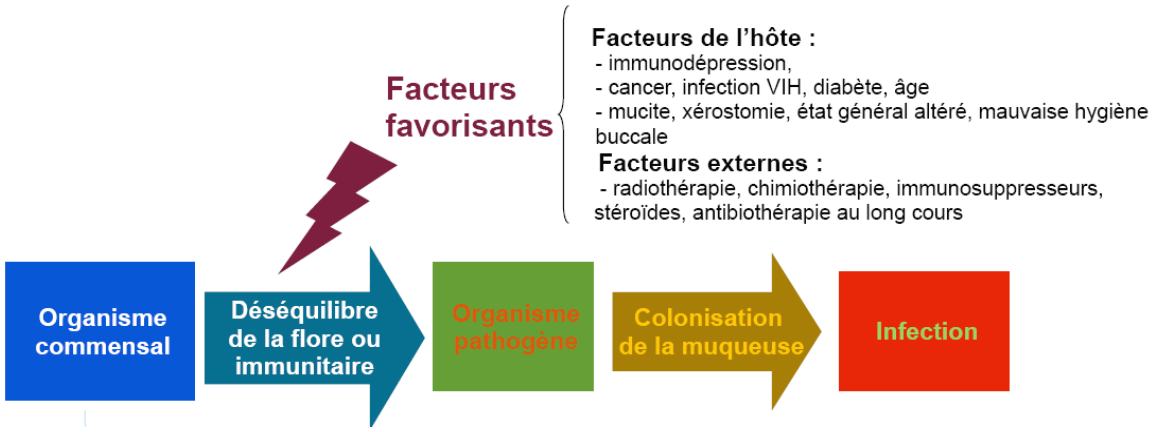


Figure 10 : Etapes du développement de la Candidose oropharyngée et facteurs favorisants

1.2.2.1. Les symptômes

Les symptômes qui peuvent être associés à la candidose sont variés. Si certaines formes sont asymptomatiques, ce n'est pas toujours le cas et les patients peuvent ressentir des picotements, des sensations de brûlure au niveau buccal et pharyngé, voire des douleurs. Ils peuvent avoir des odynophagies ou des dysphagies. Les sens du patient peuvent également être altérés avec une hypersensibilité, une altération du goût et des modifications de l'odorat. Ils peuvent également ressentir une sensation de soif, avoir la bouche pâteuse voire sèche. D'autres symptômes concernent les difficultés d'alimentation, un amaigrissement et même une dénutrition.

Dans ces symptômes se retrouvent d'autres complications de la candidose oropharyngée comme les difficultés d'élocution ou encore un isolement social (Akpan 2002, Brocker 2000, Epstein 2003, Vazquez 2002).

1.2.2.2. Les formes cliniques

Globalement, il existe trois formes cliniques principales de la maladie qui peuvent être présentes simultanément chez un même patient (Ellepola 2000, Epstein 2003, Murray 1997, Narani 2001, Patton 1999) :

- érythémateuse,
- pseudomembraneuse

- et chéilite

La fréquence de ses différentes formes varie en fonction de la population touchée par le surdéveloppement du champignon. Mais les expressions de la pathologie sont nombreuses et peuvent être associées à d'autres pathologies.

Ainsi, les éléments suivant mènent à penser à un diagnostic de candidose.

- **Enduit blanchâtre de candidose (forme pseudomembraneuse)** au niveau des joues, de la langue et du palais.

- **Leucoplasie inhomogène vestibulaire ou chique du tabac** qui est possiblement associé à des candidoses.

- **Candidose chroniques avec des plaques blanches,** fermes et surélevées au niveau de la face dorsale de la langue, sur la muqueuse jugale, les zones rétro-commissurales ou le palais, souvent associées à une **perlèche bilatérale, une glossite losangique médiane** et des lésions miroir au niveau du palais sous forme de plages de muqueuses rouge vif, sèches. A noter, certaines de ces lésions de candidoses chroniques peuvent se cancériser.

- **Candidose aiguë : la phase de début du muguet, stomatite candidosique aiguë,** dure 2 à 3 jours et réalise une stomatite érythémateuse diffuse avec sensation de sécheresse buccale, de douleurs à type de cuisson, de goût métallique et de gêne à la mastication. A l'examen, la muqueuse apparaît desséchée, rouge, douloureuse. La langue est plus ou moins dépapillée. L'érythème touche la face dorsale de la langue, la voûte du palais et les faces internes des joues. Les lésions sont coalescentes et des granulations blanchâtres apparaissent par la suite, centrant la macule érythémateuse : c'est la phase d'état caractérisée par les pseudomembranes, facilement détachables par un abaisse-langue.

- **Perlèche candidosique :** forme chronique localisée au pourtour buccal et essentiellement aux commissures labiales (**chéilite angulaire**). Fréquente chez l'édenté, elle est favorisée par la macération dans le pli commissural. Cliniquement, c'est une rougeur discrète desquamante ou érosive et fissulaire qui est observée, à cheval sur les téguments externes et internes de la commissure labiale. Elle est souvent entretenue par un tic de léchage. En prolongement de la perlèche, il est parfois possible d'observer une lésion blanchâtre rétro-commissurale plane et souple de forme triangulaire à sommet commissural. Il arrive parfois

qu’elle prenne un aspect verruqueux. Dans de nombreux cas, elle s’accompagne d’une surinfection bactérienne.

- **Glossite losangique médiane,** il s'agit d'une autre forme chronique des candidoses siégeant en avant du V lingual sous forme d’une zone médiane dépapillée, rouge carminée, plus ou moins indurée en superficie. La lésion est légèrement surélevée, mamelonnée mais parfois un peu déprimée. La forme est grossièrement losangique ou ovalaire. Des lésions semblables peuvent être observées à distance. Les signes fonctionnels sont discrets, se limitant à quelques picotements au contact de certains aliments.

- **Erythème palatin**, caractérisé par une plage érythémateuse palatine postérieure en miroir avec des granulations kératosiques (**ouranite**), il est fréquemment associé à **la glossite losangique médiane**. Les signes fonctionnels sont nuls ou discrets et se limitent à quelques picotements au contact de certains aliments.

- **Gingivite érythémateuse linéaire** : elle peut être limitée à un érythème net, bande linéaire régulière rouge vif qui s’étend de 2 à 3 mm dans la gencive attachée, au delà de la gencive libre. Le saignement diffus au brossage et la non-régression de cette forme de gingivite malgré un bon contrôle de la plaque dentaire, sont des signes caractéristiques. Elle est associée de manière constante à *Candida*. Elle peut évoluer avec l’apparition de récessions gingivales, de sensibilités au chaud, ou froid ou au sucre en l’absence de carie dentaire avec à terme la destruction des autres composantes du parodonte.

- **Erythème sous plaque** : les lésions érythémateuses rencontrées sous les prothèses dentaires adjointes sont, dans bien des cas, de fausses intolérances à la résine. Ces lésions se rencontrent exclusivement sous les prothèses du maxillaire supérieur, avec des limites très nettes, une surface lisse ou granuleuse et parfois un aspect pétéchial. Elles sont favorisées par le traumatisme, une importante pression sur la muqueuse, l’accumulation de débris, ou une infection par *Candida albicans*. Il s’agit donc d’une complication de la candidose oropharyngée pour les porteurs de prothèse dentaire.

- **Stomatite post-radiqu**e : après une période de picotements et de sécheresse buccale, la radiothérapie peut provoquer une stomatite érythémateuse, puis des œdèmes de la langue et/ou des joues, et parfois, des pétéchies. Une surinfection candidosique est fréquente.

- **Langue noire villeuse** : cette pathologie n'est pas une expression clinique de la candidose et la présence de *Candida* y est fortuite.

En ce qui concerne la différenciation entre candidoses aigüe et chronique, Epstein (Epstein 2003) met en garde contre l'utilisation de ces termes notamment chez les patients immunodéprimés car les manifestations oropharyngée peuvent persister pour de longues périodes en dépit de ce qu'indiquent les éléments cliniques.

Les paragraphes suivants, reviennent plus en détail sur les principales formes rencontrées (Ellepola 2000, Epstein 2003, Murray 1997, Narani 2001, Patton 1999, Weinert 1996).

1.2.2.3. Forme atrophique érythémateuse

C'est généralement la prise associée d'antibiotiques à large spectre et de manière prolongée qui sert de facteur déclenchant de la maladie sous cette expression.

La forme érythémateuse (Fig.11) se caractérise d'une part par des rougeurs et d'autre part par des lésions dans la cavité buccale notamment au niveau du dos de la langue ou du palais. Dans certain cas, ces lésions peuvent être à l'origine de saignement. Les papilles sont atrophiées et présentent un aspect lisse, vernissé.

Elle est souvent associée à des signes fonctionnels tels que : brûlures, paresthésie, altération du goût.

Avec la forme pseudomembraneuse, c'est la forme la plus fréquemment rencontrée en oncologie (Lalla 2010).



Figure 11 : Forme érythémateuse de la candidose oropharyngée (Iconographie du Pr B. Dupont et du Dr G. Valette)

1.2.2.4. Forme pseudomembraneuse

Chez le nourrisson, cette forme porte le nom de muguet, mais dans la population où elle se retrouve le plus fréquemment, à savoir les patients VIH-positifs, même s'il s'agit d'une expression identique de la candidose ce terme fleuri est rarement employé. C'est également la forme la plus fréquemment rencontrées en oncologie avec la forme érythémateuse (Lalla 2010). Parmi les pathologies blanchâtres orales, c'est d'ailleurs le *Candida* avec la candidose oropharyngée qui le plus souvent est le coupable.

Cette forme pseudomembraneuse (Fig.12) se caractérise donc par des lésions blanches orales localisées au niveau du palais, de la muqueuse buccale et labiale et sur le dos de la langue, ainsi que sur les joues. Elle est caractérisée par des plaques blanches (voire couleur crème, ou jaunâtre) diffuses, plus ou moins confluentes. Ces plaques adhèrent à la muqueuse érythémateuse, mais se retirent facilement et révèlent une surface rouge, douloureuse et qui saigne.

Les signes fonctionnels qui sont associées à la forme pseudomembraneuse sont inconstants et elle peut même être totalement asymptomatique. Lorsqu'ils sont présents ces signes sont : langue épaisse, paresthésie, dysgueusie, dysphagie.



Figure 12 : Forme pseudomembraneuse de la candidose oropharyngée (Iconographie des Pr B. Dupont et du Dr G. Valette)

1.2.2.5. Perlèche

Il s'agit d'un intertrigo de la commissure labiale, érythémateux, squameux, croûteux et bilatéral (Fig. 13). Elle est souvent associée à une candidose endobuccale. Il est à noter qu'elle peut être provoquée par des *Candida* mais également par des *Streptoccoques A* ou encore la syphillis.



Figure 13 : Forme pseudomembraneuse avec perlèche de la candidose oropharyngée (www.doctorfungus.com 2012)

1.2.2.6. Chéilite commissurale

La chéilite commissurale est caractérisée par une macération à l'angle de la bouche ; elle correspond à une croissance de *C. albicans.*

Elle est caractérisée par un œdème accompagné ou non d'une desquamation d'une des lèvres.



Figure 14 : Chéilite commissurale (www.doctorfungus.com 2012)

1.2.2.7. Candidose hyperplasique ou leucoplasique

Située sur la muqueuse buccale, elle se caractérise par des lésions adhérentes diffuses blanches qui peuvent être douloureuses, comme des brûlures mais qui sont aussi parfois

asymptomatiques. Ces lésions sont similaires à celles retrouvées dans les leucoplasies orales chevelues.

1.2.2.8. Langue noire villeuse

Attention, cette hypertrophie des papilles linguales avec une oxydation de l'extrémité kératinisée et une coloration d'origine alimentaire n'est souvent ni candidosique, ni même fongique. Si des levures buccales sont retrouvées au cours de cet état, c'est qu'elles profitent de celui-ci pour proliférer, comme c'est le cas pour les *Candida* ou les *Trichosporon*, mais elles ne le créent pas.

1.2.3. Diagnostic

Pour les candidoses pseudomembraneuses et hyperplasiques, le diagnostic relève bien souvent de la présomption et est effectué sur la base des manifestations cliniques et se confirme en général par la réponse au traitement (Ben Slama 2009, Epstein 1998).

Néanmoins une cytologie, une culture ou une biopsie peuvent fournir des informations utiles pour confirmer (ou infirmer) une candidose. L'examen mycologique (examen direct ou culture) ou l'examen histologique deviennent notamment souhaitables lorsque la candidose présente une forme atypique, qu'il y a récidive ou encore que la pathologie résiste au traitement (Ben Slama 2009, Préconisations pour la pratique clinique 2009, Thompson 2010).

Lorsque le diagnostic ne peut être effectué ou bien confirmé sur les manifestations cliniques, le premier examen utilisé est l'examen direct. Ce frottis utilise une préparation à l'hydroxyde de potassium à 10% qui montre la présence de levure, de pseudohyphes et d'hyphes. C'est justement cette présence d'hyphes et pseudohyphes qui distingue l'infection de la colonisation. Il est important de se rappeler que le *Candida albicans* est présent de manière commensale dans les cavités orales et qu'un test positif peut ne pas être révélateur d'une pathologie (Ben Slama 2009, Epstein 1998, Fotos 1992, Vazquez 2007).

D'autres tests suggèrent l'utilisation de coloration de Gram ou la coloration PAS (Acide Périodique et réactif de Schiff) dont la sensibilité serait meilleure (Epstein 1998, Thompson 2010).

Une culture en boîte de Petri sur une gélose de Sabouraud peut également être effectuée pour être certain de la présence des *Candida* et pour déterminer s'il s'agit effectivement de *Candida albicans* ou bien d'une autre souche. Cependant il faut bien faire attention, la présence de *Candida* dans la cavité buccale ne signifie pas pour autant l'expression d'une COP et il est important qu'elle

s’accompagne de signes cliniques pour permettre le diagnostic. Un bémol tout de même, il arrive que d’autres pathologies masquent la candidose (Fotos 1992).

Si la prise en charge par antifongique se révèle inefficace, il peut être nécessaire de s’assurer du diagnostic et la résistance du *Candida* devrait être étudiée. Cela implique une culture et un antifongigramme. Néanmoins, en aucun cas, ces tests ne sont faits de manière routinière (Ben Slama 2010, Bonnefoy 1997).

A noter qu’aujourd’hui, de nouvelles techniques de tests sont en développement utilisant notamment la méthode PCR (Polymerase Chain Reaction) pour identifier l’organisme et obtenir un diagnostic précis et rapide (Thompson 2010).

L’examen histologique est utilisé plus rarement et plutôt dans les formes chroniques. Les levures et filaments mycéliens sont rendus visibles par coloration (Ben Slama 2009, Epstein 1998, Fotos 1992).

Dans bien des occasions, c’est une réponse positive au traitement antifongique qui confirme la candidose. Si la pathologie disparaît alors il est possible d'assurer qu’il s’agissait bien d’une candidose oropharyngée. Cette méthode simple implique d’attendre la fin du traitement pour vérifier qu’il s’agit ou non d’une infection à *Candida*. Mais des biais peuvent être introduits par ce moyen :

- tous les patients ne répondent pas forcément au traitement,
- certaines souches de *Candida albicans* présentent des résistances aux antifongiques, ainsi que d’autres *Candida* qui sont impliqués dans les candidoses oropharyngées (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*).

Ce diagnostic de la candidose oropharyngée doit amener le praticien à rechercher la cause de la maladie par un interrogatoire approfondi, d’un examen médical complet et d’examens complémentaires. Un déficit immunitaire doit être recherché qu’il soit transitoire ou permanent, dû à une maladie générale, un traitement médicamenteux ou une affection locale (Ben Slama 2009).

1.2.4. Diagnostics différentiels

Selon la forme que prend la COP, différents diagnostics différentiels existent.

1.2.4.1. La candidose œsophagienne

Pour permettre une prise en charge adaptée, la COP doit bien être différenciée de la candidose œsophagienne, dont les enjeux ne sont pas les mêmes à cause d'une dissémination et d'une candidémie potentielle.

Pour être certains que l'œsophage n'est pas envahi par le *Candida*, une gastroscopie est nécessaire. La candidose œsophagienne se distingue également de la candidose oropharyngée par la présence d'une brûlure rétrosternale caractéristique de l'infection œsophagienne. Globalement, les symptômes d'une candidose oropharyngée associés à ceux d'une œsophagite (par exemple des dysphagies ou des odynophagies) sont prédictifs d'une candidose œsophagienne (Pappas 2004, Scully 1994, Wilcox 1995).

1.2.4.2. Autres diagnostics différentiels

Pour ce qui concerne les formes pseudomembraneuses, elles s'apparentent à la leucoplasie orale chevelue qui est une kératose des bords latéraux de la langue et où le virus d'Epstein Barr est présent au sein des cellules épithéliales. Cette leucoplasie se caractérise par des lésions blanchâtres en stries verticales mal limitées, irrégulières et qui s'étendent rarement sur les faces dorsales et ventrales de la langue ou de la muqueuse jugale. La leucoplasie peut également être provoquée par un papillomavirus, elle prend alors le nom de leucoplasie verruqueuse. Enfin, la leucoplasie peut être d'origine tabagique ou traumatique. La forme pseudomembraneuse, peut également être confondue avec un lichen plan. Une biopsie peut alors être effectuée pour s'assurer du diagnostic (Bonnefoy 1997, Weinert 1996).

La forme érythémateuse, pour sa part, se doit d'être distinguée du syndrome de Kaposi qui lui aussi est à l'origine de manifestations rouges, non-ulcératives. Mais plus encore que ce syndrome c'est la mucite des patients cancéreux qui doit être différenciée de la candidose. Cette distinction n'est pas aisée car la mucite tend à favoriser l'implantation de la candidose et dans nombres de cas, la COP est une complication de la mucite.

Bien entendu ces diagnostics différentiels sont à envisager dès le début de la pathologie et à plus forte raison encore en cas de résistance aux traitements antifongiques.

1.3. Contexte épidémiologique

Parlez de candidose oropharyngée à la majorité de la population et vous ferez face à des regards interrogatifs. Commencez à décrire les manifestations cliniques de la COP pseudomembraneuse et alors une certaine partie des gens comprendra alors que vous faites référence au muguet de l'enfant, pour d'autres en revanche, ayant vécu la découverte du SIDA (Syndrome de Déficience Immunitaire Acquise) ou ayant connu un proche atteint du VIH, elle y sera associée. Mais si vous décrivez la forme érythémateuse, un nombre de personne de plus en plus important, fera le lien avec un cancer et à son traitement, avec la mucite et sa complication.

Les candidoses oropharyngées font parties des maladies dites opportunistes. Si 25 à 75% de la population générale est porteur sain de *Candida*, 10 à 15% d'entre eux développeront une candidose.

Elles ne se déclarent donc généralement que chez des patients souffrant par ailleurs d'une autre pathologie, d'un déséquilibre (Appleton 2000, Kuriyama 2005).

Cette prédisposition peut provenir :

- d'un état physiologique : nouveaux nés, personnes âgées, femmes enceintes (Samaranayake 1988)
- d'un diabète (Akpan 2002, Fanello 2006, Tapper-Jones 1981),
- d'une immunodéficience consécutive à
    - une infection VIH,
    - un cancer,
    - un traitement immunosuppresseur au long cours (pour une maladie auto-immune, transplantation…) (Sangeorzan 1994)
    - une corticothérapie (inhalée ou systémique) (Collins 2011),
- d'un traitement anticancéreux, radiothérapie ou chimiothérapie (Bodey 1984),
- d'une hyposialorrhée, causée par des médicaments (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, Béta bloquants, analgésiques, anticholinergiques, antidépresseurs, antihistaminiques, antipsychotiques, anxiolytiques, inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques, myorelaxants et sédatifs) ou non (syndrôme de Gougerot-Sjögten) (Fenoll-Palomares 2004, Wanda 2008),
- d'une utilisation prolongée d'antibiotiques. En particulier chez les personnes âgées qui sont fréquemment fragilisées par un mauvais état général (Fanello 2006),
- d'une malnutrition ou de déséquilibres nutritionnels : déficit en fer, vitamine B12 et folate, régime riche en hydrate de carbone,

- d'une hospitalisation prolongée,
- de facteurs locaux comme le port de prothèse (Budtz-Jorgensen 1975),
- du tabac.

Le tableau ci-dessous (Tab. 2) propose un regroupement des facteurs de prédisposition au développement d'une candidose en fonction de leur nature.

Altération de la barrière épithéliale	
Brûlures	Blessures/ abrasions
Hydratation/ macération	Occlusion
Sondes à demeure	Corps étrangers (prothèses, etc)
Augmentation du pH gastrique	Antibiotiques
Radiothérapie	Anticancéreux
Maladies constitutionelles	
Diabète	Hypoadrénalisme
Hypothyroïdisme	Hypoparathyroïdie
Polyendocrinopathie	Malabsorption
Malnutrition	Déficit en Zinc
Déficit en fer	Hypovitaminose A
Déficit en Vitamine B8	
Maladies des neutrophiles et des macrophages	
Neutropénie	Acrodermatite entéro-hépatique
Leucopénie	Déficit en myéloperoxidase
Agranulocytose	Maladie granulomateuse chronique
Maladies immunitaires (primaires ou acquises)	
Aplasie thymique	Immunodéficience sévère
Hypoplasie thymique	Candidose cutanéo-muqueuse chronique
Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E	Syndrome d'immunodéficience acquise
Pathologies tumorales	
Leucémie	Lymphome

Altération de la barrière épithéliale	
Thymome	Cancer avancé
Médicaments	
Antibiotiques	Corticostéroïdes
Colchicine	Phénylbutazone
Anticancéreux	Antimétabolites
Radiothérapie	Immunosuppresseurs
Autres causes	
Grossesse	Contraceptifs oraux

Tableau 2 : Facteurs de prédisposition au développement de la candidose (d'après Ray 1992)

1.3.1. Population à haut risque

1.3.1.1. Les patients atteints d'un cancer et traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie

Les cancers sont de plus en plus fréquents, les thérapies utilisées de plus en plus agressives, l'affaiblissement des défenses immunitaires des patients de plus en plus importants entraînant ainsi un risque accru de COP. Ainsi, chez les patients atteints d'un cancer, le *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment responsable d'infection nosocomiale dont les candidémies.

L'incidence de survenue d'une candidose oropharyngée est différente selon la localisation du cancer, son traitement et ses caractéristiques : elle est de 12 % dans le cancer du sein et de 83 % dans les cancers très évolutifs (Jobbins 1992, McCarthy 1992, Soysa 2004).

Des données dérivées d'une méta analyse récente réalisée par le groupe Cochrane estiment l'incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % (Worthington 2004).

L'épidémiologie des *Candida* dans le cadre de cancers évolutifs a été récemment étudiée (Davies 2006) ;

- 66% des patients sont porteurs de *Candida*,
- 30 % des patients présentent une candidose avec des signes cliniques et des prélèvements mycologiques confirmant la candidose orale. Celle-ci est associée à un état général déficient, une xérostomie et la présence de prothèses dentaires.
- le *Candida albicans* est l'organisme prédominant, mais les souches non *albicans* représentent 25% des cas et sont associées dans 19% des cas au *C. albicans*. Chez les patients neutropéniques en hématologie traités en soins intensifs, les souches non *albicans* sont détectées plus fréquemment que chez les patients non neutropéniques. Ces souches non *albicans* apparaissent plus volontiers chez les patients ayant reçu

préalablement des composés azolés et sont moins sensibles au fluconazole et à l'itraconazole, en particulier *Candida glabrata* (Ruhnke 2006).

Les candidoses oropharyngées sont plus fréquentes chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL (Oto-Rhino-Larynx), où elles sont une complication très fréquente de la radiothérapie qui entraîne une xérostomie pratiquement constante. Dans cette sous-population, 27 à 52 % des patients développent une candidose (Makkonen 2000, Nicolatou-Galitis 2001, Redding 1999). Au final, environ 40% des patients suivant un traitement anticancéreux agressif avec chimiothérapie, développent un candidose oropharyngée. Le pourcentage croit à 100% pour les patients sous radiothérapie cervicale (Gligorov 2011).

Cela peut s'expliquer par la présence de facteurs qui contribuent à augmenter le risque de candidose oropharyngée. Outre les lésions des muqueuses, l'hyposialie contribue à la candidose oropharyngée. En effet, la salive est un élément essentiel d'abord par une action mécanique avec l'élimination des *Candida* et d'autre part, avec sa composition qui joue également un rôle dans la défense de la muqueuse avec une activité antifongique. Sa diminution ou son absence augmente le risque d'une colonisation par les *Candida* et donc d'infection. Le syndrome de Gougerot Sjögren peut aussi contribuer au risque accru de candidose oropharyngée chez ces patients. Enfin, l'augmentation du risque provient également de la fréquence élevée de port de prothèse dentaire (Bensadoun 2011, Gligorov 2011).

La prévalence des cancers de la tête et du cou varie entre 5 et 15% ; en France elle est estimée à 8% de tous les cancers. Selon le rapport de la commission d'orientation sur le cancer, les cancers des voies aériennes supérieures représentaient, en 2000, 21 000 cas sur les 278 000 nouveaux cas, tous cancers confondus. Ils surviennent essentiellement entre 50 et 70 ans et majoritairement chez l'homme (13% chez l'homme ; 2% chez la femme) (Abenhaim 2003).

Sachant cela, il est évident que c'est une large population qui se retrouve touchée par cet organisme opportuniste qui vient rajouter aux difficultés liées au cancer et à son traitement entrainant des douleurs, des dysgueusies, une réduction du flux salivaire et une xérostomie, rendant la mastication et la déglutition douloureuse (Gligorov 2011).

1.3.1.2. VIH

Il existe une classification des pathologies associées au VIH ; elles le sont de manière plus ou moins importante et la candidose fait partie des pathologies qui sont fortement associées à l'infection au VIH. (EC Clearinghouse 1993). La COP est en fait, la plus fréquente des infections de la cavité buccale (Greenspan 2001). Avant l'arrivée sur le marché des traitements antirétroviraux,

70% à 90% des patients immunodéprimés par ce virus développaient une candidose ; actuellement la prévalence est retombée aux environs de 30% (Patton 1999, Patton 2001, Vazquez 2000).

Chez les patients VIH-positifs, les candidoses présentent certaines particularités. Tout d'abord, elles restent très fréquentes chez les patients ne suivant pas une multithérapie antirétrovirale hautement efficace (HAART : Highly Active Antiretroviral Therapies) et c'est *C. albicans* qui est le plus souvent rencontré. Ensuite son expression clinique est caractérisée par un muguet diffus accompagné ou non d'une œsophagite. C'est souvent ce champignon qui révèle la séropositivité des patients et il joue le rôle d'indicateur du déficit immunitaire (Patton 2008).
Chez les patients VIH-positifs, la candidose oropharyngée prend un caractère récurrent et une résistance aux traitements répétés se développent, notamment avec le fluconazole. Cependant la dissémination est rare et pour les patients suivant une thérapie anti-rétrovirale, l'efficacité de celle-ci passe entre autre par une moindre apparition de candidose oropharyngée.

Cette occurrence varie en fonction du taux de CD4. Si à des taux de CD4 supérieur à 500 cellules/mm^3, l'infection reste occasionnelle, pour un taux inférieur à 200 cellules/mm^3, elle devient très courante (Weinert 1996). L'incidence des candidoses oropharyngées augmente avec la charge virale et la diminution du nombre de CD4 (Narani 2001). Des études ont montré que la COP était un indicateur de déclin de l'état du patient et un signe annonciateur d'un développement du SIDA. (Weinert 1996). L'apparition d'une candidose doit conduire à la réévaluation du traitement antirétroviral (Powderly 1999).

Pour comparaison, la fréquence d'apparition des candidoses oropharyngées est actuellement estimée entre 15 et 38 % dans la population VIH-positive et elle augmente à 50 % chez les malades ayant des CD4<200/mL (5 % à 15 % des patients VIH-positifs). Néanmoins, d'un point de vue épidémiologique, les cas de candidoses oropharyngée chez ces patients ne sont pas liés uniquement à la diminution des CD4, mais il est fort probable que d'autres facteurs, comme la cigarette ou le port de prothèse rentrent également en ligne de compte. Il a également été montré que plus que la diminution des CD4, c'est l'augmentation importante de la charge virale qui pourrait avoir un impact plus important sur la prévalence de la candidose oropharyngée (Patton 2008). Néanmoins, le lien avec les CD4 est certain et l'arrivée des multithérapies antirétrovirales hautement efficaces a montré une diminution importante du nombre de cas de candidoses oropharyngées.

En 2008, le nombre de patient VIH-positif était estimé à 152 000 (dont 50 000 non suivis ou ignorant leur statut) et le nombre de nouvelles contaminations étaient estimées à 7 000 à 8 000 nouveaux cas par an entre 2004 et 2007 (Yeni 2010). La prévalence des *Candida albicans* reste supérieure à 50% dans cette population. Cependant, l'incidence de souches résistantes aux antifongiques croit, dans une étude récente, environ 10% des souches étaient résistantes au

fluconazole et à l'itraconazole et 4% au voriconazole. Par ailleurs, des espèces émergentes, souvent multirésistantes telles que *C. dubliniensis* apparaissent. Il est bien établi que la pression exercée par la prescription d'antifongiques systémiques en traitement prophylactique favorise l'émergence et le développement de souches résistantes dans cette population.

1.3.1.3. Patients âgés

Les patients âgés font partie des populations à risque, non pas en raison de leur âge mais bien en raison d'un état physiologique souvent dégradé par une malnutrition, un alitement prolongé, des conditions de vie qui les rendent plus vulnérables et entraînent une immunodépression.

D'autre part, c'est dans la population âgée que se trouvent majoritairement les patients porteurs de prothèse dentaire, facteur de risques supplémentaires de candidose (Wanda 2008). En effet, la formation d'un biofilm de *Candida albicans* est un élément clef dans le développement des stomatites dentaires (une forme de candidose superficielle) qui touche 65% de la population édentée. De plus, en dépit de l'utilisation des antifongiques pour traiter cette pathologie, bien souvent les patients sont victimes de récidives peu de temps après la fin de leur traitement. (Chandra 2001). Plus particulièrement, la prévalence des COP chez les personnes âgées hospitalisées, ces patients qui connaissent un risque de dépendance accrue, est évaluée à 13,6 % (Fanello 2006, Wanda 2004).

Plus globalement, une candidose associée à une stomatite est notée chez 60-65% des porteurs de prothèses. En considérant que tous les sujets porteurs de prothèse n'ont pas de signes inflammatoires le pourcentage de patient porteur de prothèse atteints de candidose augmente à 75%. Cela s'explique par l'environnement favorable que crée la prothèse pour le développement du *Candida* et notamment de biofilm (Pusateri 2009, Salerno 2011).

1.3.1.4. Patients diabétiques

Chez le patient diabétique, patient globalement plus sensible aux infections qu'un sujet sain, les candidoses sont plus fréquentes, que se soient des candidoses cutanées, vaginales ou orales. Dans la pratique clinique, ces candidoses peuvent être un signe révélateur d'un diabète ou d'un déséquilibre glycémique chez un patient déjà diagnostiqué. Cela s'explique notamment par la faculté d'adhérence du *Candida albicans* aux muqueuses et par, un autre élément important pour le développement du champignon : la présence de concentration salivaire de glucose plus élevée que dans la population générale. (Willis 2000).

1.3.1.5. Autres sous populations

Parmi les patients qui sont prévenus du risque de développement de cette pathologie, ceux souffrant d'asthme sont bien souvent informés des risques associés à leur traitement. Il en va de même pour les patients sous antibiothérapies intensives.

D'une manière générale, comme cela a été exposé précédemment, ce sont les populations subissant une immunodépression qui sont les plus propices à développer une candidose oropharyngée. L'exception qui peut être évoquée est celle des enfants qui sont plus souvent touchés sans immunodépression (générale ou localisée) ou autre facteur de risque.

La COP se retrouve également chez des patients présentant une réponse immunitaire locale perturbée, tel que lors de l'utilisation d'antibiotiques locaux ou systémiques ou de (cortico)stéroïdes inhalés (Collins 2011).

1.3.2. Complication et gravité de la pathologie

Chez les patients VIH-positifs, l'apparition d'une COP est un signe d'évolution de la charge virale et conduit souvent à la détection d'une infection au VIH. Cette partie visible de la diminution des défenses immunitaires de l'hôte vient s'ajouter l'infection virale. Mais avec l'avènement de la tri-(voire de la quadri)- thérapie, la fréquence des COP diminue.

Mais les patients qui sont le plus fréquemment préoccupés par le développement de COP sont les patients atteints d'un cancer, eux aussi en position de faiblesse par rapport à ce microorganisme et eux aussi déjà touchés par des pathologies plus préoccupantes sur le plan de leur survie.

D'une manière générale, la COP possède un caractère pernicieux : il ne s'agit que d'une simple infection fongique de la cavité buccale, pas de quoi remettre en cause le pronostic vital du patient. Sauf que ses conséquences peuvent être très lourdes et que, oui, cette petite infection peut mettre en jeu le pronostic vital du patient par les complications qu'elle peut engendrer. En l'absence de traitement, ces levures colonisent rapidement d'abord l'œsophage où se développe la candidose œsophagienne, puis d'autres muqueuses entraînant une candidémie (Appleton 2000).

Outre les risques d'évolution, c'est l'infection locale de la bouche qui touche la qualité de vie du patient (Rex 2000).

En effet, la candidose siège dans la cavité buccale, porte d'entrée de l'alimentation entérale. L'un des problèmes majeurs que peut entraîner la candidose oropharyngée vient de la forme qu'elle prend et de la manière dont elle affecte cette cavité. La COP entraîne souvent des dysgueusies et l'ingestion d'aliment peut s'avérer douloureuse pour le patient avec l'inflammation locale. Ce

dernier peut donc entrer dans un processus de diminution de l'alimentation conduisant à son tour une diminution de l'apport des nutriments et de là une perte en poids mais aussi parfois une déshydratation (Weinert, 1996). Chez des patients qui souffrent d'ores et déjà de pathologie graves la COP est un frein à leur rétablissement voir un facteur aggravant de la maladie quand elle empêche le bon déroulement des séances de chimiothérapie.

Ce schéma se retrouve chez les patients âgés immunodéprimés pour qui la candidose oropharyngée va aggraver les risques de dénutrition. Leur cas se trouve aggravé par la fréquence élevée de port de prothèse dentaire, niche idéale pour laisser proliférer les *Candida*.

1.3.2.1. Cas des patients atteints de cancer

Chez les patients suivant une chimiothérapie, outre leur cancer, l'état de santé général est primordial. Une dégradation de cet état de santé se répercute sur le traitement pouvant entraîner non seulement une diminution des doses mais pouvant aussi impliquer un report des séances pour attendre que le patient soit à même de recevoir cette thérapeutique lourde.

Or, tous les patients ayant été traités par chimiothérapie sont à même d'être atteints d'une mucite dont la fréquence varie selon les produits et les combinaisons thérapeutiques. Cette inflammation douloureuse des muqueuses, s'accompagne souvent d'une xérostomie (50% des patients en soins palliatifs), offrant les conditions locales idéales pour le développement d'infections à *Candida*.

Dans le cas particulier des cancers touchant la sphère ORL, la radiothérapie locale systématique est quasiment toujours à l'origine d'une xérostomie (Nicolatou-Galitis 2001, Ramirez-Amador 1997, Silverman 1984).

Mais le problème se pose aussi dans l'autre sens car la candidose est responsable d'altérations des muqueuses et entretient ainsi l'état défavorable de la cavité buccale.

Dans les cancers de la sphère ORL, la candidose et la mucite, par l'aggravation de la douleur, de la dysphagie, de l'inappétence et des modifications du goût qu'elles provoquent, majorent les problèmes nutritionnels et la dégradation de l'état général. La candidose oropharyngée chez ces patients déjà fragiles peut conduire à l'aggravation de la maladie initiale.

La candidose oropharyngée est un facteur de gravité supplémentaire chez ces patients:

- elle augmente les risques de complications mandibulaires et buccodentaires dues aux irradiations, complications graves et difficiles à traiter ;
- elle a un potentiel important de dissémination œsophagienne et systémique et l'atteinte pulmonaire n'est pas exceptionnelle et souvent grave ;

- son caractère récidivant est source d'exclusion sociale et relationnelle, aggravant les problèmes d'expression orale de ces malades.

Enfin, la COP entrainant une altération de l'état général peut conduire à revoir les protocoles de traitement par anticancéreux : diminution des doses, diminution de la fréquence des cures (Bensadoun 2011, Gligorov 2011).

1.3.2.2. Cas des patients VIH-positifs

L'aggravation de l'immunosuppression favorise la dissémination des *Candida*, en particulier au niveau de l'œsophage pouvant entraîner ici une première complication (Worthington 2004). Ainsi, les candidoses œsophagiennes représentent la deuxième manifestation marquant le passage du statut VIH-positif à la maladie du SIDA chez les patients. Son incidence est comprise entre 5 et 10 pour 1000 (Delfraissy 2004).

Le second problème que pose la COP est la nature récurrente des épisodes de candidoses chez ces patients. En effet, il est fréquent de voir un même patient touché plusieurs fois dans la même année par une candidose. Cela ne signifie pas pour autant que la maladie a mal été traitée, mais c'est, dans bien des cas, une nouvelle infection qui se déclare et non comme on pourrait le penser de prima bord un épisode mal soigné qui reprendrait le dessus. De plus, la durée des traitements est souvent plus longue que celle de la population immunocompétente et la sévérité des symptômes conduisent à une dégradation de l'état général en amenant une malnutrition, une perte de poids et une déshydratation aggravant encore d'avantage la qualité de vie (Vazquez 1999).

2. Prise en charge actuelle

2.1. Généralités

2.1.1. Définitions

Avant de développer les différentes possibilités de traitement existant, il est important de donner quelques définitions :

- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice : plus faible concentration en antifongique inhibant la croissance des organismes.
- Cure clinique : absence de lésion et de symptôme
- Cure mycologique : correspond à l'absence de *C. albicans* dans la cavité orale mais n'est pas obligatoire pour obtenir une cure clinique. En effet, les *Candida* sont des espèces

commensales de la flore buccale (Ghannoum 1999, Patton 2001).

2.1.2. Généralités sur la prise en charge de la candidose oropharyngée

Toutes les formes de candidoses oropharyngées doivent être traitées pour parer à la possible extension de la pathologie au niveau local mais aussi oesophagien.

Il est important pour optimiser le traitement d'éliminer les agents favorisant le développement des COP. Cela commence notamment par la prise en charge des pathologies entraînant une immunodéficience, par le contrôle des antibiotiques à larges spectres qui déséquilibrent la flore buccale et laisse une niche libre pour le développement du champignon, par l'adaptation des traitements favorisant le développement des COP. Dans le cas des porteurs de prothèses dentaires, cela passe aussi par un nettoyage correct de celles-ci pour qu'elles ne soient pas une source intarissable de *Candida* (Ben Slama 2009).

La plupart des antifongiques ciblent soit la formation, soit le fonctionnement de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane fongique au même titre que le cholestérol est indispensable dans l'élaboration de la membrane de cellule de mammifère.

Pour administrer les spécialités actuellement commercialisées les deux voies, orale (suspension buvable, gel, comprimé) ou injectable, sont utilisées. Elles permettent, selon la nature de leur principe actif et leur galénique, d'avoir une action locale ou une action systémique.

2.2. Les antifongiques

Globalement, les antifongiques utilisés dans le traitement des candidoses sont divisibles en quatre grandes classes chimiques. Ils agissent selon quatre grands mécanismes d'action (Cannon 2007, Georgopapadakou 1996, Ghannoum 1999).

- Action sur la synthèse des stérols fongiques et donc sur l'intégrité de la membrane plasmique fongique
    - les dérivés azolés,
    - *(les allylamines)*
- Action directe sur la membrane plasmique fongique
    - les polyènes
- Action sur la paroi cellulaire fongique
    - les échinocandines
- Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques

- la 5-flurocytosine

Voyons d'abord les quatre grandes classes d'antifongiques.

2.2.1. Les antibiotiques de la classe des polyènes

Les polyènes sont des antifongiques naturels produits à partir d'extraits de culture d'*Actinomycètes* (genre *Streptomyces*). Leur structure est caractérisée par un nombre variable de doubles liaisons conjuguées CH=CH (Chabasse 2006).

Il s'agit de molécules amphiphiles, qui s'intègrent à la bicouche lipidique de la membrane plasmique en se liant à l'ergostérol et s'agglomérant en anneaux pour former des pores (Fig. 15) (Ghannoum 1999). Elles perturbent ainsi l'intégrité de la membrane plasmique, augmentant sa perméabilité et conduisant à la sortie du contenu cytoplasmique et notamment de cations telle qu'une fuite de potassium, de magnésium et de sucre ou encore l'entrée de sodium pour aboutir à la mort de la cellule. Il semble qu'elles aient de plus des propriétés oxydantes sur *C. albicans*, contribuant là encore à leur activité fongicide (Cannon 2007, Chabasse 2006, Georgopapadakou 1996).

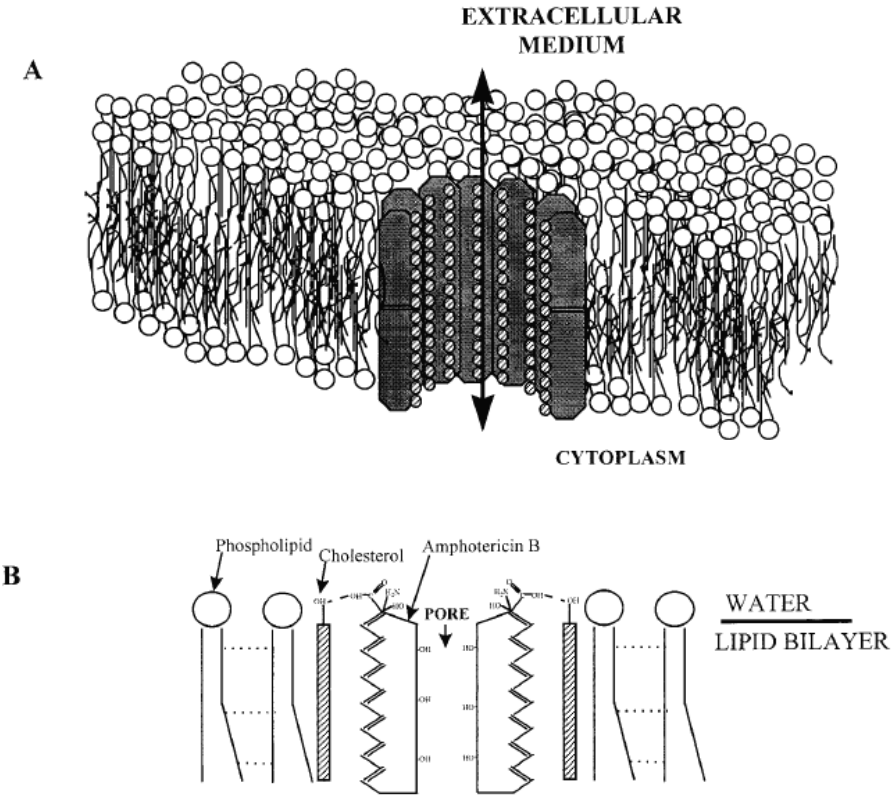


Figure 15 : Interaction entre l'amphotéricine B et le cholesterol dans une bicouche lipidique. (A) Le pore est composé de la réunion de deux demi-pores. (B) L'orientation de la molécule d'amphotéricine B dans le pore. La ligne en pointillé entre les chaines carbonées des phospholipides représentent les forces de Van der Waals. Les tirets représentent les liaisons hydrogènes qui se forment entre l'amphotéricine B et les molécules de cholestérols (Ghannoum 1999).

Cette classe contient deux principes actifs aujourd'hui utilisés dans le traitement des candidoses :

- l'amphotéricine B (Fig. 16) : principe actif de la Fungizone® (suspension buvable, gélule, poudre injectable) qui a été également développé sous forme liposomale avec deux spécialités, l'Abelcet® (suspension injectable) et l'Ambisome® (poudre injectable)

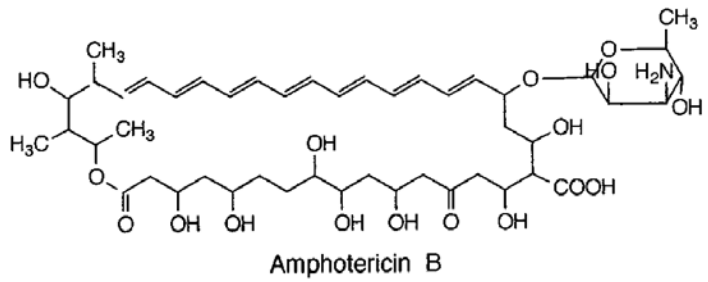


Figure 16 : Structure de l'amphotéricine B (Georgopapadakou 1996)

- et la nystatine : principe actif de la Mycostatine® (suspension buvable, comprimé) et d'autres spécialités pour le traitement des candidoses vaginales et auriculaires.

Depuis leur apparition dans les années 1950, jusqu'à la découverte des dérivés azolés, les polyènes étaient le traitement standard pour les infections fongiques systémiques.

En effet, l'amphotéricine B possède un large spectre d'activité, en particulier sur le genre *Candida* à l'exception de *C. lutsiniae* et *C. guilliermondii* chez qui l'on retrouve des résistances *in vitro,* bien qu'une concentration élevée permette une action fongicide.

La nystatine présente une activité comparable (Chabasse 2006).

Malheureusement, les polyènes possèdent une faible absorption. De plus, si l'amphothéricine B possède une forte affinité pour l'ergostérol, c'est également le cas pour certains stérols de mammifères comme le cholestérol entraînant ainsi une certaine cytotoxicité. Jusqu'à l'arrivée des liposomes, l'usage de l'amphotéricine B était limité en raison de ses effets secondaires (frissons, nausées, vomissements, complications rénales, hépatiques et cardiovasculaires) ; cette nouvelle galénique a permis de les diminuer sensiblement.

2.2.2. Les dérivés azolés

Il s'agit ici de dérivés azolés découvert à la fin des années 1960 et qui sont entièrement d'origine synthétique. Ils sont répartis en deux familles, selon qu'ils ont deux ou trois molécules d'azote dans son cycle azolé (Fig. 17) (Georgopapadakou 1996).

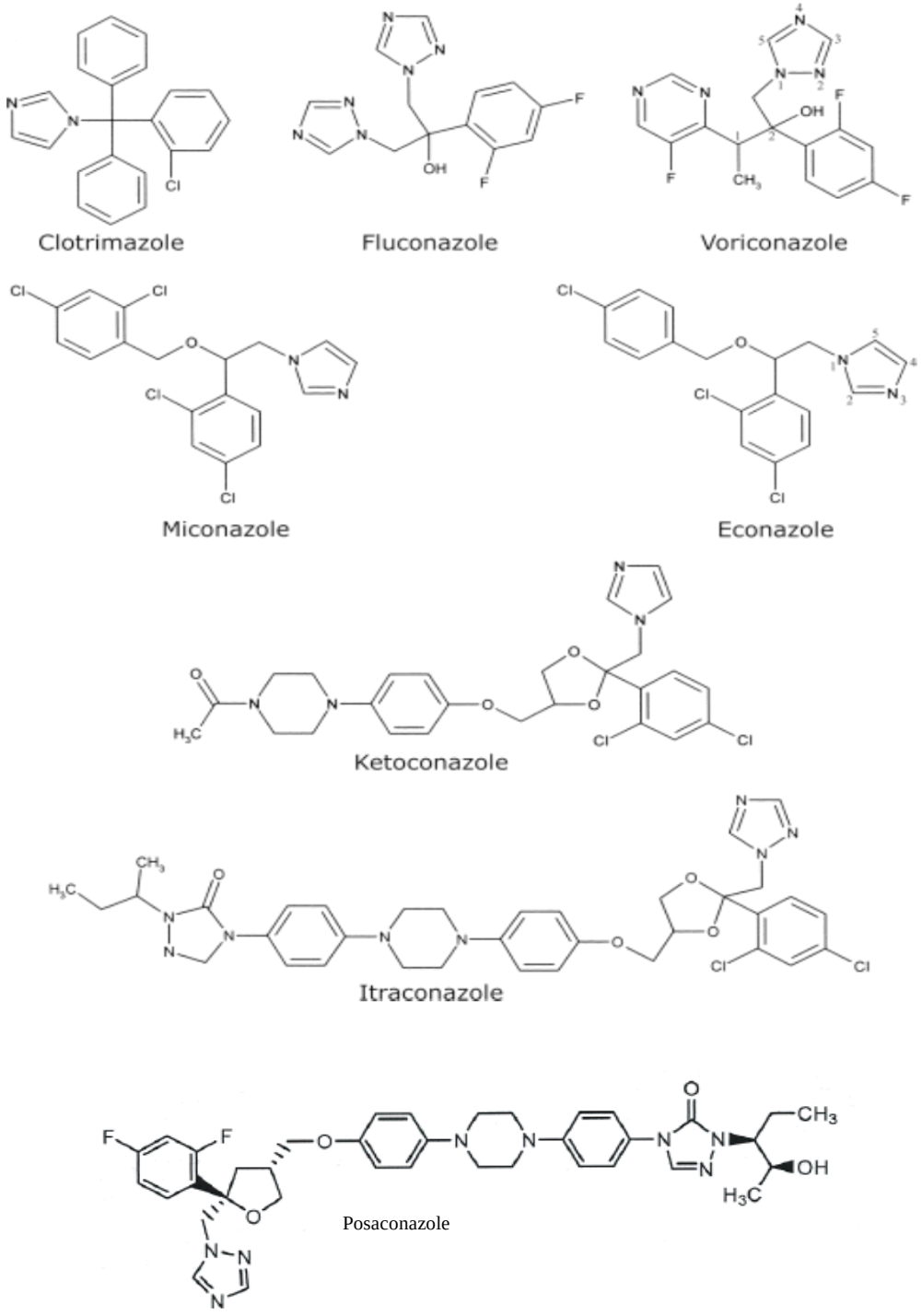


Figure 17 : Structure chimique de composés azolés imidazolés (clotrimazole, miconazole, econazole et ketoconazole) et triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) (Vazquez 2007, Warrilow 2010)

Les imidazolés (deux azotes) comprennent notamment :

- le miconazole principe actif de Daktarin® (gel buccal, poudre) et Gyno Daktarin® (capsule vaginale)
- le kétoconazole, principe actif de Nizoral® (comprimé et suspension buvables retirés du marché en 2011 et 2009 respectivement) et du Ketoderm® (Gel et crème)
- et le clotrimazole, principe actif de Mycohydralin® (crème et comprimé vaginal). A noter qu'aux Etats-Unis, il existe aussi une présentation orale sous forme de tablette («*troche*» en anglais) qui lui est bien indiqué dans la candidose oropharyngée.

D'autres principes actifs existent, tel que le bifonazole avec l'Amycor® (crème, poudre, solution), l'éconazole sous forme de (crème, ovule, émulsion, poudre, solution) avec le Dermazol® (crème et émulsion), l'oxiconazole avec le Fonx® (crème, poudre, solution), le tioconazole avec le Trosyd® (crème et ovule), l'omoconazole Fongamil® (crème, poudre, solution), le sertaconazole avec le monazol® (crème) ; néanmoins, tous ces composés n'ont pas d'indication dans la candidose oropharyngée.

En ce qui concerne plus précisément le miconazole, outre son activité sur les *Candida spp.*, il est actif sur bien d'autres Dermatophytes, inhibant leur croissance ou bien ayant une activité fongicide que ce soit *in vitro* (tableau 3) ou *in vivo,* que ce soit en utilisation topique ou systémique.

ACTIVITES	CONCENTRATION	ESPECE
Inhibition croissance de dermatophytes	0,1 µg/mL	*Trichophyton mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum*
	1 µg/mL	*Microsporum canis*, *T. rubrum*, *T verrucosum*, *T. ferrugineum*, *T. violaceum* et *Longeria soudanensis*
	10 µg/mL	*M. andouini*, *T. tonsurans*, *T. interdigitale* et *M. gypseum*
Concentration minimale cidale (MCC)	0,1 µg/mL	*Pityriasis versicolor*
	1 µg/mL	*Cryptococcus neoformans* et *Trichosporon cutaneum*
	10 µg/mL	*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoida*, *C. pseudotropicalis*
	100 µg/mL	*C. glabrata* et *Rhodotorula species*
Inhibition de la croissance de champignon dimorphique	0,001 µg/mL	*Blastomyces brasiliensie*
	0,01 µg/mL	*Histoplasma capsulatum*
	0,1 µg/mL	*B. dermatitides*
MCC sur les eumycètes	0,01 µg/mL	*Madurella mycetomi*
	10 µg/mL	*Cephalosporium recife*, *Allescheria boydii*
	100 µg/mL	*M. grisea*
MCC sur les actinomycétales	0,01 µg/mL	*Streptomyces madurea*
	1 µg/mL	*S. sonialiensis*, *S. pelletleri*, *Nocardia asteroides*
	10 µg/mL	*N. brasiliensis*
MCC sur les Phycomycètes	1 µg/mL	*Basidiobolus meristoporus*, *Saprolegnia species*
	1000 µg/mL	*Absidia ramosa*, *Mucor species*, *Rhizopus species*, *Morteriella species*
Inhibition d'autre champignon	0,1 µg/mL	*Cladosporium werneckii*
	1 µg/mL	*Sporothrix schenkii*, *C. trichoides*, *Phialophora pedrosoi*
	10 µg/mL	*Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium notatum*, *Alternaria species*, *Aureobasidium pullulans*
	1000 µg/mL	*Fusarium species*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Ph verrucosa*

Tableau 3: Activité antifongique *in vitro*

D’autre part, il possède une activité antibactérienne contre certaines espèces :

- Inhibition de la croissance de Cocci et Bacilles Gram positif
    - *Erysipelothrix insidiosa*, *Streptococcus pyogenes* à 0,01 µg/mL ; *Staphylococcus aureus*, *S. faecalis*, *Bacillus anthracis* 1 µg/mL ; *S. hemolyticus*, *B subtilis*,
- Inhibition de bactéries Gram négatif :
    - *Salmonella pullorum gallinarum*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella pseudotubercolosis* et *Borderella bronchiseptica* à des concentrations de 1000 µg/mL (Sawyer 1975).

Les triazolés (trois azotes) comprennent pour leur part :

- le fluconazole, principe actif de Triflucan® (gélule, suspension, injectable, poudre orale)

- le posaconazole principe actif de Noxafil® (suspension buvable, réservé à l’usage hospitalier)

- l’itraconazole, principe actif de Sporanox® (suspension buvable et gélule ; seule la suspension buvale est indiquée dans la candidose buccale)

- le voriconazole, principe actif de Vfend® (comprimé, poudre injectable, poudre orale suspension buvable) ; ce composé n’a pas d’indication dans la candidose oropharyngée

L’ergostérol est un biorégulateur de la fluidité membranaire et de son asymétrie et, par conséquent, de l’intégrité de la membrane plasmique fongique. Cette intégrité requiert l’insertion de stérols déméthylés. Plusieurs éléments suggèrent que la première cible des dérivés azolés est la protéine de l’hème qui co-catalyse la 14α-déméthylation du lanostérol par le cytochrome P-450. L’inhibition de la 14α-déméthylase (codée par le gène ERG11) conduit à la déplétion de l’ergostérol et l’accumulation de précurseurs toxiques du stérol, y compris les stérols 14α-déméthylés (lanostérol; 4, 14-diméthylzymostérol et 24-méthylènedihydrolanostérol) ainsi qu’à la formation d’une membrane plasmique avec une structure et des fonctions altérées rendant ainsi cette dernière plus fragile (Cannon 2007, Georgopapadakou 1996, Ghannoum 1999). La déplétion importante en ergostérol pourrait également interférer avec les fonctions de celui-ci touchant la croissance et la prolifération cellulaire (Georgopapadakou 1996, Sheenan 1999).

Il semble que les premiers dérivés imidazolés, lorsqu’ils sont à des concentrations plus élevées, interagissent et attaquent directement la membrane plasmatique et sont alors toxiques et fongicides (Georgopapadakou 1996).

Les dérivés triazolés les plus récents, tels que le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, tiennent leur activité antifongique, au moins en partie, par l'inactivation de la 14-α-stérol déméthylase cytP450 dépendante (codée par le gène ERG11). Mais il existe une hétérogénéité du mode d'action parmi ces antifongiques.

Pour ce qui concerne le voriconazole, une accumulation de zymostérol et la synthèse de squalène a été observée chez *C. albicans* lors de la prise de ce principe actif. Cependant, la question reste en suspend de savoir si cette accumulation d'intermédiaires vient d'une action du voriconazole sur de nombreuses enzymes (non 14-α-déméthylsase) impliquées dans la synthèse de l'ergostérol ou bien s'il s'agit de la conséquence de l'inhibition de la 14-α-déméthylase.

Néanmoins, il faut bien noter que la synthèse du cholestérol des mammifères se retrouve aussi bloquée par les dérivés azolés au niveau de la 14-α-déméthylation. Mais la dose nécessaire pour obtenir le même degré d'inhibition est bien plus élevée que celle pour les champignons. Parmi tous les azolés, le kétoconazole est le dérivé dont les effets cliniques de l'inhibition de la biosynthèse des stérols humains sont les plus visibles (Ghannoum 1999).

Les azolés possèdent un large spectre d'activité même s'il est plus étroit que celui des polyènes (Chabasse 2006, Vazquez 2007). Les triazolés les plus anciens ont montré d'excellentes efficacité et tolérance depuis de nombreuses années et sont devenus les antifongiques les plus prescrits notamment chez les patients atteints d'infection au VIH (Murray 1997, Vazquez 2007).

2.2.3. Les analogues ADN

La 5-fluorocytosine (Flutocytosine ou encore 5-FC) est un analogue de la pyrimidine.

C'est le principe actif d'Ancotil®, spécialité qui existe sous forme de comprimé ou de solution injectable.

Elle possède un mode d'action complètement différent des antifongiques précédemment décrits. Elle est intégrée dans la cellule par une cytosine perméase, une fois rentrée dans la cellule, elle est transformée en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase, puis phosphorylée et intégrée dans l'ARN (Acide ribonucléique), interrompant la synthèse des protéines. Le 5-fluorouracile est aussi un inhibiteur potentiel de la synthèse de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) et de la division cellulaire. En effet, la 5-FC interfère donc dans le métabolisme de la pyrimidine.

Ce composé est spécifique des champignons, les cellules animales ne disposant pas ou peu de cytosine désaminase au contraire du 5-FU qui lui est utilisé chez l'Homme comme anticancéreux (Georgopapadakou 1996, Ghannoum 1999, White 1998).

En raison d'une prévalence élevée de résistance innée, elle possède un spectre d'activité limité. C'est pourquoi, elle est généralement utilisée en association à l'amphotéricine B ou au fluconazole, mais rarement, comme traitement unique (Cannon 2007, Georgopapadakou1996, Ghannoum 1999).

A noter, la 5-fluorocytosine est réservée aux mycoses systémiques sévères elle n'est donc pas indiquée dans la candidose oropharyngée.

2.2.4. Les échinocandines

Cette classe d'antifongique récente fait partie des polypeptides. Il s'agit de métabolites lipopolypeptidiques obtenus par fermentation de divers champignons (Chabasse 2006).

Comme nous l'avons vu précédemment, les champignons possèdent dans leur structure des composés qui ne se retrouvent nulle part ailleurs dans le règne animal ou végétal tels que les mannanes, la chitine ou les α- et β- glucanes. Ces composants constituent les cibles idéales pour les traitements diminuant ainsi les risques de toxicité.

Les échinocandines sont des inhibiteurs spécifiques de la β -(1-3)-glucane synthétase, protéines intégrées dans la paroi cellulaire. Ainsi ce n'est pas sur la synthèse qu'ils agissent mais bien sur la structure des composés et par la même de la paroi. Ils agissent aussi sur d'autres aspects de la constitution cellulaire avec une diminution d'ergostérol et du lanostérol accompagné d'une augmentation de la chitine. il est alors possible d'assister donc à une modification de la structure complète du champignon avec un épaississement de la paroi, une croissance en pseudohyphes et une absence de séparation des bourgeons des cellules mères, enfin les cellules deviennent plus sensibles aux variations osmotiques (Ghannoum 1999).

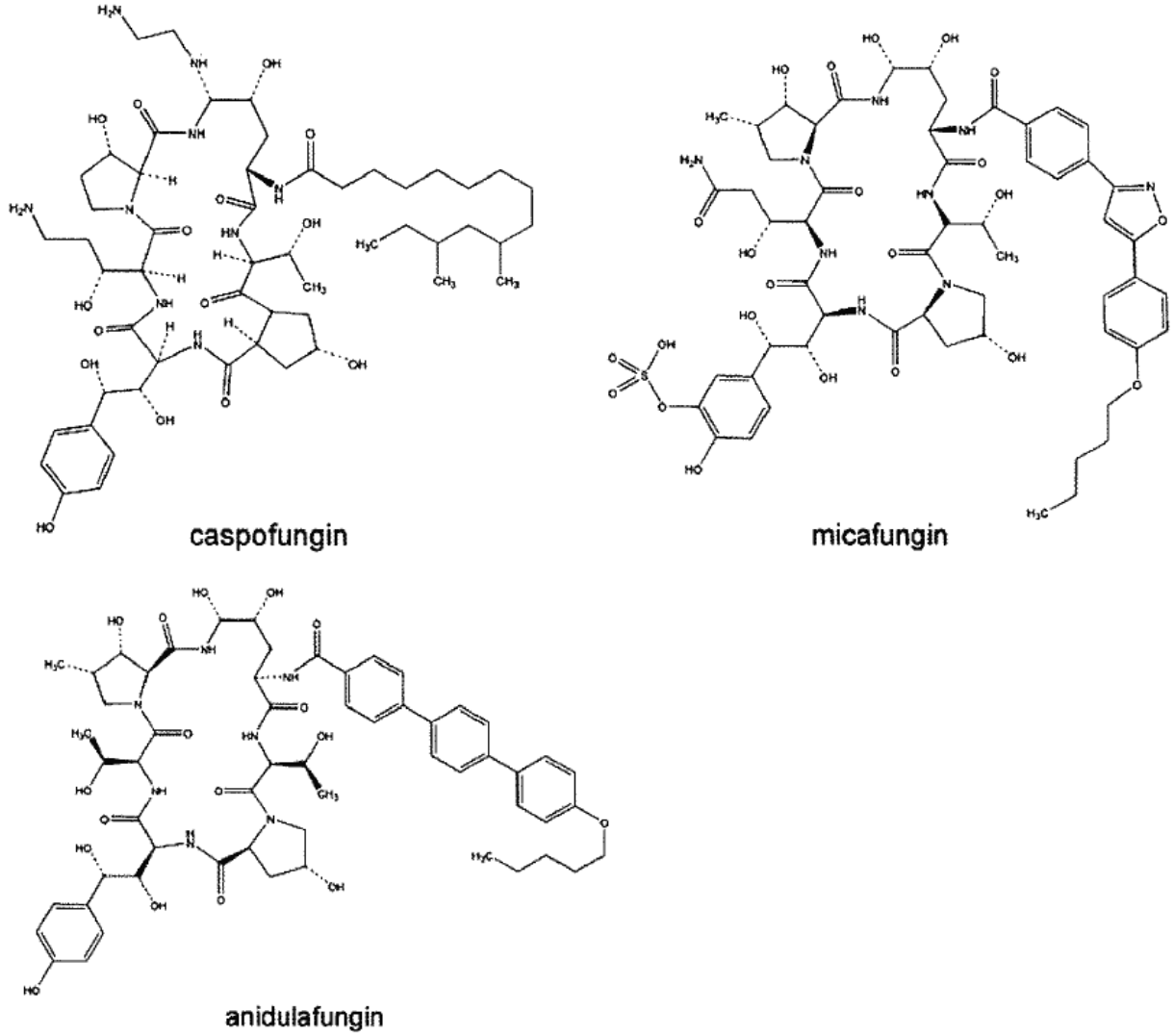


Figure 18: Structure des échinocandines (Akins 2005)

Aujourd'hui, trois échinocandines sont commercialisées en France (Fig. 18) :

- la caspofungine, principe actif de Cancidas® (injectable, uniquement disponible par voie IV pour le traitement des candidoses systémiques, réservée à l'usage hospitalier)
- l'anidulafungine, commercialisée sous le nom d'Ecalta® (injectable), réservée à l'usage hospitalier
- la micafungine, principe actif de Mycamine® (injectable), réservée à l'usage hospitalier.

Seule la micafungine possède une indication dans la prévention des candidoses chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours.

2.2.5. Les autres antifongiques

Après avoir décrit les quatre grandes classes d'antifongiques, voyons maintenant les autres classes qui existent sur le marché et leurs spécialités, ainsi que les antifongiques en cours de développement.

2.2.5.1. Les allylamines

La terbinafine principe actif du Lamisil® (crème, comprimé) et la naftifine (ce principe actif n'existe pas en France) ont été développées comme nouveaux inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol tout en étant structurellement et fonctionnellement différents des azolés.

Les allylamines agissent à un stade précoce de la synthèse de l'ergostérol et engendrent une accumulation de squalènes et une absence de tout autre stérol intermédiaire. Pour cela, elles agissent au niveau de l'époxidation du squalène en ciblant la squalène époxidase. L'accumulation de squalènes, qui conduit à une augmentation de la perméabilité membranaire et à une désorganisation de la cellule, et l'absence d'ergostérol causent la mort de la cellule (Georgopapadakou 1996, Newland 2009).

Il est intéressant de noter que la biosynthèse du cholestérol chez les mammifères s'appuie également sur la squalène époxidase, néanmoins l'affinité des allylamines est moindre chez les mammifères, permettant son utilisation comme antifongique (Ryder 1985, Newland 2009).

En France, la terbinafine n'est pas indiquée dans le traitement de la candidose oropharyngée.

2.2.5.2. Les morpholines

Les morphogènes, découvertes dans les années 1970, sont des composés complètement synthétiques. Elles agissent sur la synthèse de l'ergostérol en inhibant la Δ^{14}-réductase et la Δ^{7}-Δ^{8}-isomérase provoquant une accumulation du 24-méthylène ignostérol dans la membrane plasmique altérant ainsi ses propriétés (Georgopapadakou 1996, White 1998).

Des problèmes de toxicité ont confiné l'amorolfine (seul composé de la classe utilisé en France) à un usage topique sous forme de vernis avec le Locéryl® et le Curanail® (www.thériaque.org, Georgopapadakou 1996).

2.2.5.3. Antifongiques en développement

Aujourd'hui encore, d'autres molécules sont en développement, pour répondre aux besoins toujours grandissant d'antifongiques. Après la course aux antibiotiques, c'est celles aux

antifongiques qui a lieu avec une surenchère entre les résistances des champignons et les traitements mis en place.

Différents composés sont donc en développement à des stades divers :

- Un nouveau polyène, le SPK-843, qui montre une moindre toxicité rénale par rapport à l'amphotéricine B, y compris sous forme liposomale, est à l'étude pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire, un essai clinique a déjà commencé en Italie (Espinel-Ingroff 2009, ClinicalTrials.gov NCT01125644).

- un nouveau triazolé, développé par Basilea Pharmaceutica et Astellas, l'isavuconazole a montré son efficacité *in vivo* dans des modèles murins d'aspergilloses invasives et de candidoses. Il montre un spectre d'activité plus important que le fluconazole et a l'avantage de pouvoir être administré par voie orale, contrairement aux échinocandines. Il est actuellement dans trois essais cliniques de phase III, avec des centres répartis aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres régions, pour trois cibles différentes dont la candidémie et les infections invasives à *Candida* (Thompson 2010, Basilea pharmaceutica).

- un arylamidine, le T-2307, développé par Toyama Chemical est en phase I, notamment pour une action sur *C. albicans.* C'est l'accumulation du principe actif dans le microorganisme à des concentrations toxiques qui entrainerait l'activité antifongique (Nishikawa 2010, Toyama chemical).

Et bien d'autres produits sont en cours de recherche : de nouveaux polyènes, de nouveaux imidazoles, un pyridobenzimidazole, inhibiteur de la β-1,6-glucane synthétase qui semble empêcher l'élongation des hyphes chez *C. albicans*, des inhibiteurs de la β -1,3-glucane synthétase, des peptides (histatines, cathelicidine, des flavonoïdes (apigénine et kaempférol), des alcaloïdes (ibogaïne), des inhibiteurs d'enzymes telles que la glucosamine-6p synthétase, l'élastase, la GMP synthétase, ou encore des inhibiteurs de la synthèse de la chitine, des phospholipases ou des acides gras (Brautaset 2011, Espinel-Ingroff 2009, Walker 2011). En 2010, Eisai avait en développement un antifongique avec un nouveau mécanisme d'action ; l'inhibition de la biosynthèse du glycosylphosphatidylinositol fongique (Hata 2011).

Des produits s'attaquant à la paroi cellulaire, les inhibiteurs de la synthèse de la chitine existent d'ores et déjà mais ne connaissent aucun produit commercialisé comme la nikkomycine qui a été amplement étudié (Ghannoum 1999).

Cependant il est fort probable que ces nouvelles molécules, si elles sont utilisées contre les *Candida*, restent tout d'abord réservées au traitement de candidoses invasives. Encore faut il

qu'elles arrivent jusqu'au bout de leur développement, certaines, comme l'anticorps monoclonal de Novartis, l'efungumab, développé pour le traitement de la candidose invasive, s'est arrêté en 2010 (Espinel-Ingroff 2009, Rapport Annuel de Novartis 2010).

2.3. Les spécialités en situation pratique

Nous venons de voir un important panel d'antifongiques avec leurs différents mécanismes d'action et plus particulièrement de principes actifs destinés à combattre les *Candida* (Tab.4).

Classe et composé	Voie d'administration	Mécanisme d'action
Polyènes		Interaction avec l'ergostérol membraire, conduisant à une perturbation du cytoplasme
Amphothéricine B	Locale	
Nystatin	Locale	
Azolés		Inhibition de la C-14 déméthylation du lanostérol entrainant une carence en ergostérol et une accumulation de stérols intermédiaires dans la membrane
Miconazole	Locale	
Ketoconazole	Systémique	
Itraconazole	Systémique	
Fluconazole	Systémique	
Voriconazole	Systémique	
Posaconazole	Systémique	
Allylamine		Inhibition de l'époxidation du squalène entrainant une carence en ergostérol et une accumulation d'oxides de squalène dans la membrane
Terbinafine	Systémique	
Morpholine		Inhibition de la Δ^{14} réductase et de la Δ^{7}-Δ^{8} isomérase
Amorolfine	Locale	
Analogues ADN		Transformation en 5-FU, intégration dans l'ARN sous forme triphosphate amenant des erreurs de transcription. Inhibition de la synthèse de l'ADN.
5-FC	Systémique	
Echinocandines		Inhibition de la β-(1-3)-glucane synthétase directement dans la paroi cellulaire. Epaississement de la paroi due à une diminution de la teneur en ergostérol et lanostérol.
Caspofungine	Systémique	
Micafungine	Systémique	
Anidulafungine	Systémique	

Tableau 4 : Mécanisme d'action des principaux antifongiques utilisés dans la candidose chez l'Homme. En verts, ceux indiqués plus précisément dans la candidose oropharyngée (adaptation de Georgopapadakou 1996)

Néanmoins, tous les principes actifs efficaces sur les *Candida* ne sont pas utilisés pour traiter les candidoses oropharyngées, un certain nombre d'entre eux, dont les plus récents, restent réservés au traitement des candidoses systémiques et d'autres infections fongiques.

Avant de faire un point sur les recommandations de prise en charge, il est important de connaître les spécialités existantes en se focalisant sur leurs indications et en faisant une revue de leurs points forts et de leurs points faibles. Ce paragraphe s'attachera donc aux traitements qui bénéficient d'une indication dans la candidose oropharyngée en France.

2.3.1. Caractéristiques des antifongiques indiqués dans la candidose oropharyngée

Comme cela a été évoqué précédemment, deux modes d'administration des traitements sont utilisés : topiques ou systémiques. Le premier agit sur la pathologie au niveau local et ne passe pas ou peu par le système sanguin (cf annexes I à VIII). Le second devrait rester un recours en cas de résistance avec un traitement topique comme nous le verrons ultérieurement dans le paragraphe sur les recommandations (paragraphe 2.5).

2.3.1.1. Formes à usage local

Il existe sur le marché français trois spécialités à usage local dans le traitement de la candidose orophrayngée. Il s'agit d'une part du Daktarin® 2%, miconazole en gel buccal et d'autre part de la Mycostatine®, nystatine sous forme de suspension buvable. La troisième spécialité sur le marché est le Loramyc®, miconazole sous forme de comprimé gingival muco-adhésif, qui sera décrit dans la troisième partie de cette thèse.

2.3.1.1.1. Daktarin® 2%, gel buccal (Vidal 2012, ANSM)

Le Daktarin® 2% est commercialisé depuis 1985 en France. Il contient du miconazole base et se présente sous la forme d'un gel.

Il est indiqué dans le traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites et stomatites.

Il doit être administré 4 fois par jour en application à raison de deux cuillères-mesures pour l'adulte et d'une cuillère-mesure (divisée en petites portions) pour l'enfant et le nourrisson à partir de 6 mois. Le gel doit être conservé en bouche 2 à 3 minutes avant d'être avalé. Cette administration doit se faire à distance des repas, ou au minimum 10 minutes après.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 15 jours, auquel s'ajoute au moins une semaine après que les symptômes aient disparu.

En ce qui concerne les porteurs de prothèses dentaires, ils doivent les retirer la nuit et les brosser avec le gel.

Quelques points intéressants à noter au sujet de cette spécialité : elle peut être administrée chez le nourrisson avec prudence ainsi que chez la femme enceinte et en cours d'allaitement.
Ce médicament à visée locale possède un goût désagréable, masqué en partie par une forte présence de sucre ce qui est à prendre en compte pour les patients diabétiques notamment. Autre point à noter, parmi les excipients de ce médicament, outre la saccharine, se trouve de l'alcool.

2.3.1.1.2. Fungizone® 10% suspension buvable et Fungizone® Nourrissons et enfants 10% suspension buvable (Vidal 2012, ANSM)

La Fungizone® 10% est commercialisée depuis 1969 en France. Son principe actif est l'amphotéricine B qui se présente sous forme de suspension buvable.

Dans son RCP (résumé des caractéristiques du produit), le traitement de la COP est indiqué comme suit «traitement des candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé», et une partie place également le Fungizone® 10% dans la prophylaxie avec cette indication «prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque : prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique».

La dose, chez l'adulte, est de 1,5 à 2 g par 24 heures, soit 3 à 4 cuillères à café (15 à 20 ml) par 24 heures. Chez l'enfant de plus de 30 kg (environ 10 ans), la quantité de Fungizone® 10% à administrer est de 1,5 g par 24 heures, soit 3 cuillères à café (15 ml).

Chez le nourrisson et l'enfant la dose est de 50 mg/kg/24 heure.

La dose quotidienne sera administrée en 2 ou 3 prises, de préférence en dehors des repas. Le traitement sera poursuivi pendant 15 à 21 jours même si la guérison clinique intervient plus précocement.
Les suspensions buvables peuvent aussi être utilisées sous forme de bain de bouche dans les candidoses buccales (3 à 4 prises par jour).

Tout comme pour le Daktarin® 2% gel buccal, cette spécialité contient dans ces excipients particuliers : de la saccharine et de l'alcool.

A noter, la Fungizone® existe aussi sous forme de comprimé, cette formulation n'a pas l'indication dans la COP.

2.3.1.1.3. Mycostatine® 100 000 UI/ml suspension buvable (Vidal 2012, ANSM)

La Mycostatine® 100 000 UI/ml est commercialisée depuis 1997 en France. Son principe actif est la nystatine qui se présente sous forme de suspension buvable.

Elle est destinée à l'administration orale de nystatine chez les nourrissons, les jeunes enfants et les sujets porteurs de candidoses buccales ou pharyngées importantes : traitement des candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé et prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque : prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique.

Elle est administrée à raison de 5 à 30 ml chez les nourrissons et 10 à 40 ml chez l'enfant. En cas de candidoses buccales, elle peut être utilisée en badigeonnage local 4 à 6 fois par jour.

Comme les deux spécialités précédentes la Mycostatine® 100 000 UI/ml suspension buvable compte parmi ses excipients de l'alcool, mais également du saccharose qu'il faudra prendre en compte lors des administrations chez l'enfant et chez les patients diabétiques.

2.3.1.2. Formes à usage systémique

2.3.1.2.1. Triflucan® (Vidal 2012, ANSM)

Le Triflucan® est commercialisé depuis 1988 en France sous différentes formes pharmaceutiques : gélule à 50, 100 ou 200 mg, poudre pour suspension buvable à 50 mg/ 5 ml et 200 mg/5 ml ou encore en solution pour perfusion à 2 mg/ml. Le principe actif du Triflucan® est le fluconazole, de nombreux génériques sont aujourd'hui commercialisés sous toutes les formes disponibles.

Toutes ces formes sont destinées au traitement de la candidose oropharyngée chez l'enfant immunodéprimé.

En revanche, chez l'adulte, seules les formes de gélule à 50 mg et de poudre pour suspension buvable à 50 mg/ml sont indiquées dans la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un SIDA ainsi que dans le traitement des candidoses buccales atrophiques. Tous les autres dosages ne voient d'indication que dans la prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère

et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La posologie varie en fonction de l'indication. Pour ce qui est de la prévention, la posologie recommandée est de 400 mg/jour en une prise quotidienne. L'administration de fluconazole doit débuter dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1000/mm^3 ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).

Pour les candidoses oropharyngées des patients immunodéprimés, la dose est de 50 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours. Il est parfois nécessaire de prolonger le traitement à la même dose et dans les candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires, la dose est de 50 mg une fois par jour pendant 14 jours en complément des soins d'hygiène locale.

Des adaptations de doses sont à prévoir en fonction de la fonction rénale et donc également chez le patient âgé.

Pour les enfants, la posologie recommandée est de 3 mg/kg/j, en fonction de l'âge et du poids. La forme à utiliser chez l'enfant varie, la tableau ci-dessous récapitule les formes à utiliser chez l'enfant (Tab.5).

	Enfant			
Triflucan	< 15 kg < 6 ans	> 15 kg > 6 ans	> 15 kg < 6 ans	< 15 kg > 6 ans
Gélule à 50 mg		X		X
Gélule à 100 mg		X		X
Gélule à 200 mg		X		
Pdre p susp buv à 50 mg/5 ml	X	X	X	X
Pdre p susp buv à 200 mg/5 ml		X	X	
Sol p perf à 2 mg/ml	X	X	X	X

Tableau 5: Posologie du Triflucan® chez l'enfant (Vidal 2012)

2.3.1.2.2. Sporanox® 10 mg/ml, solution buvable (Vidal 2012, ANSM)

Le Sporanox® 10 mg/ml est arrivé sur le marché français en 1997. Le principe actif de cette spécialité est l'itraconazole qui se présente sous forme de solution buvable.

Il est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. La posologie est alors de 200 mg par jour en deux prises de préférences

(éventuellement en une seule prise) et cela pendant une semaine ou bien deux semaines en l'absence de réponse après une semaine. Pour les candidoses résistantes au fluconazole, elle est alors de 100 à 200 mg deux fois par jour pendant deux semaines et en l'absence de réponse, deux semaines supplémentaires.

Afin d'assurer une absorption optimale, la prise de ce médicament doit s'effectuer en dehors des repas et la solution doit être laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants (environ 20 secondes), puis avalée. Il ne faut pas rincer après avoir avalé (il est recommandé aux patients de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant au moins 1 heure après l'administration).
De plus, un point important concernant l'administration ; ce médicament doit être administré 2 heures avant ou 4 à 6 heures après un médicament diminuant l'acidité gastrique.

A noter, cette solution buvable contient elle aussi du sucre.

Il existe depuis 1992 une gélule à 100 mg, mais qui n'a pas d'indication dans la COP.

2.3.1.2.3. Noxafil® 40 mg/ml, suspension buvable (Vidal 2012, ANSM)

Dernier arrivé pour le traitement de la COP sur le marché français en 2005, le Noxafil® se présente sous forme de suspension buvable de posaconazole.

Il est indiqué pour le traitement de la COP, en première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

Il est administré selon le schéma posologique suivant : dose de charge de 200 mg (5 ml) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) une fois par jour pendant 13 jours.

Chaque dose doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.

Comme pour les autres suspensions ou solutions buvables, parmi les excipients à effet notoire, se trouve du sucre, sous forme de glucose.

2.3.1.3. Mises en garde, précautions d'emploi et maternité (Vidal 2012, ANSM)

Les mises en garde et précautions d'emploi des antifongiques à usages locaux se focalisent plus particulièrement sur la composition de ces derniers et notamment sur la présence d'alcool et de sucre. En effet, l'alcool peut d'une part altérer les fonctions cognitives du patient, mais également est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie mais également chez la femme enceinte. En ce qui concerne les enfants et les nourrissons, la présence d'alcool est un élément important à prendre en compte. Pour le sucre, la quantité ingérée avec les prises journalières doit être intégrée à la ration journalière.

Autre point développé dans les précautions d'emploi des antifongiques à usage local, l'administration et généralement détaillée à ce moment du RCP pour rappeler qu'il faut garder le produit en bouche un minimum de temps 20 secondes à 2 ou 3 minutes, éviter de manger dans les 10 minutes suivant l'administration, ou encore mieux d'espacer l'administration des prises alimentaires.

En ce qui concerne les spécialités à usage systémique, les précautions d'emploi s'attardent davantage sur les populations particulières et notamment le patient insuffisant hépatique chez qui il est nécessaire de faire une surveillance des fonctions hépatiques avec l'administration d'azolés à usage systémique.

Pour l'administration chez la femme enceinte, elle ne doit être envisagée que pour les cas nécessaires quelques soit l'antifongique concernés (local ou systémique) à l'exception du fluconazole. Ce dernier est en effet contre-indiqué chez la femme enceinte sauf en raison du risque sévère ou potentiellement létale des infections fongiques.

S'il n'existe pas ou peu de données sur le passage des antifongiques locaux dans le lait maternel et pour lesquels il est déconseillé d'allaiter lors de leur prise, les triazolés systémiques, «bénéficient» pour leur part d'une contre indication plus formelle (Cf annexes V et VI).

2.3.1.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses des antifongiques utilisés dans la COP (Vidal 2012, ANSM)

La première contre-indication des antifongiques qu'ils soient locaux ou systémiques est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, avec une possibilité d'hypersensibilité croisée en ce qui concerne les azolés.

Pour le Daktarin®, outre l'insuffisance hépatique qui constitue une contre-indication, se pose également la question de l'administration, avec une contre-indication chez les nourrissons de moins de 6 mois ou pour les patients dont le réflexe de déglutition n'est pas suffisamment développé.

Le Sporanox® présente pour sa part des contre-indications chez les patients avec un dysfonctionnement ventriculaire.

Autres contre-indications qui se retrouvent en nombre, les interactions médicamenteuses.

Si les interactions médicamenteuses paraissent limitées avec les antifongiques locaux, elles sont en revanches bien plus nombreuses pour les traitements systémiques. A noter toutefois, le Daktarin® fait également état de associations médicamenteuse contre-indiquées (Anticoagulants oraux : hémorragies imprévisibles éventuellement graves ; Sulfamides hypoglycémiants; Cisapride et Pimozide), déconseillées (halofantrine) ou nécessitant des précautions d'emploi (phénytoïne).

Pour les antifongiques à usage systémique, c'est un cas, en effet, de part leur passage systémique et de part la métabolisation des triazolés, les interactions potentielles sont nombreuses avec ces produits et notamment il en existe avec les antirétroviraux.

C'est donc un élément clef à prendre en compte à l'instauration du traitement (Cf annexes IV et VII).

2.3.1.5. Effets indésirables des antifongiques utilisés dans la COP (Vidal 2012, ANSM)

Il existe une différence très claire entre les traitements systémiques et les traitements locaux au niveau des effets indésirables que ce soit en gravité ou en fréquence.

Le Daktarin® voit rapporté dans son RCP une quinzaine d'effets indésirables : hypersensibilité, dysgueusie, suffocation, sécheresse buccale, nausées, gêne buccale, vomissement diarrhée, stomatite, décoloration de la langue, régurgitation, rash, goût du produit anormal, transaminases augmentées. Tous sont avec une fréquence indéterminée. C'est le seul antifongique parmi les trois à usage local qui présente autant d'effets rapportés, la Mycostatine® et la Fungizone®, pour leur part, ne font état que de possibles allergies et exceptionnellement des troubles digestifs mineurs.

Les antifongiques systémiques, eux en revanche, montrent bien l'inconvénient majeur de ce type de traitement qui engendrent des concentrations plasmatiques plus élevées, avec un nombre d'effets indésirables importants à la fois en fréquence et en gravité.

Si nous nous attachons uniquement aux effets indésirables fréquents, c'est-à-dire survenant à une fréquence supérieure ou égale à 1%, ils restent nombreux. Pour le Noxafil®, les effets indésirables graves liés au traitement les plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine. Mais d'autres effets fréquents ont également été relevés : neutropénie, déséquilibre électrolytique, anorexie, paresthésie, sensations vertigineuses, céphalées, douleurs abdominales, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, rash, asthénie, fatigue. De plus, depuis la commercialisation, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés.

Les effets indésirables du Sporanox® sont globalement semblables à ceux du Noxafil®, notamment lors de la remontée de ceux-ci pendant les essais cliniques, avec une fréquence particulièrement élevée (20%) de troubles gastro-intestinaux. Depuis la commercialisation, les effets les plus fréquents concernent des hypokaliémies, des céphalées et des vertiges, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, des rashes et des hépatites ou des augmentations réversibles des enzymes hépatiques.

Pour le Triflucan®, le même profil se dessine. Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés avec nausées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhées et les troubles de la peau et des tissus : rashes, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du SIDA). Des cas d'alopécies, généralement réversibles, ont été rapportés, des troubles du système nerveux (céphalées pouvant être éventuellement liées au produit), des troubles hépatobiliaires, enfin, des atteintes hépatiques sévères, éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole d'évolution parfois fatale, ont été exceptionnellement rapportées. D'autres troubles ont été rapportés comme des leucopénies (neutropénies, agranulocytoses) et thrombopénies ou encore des réactions anaphylactiques ou de rares cas d'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (Cf annexe VIII).

Au vue de ces éléments, les antifongiques locaux rappellent leur supériorité sur la sécurité d'utilisation.

2.3.1.6. Coût de traitement des antifongiques utilisés dans la COP (Vidal 2012, ANSM)

Enfin, un dernier point qu'il est intéressant de voir dans la prise en charge de la COP, même si cela n'a pas d'action directe sur les *Candida*, est le prix et le remboursement. Le tableau ci-dessous reprend les coûts des médicaments et leur remboursement.

Comme le montre ce tableau, l'ensemble des traitements est remboursé à 65% par la sécurité sociale néanmoins, il existe une différence tangible entre les coûts de traitements journaliers des antifongiques locaux, compris entre 0,42 et 3,35€ et les antifongiques systémiques qui eux oscillent entre 3,50 et 23,68€ (Tab. 6).

Médicament	Prix en €	Remboursement SS en %	Liste de retrocession	CTJ en €
Daktarin®	tube 40 g : **5,28**	65	Non	**3,30** (ad) ; **1,65** (enf et nour)
	tube 80 g : **8,93**	65	Non	**2,79** (ad) ; **1,52** (enf et nour)
Fungizone®	**8,58** (40 gélules)	65	Non	**1,29 à 1,76**
	5,65 (susp buv,)	65	Non	**2,12** (enf) ; **2,12 à 2,83** (ad)
	5,65 (susp buv nour et enf)	65	Non	**0,71** par 10 kg
Mycostatine®	**2,01** (flacon de 24 ml)	65	Non	**0,42 à 3,35**
Noxafil®	**635,00** (flacon)	65	Oui	*15,12*
Sporanox®	**88,79** (flacon de 150 ml)	65	Non	**11,84 à 23,68**
Triflucan®	**29,58** (7 gélules à 100 mg)	65	Non	**4,23 à 14,90** (gélules100 mg et 200 mg)
	52,15 (7 gélules à 200 mg)	65	Non	
	24,47 (7 gélules à 50 mg)	65	Non	**3,50** (gélule 50 mg)
	24,47 (1 fl de pdre p susp buv à 50 mg/5 ml)	65	Non	**3,53** (poudre pour susp buv 50 mg/5 ml)

Tableau 6 : Synthèse des coûts de traitement journalier (CTJ) des antifongiques locaux et de leur prise en charge par la Sécurité Sociale (SS) à fin mai 2012. Le CTJ de la Noxafil® a été calculé sur la base d'une prise de 2,5 ml/jour conformément à la posologie.

Il existe donc aujourd'hui six molécules sur le marché indiquées dans le traitement de la candidose oropharyngée. Elles peuvent avoir différentes formes pharmaceutiques et dans le cas du fluconazole de nombreux génériques. Cela offre ainsi aux médecins des moyens variés de prises en charges des patients y compris les plus immunodéprimés que ce soit par une action locale ou par une action systémique.

Cependant, comme nous venons de le voir, toutes les indications ne sont pas exactement identiques ; certaines restent réservées à des patients dont le traitement s'est révélé inefficace, d'autres le sont pour les patients les plus démunis quant à leur système immunitaire. De plus, les effets indésirables sont plus ou moins fréquents et intenses selon que les médicaments agissent de manière locale ou systémique et c'est un élément supplémentaire à prendre en compte pour le prescripteur qui doit s'assurer que son patient sera à même de poursuivre son traitement jusqu'au bout.

2.3.2. Utilisation des antifongiques

En France, en ce qui concerne le traitement local, il est possible de trouver différentes formes avec en première ligne la suspension buvable d'amphotéricine B (Fungizone®) qui se révèle être le traitement local le plus utilisé (Chabasse 2006). Les autres traitements locaux sont soit sous la même forme de suspension buvable telle la nystatine (Mycostatine®) ou sous une autre forme comme le gel buccal de miconazole (Daktarin®).

D'une manière générale, ces traitements locaux, bien tolérés, nécessitent plusieurs administrations quotidiennes et un contact prolongé avec la muqueuse (Patton 2001, Vidal 2012).

Des préparations de bains de bouches peuvent également être prescrites, avec des administrations plusieurs fois par jour. En fonction des médecins qui les prescrivent ou des pharmacies qui les préparent, leur composition varie, mais ils sont généralement composés d'un antifongique, d'un antiseptique et d'une solution alcalinisante. Diverses études ont montré que la stabilité de tels mélanges n'est pas bonne et que ces traitements ne sont pas optimales pour traiter la candidose, leur utilisation s'appuyant plus sur l'expérience clinique que sur des études d'efficacité. (Ben Slama 2009, Jollivot 2012).

Enfin, il est possible de trouver des prescriptions hors AMM, comme les ovules gynécologiques de nystatine à garder en bouche (Ben Slama 2009).

A noter, car ce traitement servira de référence dans une étude du chapitre 3, aux Etats-Unis, pour prendre en charge les COP, les traitements s'articulent autour de l'utilisation de pastilles

(« troches ») ou de suspension de clotrimazole principe actif non disponible en France pour le traitement de la COP (Dupont 2006).

Du côté des traitements systémiques, jusqu'à son retrait du marché en 2011, c'est le kétoconazole qui faisait office de chef de file (ANSM Lettre aux professionnels de santé, 8 juin 2011). Aujourd'hui, c'est le fluconazole en comprimé ou en suspension buvable (Triflucan®) qui a gagné les faveurs des médecins et se trouve maintenant largement utilisé comme azolé systémique en raison de son taux de réponse rapide, de la longueur de sa demi-vie (30 heures), d'un fort passage systémique et un rapport bénéfice/risque supérieur à celui du kétonazole. Son utilisation devance celle de l'itraconazole en suspension buvable (Sporanox®).

Dernier antifongique à avoir obtenu une indication dans le traitement de la COP, le posaconazole en suspension buvable (Noxafil®) garde tout de même en priorité des indications à visée systémique mais bénéficie d'une indication dans la candidose oropharyngée. C'est le seul azolé de seconde génération à avoir cette indication, en effet, le voriconazole, n'a pas cette indication mais reste réservé aux candidoses invasives et résistantes.

Dans bien des cas, le traitement systémique est préféré au traitement local pour être certain d'attaquer aux bonnes concentrations, d'une manière plus large, de sorte que toute dissémination dans l'organisme soit traitée. Cette prise en charge par un traitement systémique correspond également à une volonté de simplifier le traitement en lui même avec une seule prise par jour au lieu de 4 fois par jour pour le Daktarin® gel par exemple.

Il est intéressant de noter que les suspensions buvables et les traitements oraux systémiques ont plusieurs indications curatives. Elles traitent à la fois la candidose oropharyngée et les candidoses invasives dans des populations immunodéprimées de l'adulte et de l'enfant. Cela correspond bien à la recommandation de traiter les différentes candidoses, sous les différentes formes qu'elles peuvent prendre (orale, digestives, cutanée) pour réduire les risques de rechute.

2.3.3. Efficacité des antifongiques dans la candidose oropharyngée

2.3.3.1. Evaluation *in-vitro*

Le tableau ci-dessous (Tab. 7) reprend l'activité de 7 antifongiques utilisés dans le traitement des candidoses (Kuriyama 2005).

Table 1. In vitro susceptibility of 618 *Candida* isolates to seven antifungal agents

Antifungals (breakpoint, μg/ml)	*C. albicans* (n = 521)	*C. glabrata* (n = 59)	*C. krusei* (n = 7)	*C. parapsilosis* (n = 12)	*C. tropicalis* (n = 13)	*Candida* spp.[a] (n = 6)
Fluconazole (64)	0.12/2 (0.3)	2/8 (6.8)	0.5/2 (0)	0.25/0.5 (0)	0.5/2 (0)	0.25/4 (0)
Itraconazole (1)	0.03/0.5 (1.0)	0.25/2 (23.7),	0.25/1 (3.14)	0.12/0.5 (0)	0.25/0.5 (7. 7)	0.5/2 (33.3),
Voriconazole (8)	≤ 0.015/0.12 (0.3)	0.06/0.5 (0)	0.5/1 (0)	≤ 0.015/0.03 (0)	0.03/0.12 (0)	0.06/0.12 (0)
Ketoconazole (4)	0.03/0.5 (3.6)	0.12/0.5 (3.4)	0.25/1 (0)	0.03/0.12 (0)	0.06/0.12 (0)	0.06/0.12 (0)
Miconazole (8)	0.03/0.5 (0)	0.06/0.25 (0)	0.5/8 (3.14)	0.25/0.5 (0)	0.12/2 (0)	0.03/0.25 (0)
Amphotericin B (2)	0.5/1 (5.0)	0.5/1 (3.4)	1/4 (3.14)	0.5/1 (0)	0.5/1 (0)	0.5/1 (0)
Nystatin (16)	1/1 (0)	1/2 (0)	1/2 (0)	1/2 (0)	1/1 (0)	0.5/1 (0)

Data are expressed as MIC_{50} μg/ml/MIC_{90} μg/ml (resistance rate, %).
Resistance rate is calculated as 'number of resistant isolates to a drug'/'number of total isolates'.
[a]*Candida rugosa* (n = 2), *Candida dubliniensis* (n = 3) and *Candida lusitaniae* (n = 1).

Tableau 7 : Sensibilité *in vitro* de 618 isolats de *Candida* à 7 antifongiques (Kuriyama 2005)

Les différents isolats ici présentés montrent que le profil de sensibilité de *C. albicans* et *C. glabrata* au miconazole est comparable à celui du voriconazole sans résistance décrite (Kuriyama 2005). L'activité antifongique du miconazole sur les *Candida* est meilleure que celle du fluconazole et de l'itraconazole en particulier sur les souches non *albicans*. Elle est également supérieure à celle de la nystatine et de l'amphotéricine B. En outre, la supériorité clinique du miconazole sur la nystatine dans les candidoses œsophagiennes est bien documentée (Ravera 1999).

Alors que des résistances croisées entre le fluconazole et les autres composés triazolés sont largement décrites, aucune résistance croisée du miconazole avec le fluconazole n'est rapportée.

2.3.3.2. Evaluation *in-vivo*

Les traitements topiques agissent par contact direct avec les champignons, ce qui nécessite la présence simultanée du champignon et de l'antifongique pendant un minimum de temps ; il faut donc qu'ils soient garder au moins 1 à 2 minutes avant d'être avalés car leur efficacité dépend de ce temps de contact. Ils présentent néanmoins l'avantage d'avoir peu d'effet secondaire aux doses utilisées (Dupont 2006).

Pour les patients VIH-positifs, généralement la réponse aux traitements locaux est bonne même si elle l'est moins que chez les patients atteints d'un cancer, mais les récurrences sont fréquentes.

Bien que les traitements topiques soient efficaces et relativement peu coûteux, les épisodes récurrents de COP sont fréquents et nécessitent alors l'utilisation de traitements systémiques (Vazquez 2006, Vazquez 2007).

En ce qui concerne la nystatine, il semble que bien qu'elle améliore l'observance des patients, son efficacité n'est pas toujours très bonne, la clairance du produit amenant à des concentrations trop faibles très rapidement dans la cavité buccale (Ellepola 2000, Vazquez 1999).

D'une manière générale, le fluconazole, qui est le traitement systémique le plus fréquemment utilisé, donne de bons résultats : des études montrent que les résultats obtenus avec le fluconazole sont supérieurs à ceux obtenus avec des imidazolés (clotrimazole et kétoconazole), avec, comme cela était indiqué précédemment, une rapidité d'action et de disparition des symptômes. Il permet également d'obtenir une cure mycologique dans la majorité des cas (Vazquez 1999).

Plusieurs essais dans la littérature ont montré l'efficacité du fluconazole administré à des doses de 100 mg et 200 mg, dont un, plus récent, avec une dose de charge de 200 mg puis 100 mg par jour pour le traitement des candidoses oropharyngées de patients VIH-positifs (Vazquez 2006) mais ces indications ne figurent pas actuellement dans le RCP du fluconazole à ces dosages. Le fluconazole n'a d'indication dans la COP pour les patients immunodéprimés qu'au dosage de 50 mg. En ce qui concerne les autres dosages, ils ne bénéficient de l'indication dans la COP, que chez les enfants immunodéprimés.

L'itraconazole est lui aussi associé a de bonnes réponses cliniques, semblables à celles du fluconazole, tout en étant bien toléré et sans effets secondaires significatifs (Vazquez 1999).

Enfin, concernant le dernier azolé arrivé dans le traitement de la COP, il s'avère que le posaconazole obtient une efficacité semblable à celle du fluconazole. Sa tolérance est bonne y compris sur une utilisation au long cours (Vazquez 2006).

Dans une étude conduite chez les patients atteints d'un cancer et évaluant l'efficacité et la tolérance du fluconazole et de l'amphotéricine B dans le traitement de la COP, l'efficacité clinique des deux produits s'est avérée semblable, néanmoins la cure mycologique était supérieure avec le fluconazole (Lebfevre 2002, Pons 1993).

Si le 5-FC se révèle efficace, il l'est bien moins que le fluconazole et comme nous l'avons vu précédemment il est généralement prescrit en association à un autre antifongique en raison de résistances fréquentes (Vazquez 1999).

Enfin, il est intéressant de noter que des associations peuvent être faites, ainsi, la rifampicine, un antibactérien inhibiteur de la RNA polymérase, qui ne possède pas d'activité intrinsèque contre les champignons, se révèle actif contre plusieurs espèces lorsqu'elle est utilisée avec de l'amphothéricine B. Cette activité synergique a été attribuée à une augmentation de l'entrée

de la rifampicine dans la cellule fongique suite à l'action de l'amphothéricine B sur la membrane. Des synergies semblables ont été montrées entre l'amphothéricine B et le 5-FC où une possible augmentation du désordre membranaire augmente l'absorption du 5-FC suite à l'interaction Amphothéricine B/ergostérol membranaire. A moins que ces deux composés n'agissent l'un après l'autre. Mais de telles utilisations sont plus à même d'être effectuées pour des candidoses systémiques que locales.

D'une manière globale, les traitements sont nombreux, variés mais ils ne sont pas pour autant totalement satisfaisants, un certain nombre de problèmes se posent : problèmes liés aux *Candida*, problèmes liés aux traitements, problèmes liés aux habitudes de prescription, problèmes liés à l'observance du patient ; tous ces problèmes se doivent d'être soulevés.

2.4. Limites des traitements

2.4.1. Les résistances

Historiquement les résistances cliniques se définissent par une persistance ou une progression d'une infection en dépit d'un traitement antimicrobien. Une réponse clinique positive dépend non seulement de la sensibilité du microorganisme à l'organisme pathogène mais elle dépend aussi beaucoup de la réponse immunologique du patient, de la distribution du principe actif, de l'observance du patient ou encore des interactions médicamenteuses (Mc Ginnis 1996, White 1998).

Lorsque qu'elles se développent en réponse à une exposition à l'antifongique, elles sont appelées résistances secondaires ou acquises.

A côté des résistances acquises, l'émergence d'agents pathogènes avec résistances intrinsèques ou primaires est observée. Cela signifie que le microorganisme est résistant avant même d'être confronté à l'antifongique et l'apparition de résistances croisées entre des antifongiques de même classe thérapeutique est observée (White 1998).

Pour chaque espèce il existe une distribution des CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) pour chaque antifongique. De même la CMI moyenne d'un antifongique particulier peut être déterminé pour chaque espèce. Ainsi, en utilisant ce type d'analyse, il est clair que *C. krusei* est intrinsèquement plus résistant aux azolés que *C. albicans*, chaque souche ayant des CMI élevées pour les azolés. De même de très nombreuses souches de *C. glabrata* ont des CMI qui sont significativement plus élevés que pour la plupart des souches de *C. albicans.* Ces CMI

permettent ainsi de comparer les sensibilités aux antifongiques et de voir le potentiel de résistances des différentes espèces et souches traitées.

Avant le développement des tests de sensibilité des levures tels que définis par les National Committee for Clinical Laboratry Standards (NCCLS), la détermination des CMI étaient variable en fonction des laboratoires. Le document M27 publié par le NCCLS en 1992 et récemment mis à jour a permis une reproductibilité inter laboratoires de la mesure des CMI offrant ainsi la possibilité de comparer différentes souches analysées par des laboratoires différents (White 2008).

2.4.1.1. Mécanismes

Des preuves suggèrent que c'est à la fois l'altération et la réduction d'accès aux cibles qui constituent les mécanismes principaux de résistance aux antifongiques.

De nombreux mécanismes moléculaires permettant aux cellules de *Candida* de résister ont été décrits vis-à-vis des dérivés azolés (Fig. 19) (Cannon 2007, Ghannoum 1999, White 1998) :

- la cellule peut augmenter le nombre de l'enzyme ciblée
- des mutations peuvent altérer les affinités des antifongiques pour les enzymes ciblées
- la cellule peut ne pas accumuler la molécule en augmentant l'expulsion de celle-ci par un flux actif que ce soit par des protéines appartenant aux MFS (Major Facilitator Superfamily) ou des protéines de la superfamille des ABC (ATP-Binding Cassette)
- la cellule peut également empêcher l'entrée de la molécule
- la cellule peut utiliser des «by-pass» pour contrer le manque de certains substrats
- d'autres enzymes de la voie de synthèse de l'ergostérol, telle que la C5,6-stérol désaturase, peuvent être inactivées par mutation
- la cellule peut produire des enzymes qui dégradent la molécule

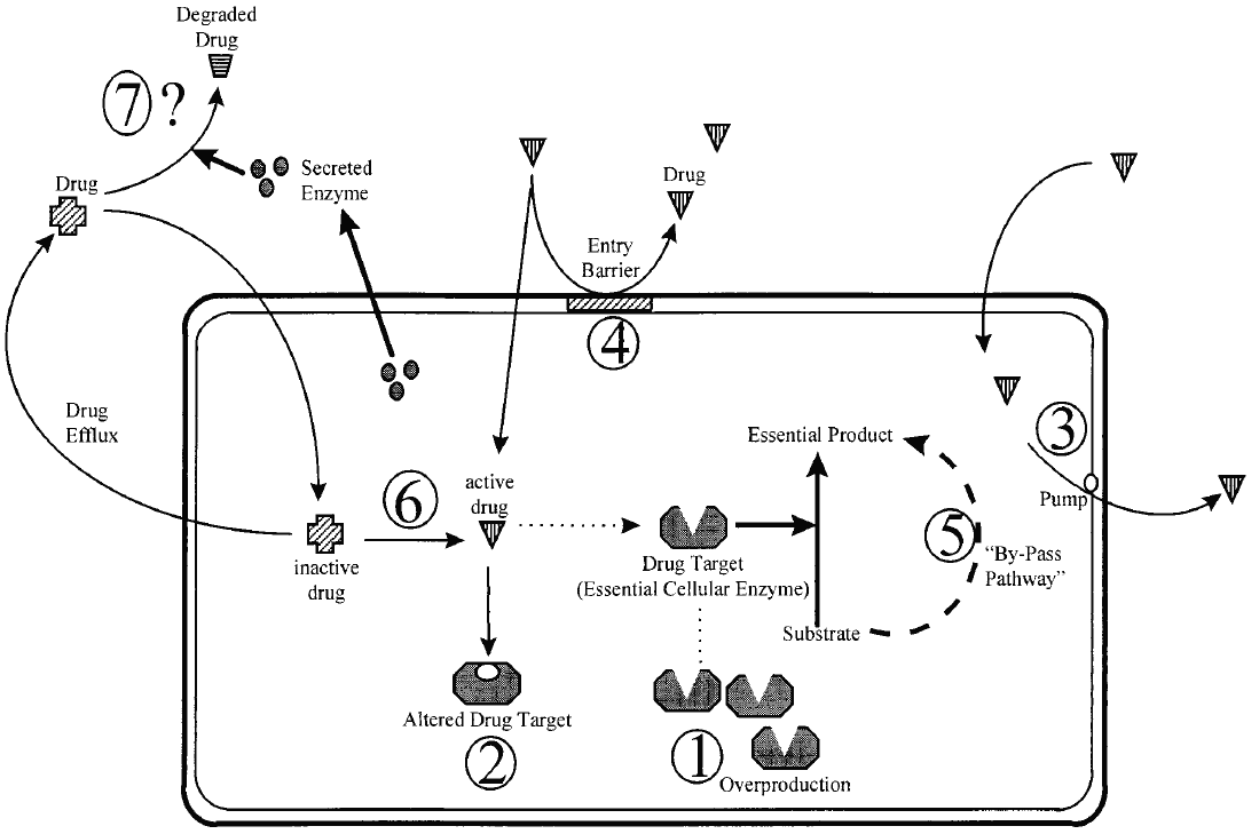


Figure 19 : Mécanismes de résistance développés par les cellules fongiques : 1. Surproduction de l'enzyme pour que le principe actif n'inhibe pas complètement la réaction. 2. Altération de la cible telle que le principe actif ne peut pas se lier à la cible. 3. Sortie du principe actif par des pompes. 4. Blocage du principe actif au niveau de la paroi de la cellule. 5. La cellule possède des «by-pass» qui compensent la perte d'activité provoquée par le principe actif. 6. Inhibition d'enzymes qui transforment la prodrogue en métabolite actif. 7. Sécrétion d'enzymes dans le milieu extracellulaire pour dégrader le principe actif (Ghannoum 1999)

Il a été montré que l'échec à l'accumulation des dérivés azolés est un facteur majeur dans la résistance des isolats de *C. albicans* et de nombreuses études ont rapportées une association entre cette résistance et la surrégulation des gènes codant pour les transporteurs multidrogues. De plus, cette résistance est souvent multifactorielle. Que ce soit chez *C. albicans* ou *C. dubliniensis*, ces phénomènes ont d'ores et déjà été rapportés. Des gènes semblables à ceux de *C. albicans* sont présents chez *C. dubliniensis* et y entraînent une résistance aux azolés semblable (Pinjon 2005).

En ce qui concerne, l'efflux des principes actifs, certaines protéines peuvent transporter un large spectre de dérivés azolés, y compris l'itraconazole et le kétoconazole, mais d'autres peuvent ne transporter que le fluconazole par exemple (Ghannoum 1999).

Enfin, des mutations près du site de liaison des azolés compacts (fluconazole, voriconazole) semblent réduire leur affinité de liaison et pourraient être à l'origine de résistance aux azolés chez *C. albicans* (Vazquez 2007).

La résistance peut également se traduire par une altération de la composition lipidique de la membrane qui peut affecter la fluidité de la membrane. En effet les interactions entre les stérols et les phospholipides de la membrane cytoplasmique touche la fluidité et l'asymétrie de la membrane. Il est possible qu'une diminution de l'entrée de principe actif dans la cellule soit le résultat d'une modification de la composition en stérols et/ou en phospholipides. Ces modifications vont avoir un impact à la fois sur les azolés mais également sur les polyènes.

Il a été montré que chez *C. albicans* une modification du profil en acides gras et phospholipides conduit à une augmentation de la résistance au miconazole par un changement de la perméabilité membranaire. La modification la plus significative dans une souche résistante aux azoles et polyènes, est que dans cette souche l'ergostérol était remplacé par des stérols méthylés tels que le méthylfécostérol (Ghannoum 1999, White 1998).

Comme cela est évoqué dans le paragraphe précédent, les modifications membranaires entrent en jeu pour les résistances aux polyènes. En effet, elles sont principalement associées à une altération des lipides membranaires et plus particulièrement des stérols empêchant la liaison des polyènes et la formation des pores dans la membrane (Georgopapadakou 1996, White 1998).

Les résistances qui existent avec la 5-FC quant à elles résultent d'une diminution de l'entrée du composé dans la cellule ou dans la perte d'activité enzymatique. La résistance intrinsèque à la 5-FC est généralement le résultat d'un défaut en cytosine désamininase. La résistance secondaire est due principalement à une diminution de l'activité de l'uracile phosphoribosyl transférase impliquée dans la transformation en acide 5-fluorouracil (Ghannoum 1999, White 1998).

Enfin, n'oublions pas que certains *Candida*, comme les *C. albicans*, ont la faculté de former des biofilms. La résistance aux antifongiques augmente lors de la formation de ces biofilms, ils sont 30 à 2000 fois plus résistants aux antifongiques que les cellules libres, cela inclut l'amphotéricine B, la nystatine, le fluconazole et l'itraconazole. La résistance aux antifongiques évolue parallèlement à l'augmentation de l'activité métabolique du développement du biofilm.

Différentes explications sont avancées pour expliquer le mécanisme de résistance des biofilms dont la présence de barrières physiques qui empêchent la pénétration de l'antifongique, le

ralentissement de la croissance et la régulation des activités métabolique du biofilm en raison d'un apport limité de nutriments, l'activation d'une réponse au stress et l'existence de sous-population de cellules (cellules persistantes) qui sont préservées par la pression des antifongiques.
La structure même des biofilms et la présence de la matrice extra cellulaire participe à la diminution de la diffusion des antifongiques (Chandra 2001, Martinez 2010, Samaranayake 2004).

2.4.1.2. **Incidence**

Aucune résistance initiale des *Candida spp.* au miconazole n'a été signalée dans la littérature médicale et la résistance au miconazole n'a été décrite qu'exceptionnellement, même chez des patients traités à plusieurs reprises (Fothergill 2006).

Une étude menée en Allemagne a également révélé un faible taux de résistance au fluconazole, pour seulement 4% des isolats de *C. albicans* testés. Néanmoins, sur un autre azolé, l'itraconazole, une proportion importante des isolats a montré une susceptibilité diminuée (Borg Von Zepelin 2007).

Néanmoins, ces données évoluent, elles varient également en fonction des souches de *Candida*, des lieux où elles sont prélevées, ainsi dans des études plus récentes, il a été montré que l'utilisation fréquente du fluconazole à un dosage faible et sur de longues périodes, chez les patients VIH-positifs, a conduit à l'isolement de *C. albicans* résistants aux triazolés (Akins 2005, Thompson 2010). Une autre étude, toujours chez des patients VIH-positifs, a trouvé une résistance au fluconazole de *C. albicans* chez 21% des patients qui étaient atteints d'une COP et chez 14% des porteurs de *Candida* ne présentant pas la pathologie (Patton 2008).

Cette utilisation répétée et suppressive de fluconazole à des dosages faibles (50-100 mg/jour) a contribué au développement de *C. albicans* résistant au fluconazole ainsi qu'à celui d'autres levures intrinsèquement résistantes comme *C. krusei* et *C. glabrata*. (Thompson 2010, White 2008).

Si la résistance est plus souvent décrite chez les patients VIH-positifs, elle commence également à se développer chez les autres patients (White 1998).

De plus, des cas de résistance au fluconazole ont été décrits lorsque l'utilisation du kétonazole ou de l'itraconazole s'est révélée efficace (Ghannoum 1999).

Pour ce qui est de la 5-FC, elle possède une action inhibitrice contre de nombreuses levures. Malheureusement, il s'avère qu'il existe une prévalence élevée de résistance innée également dans de nombreuses espèces fongiques. Ainsi, il a été montré que si environ 60% des souches de

C. albicans étaient sensibles, 36% étaient partiellement résistantes et 4% très résistantes. De plus, il est fréquent qu'il y est des résistances secondaires et tout particulièrement chez les patients recevant de la 5-FC en monothérapie.

C'est pourquoi, elle est généralement utilisée en combinaison avec d'autres traitements antifongiquez, notamment, l'amphothéricine B ou le fluconazole, mais rarement, comme traitement unique, cela est d'ailleurs précisé dans son RCP (Akins 2005, Georgopapadakou 1996, Ghannoum 1999, White 1998).

En ce qui concerne les polyènes, même après 30 ans d'utilisation, les résistances sont rares et n'ont pas posé de problème majeur dans la pratique clinique jusqu'alors, que ce soit pour la nystatine ou l'amphothéricine B, et lorsqu'elles existent c'est au sein d'espèces moins répandues comme *C. lusitaniae*, *C. glabrata* ou *C. guilliermondii*. En fait, après un certain nombre de passage sur un milieu dépourvu de nystatine, la résistance qui peut avoir existée à ce principe actif est progressivement perdue. Les résistances dans le cas des polyènes s'expliquent par une moindre affinité du principe actif avec les stérols membranaires, ainsi une diminution en ergostérols diminue la liaison du polyène à la membrane et donc son action. (Kuriyama 2005, White 2008).

Les résistances des isolats de *C. albicans* à l'amphotéricine B sont rares dans les isolats cliniques. Il semble que des résistances puissent se développer chez les patients traités par chimiothérapie, notamment ceux ayant reçu un traitement antérieur par un polyène ou par un azolé. Des résistances intrinsèques ont également été rapportées chez *C. lusitaniae, C. guilliermondi, C. tropicalis* et *C. albicans* (White 1998).

Si les *Candida* sont résistants aux azolés, il est alors possible alors d'avoir recours à l'utilisation d'amphotéricine B en traitement topique ou IV. Mais, bien qu'étant l'antifongique le plus efficace actuellement, l'utilisation de l'amphothéricine B est limitée en raison de son index thérapeutique très étroit (Akins 2005, Ghanoum 1999).

Enfin, il faut garder à l'esprit que des résistances croisées sont possibles et même fréquentes ; non seulement entre différents azolés, mais également entre des azolés et des polyènes (White 1998).

2.4.2. Augmentation de la prévalence des *Candida* non *albicans*

Les populations orales de *Candida* sont dynamiques et, dans une étude longitudinale, Martinez *et al.* ont décrit un remplacement de *C. albicans* par *C. dubliniensis* chez les patients

VIH-positifs traités par fluconazole pour candidose orale. Ce remplacement vers *C. dubliniensis* prend généralement place chez les patients initialement infectés par des souches de *C. albicans* incapables de développer des résistances au fluconazole. Cette étude est la seule montrant qu'une thérapie aux azolés peut conduire à ce remplacement. Il est possible que le traitement ait un rôle de sélection (Martinez 2010).

Si *Candida albicans* reste l'espèce la plus fréquemment rencontrée dans les mycoses de la cavité buccale (Ellepola 2000), l'incidence des espèces non *albicans* telles que *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* et *C. krusei* a beaucoup augmentée, vraisemblablement en raison de l'utilisation d'antifongiques à spectre étroit n'agissant essentiellement que sur le *Candida albicans* (Sullivan 1995). L'épidémiologie des candidoses a considérablement évolué et les *Candida* non *albicans* autrefois relativement rares (10-40% de toutes les candidémies entre 1980 et 1990) sont en constante augmentation (35 à 65% de toutes les candidémies entre 1991 et 1998) (Krcmery2002). Enfin, actuellement, les infections à des *Candida* non *albicans* : *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* et *C. krusei* représentent 58 % des cas en oncologie et hématologie (Pfaller 2001).

La résistance du *Candida glabrata* est en croissance. C'est une résistance croisée, y compris pour les nouveaux azolés à visée systémique : voriconazole, ravuconazole et fluconazole (Pfaller 2004).

En Europe, une étude conduite dans 7 pays, dont la France, a montré que 43.6% des infections systémiques étaient dues à des *Candida* non *albicans*, dont les principaux sont : *C. glabrata* (13.6%), *C. parapsilosis* (13.3) et C. *tropicalis* (7.2%) (Tortorano 2004).

Aux Etats-Unis, le programme de surveillance a montré que 48 % des infections systémiques étaient dues à des *Candida* non *albicans, C. glabrata* (20%), *C. tropicalis* (11%), *C. parapsilosis* (8%) *et C. krusei* (5%) peu sensibles au fluconazole et à l'itraconazole et que 10 % des *C. albicans* isolés lors de ces infections étaient résistants au fluconazole (O'Grady 2002). Plus récemment le programme SENTRY a indiqué que dans des infections systémiques, près de 50% des isolats étaient des *C. albicans*, 18% des *C. glabrata*, 17% des *C. parapsilosis*, 11% des *C. tropicalis* et 2% des *C. krusei* (Pfaller 2011).

Dans une étude de 2010, chez des patients avec un SIDA avancé, 54% des *Candida* isolés étaient des *C. albicans. C. dubliniensis* et *C. glabrata* étaient les seconde et troisième espèces les plus rencontrées ensuite avec respectivement 17% et 16% : ces deux dernières espèces pouvant montrer une sensibilité diminuée voir une résistance au fluconazole (Thompson 2010).

Une autre étude, en Allemagne cette fois, montre que *C. albicans* est toujours l'espèce la plus fréquemment isolée (58,5%), suivi par *C. glabrata* (19,1%), *C. parapsilosis* (8,0%) et

C. tropicalis (1,4%). Il est à noter que l'isolement de *C. krusei* (1,4%) était rare dans cette étude en comparaison à d'autres études (Borg Von Zepelin 2007).

Cela nous montre bien que la prévalence est variable d'une étude à l'autre, d'une région à l'autre, mais d'une manière globale il est certain qu'il existe une augmentation de la prévalence des *Candida* non *albicans.*

L'introduction du fluconazole, antifongique triazolé largement utilisé en traitement curatif et en prophylaxie, est associée à l'émergence de ces résistances et favorise le développement des espèces non *albicans* par rapport à *C. albicans*. La généralisation de l'utilisation du fluconazole à des doses de 100 ou 200 mg favorise l'émergence de souches de *Candida* multirésistantes aux médicaments antifongiques (Vazquez 2006).

En France, dans un souci de diminuer le risque collectif d'émergence de *Candida* non *albicans*, et leur développement rapide, les nouvelles molécules triazolées (voriconazole ou Vfend®, itraconazole ou Sporanox®) étaient réservées aux traitements hospitaliers des mycoses systémiques au début de leur utilisation. Ce n'est déjà plus le cas en 2012, l'itraconazole ayant une indication dans la COP.

De même, les nouveaux antifongiques tels que la caspofungine ou la micafungine montrent une importante efficacité dans le traitement des candidoses touchant les muqueuses, mais le besoin de les utiliser pour un usage systémique en IV conduit à limiter leur utilisation.

2.4.3. Les interactions médicamenteuses

Il est important de prendre en compte les risques d'interactions médicamenteuses notamment entre les azolés et les autres molécules.

Ceci est particulièrement vrai chez les patients VIH-positif car ces interactions peuvent amener à des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *C. albicans* aux azolés.

Tous les azolés sont à différents degrés, des inhibiteurs du CYP3A. Une augmentation des concentrations en itraconazole est prévisible en cas de coprescription avec un inhibiteur de protéases potentialisé par le ritonavir. A l'inverse, compte tenu du pouvoir inducteur des Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, le risque est de voir les concentrations en azolés diminuer. Il est également probablement que les concentrations du maraviroc augmentent en association avec un azolé lors d'une co-administration (Yeni 2010).

D'une manière générale, il existe un grand nombre d'interactions potentielles avec les antifongiques et il est important de les prendre en compte lors de leur administration.

2.4.4. Les patients faces aux traitements

Outre les résistances qui se développent, un facteur important rentre en jeu dans la récurrence et la résistance des candidoses oropharyngée : le patient et ce qui le touche. Il s'agit d'une part de son degré d'immunodépression, des potentielles interactions médicamenteuses de ses traitements et de leur biodisponibilité qui peut être altérée, des risques d'intolérance mais également l'observance du patient à son traitement. Car, s'il ne fait nul doute que le *Candida* s'applique bien à adhérer aux muqueuses, il n'en est pas toujours de même en ce qui concerne le patient avec son traitement (Vazquez 1999, Vazquez 2007).

Enfin, il ne faut pas oublier qu'un médicament reste un médicament et qu'il peut avoir des effets secondaires qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement ou du moins à sa mauvaise observance.

Les traitements antifongiques locaux, Daktarin® gel, nystatine en suspension buvable ou encore les pastilles de clotrimazole (aux Etats-Unis), ne sont pas toujours suivis scrupuleusement. Leurs posologies contraignantes (plusieurs prises par jour), et ce d'autant plus chez des patients d'ores et déjà polymédiqués, conduisent souvent à des échecs thérapeutiques avec une fréquence importante de rechute.

En effet, en regardant attentivement les traitements locaux disponibles, leurs contraintes ressortent rapidement. Ils nécessitent des prises assidues durant des périodes de 7 à 14 jours. Non seulement le traitement est long, mais de plus, il est contraignant ; 4 à 6 fois par jour le patient doit prendre un médicament qu'il doit garder en bouche pendant, en général, au moins quelques minutes. Pour ceux qui ont eu à les prendre par le passé, ou ont à les prendre le goût de ces traitements est fort désagréable et ce en dépit des excipients utilisés. Par exemple, le sucre ou les arômes ajoutés ne sont pas à même de masquer l'amertume du Daktarin®. D'autre part, les effets secondaires tel que nausées et vomissement sont certes bien « petits » en comparaison de ceux que qui se retrouve lors d'une chimiothérapie ou d'une tri thérapie mais comment ne pas y voir pour des patients polymédiqués, le trop plein qui rend les antifongiques locaux bien difficiles à accepter.

Les thérapies disponibles qui comprennent des traitements topiques comme la nystatine, et l'amphotéricine B sont efficaces, mais leur tolérance et leur observance sont souvent problématiques (Vazquez 1999).

L'étude évaluant l'efficacité et la tolérance du fluconazole et de l'amphotéricine B, dans le traitement de la COP, chez les patients atteints d'un cancer et qui a été conduite par Lefebvre en 2002, a montré que les patients trouvaient plus pratique l'administration de la suspension de fluconazole une fois par jour plutôt que trois fois pour l'amphotéricine B. De plus seul 46% des patients ont trouvé le goût de l'amphotéricine B acceptable contre 76% pour le fluconazole (Lefebvre 2002). Pour une personne qui aura ne serait-ce que simplement senti un flacon d'amphotéricine B, ce résultat n'a rien d'étonnant.

De même, la nystatine voit son utilisation limitée par un goût amer, des effets secondaires gastro intestinaux et une posologie de quatre prises par jour, ce qui amène potentiellement à une diminution de l'adhérence du patient au traitement et à une efficacité moindre (Pons 1997, Vazquez 1999). La présence de certains excipients visant à masquer le goût du principe actif peuvent poser problème c'est le cas du sucrose qui augmente le risque de caries (Ellepola 2000, Patton 2001)

Alors, outre l'efficacité des traitements, c'est donc leur simplicité qui peut conduire aussi à la prescription d'un traitement systémique, mieux toléré dans l'agenda du patient. Les traitements systémiques ont alors l'avantage de ne nécessiter qu'une seule prise journalière. Mais ils impliquent par ailleurs un plus grand risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs de protéases ou les médicaments à marge thérapeutique étroite et les associations contre-indiquées ou déconseillées sont nombreuses.

Alors, oui, l'un des problèmes majeurs avec dans le traitement de la COP est l'observance des patients, mais c'est parce que les traitements leur posent justement plus de problèmes que de solutions aux pathologies annexes qui viennent compliquer leur séropositivité au VIH, leur SIDA ou le traitement de leur cancer.

Ces limites soulignent la nécessité d'améliorer les médicaments pour fournir des produits qui soient plus sûrs en matière de délivrance, qui provoquent moins d'interactions médicamenteuses et qui améliorent le spectre d'activité antifongique (Vazquez 2007).

2.5. Les recommandations

Il est important de faire attention à l'utilisation des antifongiques, d'utiliser les dosages appropriés et d'éviter les sous-dosages, de conjuguer les traitements existants, de prendre l'antifongique le plus adapté lorsque la cause de la pathologie est connue et de surveiller les résistances aux antifongiques : le bon traitement au bon moment.

2.5.1. Le diagnostic

Pour bien traiter la pathologie, l'identification rapide de l'organisme, le diagnostic précis, la connaissance des résistances existantes dans la ou les souches de *Candida* infectant le patient sont des éléments clefs à connaître. Des méthodes de références ont été établies pour tester les sensibilités des levures, comme celles du NCCLS en 1997 : Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A3.

En 2009, les dernières recommandations de prises en charge de l'IDSA (International Diseases Society of America) indiquaient que l'utilisation des tests de sensibilité des *Candida* se développait pour la prise en charge de la candidose, notamment dans les cas d'échec thérapeutique. Les experts suggèrent que des tests de sensibilité au fluconazole soient faits pour les *C. glabrata* et pour les *Candida spp.* qui ne répondent pas aux traitement antifongiques ou pour lesquels une résistance est suspectée. Actuellement, la résistance aux antifongiques chez *C. albicans* n'est pas répandue et un test de sensibilité n'est pas recommandé en routine (Pappas 2009).

2.5.2. La prise en charge

A côté de l'identification des microorganismes, des recommandations par des groupes d'experts ont été élaborées et sont régulièrement mises à jour pour servir au mieux l'intérêt du patient, mais aussi de l'environnement (Georgopapadakou 1998, Pappas 2004, Powderly 1999, Préconisations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2009, Senet 1999,White 1998, Yeni 2010).

Ces recommandations précisent la place des différents traitements antifongiques à action locales et/ou systémiques par voie orale. Toutes convergent vers un objectif commun dans un souci de santé publique : traiter rapidement dès les premiers symptômes, avec un traitement à action locale en première intention.

Les études qui ont pu être menées chez les patients atteints du SIDA ou de cancers rapportent que la plupart des patients répondent au traitement topique initial. Cependant chez les patients VIH-positifs les rechutes sont plus rapides avec des traitements locaux qu'avec l'utilisation du fluconazole en systémique. (Pappas 2004, Senet 1999, Yéni 2010).

2.5.2.1. Recommandations chez les patients VIH-positifs

La première recommandation est que tout épisode de candidose oropharyngée doit être pris en charge. L'infection est invalidante pour les patients et, chez les patients à risques, le risque d'une extension, notamment au niveau de l'œsophage, mais aussi d'une manière plus généralisée est trop important pour être passé sous silence (Powderly 1999).

L'objectif n'est pas de faire disparaître toutes traces de *Candida*, présents chez 25 à 75% de la population (Kuriyama 2005, Powderly 1999) mais de faire disparaître les symptômes et lésions qui accompagnent fréquemment une mucite déjà handicapante et d'éviter les rechutes (Rex 2000).

Compte tenu du lien entre le développement de la COP et l'infection par le VIH, les recommandations de prise en charge des patients ayant une infection récente par le VIH doit inclure un examen minutieux de la cavite oropharyngée à chaque visite de routine chez le médecin.

Bien que la sévérité des symptômes varie, il est important de traiter les premiers épisodes de COP même si le patient est asymptomatique. Si la COP n'est pas traitée, une colonisation progressive augmente l'inconfort du patient et surtout l'expose à une forme plus invasive de la maladie, dont la candidose œsophagienne. Par conséquent, le traitement de l'infection initiale est considéré comme obligatoire (Powderly 1999).

Dans un rapport, « Prise en charge des personnes infectées par le VIH», réalisé régulièrement à la demande du ministre de la santé, les recommandations, chez les patients VIH-positifs décrivent la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des COP.

Pour une COP avérée, il est important de la traiter de manière précoce afin d'éviter les risques de dissémination et de candidose œsophagienne. Pour les premiers épisodes il s'agit de traiter par des traitements locaux : ovules de nystatine, gel buccal de miconazole ou comprimé muco adhésif de miconazole (ce traitement étant développé dans la troisième partie de cette thèse). La voie systémique ne doit être utilisée que pour les atteintes sévères ou pour les rechutes fréquentes : fluconazole 100 mg en dose de charge puis 50 mg par jour ou de l'itraconazole en suspension 200 mg par jour jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours). Un accent particulier est mis sur les risques d'interactions entre les dérivés azolés et les médicaments prescrits

pour lutter contre le VIH, pouvant entraîner des modifications de concentrations et aboutir à une moindre efficacité contre le virus ou bien accentuer les effets indésirables.

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée. Un traitement de prévention secondaire n'est discuté qu'en cas de candidoses œsophagiennes multirécidivantes. Le fluconazole 100 à 200 mg par jour est alors la référence, avec une alternative possible offerte par l'itraconazole en suspension à 200 mg par jour (Yeni 2010).

Aux Etats-Unis, l'IDSA a établi, des recommandations relatives aux stratégies thérapeutiques, en prenant en compte la possibilité d'induction de résistances par des traitements prolongés et/ou répétés (Pappas 2004, Pappas 2009, Patton 2008). De nouveaux, les traitements oraux ou systémiques sont réservés aux formes réfractaires ou récidivantes. Tandis qu'en première intention ce sont les traitements locaux qui sont recommandés ainsi que sur les dérivés azolés, toujours accompagnés de la prise en charge de l'hygiène bucco-pharyngée. Pour éviter les interactions médicamenteuses, gérer au mieux la tolérance et la réponse des *Candida* au traitement, une réflexion doit être mené à chaque prise en charge d'un patient (Pappas 2004, Pappas 2009, Rex 2000).

Selon l'IDSA, la prophylaxie primaire ou secondaire systématique n'est pas recommandée pour la COP et cela pour plusieurs raisons. D'une part, les pathologies de la muqueuse ont un faible taux de mortalité. Ensuite, les traitements pour les maladies aigües sont très efficaces et une prophylaxis pourrait conduire à des résistances chez les *Candida spp*.. De plus, cette prophylaxie pourrait conduire à des interactions médicamenteuses. Et enfin, point non négligeable, elle entraîne un coût élevé (Patton 2008).

Que ce soit donc en France ou aux Etats-Unis, la stratégie thérapeutique est donc identique :

- traitement local en première intention
- réserver les traitements systémiques aux rechutes fréquentes ou aux atteintes sévères avec risque important de dissémination
- prendre en compte des interactions médicamenteuses possibles avec les médicaments utilisés pour traiter la pathologie initiale
- tenir compte de la sensibilité des espèces aux antifongiques.

Pour traiter les COP en première intention ce sont les traitements locaux qui sont indiqués. Pour les infections récurrentes ou les infections réfractaires, les recommandations préconisent l'utilisation d'azolés à visés systémiques (fluconazole ou solution d'itraconazole).

2.5.2.2. Recommandations chez les patients atteints de cancers

En France, chez les patients atteints de cancers, les traitements locaux font partie intégrante de la stratégie thérapeutique et des recommandations de la Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer et développées dans les « SOR » (Standards des Options et Recommandations) (Senet 1999). Ces recommandations indiquent que les traitements doivent s'accompagner de la suppression des facteurs favorisants, comme l'hygiène insuffisante et le déséquilibre nutritionnel. Elles proposent un traitement topique (amphotéricine B, nystatine ou clotrimazole, selon les pays) pour les formes minimes ou modérées et réservent le traitement systémique pour les formes étendues ou sévères ; fluconazole *per os* ou traitement injectable de fluconazole ou d'amphotéricine B quand la prise orale est impossible.

Plus récemment, en 2009, les experts en oncologie ont élaboré les recommandations de Saint Paul de Vence pour la pratique clinique en cancérologie. Ces recommandations se penchent d'une part sur le traitement préventif et d'autre part sur le traitement curatif de la COP.

En ce qui concerne la prévention, si récemment le fluconazole 100 mg et 200 mg a obtenu une indication dans la prévention des COP, les études en accord avec l'intérêt de cette utilisation mettent toutefois en avant l'émergence de nombreuses souches de *Candida* résistantes à cette famille d'antifongique.

La principale action préventive est donc bien de prévenir l'apparition d'une mucite chez les patients traités pour un cancer notamment par des soins buccodentaires rigoureux. Il est proposé des bains de bouches au bicarbonate pour traitement, mais sans adjonction d'antifongique ou d'antiseptique.

Au regard de l'évolution de l'écologie fongique et des résistances il ne semble pas recommandable de traiter massivement de manière préventive par antifongique, l'ensemble des patients traités pour une maladie cancéreuse.

Pour le traitement curatif, il est rappelé que les dernières recommandations pour la prise en charge de la COP chez le patient traité pour un cancer sont celles des SOR de 1999 (Senet 1999). Les recommandations de Saint Paul de Vence préconisent l'utilisation en première intention d'un antifongique topique local. Ils précisent de préférer les traitements topiques ayant le moins d'interactions médicamenteuses et le moins de résistances possibles. Les traitements systémiques pour leur part doivent être réservés aux candidoses invasives et/ou sévères. La figure ci-dessous (Fig. 20) reprend l'arbre décisionnel résultant de ces recommandations. Ces recommandations rappellent également une attitude principale à avoir : faire ouvrir la bouche à son patient pour

dépister tout risque d'infection (Préconisations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2009)

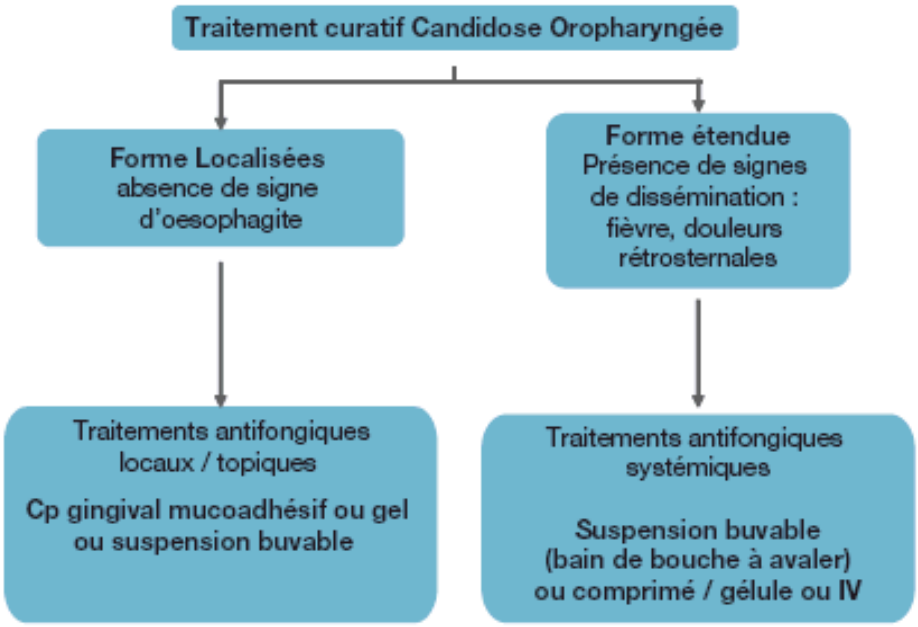


Figure 20 : Recommandations de prise en charge de la candidose oropharyngée de Saint-Paul de Vence

2.5.3. Problème environnemental

Comme nous avons pu l'évoquer précédemment l'utilisation accru des antifongiques *per os* a eu un impact sur la modification des souches existantes. Ces modifications ont été d'autant plus importantes que l'antifongique utilisé de manière prépondérante possède un spectre étroit. Aujourd'hui, nous sommes dans un contexte où nous voyons émergé des *Candida* résistants au fluconazole. Ce problème est amplifié par les risques de résistances croisées notamment avec le voriconazole. Certes ce dernier antifongique n'est pas utilisé dans le traitement de la candidose oropharyngée mais reste réservé pour le traitement de candidémie. Néanmoins l'utilisation du fluconazole permet à des souches résistantes au voriconazole d'émerger et mets les médecins dans le risque d'un échec thérapeutique pour des pathologies bien plus graves et surtout mortelles.

Derrière les recommandations de prise en charge se dessine donc un souci commun de santé publique : limiter l'émergence et le développement des résistances des *Candida* aux antifongiques conduisant à une moindre efficacité des antifongiques existants.

Cependant, cela ne reste que des recommandations qui dans la pratique ne sont pas toujours suivies en raison de difficultés rencontrées par l'administration des traitements locaux.

3. Loramyc®

La COP est une infection qui se déclare chez des patients immunodéprimés en raison d'une pathologie lourde telle qu'un cancer ou une infection au VIH. Ces patients doivent non seulement faire face à leur maladie, mais ils doivent de plus subir les manifestations de la COP qui complique non seulement leur guérison mais aussi leur vie social en touchant à leur image.

Les traitements actuellement disponibles connaissent des limites qui sont d'une part les résistances aux principes actifs, d'autre part l'émergence de souche de *Candida* non *albicans* pour lesquels les traitements actuels ne sont pas tous efficaces et enfin, également la mauvaise observance des patients.

Il est donc important de prendre en compte ces facteurs et de chercher à répondre au mieux aux exigences environnementales mais aussi humaines qui demandent à simplifier le traitement pour ne pas alourdir encore la vie des patients immunodéprimés ; c'est dans cet objectif qu'a été développé Loramyc®. Nous allons voir dans cette partie ce nouvel antifongique pour le traitement de la COP et ce qu'il a pu apporter aux patients.

3.1. Concept : technologie Lauriad®

La technologie Lauriad® est une technologie originale. Il s'agit d'un comprimé muco-adhésif qui peut être employé sur l'ensemble des muqueuses selon l'indication désirée. Ses spécificités lui permettent d'agir à l'endroit voulu, en temps voulu et sur la durée. Les propriétés pharmacocinétiques du principe actif permettent soit une utilisation locale soit une utilisation systémique ; dans le cas présent de la COP, c'est l'utilisation locale qui est recherchée.

3.1.1. Infection locale : traitement local

Dans l'idéal, un traitement s'attaque uniquement à la pathologie, élimine la cause et soigne les symptômes. L'idée est donc d'avoir un maximum d'efficacité sur le site et une moindre survenue d'effets secondaires pour le patient.

La COP est une pathologie qui est bien localisée, c'est donc un candidat parfait pour profiter au mieux d'un traitement à application locale et à visée locale. Il s'agit non seulement d'agir au site de l'infection mais aussi de ne pas avoir une dissémination du principe actif dans tout l'organisme : une concentration élevée pour être efficace, une absence de passage systémique pour éviter les

effets secondaires. L'absence de passage systémique est obtenue par le choix approprié du principe actif.

Comme cela a été décrit dans un certain nombre de recommandations, en dehors du cas des patients VIH-positifs rechutant fréquemment et avec des souches résistantes aux traitements et pour qui une prise en charge systémique est recommandée, il est important de prendre une mesure appropriée à la pathologie avec un traitement local, délivrant le principe actif sur le site de l'infection et diminuant ainsi le passage dans le système sanguin des médicaments et le risque d'interaction médicamenteuse et d'effets secondaires.

Etre au plus près de l'organisme permet d'agir sur lui ; c'est le cas avec un système muco-adhésif à libération rapide et prolongée et qui maintient une pression constante avec une concentration suffisante et efficace.

3.1.2. L'observance

L'observance est un point clef de la réussite d'un traitement et la guérison du patient.

Assurer l'observance d'un traitement c'est faire en sorte que le patient puisse suivre le plus facilement possible son traitement et qu'il le fasse jusqu'au bout, c'est donc limiter les contraintes qui vont êtres associées au médicament : nombre de prises, effets secondaires, durée du traitement.

Assurer l'observance c'est permettre au médicament et à son principe actif d'agir au meilleur dans les conditions optimales qui ont été déterminées lors de sa création pour soigner les patients.

C'est pourquoi un certain nombre de laboratoires ont cherché à développer de nouvelles formes galéniques, qui permettent une seule prise journalière, avec peu, voire pas, d'effet indésirable.

C'est l'objectif de Loramyc® : la prise d'un comprimé unique qui diffuse ensuite son principe actif durant toute la journée avec une présence discrète sur la gencive. Avoir une seule prise par jour permet de simplifier la vie du patient, il prend le médicament le matin, le place sur sa gencive puis l'oublie progressivement au cours de la journée alors qu'il est toujours présent et agit constamment. Une prise unique c'est diminué les risques d'oubli de prise, c'est aussi permettre à des patients parfois polymédiqués de ne pas augmenter outre mesure le nombre de prises orales (comprimés, gélules), ou d'injections journalières.

Enfin l'observance est aussi un moyen essentiel pour lutter contre le développement de résistance dans le monde des antibiotiques et antifongiques. Elle assure la prise complète du

traitement, éliminant les microorganismes et ne laissant pas la place pour une sélection des espèces ou une pression de sélection.

3.1.3. Concentration

Pour agir au mieux sur le *Candida*, il importe que les concentrations libérées par le médicament soient optimales et efficaces. L'un des objectifs de ce médicament doit donc être une augmentation des concentrations salivaires au lieu même de l'infection. Mais il faut aussi que cette concentration efficace soit présente suffisamment longtemps, le temps d'exposition doit donc aussi être augmenté par rapport aux autres spécialités à action locale telles que les bains de bouche, les gels ou les suspensions qui impliquent une activité importante au moment de leur prise, mais dont les concentrations diminuent rapidement en dessous du seuil d'efficacité (Khanna 1997, Nafee 2003, Singh 2008).

Pour obtenir une telle concentration, tout en limitant les risques de passage systémiques, les risques d'interaction et surtout les effets indésirables, la dose de principe actif importe et doit être étudiée pour être optimale.

3.1.4. Quelle innovation : Les Systèmes de Délivrance du Médicament (Drug Delivery Systems : DDS)

3.1.4.1. <u>Généralités</u>

Les médecins disposent aujourd'hui d'un nombre conséquent de molécules. Il est certain que le développement de nouveaux principes actifs demeurera toujours un enjeu capital, notamment dans le traitement des infections bactériennes, virales ou fongiques ou des cancers qui voient constamment apparaître de nouvelles résistances. Cependant, il peut être aussi intéressant et innovant de repenser les mécanismes de délivrance de principes actifs qui ont fait leur preuve. Le manque d'efficacité dont ils peuvent être victimes peut aussi provenir d'un manque de délivrance sur le site précis de la pathologie. Les effets indésirables qui leurs sont liés peuvent être corrigés en partie par une délivrance optimisée.

Est-il possible de dire d'un principe actif qu'il est inefficace s'il n'a pas la possibilité d'aller à la rencontre de l'organisme qu'il doit combattre ? Des principes actifs qui ont fait leur preuve tant sur le plan *in vitro* que *in vivo* mérite plus de considération et surtout une reconsidération de leur place et de l'utilisation qui peut en être fait en leur permettant d'établir un contact plus proche avec leur cible.

C’est sur ce point que jouent les développements de nouveaux médicaments des systèmes de délivrance du médicament avec des polymères bioadhésifs, des microsphères et nanoparticules, des liposomes ou encore des implants.

Il s’agit avant tout de permettre à un principe actif qui est reconnu pour être efficace, comme c’est le cas pour le miconazole, d’atteindre sa cible et de garder une concentration suffisante et cela suffisamment longtemps pour pouvoir agir et éviter la survenue de résistance.

3.1.4.2. Systèmes oraux de délivrance du médicament

Bioadhésion : état dans lequel deux matériaux, dont au moins l’un d’entre eux est de nature biologique, sont tenus ensemble par des forces interfaciales, pendant un temps prolongé.
Mucoadhésion : cas particulier de la bioadhésion faisant intervenir une muqueuse comme surface de contact (Madsen 1998, Park 2002).

Parmi les systèmes de délivrance du médicament en développement le comprimé muco-adhésif doit répondre à un certain nombre de prérequis : tout d’abord il doit être capable d’adhérer à la muqueuse pendant plusieurs heures, de délivrer le ou les principes actifs au cours de la journée et d’assurer une diffusion régulière.
Le polymère doit répondre à un certain nombre de caractéristiques physico-chimiques afin d’assurer une adhésion optimale (Harris 1990). En effet, le polymère doit :

- comporter de nombreux groupements capables de former des liaisons hydrogènes (-OH, -NH_2, -COOH, ...),
- posséder d’abondantes charges de surface,
- avoir une masse moléculaire élevée,
- avoir des chaînes à haute flexibilité,
- avoir une bonne mouillabilité.

Les polymères tels que les dérivés de la cellulose (carboxy et hydroxypropylméthylcellulose), les dérivés acryliques (Carbopol® et polycarbophiles), les chitosans, l’alginate de sodium et l’acide hyaluronique possèdent la propriété d’interagir fortement avec le mucus pour former des systèmes muco-adhésifs.
Les mécanismes en jeu dans la bioadhésion ne sont pas encore complètement élucidés. Néanmoins, certaines étapes sont indispensables pour établir et maintenir un contact intime entre le mucus et la forme galénique.
D’une manière générale la mucoadhésion peut être décomposée en trois étapes principales :

- le mouillage et l'hydratation du polymère qui permet le contact avec les muqueuses
- l'interpénétration des chaines de polymères et l'entrelacement du polymère et du mucus
- la formation de faible liaison chimique entre les chaînes (Duchêne 1997, Ponchel 1991) (Fig. 21)

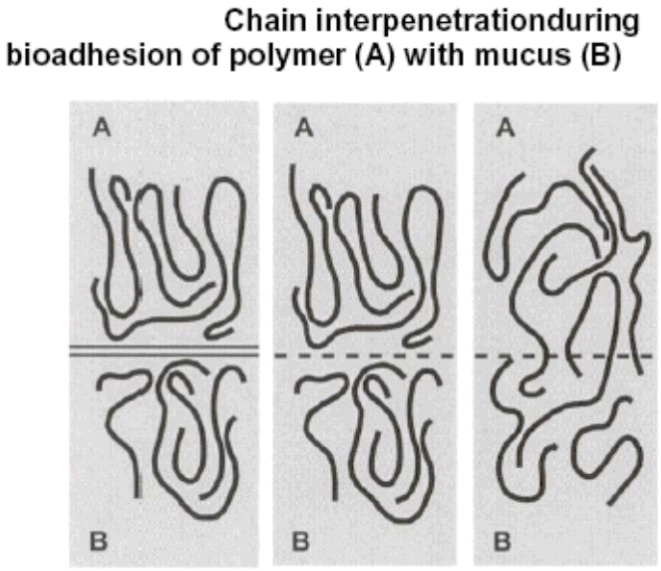


Figure 21 : L'interpénétration et ses différentes étapes : à gauche le contact entre le polymer et la muqueuse, au centre, l'interpénétration et à droite l'interaction (Peppas 1985)

La mucoadhésion tient d'une part à des liaisons électrostatiques, hydrophobiques ou des liaisons hydrogènes et d'autre part à l'interaction entre le polymère et le mucus (Ameye 2002, Serra 2009).

De nombreux facteurs jouent sur la force de l'adhésion que ce soit le poids moléculaire des polymères utilisés, le temps de contact avec la muqueuse (il est recommandé de garder appuyer les dispositifs muco-adhésifs pendant environ une minute pour s'assurer de leur mise en place), la vitesse de gonflement du polymère et les membranes biologiques.

La concentration en polymère est un point primordial : une concentration trop élevée entraîne un enroulement des chaînes de polymères, une concentration trop faible diminue la bioadhésion. De même le poids moléculaire du polymère choisi est important, un poids trop faible conduit à une absence d'interpénétration alors que s'il est trop élevé il y a un enroulement des chaînes et une diminution de l'adhésion. Ce ne sont pas les seuls points clefs liés aux polymères.
Il est important de savoir que la bioadhésion est directement proportionnelle à la quantité d'eau absorbée.

Dans des études antérieures qui ont pu être conduites avec d'autres dispositifs muco-adhésifs les résultats obtenus sont intéressants quant au confort de l'utilisation de tels produits. Ainsi dans l'étude conduite sur des volontaires sains par Kashappa Goud H. Desai et T.M. Pramod Kumar sur un nouveau système buccal adhésif, les volontaires montraient globalement une bonne acceptation. Durant l'étude aucun des comprimés ne s'est détaché, les volontaires ne montraient de signe d'irritation, globalement le goût n'était pas modifié (90%), aucune sécheresse buccale n'était constatée (90%), aucun ressenti sur la place du comprimé n'existaient (90%), seul 50% des volontaires ont ressenti un léger inconfort, et des modifications de la sécrétion salivaire sont apparus chez 80% d'entre eux (Desai 2004).

Globalement il existe plusieurs avantages à utiliser un système gingival muco-adhésif : il s'agit d'une région non kératinisée ce qui permet une bonne perméabilité et autorise le passage des principes actifs, même si elle reste inférieur à celle de la muqueuse sublinguale et est plus sujette à une libération prolongée que les dispositifs sublinguales. Cette perméabilité est de plus supérieure à celle de la muqueuse intestinale ce qui présente un intérêt non négligeable pour l'absorption de principes actifs « hydrophiles » de poids moléculaires élevés comme les protéines et les peptides. Pour les molécules passant dans le système sanguin, cela se fait de manière directe évitant ainsi le premier passage hépatique et les dégradations dues aux enzymes digestives.

La facilité d'accès est le garant d'une observance accrue et permet l'arrêt immédiat du traitement en cas d'effets indésirables.

Enfin il est possible d'utiliser des promoteurs d'absorption tels que le menthol, le chlorure de benzalkonium, les cyclodextrines de façon à augmenter la perméabilité. Cette forme permet ainsi une amélioration de la biodisponibilité avec une libération précoce, prolongée et continue du principe actif, une délivrance supérieure à celle obtenue avec les formes orales (Miyasaki 2000, Park 2002).

Cependant il existe aussi des inconvénients à ce système tels qu'une dilution de la molécule active par la salive ou une déglutition accidentelle possible. Il existe une possibilité d'interaction avec la boisson et la nourriture, ne serait-ce que mécanique. De plus des problèmes de goût, d'irritabilité, d'allergénicité, de décoloration et d'attaque de l'émail des dents peuvent survenir. Enfin, un aspect non négligeable est que cette forme est limitée dans son épaisseur et donc dans le contenu en principe actif (Miyazaki 2000).

Pour résumé ces systèmes peuvent être répartis en trois catégories :

- délivrance buccale avec une administration de principe actif dans la circulation systémique via la muqueuse buccale (ex : testostérone)

- délivrance sublinguale : administration du principe actif dans la circulation systémique via la muqueuse sublinguale (ex : nitrates)
- délivrance locale : formes adhésives pour le traitement de pathologies buccales (ex : miconazole)

Il existe d'ores et déjà sur le marché un certain nombre de dispositifs buccaux offrant une libération adaptée du principe actif. Il peut s'agir de comprimés ou de patches dont des exemples sont repris ci-dessous (Tab. 8) :

Nom commercial	Principe actif	Forme	Muqueuse	Indications
Susadrin® (Forest)	Nitroglycérine	Comprimé	Sublinguale	Angor
Suscard® (Pharmax)	Trinitrate de glycéryl	Comprimé	Sublinguale	Angor
Buccastem® (Reckitt et Colman)	Maléate de chlorpromazine	Comprimé	Buccale	Nausées
Aftach® (Teijin)	Acétonide de triamcinolone	Comprimé	Buccale	Aphtes
Cydot® (3M)	Divers principes actifs	Patch	Gingivale	Selon le principe actif
Actiq® (Cephalon)	Fentanyl citrate		Buccale	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse
Effentora® (Cephalon)	Fentanyl	Comprimé buccal	Gingival	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Tableau 8 : Exemple de spécialités buccoadhésives commercialisées

Si en France le nombre de comprimé buccal à libération modifiée reste limité, d'autres pays possèdent un arsenal plus étendu incluant cette méthode d'administration. C'est le cas du Canada et des Etats-Unis qui possèdent parmi leurs traitements antiangoreux des comprimés de nitroglycérine qui doivent se placer derrière les lèvres ou dans la joue et libèrent ainsi leur principe actif durant 6 à 10h.

D'autres comprimés ont existé mais leur efficacité insuffisante a conduit à leur disparition : c'est le cas de l'Aftab® 0,025mg, comprimé buccal adhésif d'acétonide de triamcinolone dont le service médical rendu dans le traitement des aphtes a été jugé insuffisant.

L'actiq®, dispositif gingival de citrate de fentanyl est utilisé dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse depuis 2004, il est pris en appliquant le dispositif dans la bouche en 15 minutes environ. Il est utilisé en sus du traitement de fond de la douleur en étant placé sur la muqueuse de la joue.

Créé par la même société et disponible sur le marché français depuis 2008, l'Effentora® reprend d'avantage l'aspect du comprimé muco-adhésif avec un site d'application sur la gencive proche de la première grosse molaire. Le fentanyl contenu dans le comprimé permet un traitement de la douleur ponctuelle dans les douleurs d'origines cancéreuses. Il vient compléter le traitement déjà existant. Son innovation vient de la libération rapide de son principe actif et du passage systémique direct sans premier passage hépatique pour 50% de la dose administrée. Le comprimé se dissout dans les 14 à 25 minutes et agit dans les 10 à 15 minutes suivant la pose du comprimé.

Enfin, le dernier exemple de médicament dont nous parlerons ici, reprend l'avantage des dérivés nitrés qui bénéficie d'une absorption rapide et de l'absence du premier passage hépatique en étant absorbés au niveau de la muqueuse gingivale, site richement vascularisé. Dans le monde grandissant des systèmes de délivrance du médicament, depuis 2004, le traitement de l'hypogonadisme primaire ou secondaire masculin par déficit en testostérone est amélioré par la mise sur le marché, aux Etats-Unis, du Striant®. Cette spécialité apporte 30 mg de testostérone via un comprimé muco-adhésif buccal, à placer sur la gencive au dessus d'une incisive. Ce geste est à répéter deux fois par jour pour assurer un traitement complet.

3.1.4.3. Choix d'un traitement local

Une forme mucoadhésive peut être selon les besoins à action locale ou systémique. C'est le principe actif qui selon son absorption passe ou non dans le système sanguin. Pour une pathologie localisée telle que la candidose oropharyngée, il semble évident qu'un traitement systémique n'est pas la voie appropriée mais que l'idéal est bien d'agir au mieux sur le site de l'infection, à savoir dans la bouche. Et pour se faire, utiliser un comprimé muco-adhésif libérant un principe actif à faible passage systémique paraît être la voie optimale d'action.

3.1.5. La technologie Lauriad®

3.1.5.1. Choix des polymères et des autres excipients

Différents polymères peuvent être employés dans la synthèse de comprimés bioadhésifs ; ils peuvent être naturels comme les dérivés cellulosiques (carboxyméthylcellulose (CMC), hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)), les gommes naturelles (gomme Karaya, gomme guar, gomme adragante), les chitosans ou les dextrans ; ou bien ils peuvent être de natures synthétiques comme les carbopols (dérivés de l'acide polyacrylique), la polyvinylpyrrolidone (PVP) ou l'alcool

polyvinylique (PVA), des études ont aussi été menées pour utiliser un mélange de 5% d'acide polyacrylique et d'amidon (Ameye 2002, Serra 2009).

Dans le cas du Loramyc® c'est l'HPMC qui a été choisi comme agents auquel a été ajouté, un autre excipient d'origine naturel : l'amidon de maïs.

Mais la particularité du comprimé de Loramyc® par rapport aux autres comprimés actuellement en développement ou sur le marché c'est la présence d'un concentré de protéines de lait qui permet d'augmenter l'adhérence du comprimé et permet la délivrance progressive du principe actif grâce au gonflement du comprimé. Toutefois, l'utilisation de ces protéines amène à accroître les contre-indications et interdit l'utilisation de Loramyc® aux personnes sensibles ou allergiques au lait ou ses dérivés.

Le lauryl sulfate a été utilisé pour faciliter à la fois la solubilisation du miconazole base et faciliter sa libération dans le milieu. La libération du produit de la matrice a été étudiée par des tests de dissolution *in vitro* : 50 % ± 20 % de miconazole sont libérés en 4 heures et plus de 80% en 8 heures.

Finalement, les propriétés d'adhésion du comprimé à la muqueuse et de libération du principe actif de la matrice de polymères permettent d'obtenir des concentrations salivaires efficaces de miconazole précoces et continues pendant au moins 13 heures.

Il est à noter que parmi les excipients de Loramyc® le sucre n'est présent qu'en faible quantité, et ne favorise donc pas la croissance des *Candida*.

3.1.5.2. Principe de Lauriad®

Le comprimé gingival muco-adhésif de Loramyc® a donc été développé de façon à pouvoir rester fixé dans la cavité buccale jusqu'à désintégration complète et permettre une délivrance programmée précoce et durable de miconazole au niveau du tissu infecté. Le comprimé adhère par simple application sur la gencive au niveau de la fosse canine et y reste fixé en moyenne pendant plus de 13 heures, même dans des conditions locales très défavorables notamment avec des muqueuses très altérées.

Au contact de la muqueuse gingivale, l'hydroxypropylméthylcellulose s'hydrate, permettant ainsi une adhésion immédiate par mécanisme d'adsorption. L'adhérence du comprimé à la gencive pendant une période prolongée repose quant à elle sur les propriétés adhésives des protéines de lait qui sont des polymères naturels. Cette adhésion prolongée est conférée par des interactions protéines-protéines entre les protéines de la muqueuse et les protéines de lait. Enfin, la structure

matricielle hydrophile formée par l'hydroxypropylméthylcellulose constitue un réservoir de principe actif et permet la libération progressive du principe actif assurant le maintien de concentrations efficaces pendant plus de 13 heures. Le délitement de la matrice est progressif et le comprimé disparait intégralement en moyenne 13 heures après son application.

La matrice incorpore les 50 mg de principe actif, miconazole base, qui représente 44% de la masse totale (115mg).

Le site d'application et la forme du comprimé ont été étudiés pour une application plus adaptée et la plus efficace possible : facilité d'utilisation et absence d'interférence avec les fonctions physiologiques de la bouche.

Les dimensions du comprimé (8X2 mm) (Fig. 22) et sa forme anatomique (face plate et face bombée) permettent une application au niveau de la fosse canine.

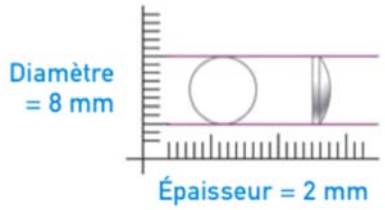


Figure 22: Représentation du comprimé de Loramyc®50 mg (Dossier Pharmacien de Loramyc® 2009)

Cette dépression située sur la gencive supérieure juste au-dessus de l'incisive, est une zone facile d'accès, et est présente chez tous les individus. Elle est donc propice à l'adhésion du comprimé dont la face bombée s'adapte parfaitement à la dépression de la gencive. Cette localisation permet de minimiser la gêne et d'offrir un confort optimal pour le patient : le comprimé épouse la forme de la gencive (Fig 23).



Figure 23 : Mécanisme d'adhésion et de dissolution de Loramyc® (Dossier Pharmacien de Loramyc® 2009)

3.2. Choix du miconazole

3.2.1. Structure chimique

Comme nous l'avons vu précédemment, le miconazole appartient à la famille des antifongiques azolés et plus précisément des imidazolés généralement employés en traitement local contrairement aux triazolés qui sont plus fréquemment employés pour les pathologies systémiques ou invasives.

Il est décrit chimiquement comme le 1-[(2RS)-2- [(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole, sa formule brute est $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ avec un poids moléculaire de 416,13 et sa structure est rappelé avec la figure ci-dessous (Fig. 24).

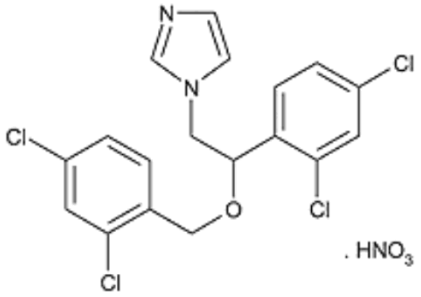


Figure 24: Structure du miconazole

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche à quasiment blanche (Lalla 2011, Van Cutsem 1972).

3.2.2. Propriété : molécule insoluble : passage faible

Le choix du miconazole est un point important. En effet, cette molécule possède à un faible passage systémique ce qui est un atout important pour diminuer les risques d'interaction médicamenteuse. Ce faible passage systémique tient à l'insolubilité du miconazole base et donc son manque d'absorption (Van Custem 1972).

3.2.3. Spectre antifongique : *Candida albicans* et non *albicans*

Les candidoses oropharyngées sont causées uniquement par les *Candida spp.*. Néanmoins, si le plus souvent il s'agit de *C. albicans* d'autres espèces peuvent aussi être en cause, comme *C. glabrata, C. krusei* ou *C. tropicalis* pour ne citer que les plus fréquentes.

Le choix du principe actif était donc un point clef dans le développement de Loramyc® pour pouvoir traiter un éventail large de candidoses oropharyngées.

Le miconazole possède ce large spectre d'activité antifongique sur les espèces de *Candida spp.*, y compris *C. albicans*, et aussi les espèces non *albicans* telles que *C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis,* et *C. pseudotropicalis* (Ghannoum 1999, RCP Loramyc®).

Le large spectre d'activité et le double mécanisme d'action du miconazole lui confèrent une activité antifongique importante. Actuellement, aucune souche de *Candida* n'a montré de résistance importante au miconazole (Fothergill 2006, Kuriyama 2005, Sawyer 1975).

Ces données ont récemment été confirmées dans une étude réalisée selon les standards de la Food & Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (Isham 2009).

Une analyse récente comparative du profil antifongique du Loramyc®, suggérée par la FDA, vient d'être réalisée suivant les standards actuels (Ghanoum 2006). Le critère de comparaison portait sur les concentrations minimales inhibitrices (50% et 90%) sur des isolats cliniques de 25 souches de C*andida albicans, C. glabrata, C. dubliniensis, C. tropicalis* et *C. parapsilosis.*

Une autre étude, menée par Ghannoum, conclut que le miconazole a démontré un puissant effet inhibiteur contre toutes les souches testées avec une activité antifongique similaire ou meilleure que celle de l'amphotéricine B, la caspofungine, le clotrimazole, l'itraconazole et le voriconazole. En outre, le miconazole a une activité trois fois plus puissante que le fluconazole sur des souches résistantes au fluconazole. Enfin, Ghannoum a également montré qu'aucune souche n'a développé de résistance au miconazole dans une étude spécifique d'induction de résistance. Seules deux souches ont montré une augmentation du CMI, mais sans engendrer de résistance.

Au final, le miconazole possède une CMI douze fois moins élevées que le fluconazole sur l'inhibition de la croissance de 90% des microorganismes (CMI 90) et montre une activité sur les souches résistantes au fluconazole (Collins 2011, Ghannoum 2010).

3.2.4. Mécanisme d'action

Si le miconazole fait preuve de mécanisme d'action semblable à celui des autres azolés, il possède d'autre voie d'action qui lui confère la singularité d'être non seulement fongistatique mais aussi fongicide.

Il agit sur la perméabilité cellulaire, d'une part pas l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol.

A des concentrations fongistatiques allant de 10^{-8} à 10^{-6} M le miconazole inhibe l'entrée de purine et de glutamine.

Des concentrations plus élevés agissent sur la membrane menant à une diffusion du cytoplasme fongique dans le milieu de culture.

Enfin à des concentrations bien plus élevées : 5×10^{-5} M, le miconazole agit directement sur l'échange intracellulaire d'ions potassium et de protons extracellulaires : permettant d'atteindre alors les concentrations fongicides.

Traité avec du miconazole 10^{-7} à 10^{-6} M les cellules de *C. albicans* augmentent de volume et dans les concentrations les plus élevées, le nombre de peroxisomes cellulaires augmentent. Il y a ainsi une augmentation de l'activité des catalases et une production de peroxides d'hydrogène, tandis que l'activité des enzymes mitochondriales diminue. A 10^{-5} M les enzymes mitochondriales n'ont plus aucune activité tandis que la production de peroxides d'hydrogène croit ; un niveau toxique est alors à prévoir conduisant à la mort de la cellule (Fromtling 1988, Ghannoum 1999, Lalla 2011, Sawyer 1975, Vandenbosch 2010).

Les concentrations permettant d'obtenir une activité fongicide sont bien plus élevées et ne peuvent être attentes que lors d'applications locales du produit (Ghannoum 1999).

3.2.5. Propriété antibiotique

Outre son activité sur le *Candida albicans* et les autres *Candida*, le miconazole possède également une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positif, y compris *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* et *Erysipelothrix insidiosa*. Cela est particulièrement intéressant dans le cadre d'une perlèche (cheilite angulaire). Cette action peut éviter l'apparition de complications (RCP Loramyc®).

3.2.6. Résistances au miconazole

L'émergence de résistance au miconazole est faible. En effet, il semble que les résistances rencontrées dans l'utilisation de ce principe actif ne soient pas liées à celles de la classe

pharmaceutique mais bien à la molécule elle-même. Les résistances croisées avec les autres azolés sont ponctuelles.

Ghannoum a conduit une étude sur l'induction de résistances au miconazole par l'utilisation de dose répétées. Lors de cette étude, il a été montré que l'utilisation répétée du miconazole, *in vitro*, ne donnait pas lieu à une augmentation notable de la CMI. Après 15 passages, à des concentrations supra optimales et suboptimales, le miconazole était toujours actif sur les souches de *Candida* qu'ils soient ou non *albicans* (Collins 2011, Ghannoum 2010).

3.3. Intégration de cette innovation dans l'arsenal thérapeutique

Le choix de la technologie Lauriad®, avec un comprimé gingival muco-adhésif et le choix du principe actif qu'est le miconazole visent à améliorer le traitement antimycosique *in situ* du fait :

- de l'atteinte rapide au niveau de la salive d'une concentration efficace du principe actif au dessus des CMI dès la première heure;
- du maintien de cette concentration efficace pendant plus de 13 heures;
- d'un passage systémique du principe actif négligeable voire nul minimisant le risque d'interactions médicamenteuses.

Nous allons maintenant voir plus en détail le développement de Loramyc® avec les études qui lui ont permis d'obtenir sur autorisation de mise sur le marché.

3.3.1. Les études

3.3.1.1. L'Etude pharmacocinétique (Chaumont 2003)

Une première étude a été menée en 2000 pour étudier la biodisponibilité du miconazole dans la cavité buccale, site de l'infection, par la mesure du taux salivaire. Ce taux a ainsi permis de connaître les concentrations *in situ* et de pouvoir les comparer aux Concentrations Minimales Inhibitrices. D'autre part, cette étude a offert une comparaison entre deux dosages de miconazole Lauriad® : 50 et 100 mg. Ainsi plusieurs critères ont été étudiés en plus des concentrations *in situ* libérées par ces deux dosages : durée de l'adhésion, temps d'exposition avec une concentration supérieure aux CMI, passage systémique, acceptabilité et tolérance locale. C'est suite à cette étude qu'a été déterminé le dosage qui serait choisi pour le développement futur du produit.

Conduite auprès de 18 volontaires sains, elle a été dessinée de manière à faire suivre trois administration de trois produits : le Daktarin® gel, produit de référence pour son principe actif qu'est le miconazole et avec une posologie de 500 mg en trois prises (dans le RCP, il y a quatre

administrations quotidiennes) ; le miconazole Lauriad® 100 mg et le miconazole Lauriad® 50 mg avec une période de wash-out de 7 jours entre chaque administration.

Le comprimé de 100 mg développé et testé ici était une réplique homothétique de celui de 50 mg, sa taille correspondant au double de celle du comprimé dosé à 50 mg.

Les résultats obtenus ont montrés d'une part que la forme Lauriad® offrait une concentration salivaire supérieure à celle du Daktarin®, mais également plus durable. L'aire sous courbe de miconazole salivaire était supérieure pour les deux dosages de miconazole Lauriad® et la concentration salivaire maximale était elle aussi plus élevée avec les comprimés muco-adhésifs (Fig 25).

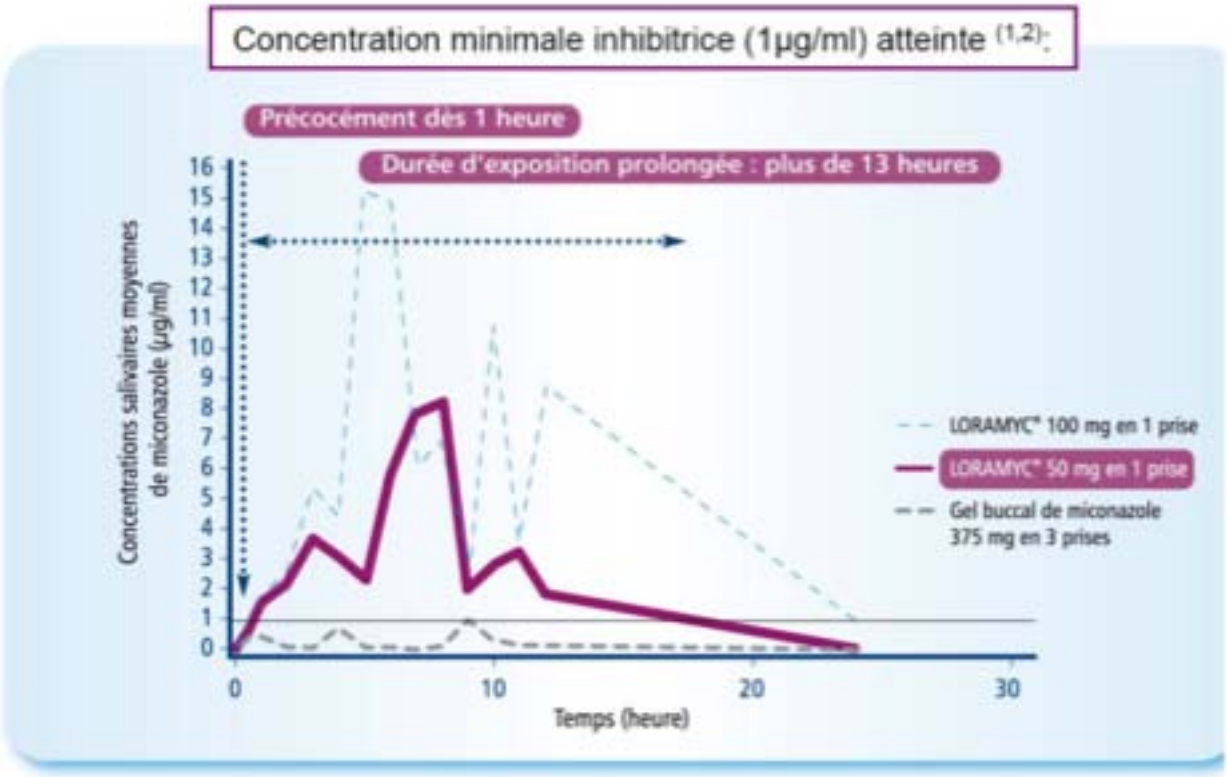


Figure 25 : Concentration salivaires moyennes en fonction du temps (Cardot 2004, RCP Loramyc®)

La concentration salivaire mesurée s'est avérée elle aussi supérieure avec les comprimés qu'avec le Daktarin® gel. Ainsi la concentration salivaire était supérieure à 1 µg/mL (Concentration minimale inhibitrice du miconazole pour certains *Candida spp.*) pendant 13,34 heures (±5,20h) pour le comprimé de Loramyc® 50mg contre seulement 3,45 heures (±4,83h) pour le gel.

Les durées pour les concentrations salivaires supérieures à 0,4 µg/mL étaient de 17,31 heures (±6,72h) pour le comprimé de Loramyc® 50 mg contre seulement 3,45 heures (±2,60h) pour le gel.

Pour les trois formes pharmaceutiques, le miconazole plasmatique était généralement en dessous des limites de détection, confirmant ainsi une faible absorption. Dix neuf échantillons sur les trois cent soixante analysés ont présenté une concentration supérieure à la limite de détection (0,4 µg/ml) mais aucun n'avait de concentration supérieure à 1 µg/ml. Un peu plu de la moitié de ces échantillons (dix) provenait de sujets ayant utilisé le gel.

D'autre part, la durée d'adhésion du comprimé a été mesurée pour les deux dosages. Elle était globalement bonne, à l'exception de trois cas où le comprimé a tenu moins de 6 heures. La durée moyenne était d'environ 15 heures pour les deux dosages. La durée minimale d'adhésion pour le dosage à 50 mg était de 9,6 heures.

Un détachement du comprimé a été rapporté dans sept cas pour le dosage à 100 mg et deux cas pour le dosage à 50 mg.

D'une manière générale, la tolérance a été meilleure avec le comprimé à 50 mg par rapport au gel, sans qu'il n'y ait pour autant d'effet indésirable local significatif. Un volontaire a fait part d'un mauvais goût avec le comprimé de 50 mg, contre treize à l'encontre du gel. L'inconfort avec le comprimé de 100 mg était principalement dû à la taille de celui-ci.

Le comprimé de 50 mg a été la présentation préférée par seize des dix-huit volontaires.

3.3.1.2. Etudes de phase III

Deux études cliniques ont été conduites pour étudier l'efficacité et la tolérance du Loramyc® pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché en Europe. Une étude supplémentaire a ensuite été menée pour l'obtention de l'autorisation aux Etats-Unis.

La première a eu lieu chez des patients ayant été traités pour un cancer « tête et cou », la seconde et la troisième chez des patients VIH-positifs.

3.3.1.2.1. Etude BA2002/01/02 chez les patients traités pour cancer « tête et cou » (Bensadoun 2008)

Cette première étude conduite avec 306 patients était une étude comparative, de non infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. Le Loramyc® 50 mg administré une fois par jour était comparé à une administration répétée quatre fois par jour de Daktarin® gel 125 mg pour une période de 14 jours. Le comprimé de Loramyc® 50 mg devait être appliqué dans la fosse canine, au dessus le l'incisive droite ou gauche et devait rester en place jusqu'à sa dissolution complète. Si le comprimé n'adhérait pas pour un minimum de 6 heures il devait être remplacé par un nouveau.

Les patients inclus dans cette étude avaient tous subi une radiothérapie terminée 6 semaines avant l'inclusion et souffraient tous de candidose oropharyngée diagnostiquée non seulement par la clinique mais aussi par un examen mycologique. Cependant, aucun n'avait de candidose systémique ou bien même de candidose œsophagienne.

Le but de cette étude pivot était de montrer la non-infériorité du traitement avec une hypothèse d'efficacité à 50% chez ces patients souffrant fréquemment de mucite suite aux irradiations.

L'évaluation de la réponse clinique était faite en aveugle : qu'elle soit complète ou partielle (disparition d'au moins 50% des lésions).

Le critère principal était le taux d'efficacité clinique à J14 : réponse clinique complète (disparition des lésions) ou partielle (- 2 point sur l'échelle de Murray, voir annexe IX) à J14 (Murray 1997) (Fig. 26).

D'autres critères étaient pris en compte notamment la réponse mycologique à J14, la persistance du *Candida* n'étant pas obligatoirement corrélée à l'absence de réponse clinique, ce champignon se retrouvant de façon commensale dans la cavité buccale. Le taux de rechute à J30 et J60 a aussi été observé, cette pathologie ayant un caractère récidivant. La tolérance locale ainsi que la tolérance générale ont fait partie des critères d'évaluation secondaires. Enfin, plus spécifiquement à la forme pharmaceutique employée, l'adhésion a été observée attentivement.

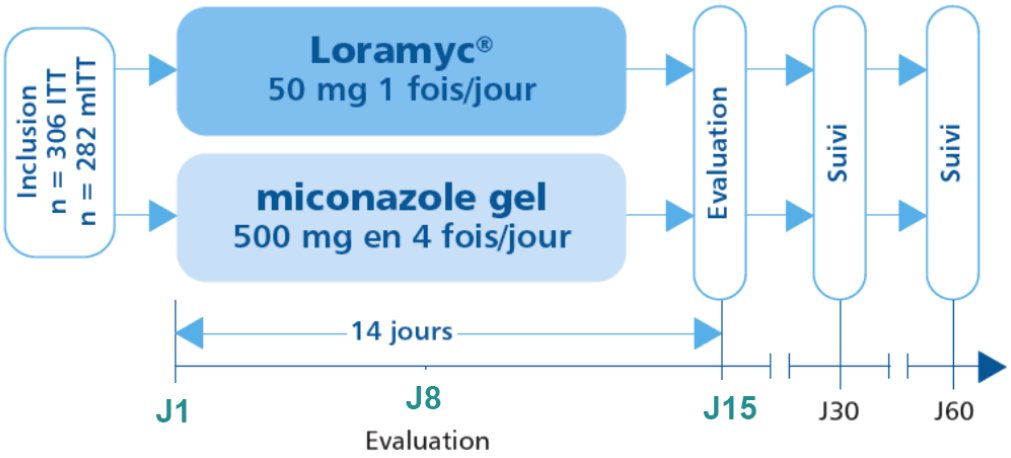


Figure 26 : Déroulement de l'étude BA2002/01/02

En ce qui concerne l'efficacité à J14, 56% des patients avaient une réponse partielle ou complète sous Loramyc® 50 mg une fois par jour contre 49% chez les patients traités par Daktarin® gel 125 mg quatre fois par jour.

Les rechutes à J30 étaient de 18,9% et 12,5% respectivement pour le Loramyc® 50 mg et le Daktarin® gel 125 mg.

Pour les effets indésirables, 17,7% des patients sous Loramyc® 50 mg ont eu au moins un effet indésirables liés au traitement, contre 13,6% pour le Daktarin® gel 125 mg. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (plus de 1% en fréquence) avec le comprimé gingival muco-adhésif étaient des dysgueusies, des douleurs abdominales, une gêne buccale, un prurit, un état grippal, une dyspepsie, des brûlures au site d'application, des douleurs cervicales, une infection urinaires et une asthénie.

Enfin 90,8% des patients avaient leur comprimé qui adhérait 6 heures après la mise en place et 53,4% après 12 heures.

Le Loramyc® 50 mg en une prise quotidienne a ainsi montré une efficacité statistiquement non inférieure à celle du Daktarin® gel 125 mg en quatre prises journalières avec 10 fois moins de principe actif et 4 fois moins d'administration.

3.3.1.2.2. Etude BA2002/01/03 chez les patients VIH-positifs (Dupont 2004)

Une seconde étude conduite chez 25 patients VIH-positifs a été menée pour étudier l'efficacité du comprimé muco-adhésif dans cette autre population immunodéprimée a raison d'un comprimé par jour.

Ici, il s'agissait d'une étude pilote, ouverte, non comparative et multicentrique avec une analyse séquentielle toutes les 20 inclusions avec un «go-no go». Si, après 20 inclusions, l'efficacité était inférieure à 60% alors l'étude était arrêtée, si elle était supérieure à 80% elle était également arrêtée car l'efficacité était alors démontrée. Elle continuait avec 20 patients supplémentaires si l'efficacité était comprise entre 60% et 80%.

Les patients inclus étaient VIH-positifs, non traités ou recevant un traitement antiviral stable (dans les 2 mois précédent et pendant toute la durée de l'étude). La COP devait être diagnostiquée cliniquement et à l'examen microbiologique. Les patients n'étaient pas inclus dans les cas d'une candidose hors de la sphère oropharyngée ou de candidose systémique. Il ne fallait pas qu'ils soient allergiques au lait, qu'ils aient un traitement antifongique concomitant ou qu'ils aient reçu un traitement dans les 2 semaines précédent l'inclusion. Le patient ne devait pas non plus présenter d'insuffisance hépatique.

Le traitement était administré durant 14 jours et les critères d'évaluations étaient semblables à ceux de l'étude BA2002/01/02. Le comprimé de Loramyc® 50 mg devait être appliqué dans la fosse canine, au dessus le l'incisive droite ou gauche et devait rester en place jusqu'à sa dissolution complète. Si le comprimé n'adhérait pas pour un minimum de 6 heures il devait être remplacé par un nouveau.

Le critère principal était le taux d'efficacité clinique à J15 : réponse clinique complète (absence de lésion) ou partielle (amélioration d'au moins 50% des lésions).

Les critères secondaires étaient :

- le taux d'efficacité à J7
- la réponse mycologique à J15
- le taux de rechute à J45
- la tolérance locale et générale (Fig. 27)



Figure 27 : Déroulement de l'étude BA2002/01/03

L'étude a été arrêtée pour efficacité à la première analyse intermédiaire. En effet, il y avait un taux d'efficacité à 15 jours de 84%. L'efficacité clinique à J7 était de 80%. En revanche, en ce qui concerne les cultures fongiques seules 37% étaient négative à J15, ce qui confirme bien que le *Candida* est un organisme commensal et que son éradication n'est pas un objectif pour soigner la COP. Les rechutes à J45 étaient de 32%.

En ce qui concerne la tolérance, le Loramyc® 50 mg a été bien toléré, les effets indésirables ont été rares et peu importants, et à part un patient qui avait des nausées modérées, ils n'ont pas entraîné de sortie de l'étude.

Les résultats obtenus, 84% à J15 correspondent à ceux qui sont attendus pour des traitements systémiques.

3.3.1.2.3. Etude chez les patients VIH-positifs SMiLES (Vazquez 2010)

La dernière étude mise en place et achevée, a été conduite chez 578 patients VIH-positifs. Cette étude de phase III en double aveugle contre placebo, multicentrique, comparait le Loramyc® 50 mg une fois par jour avec des pastilles de clotrimazole 10 mg, cinq fois par jour pendant 14 jours dans le traitement de la COP. Cette étude a permis l'enregistrement du médicament aux Etats-Unis, c'est pourquoi elle a été faite en se comparant aux pastilles de clotrimazole, traitement local de référence dans ce pays.

Les patients inclus étaient VIH-positifs, non traités ou recevant un traitement antiviral stable (dans le mois précédent et pendant toute la durée de l'étude). La COP devait être diagnostiquée cliniquement et à l'examen microbiologique. Les patients ne pouvaient pas être inclus dans les cas d'une candidose hors de la sphère oropharyngée ou de candidose systémique, en cas de port de prothèse dentaire totale ou partielle. Il ne fallait pas qu'il soit allergique au lait, qu'il ait un traitement antifongique concomitant ou qu'il ait reçu un traitement dans les 2 semaines précédent l'inclusion. Les patients sous antibiothérapie ne pouvaient être inclus (à l'exception de la prophylaxie pour la tuberculose). Enfin, n'était pas inclus, les femmes enceintes ou allaitantes ou encore les patients dont l'espérance de vie était inférieure à 45 jours.

Le traitement était administré durant 14 jours. Le comprimé de Loramyc® 50 mg et le placebo de comprimé muco-adhésif devaient être appliqués dans la fosse canine, au dessus le l'incisive droite ou gauche et devaient rester en place jusqu'à leur dissolution complète. Si le comprimé n'adhérait pas pour un minimum de 6 heures il devait être remplacé par un nouveau.

Le critère principal était l'efficacité clinique à J17 avec une disparition complète de la COP sur l'échelle de Murray (absence de lésion et absence de symptôme, voir Annexe IX) (Murray 1997).

Les critères secondaires étaient :

- l'efficacité clinique avec une absence de lésion et un score de symptôme inférieur à 2 sur l'échelle de Murray
- la réponse mycologique négative
- le taux de rechute à J35

- l'incidence et la sévérité des effets secondaires
- la tolérance
- la durée d'adhésion du comprimé

Les résultats du critère principal ont démontré que l'administration une fois par jour de Loramyc® 50 mg était aussi efficace que la prise de clotrimazole 10 mg, cinq fois par jour. Le taux d'efficacité à 15 jours était de 61% pour le comprimé muco-adhésif contre 65% pour les pastilles, démontrant l'absence d'infériorité de Loramyc® 50 mg. En ce qui concerne l'efficacité clinique à la fin du traitement, aucune différence significatives n'a été noté entre les deux groupes (65% et 69 respectivement pour Loramyc® 50 mg et le clotrimazole), il en va de même pour la réponse mycologique avec 27% contre 25% de réponse mycologique négative respectivement. Il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes concernant le taux de rechute qui était de 28% et 27% respectivement à 16 et 15 jours.

La tolérance locale de Loramyc® 50 mg était bonne, la majorité des patients n'ont pas eu d'inflammation de la gencive et seulement une sensation de brûlure minime au site d'application.

Enfin, 6% des comprimés appliqués se sont détachés durant les 6 premières heures suivant la pose. 91% des comprimés étaient toujours présents sur la gencive après 6h, le pourcentage était de 66% après 12h et de 45% au moment du coucher.

3.3.1.3. Résultats obtenus

Ces différentes études ont permis de montrer les qualité du produit et de le comparer à des traitements qui devraient être parmi ceux prescrits dans les cas de candidose oropharyngée (les recommandations ne sont cependant pas toujours respectées, le choix étant souvent de frapper plus fort, plus vite avec un antifongique systémique pour éviter les échecs thérapeutiques, pour faciliter la prise du traitement et donc l'observance). Les résultats obtenus ont permis d'une part, avec l'étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie de déterminer le dosage qui a ensuite été mis en place et d'autre part de constater la non-infériorité de Loramyc® 50 mg par rapport au miconazole en gel quatre fois par jour et au clotrimazole en pastilles cinq fois par jour.

3.3.1.3.1. Efficacité

Les résultats d'efficacité obtenus sont comparables à ceux obtenus avec des traitements oraux systémiques : dans l'étude menée chez les patients atteints d'un cancer, l'efficacité clinique était de 56% pour le Loramyc® 50 mg. Dans une étude menée par Lefebvre (Lefebvre 2002),

l'efficacité du fluconazole et de l'amphotéricine B chez cette même population étaient respectivement de 53% et 52%.

Chez les patients VIH-positifs, Patton (Patton 2001) a fait une revue de l'efficacité du fluconazole, de l'itraconazole et de la nystatine. Les pourcentages étaient alors respectivement de 87-100%, 71-97% et 52 % d'efficacité. Dans l'étude conduite avec le Loramyc® 50 mg l'efficacité dans cette population était de 84%.

Néanmoins, ces comparaisons sont à nuancer, les patients n'étant pas les mêmes et les études ne comparant pas directement les spécialités entre elles.

3.3.1.3.2. Forte concentration continue et précoce (Cardot 2004)

Dans l'étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie, les concentrations salivaires obtenues avec le Loramyc® 50 mg étaient supérieures à celle du gel de miconazole : 15,1 µg/ml contre 1,6 µg/ml. La durée moyenne d'exposition à des concentrations salivaires supérieures à 1 µg/ml était de 7 heures environ pour le comprimé gingival muco-adhésif contre seulement 0,6 heures pour le gel.

De plus, cette concentration salivaire passe rapidement au dessus de 1 µg/ml, dès la première heure. L'importance du 1 µg/ml correspond à la concentration minimale inhibitrice du miconazole pour différentes espèces de *Candida spp.* : *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis* et *C. krusei.* (Isham 2009).

Loramyc® 50 mg permet donc d'avoir rapidement et longtemps une concentration efficace pour inhiber la croissance des *Candida.*

3.3.1.3.3. Tolérance

Au cours de ces différents essais cliniques la tolérance du Loramyc® 50 mg était bonne, les effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, généralement des désordres gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gêne gingivale, glossodynie), mais également des dysgueusies, des fièvres ou des prurits. Les sorties d'études pour effets indésirables étaient rares.

3.3.1.3.4. Observance

L'observance au cours des différents essaies cliniques était bonne. Même si ce dernier critère est bien subjectif, cette forme galénique a été préférée par une grande majorité des volontaires sains. L'adhésion du patient à un traitement passe également par son ressenti vis-à-vis

de celui-ci et il est important de prendre en compte l'aspect psychologique de celui qui doit suivre la prescription.

3.3.1.3.5. Interactions médicamenteuse

Au cours des essais cliniques, il n'y a pas eu d'interactions médicamenteuses de rapportées. Il n'y a pas eu de passage systémique non plus ou du moins celui-ci était très limité ; après 8 jours d'administration de Loramyc® 50 mg le dosage plasmatique du miconazole était négatif chez les patients VIH-positifs. Cette absence d'interaction médicamenteuse est particulièrement importante pour les patients VIH-positifs qui sont polymédiqués et dont les anti-rétroviraux subissent fréquemment des modifications suite à l'administration d'antifongiques systémiques.

3.3.1.4. Pharmacocinétique

Lors d'une prise *per os*, la biodisponibilité du miconazole est faible. Il est donc envisageable de penser qu'avec une application locale, cette biodisponibilité soit encore plus faible voire quasiment inexistante.

L'excrétion urinaire du miconazole est modérée (environ 15% seulement). C'est l'élimination fécale qui prédomine avec une excrétion surtout de la forme inchangée du miconazole. (RCP Loramyc®).

En résumé, l'ensemble des données de la littérature et de ces études récentes suggèrent que le miconazole est un excellent antifongique. Le Loramyc® 50 mg de par sa forme galénique originale offre une nouvelle possibilité d'administration d'un principe actif au site même de l'infection avec des concentrations optimales pour la combattre.

3.3.2. Les apports sur le marché actuel

A cette heure, les médecins disposent donc de thérapies qui possèdent chacunes leurs inconvénients. En ce qui concerne les traitements antifongique locaux, deux points pêchent ; c'est d'une part, le manque de constance dans la délivrance du principe actif et d'autre part le manque d'observance des patients.

En effet, le gel de miconazole ou la suspension buvable de nystatine, offrent une CMI transitoire, amenant à s'interroger sur l'efficacité globale des traitements. Certes les *Candida spp.* sont soumis à des doses qui empêchent leur développement, mais ces doses sont temporaires, cela ne conduit-il pas à une augmentation des résistances ?

Ce phénomène est probablement augmenté avec le manque d'observance des patients. Le rôle des pharmaciens et des médecins est bien entendu de faire comprendre au patient l'importance d'un suivi scrupuleux de la thérapie. Mais comment blâmer des patients qui bien souvent sont d'ores et déjà polymédiqués, subissent les nombreux effets secondaires du traitement de leur maladie « principale » de ne pas suivre en plus une posologie pour les antifongiques amenant jusqu'à 4 prises journalières. De plus, le gel buccal de miconazole peut être à l'origine de modification du goût, et même si cela n'est que rarement le cas, le gel en lui-même possède un goût désagréable même si les excipients le constituant tentent de le masquer : saccharine sodique (édulcorant), arôme orange (aromatisant), arôme cacao blanc (aromatisant).

Le Loramyc® a obtenue son AMM en 2006 et est commercialisé depuis septembre 2007. Il est indiqué dans le traitement des candidoses oropharyngée chez les patients immunodéprimés avec une posologie de un comprimé par jour pendant 7 à 14 jours en fonction de la réponse clinique.

Le Loramyc® 50 mg doit être appliqué sur la gencive supérieure juste au dessus de l'incisive. Il faut maintenir le comprimé pendant 30 secondes en appliquant une légère pression du doigt à l'extérieur de la lèvre (Fig. 28). Si le comprimé ne colle pas, il doit être repositionné, s'il tombe mais n'est pas avalé dans les 6 premières heures il doit être remplacé. S'il est avalé il faut prendre un verre d'eau et le remplacer une seule fois. A chaque nouvelle application, le comprimé doit être appliqué sur le côté opposé de la gencive supérieure par rapport à l'application précédente.



Figure 28 : Description de l'application de Loramyc® 50 mg : 1. Distinguer la face plate et la face bombée et mettre le comprimé face plate sur le bout du doigt. 2. Soulevez la gencive pour repérer la fosse canine. 3. Placer le comprimé face bombée dans la fosse canine. 4. Maintenir appuyer 30 secondes le comprimé en exerçant une légère pression sur la lèvre extérieure.

Il n’y a pas de contre-indication chez la personne âgée, en revanche le Loramyc® 50 mg n’est pas indiqué chez l’enfant.

Loramyc® 50 mg possède, comme tout médicament des contre-indications ; il ne doit pas être utilisé en cas d’hypersensibilité au miconazole ou à l'un des excipients, ou d’hypersensibilité au lait ou produits dérivés. Il est également contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques et en association avec les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiants, le cisapride, le pimozide et les alcaloïdes de l'ergot: ergotamine, dihydroergotamine.

De plus, l'association de Loramyc® 50 mg avec l'halofantrine est déconseillée.

Loramyc® 50 mg est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Une irritation locale a rarement été observée après l'application de Loramyc® 50 mg. Comme avec tout autre médicament, des réactions d'hypersensibilités peuvent survenir.

Loramyc® 50 mg devant être appliqué sur la gencive supérieure, juste au-dessus de l'incisive, toutes les situations qui pourraient perturber l'adhésion du comprimé doivent être évitées telles que toucher ou appuyer à l'endroit où le comprimé est placé ; mâcher du chewing-gum doit également être évité. Le comprimé ne doit pas être sucé, mâché ou avalé. Si le brossage des dents est effectué au cours de la journée, il convient de prendre soin de ne pas toucher le comprimé et de se rincer la bouche avec précaution. Si la bouche devient sèche il faut boire abondamment.

Le miconazole est un inhibiteur des cytochromes CYP2C9 et CYP3A4 mais aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Loramyc® 50 mg. Bien que l'absorption systémique de Loramyc® 50 mg ait été insuffisamment évaluée, l'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont métabolisés par le CYP2C9 et le CYP3A4 est contre-indiquée du fait d'une exposition accrue.

Ainsi de nombreux traitements sont contre-indiqués avec ce médicament qui n’a pourtant quasiment pas de passage systémique : les anticoagulants oraux (hémorragies imprévisibles, éventuellement graves), le cisapride (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes), le pimozide (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes), les alcaloïdes de l'ergot: ergotamine et dihydroergotamine (risque d'ergotisme avec nécrose des extrémités), les sulfamides hypoglycémiants (augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma).

D’autres associations sont déconseillées comme l’halofantrine (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes) ou bien font l’objet de précautions d’emploi, comme c’est le cas de la phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) avec un risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques par inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

A noter, le miconazole ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire. Et la prudence s'impose en cas de prescription chez la femme en cours d'allaitement car il n'existe pas de données sur l'excrétion du miconazole dans le lait maternel.

En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration du miconazole à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

Le Loramyc® 50 mg est donc un comprimé gingival muco-adhésif à action locale pour une pathologie locale, mais fautes d’études spécifiques, il hérite de l’ensemble des contre-indications de la classe. En raison des preuves cliniques existantes, le Loramyc® n’est pas vraiment différencié des autres produits de la classe ce qui nuit à son adoption en tant que solution thérapeutique inovante.

La durée habituelle de traitement par Loramyc® étant de 14 jours consécutifs, par conséquent, une boite contient le nombre de comprimés nécessaires pour le traitement d’un patient souffrant de COP. Loramyc® est conditionné dans un flacon (PEHD : PolyEthylène Haute Densité) fermé par un bouchon (polypropylène) contenant un agent dessiccant. Le flacon doit être conservé soigneusement fermé à l’abri de l’humidité, à une température ne dépassant pas 30°C.

En pratique ce médicament, inscrit sur la liste I, est remboursé par la sécurité sociale à 65% sachant que le prix de la boite est de 71,02 €.

Les résultats de pharmacocinétiques ont montré que conformément à ce qui est attendu avec ce dispositif muco-adhésif buccal la libération du principe actif se fait rapidement et sur une longue période, offrant ainsi sur plusieurs heures une concentration optimale pour combattre la COP. Ensuite les deux études de phase trois effectuées chez des patients immunodéprimés, à qui est destiné ce médicament, ont montré une bonne tolérance et des résultats plus que satisfaisants sur dans le traitement de la pathologie. Il apparaît que non seulement, ce dispositif buccal optimise l’action du miconazole mais qu’en plus il possède une bonne tolérance.

Cette innovation permet non seulement de traiter une pathologie qui est loin de disparaître chez les patients immunodéprimés, mais aussi elle s'attache à répondre à d'autres pré requis sous-entendus : s'attaquer à un spectre suffisamment large pour obtenir un traitement valable, éviter l'apparition de résistance aux antifongiques, minimiser les risques d'interactions médicamenteuses, augmenter l'observance des patients au traitement.

4. *Discussion*

4.1. Le patient, la pathologie et le médicament : application à Loramyc®

4.1.1. Le patient, la Candidose oropharyngée et les traitements

En 2008, une enquête a été réalisée sur le site Internet Doctissimo (www.doctissimo.fr) à la demande du Laboratoire BioAlliance Pharma. Les visiteurs du site qui venaient se renseigner sur la candidose oropharyngée étaient invités à cliquer sur une fenêtre pour répondre à l'enquête.
Son but était de connaitre la perception des patients sur la candidose oropharyngée, sur sa prise en charge, ainsi que sur les traitements utilisés et la perception que les intéressés ont pu avoir de l'efficacité du traitement.

Le questionnaire recueillait les informations suivantes : Sexe, Age, Candidose oropharyngée, Symptômes, Prise en charge et délai de prise en charge, Personnel soignant ayant établi le diagnostic, Pathologies et Traitements associées, Traitement prescrit : durée, prise par jour, forme, prise effective, Perception de l'efficacité et Facilité de suivi du traitement.

Au total, ce sont 1266 internautes qui ont répondu à cette enquête dont 41 % souffrant d'une COP et 6% de symptômes buccaux gênants.

Parmi ces patients souffrant d'une COP ou de symptômes buccaux, 40 à 54% rapportaient des douleurs buccales, des sécheresses buccales, des brûlures, des inflammations ou encore des lésions blanches dans la bouche. D'autres symptômes étaient reportés spontanément tels que la langue blanche, des vives douleurs, des modifications du goût ou encore une modification de l'aspect de la langue.

D'une manière générale, les patients ne parlent pas immédiatement à leur médecin de leur pathologie et lorsqu'ils le font, les médecins ne sont pas toujours attentifs aux symptômes décrits par le patient. Dans 45 % des cas il a fallut plus de 3 mois pour que la pathologie soit prise en charge. D'ailleurs dans la majorité des cas c'est le généraliste qui a diagnostiqué la COP (63%).

Conformément aux recommandations, dans 85% des cas il n'y a pas eu de prélèvement avant la mise en place du traitement.

Dans la majorité des cas, pour ces patients, il n'y avait pas de pathologies associées ; dans 9% il y avait un diabète en amont, dans 12% de l'asthme, dans 10% un cancer et dans seulement 4% une infection au VIH.

Quand la COP était associée à la prise d'un traitement, c'était majoritairement la prise d'antibiotiques (42% des cas) ou les antidépresseurs (24%), venait ensuite les corticoïdes en comprimé (14%) et en spray (13%), puis les chimiothérapies (7%) et les anti-diabétiques (7%), les antirétroviraux (4%), la radiothérapie (3%) et les immunosuppresseurs (2%) étaient bien moins impliqués. Concernant les anti-diabétiques, plus que le traitement c'est la pathologie qui est à mettre en cause dans la survenue de la COP.

Les difficultés rapportées par le questionnaire étaient à 53% des difficultés à manger, 35% des difficultés à avaler et à 27% des difficultés à parler. Dans le champ de réponses libres, certains patients faisaient état d'un impact important sur leur vie sociale, la maladie entraînant une mise à l'écart (de la part du patient) pour ne pas montrer sa pathologie ou par honte des symptômes (cicatrices, odeurs nauséabondes, inflammations).

Le traitement le plus fréquemment prescrit était des bains de bouches à cracher (58%) ou à avaler (24%), sans qu'il y ait de plus de précision sur leur composition (avec ou sans antifongique). Dans 40% il s'agissait de gélule ou comprimé à avaler, dans 25% d'un gel à appliquer sur la gencive et 5% des patients avaient utilisés un comprimé à coller sur la gencive (Loramyc® 50 mg est le seul traitement muco-adhésif, il est donc possible de conclure que les 28 patients ayant répondu prenaient ce traitement).

Dans la majorité des cas, le médecin avait prescrit deux ou trois prises par jour (27% et 43% respectivement), 14% seulement des patients n'avaient qu'une seule prise par jour.
Dans seulement 39% des cas les patients prenaient leur traitement trois fois par jour et dans 31% deux fois par jour. 15% d'entre eux le prenait une fois par jour et 1% zéro fois par jour. Il est donc possible de conclure que les patients ne suivaient pas la posologie recommandée par leur médecin. Etrangement, certains patients s'étaient vu prescrire dix prises par jour et dans ces cas, il semble que l'ensemble des patients aient bien suivi la prescription.

Concernant la durée du traitement, elle variait majoritairement (47%) entre 7 (16%) et 15 jours (14%). Mais pour 13% des patients la prescription était de un mois et pour une faible partie

des patients, le traitement devient « chronique » avec 9% des patients encore traités après 2 mois (jusqu'à un an ou sur une durée illimitée).

Globalement, la durée du traitement semblait respectée par les patients. Ceci montre que l'observance peut être facilitée par une diminution du nombre de prise journalière.

67% des patients considéraient le traitement efficace (24%) ou moyennement efficace (43%) tandis que 28% ne le trouvaient pas du tout efficace. Seul 4% d'entre eux l'ont qualifié de très efficace.

Dans 56% des cas le traitement n'était pas considéré comme difficile à suivre, mais le reste des patients a eu du mal ou un peu de mal.

Ce que nous apprend cette enquête sur la COP et son traitement c'est que les patients ont parfois des difficultés à parler de leur maladie et que les professionnels de santé ne sont pas toujours à l'écoute des patients sur cette pathologie buccale. La prise en charge n'est pas immédiate et il arrive que les patients restent avec durant plusieurs mois. Cette enquête ne permet pas de savoir si les patients souffraient de rechute dans leur pathologie.

D'une manière globale il est intéressant de noter que les patients sont en attentes d'une réponse efficace à leur problème, qui est un problème qui touche leur vie au quotidien avec des symptômes invalidants, notamment sur le plan social et sur leur alimentation. Ils sont prêts à suivre les traitements qui leur sont prescrits dans la durée, mais les schémas posologiques contraignants, avec plusieurs administrations journalières, ne sont pas régulièrement suivis. Ces informations nous permettent de comprendre l'inclinaison qu'ont les médecins à prescrire un antifongique systémique qui ne nécessitera qu'une seule prise journalière. Il s'agit d'un moyen de s'assurer de l'adhésion des patients au traitement, puisqu'il ne semble pas que le problème vienne de la prise quotidienne de la spécialité mais bien de la prise répétée plusieurs fois par jour.

4.1.2. Loramyc® et le patient

Lors de l'activité d'information médicale et scientifique des laboratoires BioAlliance Pharma, des questions ont été remontées par les patients, leurs médecins, leurs pharmaciens ou leurs infirmières. Les principales demandes des patients concernaient l'utilisation de ce nouveau comprimé gingival muco-adhésif.

En effet, le système de délivrance unique de Loramyc® 50 mg nécessite la mise en place d'un nouvel apprentissage pour le patient. Pourquoi serait-il plus naturel de savoir utiliser un comprimé muco-adhésif correctement qu'un suppositoire ? D'ailleurs, en ce qui concerne le suppositoire, si vous demandiez dans votre entourage comment il s'applique, vous auriez probablement une majorité de personne qui vous indiqueront le mauvais sens.

Pour le comprimé gingival muco-adhésif, le même problème se présente : l'absence de connaissance de la forme qui peut conduire à une mauvaise utilisation.

Tout d'abord, il n'est pas évident pour le patient, et parfois même le prescripteur, de localiser la fosse canine. C'est en ce sens qu'un certain nombre d'éléments promotionnels ont été développés pour permettre au médecin d'expliquer à leurs patients comment appliquer le comprimé et trouver l'endroit où son ergonomie s'intégrera à l'anatomie du patient.

Un autre point important avec la présence du comprimé gingival muco-adhésif est la crainte de le voir se détacher. Certains patients peuvent imaginer que le comprimé va coller à la gencive tout comme un patch le ferait. Il est donc important qu'ils comprennent que c'est une adhésion progressive qui s'exerce et que le comprimé va rester sur la gencive avant de se dissoudre progressivement.

Certains patients, notamment lors des premières applications, vont avoir le sentiment que le comprimé ne colle pas et qu'il risque de tomber dès qu'ils vont parler, boire ou manger. S'il n'est pas conseillé de boire ou manger pendant la première demi-heure qui suit la pose du comprimé, rien n'empêche de le faire une fois que le comprimé s'est lié à la gencive en formant une sorte de gel avec le mucus.

Il y a donc un travail important à accomplir de la part des professionnels de santé et notamment du pharmacien pour accompagner le patient dans l'utilisation de nouvelles formes galéniques.

4.2. Les limites de Loramyc®

Cette nouvelle spécialité qui offre une délivrance du principe actif au cœur de l'infection et sur une durée prolongée présente cependant quelques points faibles.

Tout d'abord, de part sa forme et sa technologie, le comprimé gingival muco-adhésif pose le problème de son utilisation comme nous venons de l'évoquer. Il n'est pas toujours aisé de

comprendre comment appliquer le comprimé sur la gencive. Ce problème, lié à la première utilisation de cette technologie peut être combattu par une éducation accrue du corps médical et surtout des patients.

Dans le cas où le comprimé doit être remplacé, le patient pourra rencontrer un problème pour suivre son traitement jusqu'au bout. En effet, si à 7 jours les symptômes n'ont pas disparus, il doit le poursuivre jusqu'à 14 jours. En comptant la perte d'un ou deux comprimés suite à des problème de pose, il est impossible de suivre la prescription.

Ensuite, concernant la pose du comprimé, il est indiqué dans la notice qu'il doit être placé sur la gencive supérieure, dans la fosse canine. Les porteurs de prothèse ont parfois la gencive complètement recouverte ou bien leur prothèse descend jusqu'à la zone où le comprimé doit être appliqué. Il est alors impossible de poser Loramyc® 50 mg au niveau de la fosse canine chez eux. Un moyen envisageable est la pose du comprimé durant la nuit, quand le patient retire sa prothèse, néanmoins le flux salivaire, qui permet le délitement du comprimé, est moindre. Cela ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas d'action du médicament, mais l'utilisation de nuit pose également le problème d'un risque de fausse route si le comprimé se détache. C'est pourquoi chez ces patients il est recommandé de poser le comprimé 30 minutes à une heure avant le coucher de manière à ce qu'il soit bien en place. Une autre solution, qui n'est pas indiquée par le laboratoire, serait d'appliquer le comprimé sur la gencive à un endroit où la prothèse ne le gênerait pas. Dans ce cas il est possible que la forme du comprimé avec une face plate et une face bombée ne soit plus un atout.

A noter, l'utilisation nocturne peut également être le choix des patients qui craignent que le comprimé soit visible en journée.

Lors de l'utilisation de Loramyc® 50 mg se pose également la question des patients présentant une hyposialie. Le médicament adhérant à la gencive et se libérant par l'effet du flux salivaire, il est possible de voir le comprimé rester présent bien plus longtemps chez ces patients. Pour ce cas de figure, il est recommandé aux patients de boire régulièrement, de s'hydrater la bouche par exemple avec des sprays d'eau minérale.

Autre inconvénient de cette spécialité : le conditionnement. En effet, en France il est rare de trouver un flacon ; les spécialités sous forme de comprimé se présentent généralement sous blister. A l'hôpital, des conditionnements unitaires sont généralement utilisés pour permettre la délivrance du nombre juste de comprimés aux services. Il arrive alors que le service de pharmacie à usage interne reconditionne certains produits. Néanmoins, la nature hydrophile du comprimé ne permet

pas de garantir sa stabilité en cas de reconditionnement. Pour rappel, le flacon contient dans son bouchon un dessiccant pour préserver les comprimés de l'humidité ambiante.

L'impossibilité de déconditionner engendre une obligation d'utilisation partagée pour différents patients mais également le risque d'avoir un flacon périmé avant l'utilisation de l'intégralité des comprimés. En effet, les patients traités n'ont pas forcément 14 jours d'hospitalisation (pour rappel, le flacon contient 14 jours de traitement).

Autre point concernant le flacon, son bouchon avec la sécurité enfant pose le problème de l'ouverture. En effet, les patients traités pour une COP n'ont pas tous la force d'ouvrir le flacon (baisse du tonus musculaire, altération de l'état général, rhumatisme, ...) il leur est alors très difficile, voir impossible de s'affranchir de la sécurité enfant.

Le conditionnement de Loramyc® 50 mg semble donc être une limite à son utilisation que ce soit à l'hôpital, ou pour des patients seuls qui seraient incapables d'ouvrir le flacon.

Enfin, se pose la question du coût. Avec un coût de traitement journalier à 5,07€ Loramyc® 50 mg est le traitement local de la COP le plus cher et son prix est même supérieur à celui du fluconazole.

L'enjeu majeur pour l'utilisation de ce comprimé gingival muco-adhésif reste tout de même l'apprentissage par le patient de l'utilisation du comprimé. Ici le pharmacien a un rôle important à jouer sur l'éducation du patient et sur les conseils qu'il peut lui apporter.

4.3. Rôle de la technologie Lauriad® pour d'autres applications

En dépit des limitations qui existent à l'utilisation du comprimé gingival muco-adhésif, cette nouvelle forme galénique offre de grandes possibilités de traitement tant au niveau de pathologie locale avec des principes actifs qui ne sont pas absorbés, qu'au niveau systémique où la technologie offre alors la possibilité d'un traitement prolongé dans le temps.

D'autre part, ce comprimé est muco-adhésif, cela signifie qu'il peut être utilisé sur d'autres muqueuses. Il n'est pas donc impossible d'imaginer des applications pour des traitements de pathologie vaginale, à commencer, pourquoi pas, par la candidose.

A l'heure actuelle, d'autres traitements sont en développement, utilisant la technologie Lauriad®.

Parmi ces spécialités se trouve un traitement pour l'herpès labial récurrent avec la prise d'un seul comprimé dès les prodromes et dont la demande d'AMM a été déposée. Le principe actif est déjà connu, il s'agit de l'aciclovir, qui obtient grâce à cette formulation des concentrations élevées au niveau de la lèvre permettant d'agir sur l'épisode d'herpès mais également sur sa récurrence.

Une autre application, cette fois avec un passage systémique, est l'adaptation de cette technologie pour le traitement de la douleur chronique du cancer. Ici, le principe actif choisi est le fentanyl qui se libèrera progressivement. Le projet est actuellement en phase clinique.

Au niveau d'une application locale, toujours en développement clinique, il y a l'utilisation d'un principe actif bien connu pour le traitement de l'hypertension artérielle : la clonidine. Néanmoins, il est ici utilisé pour le traitement de la mucite chez les patients traités par anticancéreux.

Une autre formulation est en cours de développement avec des corticoïdes pour le traitement de l'inflammation sévère de la bouche.

Enfin, cette technologie peut également servir pour d'autres principes actifs, comme pour des vaccins, il s'agit d'ailleurs d'un projet en recherche.

CONCLUSION

Loramyc® 50 mg a été développé pour le traitement de la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés.

Comme nous venons de le voir tout au long de cette thèse, il serait simpliste de penser aux *Candida spp.* comme de « simples » champignons qui touchent les jeunes enfants en provoquant le muguet du nourrisson. En effet, les candidoses oropharyngées se présentent davantage comme des maladies invalidantes pour des patients souffrant d'ores et déjà de lourdes pathologies notamment de cancers, plus particulièrement de la sphère ORL, d'infection au VIH, du SIDA mais aussi de diabète ou d'autres pathologies chroniques affectant la réponse immunitaire des patients.

Il s'agit d'une pathologie qui implique un microorganisme, généralement *Candida albicans* mais également, et de plus en plus souvent, d'autres espèces comme *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis*. Le problème principal vient d'ailleurs de l'émergence de ces autres espèces et de la prévalence croissante de *Candida spp.* résistants. Il est d'ailleurs fréquent de voir plusieurs *Candida spp.* être responsables d'un épisode de COP. Intrinsèquement, la candidose oropharyngée n'est pas une maladie qui paraît terrible, mais elle peut avoir des implications notables chez des patients subissant par ailleurs les conséquences d'autres pathologies en aggravant notamment les difficultés à la prise orale de médicaments, à l'ingestion d'aliments, et en contribuant de ce fait à une dégradation de l'état général des patients.

Les traitements existants offrent différentes possibilités de prise en charge et plus particulièrement, ils permettent d'agir soit au niveau local, soit au niveau systémique. Néanmoins, comme tous traitements, ils présentent certains inconvénients ; pour les antifongiques locaux, c'est parfois le manque d'efficacité ou bien des problèmes d'observances et pour les antifongiques systémiques, il s'agit davantage d'effets indésirables ou de contre-indications et d'interactions médicamenteuses du fait de leur passage dans la circulation sanguine. Leur utilisation continue et croissante a fait émerger des résistances de certains *Candida spp.* notamment avec l'utilisation accrue du fluconazole.

Nous avons vu que les recommandations de prise en charge, qu'elles soient françaises ou internationales, préconisent l'utilisation en première intention d'un traitement local, néanmoins dans la pratique cela n'est pas toujours le cas. Les médecins choisissent souvent de «frapper plus fort» avec un traitement systémique et plus simplement également, avec la prise d'une seule gélule ou comprimé par jour. De plus, la prévention joue un rôle important dans le développement des

résistances or elle semble ne pas être réservée aux patients qui devraient vraiment faire l'objet de cette précaution.

Nous avons noté que de nouvelles molécules sont toujours recherchées de manière à attaquer les microorganismes sur des mécanismes différents et pour pouvoir contourner leurs résistances. Néanmoins, quelle que soit l'efficacité de ces molécules *in vitro*, si nous ne sommes pas capables de les adresser à leur site d'action elles demeureront inefficaces ou bien sous-exploitées. C'est pourquoi l'optimisation des principes actifs a pris une part importante dans le développement de nouvelles thérapeutiques, c'est le rôle des « systèmes de délivrance du médicament » ; offrir au principe actif la possibilité d'agir au meilleur de ses capacités. Comme nous l'avons vu précédemment, la technologie Lauriad® illustre parfaitement cette idée. A l'heure où de nouvelles molécules apparaissent pour combattre les infections fongiques, le Loramyc® utilise un principe actif développé il y a plus de 30 ans. Le miconazole a fait ses preuves quant à son action sur les différents *Candida spp.* c'est davantage son mode de délivrance qui ne lui permettait pas d'avoir une action continue sur le champignon.

Loramyc® 50 mg permet d'allier un principe actif dont l'efficacité est aujourd'hui encore prouvée avec un système de délivrance locale novateur. Il ne s'agit pas d'un générique de miconazole, la seule forme actuellement disponible en France pour le traitement de la COP était jusqu'à maintenant un gel buccal. Il s'agit bien d'une innovation thérapeutique pour le traitement de cette pathologie. Cette spécialité offre à la fois l'avantage de concentrations en antifongiques élevées et prolongées pour agir sur les *Candida spp.* et en même temps l'avantage de ne pas entraîner un nombre important d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

L'apport de cette spécialité dans la prise en charge du patient est réel car elle permet de combiner à la fois les avantages du traitement local (diminution des effets indésirables) et du traitement systémique (forte concentration en principe actif, durée d'action prolongée, une seule prise quotidienne).

Pour conclure, il s'agit d'une forme locale simplement efficace et ciblée, offrant une constance dans l'action qui peut aider à l'adhésion des patients au traitement.

ANNEXES

Annexe I : Tableau de composition des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Médicament	**Forme**	**Composition**
Daktarin®	Gel buccal à 2 % : Tubes de 40 ou 80 g avec cuillère-mesure	Miconazole (DCI)
Fungizone®	Gélule (vert et bleu) : Étui de 40, sous plaquettes thermoformées de 10. Suspension buvable (orangée) : Flacon de 40 ml. Suspension buvable nourrisson et enfant : Flacon de 40 ml + 1 pipette doseuse de 1 ml.	Amphotéricine B (DCI) 250mg/gelule Amphotéricine B (DCI)titrant 1000 µg/mg 100 mg/ ml 500 mg/c à c
Mycostatine®	Suspension buvable Flacon de 24 ml avec bouchon compte-gouttes.	Nystatine (DCI) 100 000 UI/ml
Noxafil®	Suspension buvable (blanche) : Flacon de 105 ml de suspension avec fermeture de sécurité enfant et une cuillère-mesure graduée à 2,5 ml et 5 ml.	Posaconazole (DCI) 40 mg/ml
Sporanox®	Solution buvable, Flacon de 150 ml avec fermeture de sécurité enfant et mesurette graduée.	Itraconazole (DCI) 10mg/ml
Triflucan®	Gélule à 50mg à100 mg à 200mg Poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml et à 200 mg/5 ml Solution pour perfusion à 2 mg/ml : Flacons de 50 ml, de 100 ml et de 200 ml. Poches de 100 et de 200 ml.	Fluconazole (DCI) 50 mg par gélule ou 100 mg ou 200 mg Fluconazole (DCI) Pc mesure 50mg ou 200mg Fluconazole (DCI) 2mg

Annexe II : Indications des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Daktarin®

Traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites.

Fungizone®

Gélule :

Candidoses intestinales avec extériorisation clinique (diarrhées à candida, entérocolites à candida, candidoses anorectales).

Stérilisation d'un foyer intestinal à candida pouvant entretenir ou compliquer une candidose vaginale ou cutanée.

Prévention des candidoses chez les sujets prédisposés recevant un traitement susceptible de les provoquer, notamment antimitotique.

Suspensions buvables :

Traitement des candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé.

Traitement complémentaire des candidoses vaginales et cutanées, dans le but d'obtenir la stérilisation d'une candidose intestinale associée.

Prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque : prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique.

Mycostatine®

La suspension buvable est destinée à l'administration orale de nystatine chez les nourrissons, les jeunes enfants et les sujets porteurs de candidoses buccales ou pharyngées importantes.

Traitement des candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé.

Traitement complémentaire des candidoses vaginales et cutanées, dans le but d'obtenir la stérilisation d'une candidose intestinale associée.

Prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque : prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique.

Noxafil®

Noxafil® est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte :

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B.
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole.
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.
- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

Noxafil® est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

Sporanox®

Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH.

Triflucan®

Gélules à 100 mg et à 200 mg, poudre pour suspension buvable à 200 mg/5 ml, solution pour perfusion à

2 mg/ml :

Adulte :

- Cryptococcoses neuroméningées :
- Traitement d'attaque : son efficacité a été démontrée, principalement chez les patients atteints du sida. Au cours des autres types d'immunodépression (transplantation d'organes, hémopathies), chez les patients immunocompétents et au cours des formes graves, la place du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B n'est pas bien connue. Cette dernière paraît stériliser le LCR plus rapidement.
- Le fluconazole est également indiqué dans le traitement d'entretien des cryptococcoses chez les patients atteints du sida. Il doit alors être prescrit indéfiniment.
- L'efficacité du fluconazole dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées est moins bien établie.
- Candidoses systémiques incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires. Candida albicans représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques. L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à d'autres espèces de candida, notamment à Candida glabrata, et à Candida krusei (espèce habituellement résistante).
- Prévention des infections à candida sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Gélule à 50 mg, poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml :

Adulte :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (sida).
- Traitement des candidoses buccales atrophiques.

Tous dosages :

Enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.
- Traitement des cryptococcoses neuroméningées ; le traitement d'entretien au cours du sida doit être poursuivi indéfiniment.

Annexe III : Posologie et mode d'administration des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Posologie et mode d'administration

Daktarin®

Éviter une déglutition immédiate (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Enfant et nourrisson à partir de 6 mois :

Une cuillère-mesure, 4 fois par jour, en applications.

Chaque dose doit être divisée en de petites portions et le gel appliqué sur les zones affectées.

Adulte :

Deux cuillères-mesure, 4 fois par jour, en applications.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 15 jours.

Le traitement doit être continué pendant au moins une semaine après que les symptômes aient disparu.

Pour les candidoses orales, les prothèses dentaires doivent être retirées la nuit et brossées avec le gel.

Fungizone®

Gélule :

1,5 à 2 g par jour (soit 6 à 8 gélules), en dehors des repas, pendant 15 à 20 jours, en deux ou trois prises.

Suspension buvable :

La suspension buvable est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 10 ans).

- Adulte : 1,5 à 2 g par 24 heures, soit 3 à 4 cuillères à café (15 à 20 ml) par 24 heures.
- Enfant de plus de 30 kg : 1,5 g par 24 heures, soit 3 cuillères à café (15 ml).

Suspension buvable nourrisson et enfant : 50 mg/kg/24 heures, soit 1 dose de 1 ml pour 2 kg/24 heures.

La dose quotidienne sera administrée en 2 ou 3 prises, de préférence en dehors des repas. Le traitement sera poursuivi pendant 15 à 21 jours même si la guérison clinique intervient plus précocement.

Les suspensions buvables peuvent aussi être utilisées sous forme de bain de bouche dans les candidoses buccales (3 à 4 prises par jour).

Mycostatine®

- Nourrisson : 5 à 30 ml par jour (soit 500 000 à 3 millions UI).
- Enfant : 10 à 40 ml par jour (soit 1 à 4 millions UI).

En cas de candidose buccale, cette suspension peut être utilisée en badigeonnage local 4 à 6 fois par jour.

Noxafil®

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques ou des patients à haut risque pour lesquels le posaconazole est indiqué en prophylaxie.

Posologie :

Candidoses oropharyngées

Dose de charge de 200 mg (5 ml) 1 fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) 1 fois par jour pendant 13 jours. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Noxafil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration : Voie orale.

La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

Sporanox®

Afin d'assurer une absorption optimale, la prise de ce médicament doit s'effectuer en dehors des repas. La solution doit être laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants (environ 20 secondes), puis avalée. Ne pas rincer après avoir avalé (il est recommandé aux patients de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant au moins 1 heure après l'administration).

Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes :

200 mg (2 mesurettes) par jour, de préférence en 2 prises ou, éventuellement en 1 prise pendant 1 semaine. En l'absence de réponse après 1 semaine, le traitement doit être poursuivi pendant 1 semaine supplémentaire.

Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes résistantes au fluconazole :

100 à 200 mg (1 à 2 mesurettes) 2 fois par jour pendant 2 semaines. En l'absence de réponse après 2 semaines de traitement, le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines supplémentaires. En l'absence de signes d'amélioration clinique, la dose de 400 mg par jour ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à 14 jours.

Enfant :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Sujet âgé et insuffisant rénal ou hépatique :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Triflucan®

Posologie :

Gélules à 100 mg et à 200 mg, poudre pour suspension buvable à 200 mg/5 ml, solution pour perfusion à 2 mg/ml :

Adulte :

Cryptococcoses :

- traitement d'attaque : 400 mg/jour (6 à 8 semaines) ;
- traitement d'entretien : 200 mg/jour (à vie chez les patients atteints du sida).

Candidoses :

- œsophagiennes : 100 mg/jour ;
- urinaires : 100 à 200 mg/jour ;
- systémiques (candidoses disséminées profondes, candidémies, péritonite) : 800 mg le premier jour, puis 400 mg/jour.

Prévention des candidoses :

La posologie recommandée est de 400 mg/jour en une prise quotidienne. L'administration de fluconazole doit débuter dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1000/mm3 ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).

La durée de traitement dépend de la réponse clinique.

Gélule à 50 mg, poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml :

Adulte :

- Dans les candidoses oropharyngées des patients immunodéprimés, la dose est de 50 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours. Il est parfois nécessaire de prolonger le traitement à la même dose.
- Dans les candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires, la dose est de 50 mg une fois par jour pendant 14 jours en complément des soins d'hygiène locale.

Coût du traitement journalier : 3,50 euro(s) (gélule à 50 mg) ; 3,53 euro(s) (poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml).

Tous dosages :

Prématuré, nouveau-né à terme et jusqu'à 28 jours de vie :

Leurs données cinétiques suggèrent une élimination plus lente dans cette tranche d'âge.

Cependant, le caractère parcellaire et l'insuffisance des données cliniques ne permettent pas actuellement de proposer une posologie.

Nourrisson et enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé : la posologie recommandée est de 3 mg/kg/jour toutes les 24 heures.
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires : la posologie recommandée est de 6 à 12 mg/kg/jour toutes les 24 heures en fonction de la sévérité de la maladie.
- Traitement des cryptococcoses neuroméningées : le traitement d'entretien au cours du sida doit être poursuivi indéfiniment ; la posologie recommandée est de 6 à 12 mg/kg/jour toutes les 24 heures en fonction de la sévérité de la maladie.

Sujet âgé :

La prescription sera prudente. La posologie sera ajustée selon le chiffre de la clairance de la

créatinine.
En l'absence d'insuffisance rénale, la posologie habituelle recommandée chez l'adulte sera adoptée. Chez les patients en insuffisance rénale (clairance de la créatinine <= à 50 ml/min), la posologie sera ajustée comme il est décrit plus loin.
Insuffisant rénal :
Le fluconazole est éliminé principalement par voie urinaire sous forme inchangée. On administrera une dose initiale de 100 à 400 mg lors de la mise en place d'un traitement par le fluconazole chez l'insuffisant rénal. Après une première administration, la posologie journalière sera adaptée en fonction de l'indication et du tableau ci-dessous.

Clairance de la créatinine	Dose recommandéee (% de la dose usuelle ou intervalle de te entre chaque dose habituelle)
> 50 ml/min	100 % ou 24 h
11 à 50 ml/min	50 % ou 48 h
Patient sous dialyse	une administration après chaque séance de dialyse

Chez les enfants insuffisants rénaux, une dose de charge de 3 mg/kg sera administrée. Puis la posologie d'entretien sera adaptée, comme chez l'adulte, selon le tableau suivant.

Mode d'administration :
Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Poudre pour suspension buvable à 200 mg/5 ml : cette posologie n'est pas adaptée à l'enfant de moins de
15 kg.

Solution pour perfusion à 2 mg/ml :
Le choix de la voie d'administration orale ou intraveineuse dépend de l'état clinique du patient.
Un changement de voie d'administration n'entraîne pas de modification de la posologie journalière.
Le fluconazole peut être administré en perfusion intraveineuse à la vitesse maximale de 10 ml/minute.
Le fluconazole se présente dissous dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ; un flacon de

200 mg (100 ml) contient 15 millimoles de sodium et 15 millimoles de chlorure.

Le fluconazole étant disponible en solution saline, chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique, cet élément devra être pris en compte.

Il peut être administré de façon concomitante avec :

- le soluté glucosé à 20 %,
- la solution de Ringer,
- la solution de Hartmann,
- le chlorure de potassium en soluté glucosé,
- le bicarbonate de sodium.

A ce jour, au cours des essais cliniques et lors de son administration, il n'a pas été noté d'incompatibilité avec d'autres produits. Cependant, par prudence, il est recommandé de ne pas mélanger le fluconazole en perfusion avec d'autres produits.

Annexe IV : Contre-indications des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Médicament	Contre indication
Daktarin®	Hypersensibilité au miconazole ou à l'un des excipients. Nourrisson de moins de 6 mois ou patients pour qui le réflexe de déglutition n'est pas encore suffisamment développé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Insuffisance hépatique, compte tenu du métabolisme hépatique. Anticoagulants oraux, sulfamides hypoglycémiants, cisapride, pimozide : cf Interactions.
Fungizone®	Hypersensibilité à l'un des constituants (ou sensibilisation de groupe).
Mycostatine®	Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe). Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase-isomaltase, en raison de la présence de saccharose.
Noxafil®	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).Administration concomitante avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (cf Interactions).Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine ou quinidine) pouvant induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).Administration concomitante avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) : cf Interactions.
Sporanox®	Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, le bépridil, le cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans). Allaitement si le nourrisson est traité par cisapride (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Dysfonction ventriculaire démontrée telle qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
Triflucan®	Absolues : Hypersensibilité au fluconazole et/ou à d'autres dérivés azolés. Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Cisapride, pimozide (cf Interactions). Enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique (gélule). Relatives : Halofantrine (cf Interactions).

Annexe V : Mise en garde et précaution d'emploi des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Daktarin®

Le produit doit être administré à distance des repas ou au moins 10 minutes après.
Dans la mesure du possible, il doit être conservé dans la bouche 2 ou 3 minutes avant d'être avalé.
Dans l'indication perlèche, appliquer le gel sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, par massage doux, jusqu'à pénétration complète.
Ce produit doit être administré avec précaution chez le nourrisson de plus de 6 mois et le jeune enfant. Il ne doit pas être appliqué au fond de la gorge et doit être administré en petites quantités à chaque prise afin d'éviter tout risque de suffocation.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par cuillère-mesure (22 mg d'alcool par cuillère-mesure).
Ce médicament est déconseillé en association avec l'halofantrine (cf Interactions).

Fungizone®

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant
le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication ou la compensation des facteurs favorisants est indispensable.
Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer associé à candida, reconnu pathogène.
Lors de l'administration de l'amphotéricine B, les modificateurs du transit intestinal, les pansements digestifs et, d'une manière générale, tous les agents pouvant isoler la muqueuse de l'action du principe actif pendant la durée du traitement, doivent être évités car ils peuvent diminuer l'action thérapeutique de l'amphotéricine B.

Mycostatine®

Mises en garde :

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.

La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication ou la compensation des facteurs favorisants est indispensable.
Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer associé à candida, reconnu pathogène.

Précautions d'emploi :

Lors de l'administration per os de nystatine, les modificateurs du transit intestinal, les pansements digestifs et, d'une manière générale, tous les agents pouvant isoler la muqueuse de l'action du principe actif doivent être évités pendant la durée du traitement car ils peuvent diminuer l'action thérapeutique de la nystatine.
Compte tenu de la teneur en alcool, ce médicament est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes (cf Composition).
Tenir compte, dans la ration journalière, de la teneur en saccharose (cf Composition).

Noxafil®

Hypersensibilité : il n'y a pas de données concernant la sensibilité croisée entre le posaconazole et d'autres antifongiques azolés. Il convient d'être prudent lorsque Noxafil est prescrit à des patients ayant une hypersensibilité aux autres azolés.
Toxicité hépatique : des réactions hépatiques (par exemple, des élévations d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement par posaconazole. Les tests élevés de la fonction hépatique ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement et, dans certains cas, ces tests se sont normalisés sans interruption de celui-ci. Rarement, des réactions hépatiques plus sévères, avec décès du patient ont été rapportées.
Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Surveillance de la fonction hépatique : l'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par Noxafil nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt de Noxafil doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

Allongement du QTc : certains azolés ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc. Noxafil ne doit pas être administré avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Contre-indications, Interactions). Noxafil doit être administré avec prudence aux patients présentant des conditions pro-arythmogènes telles que :

- allongement du QTc congénital ou acquis ;
- cardiomyopathie, particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque ;
- bradycardie sinusale ;
- présence d'arythmie symptomatique ;
- utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (autres que ceux mentionnés à la rubrique Contre-indications).

Les troubles électrolytiques, particulièrement ceux liés aux taux de potassium, de magnésium ou de calcium, doivent être surveillés et corrigés, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par posaconazole.

Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et doit être utilisé uniquement dans des circonstances particulières au cours d'un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (cf Interactions).

Troubles gastro-intestinaux : les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux sévères (tels qu'une diarrhée sévère). Les patients présentant une diarrhée sévère ou des vomissements doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition d'infections fongiques.

Antibactériens de la famille de la rifamycine (rifampicine, rifabutine), certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone), efavirenz et cimétidine : les concentrations de posaconazole peuvent être significativement diminuées en cas d'association avec ces médicaments ; par conséquent, l'utilisation concomitante avec le posaconazole doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (cf Interactions).

Excipients : Ce médicament contient du glucose (cf Composition). Les patients présentant une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sporanox®

Mises en garde :

De très rares cas de toxicité hépatique grave, incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Sporanox. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients ayant une maladie hépatique préexistante, traités pour mycoses systémiques, ayant des pathologies concomitantes et/ou traités par d'autres médicaments

hépatotoxiques. Quelques patients ne présentaient pas de facteurs de risque patents de maladie hépatique. Quelques cas ont été observés au cours du 1er mois de traitement, et pour certains au cours de la 1re semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique chez les patients traités par Sporanox. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avertir très rapidement leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes suggérant une atteinte hépatique, en particulier anorexie, nausées, vomissements, asthénie, douleurs abdominales ou urines foncées. En cas de survenue de l'un de ces symptômes, le traitement doit être immédiatement interrompu et des examens de la fonction hépatique doivent être réalisés.

Chez les patients qui présentent une élévation des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, ou chez qui d'autres médicaments ont déjà entraîné une toxicité hépatique, le traitement ne sera instauré que si l'avantage escompté l'emporte sur le risque d'atteinte hépatique. Dans ce cas, la surveillance des enzymes hépatiques est nécessaire.

Une étude réalisée chez le volontaire sain avec Sporanox IV a montré une diminution transitoire asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, se résolvant avant la perfusion suivante. La signification clinique de cette observation, pour les formes orales, n'est pas connue.

L'itraconazole a montré un effet inotrope négatif et Sporanox a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque après administration par voie orale.

Dans les notifications spontanées, les insuffisances cardiaques ont été plus fréquemment rapportées lorsque la dose journalière totale d'itraconazole était de 400 mg par rapport a une dose journalière totale plus faible, ce qui suggère que le risque d'insuffisance cardiaque peut être
dose-dépendant.

Sporanox ne doit être utilisé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive que si le bénéfice est nettement supérieur aux risques.

L'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte des facteurs tels que la sévérité de l'indication, la posologie (i.e. la dose totale journalière) et les facteurs de risques individuels d'insuffisance cardiaque congestive. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive, doivent être traités avec précautions et doivent faire l'objet d'un suivi des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive au cours du traitement. Si de tels signes ou symptômes apparaissent au cours du traitement, Sporanox doit être arrêté.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'ajouter à ceux de l'itraconazole ; l'itraconazole peut inhiber le métabolisme des inhibiteurs calciques. En conséquence, la prudence s'impose en cas de coadministration d'itraconazole et d'inhibiteurs

calciques.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants : en association avec l'alfuzosine, le busulfan, la buspirone, l'ébastine, l'halofantrine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan, la lercanidipine, la luméfantrine, le midazolam per os, la quétiapine, la quinidine, le tacrolimus, la toltérodine, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques.

Précautions d'emploi :

Insuffisance rénale :

L'itraconazole n'est pratiquement pas extrait par hémodialyse ou dialyse rétropéritonéale.

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez des patients insuffisants rénaux sont limitées. La prudence est recommandée lors de l'administration de ce médicament à cette population de patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez des patients insuffisants hépatiques sont limitées. La prudence est recommandée lors de l'administration de ce médicament à cette population de patients (cf Pharmacocinétique).

Il est préférable de ne pas administrer d'itraconazole aux patients présentant une pathologie hépatique lors de traitement par d'autres médicaments sauf si le rapport bénéfice/risque le justifie.

Utilisation chez l'enfant : les données cliniques disponibles chez l'enfant étant en fait limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Sujet âgé : les données cliniques étant limitées chez le sujet âgé, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels.

Sujets neutropéniques VIH+ : les concentrations à l'état stationnaire sont généralement plus faibles chez les immunodéprimés et justifient l'utilisation de posologies élevées (400 mg/jour).

La surveillance des concentrations plasmatiques peut être utile en début de traitement, surtout s'il existe des éléments susceptibles de modifier l'absorption (prise à jeun, réaction du greffon contre l'hôte, diarrhée, mucite), et en cas de suspicion d'échec.

Traitement des patients atteints de neutropénie sévère : ce médicament n'a pas été étudié chez les patients atteints de neutropénie sévère. Du fait de ses propriétés pharmacocinétiques (cf Pharmacocinétique), ce médicament n'est pas recommandé en initiation de traitement chez des

patients présentant un risque immédiat de candidose systémique.
Immunodéprimés non VIH+ : il n'existe à ce jour que des données préliminaires chez ces patients.
Mucoviscidose : chez les patients atteints de mucoviscidose, une variabilité des concentrations plasmatiques d'itraconazole a été observée à l'état d'équilibre avec la solution buvable administrée à la posologie de 2,5 mg/kg 2 fois par jour. A l'état d'équilibre, des concentrations supérieures à 250 ng/ml ont été atteintes chez environ 50 % des patients de plus de 16 ans mais aucun patient de moins de 16 ans. En l'absence de réponse au traitement par Sporanox 10 mg/ml, solution buvable, une alternative thérapeutique doit être envisagée.
Acidité gastrique :
L'absorption est modifiée lorsque l'acidité gastrique est réduite. Ce médicament doit être administré 2 heures avant ou 4 à 6 heures après un médicament diminuant l'acidité gastrique.
Chez les patients présentant une achlorhydrie, en particulier patients atteints du sida ou patients recevant des suppresseurs de l'acidité gastrique (en particulier, anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons), il est recommandé d'administrer ce médicament avec une boisson contenant du cola.
En cas d'apparition d'une neuropathie qui pourrait être imputée à ce médicament, il convient d'interrompre le traitement.
On ne dispose pas d'information relative à une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est prescrit à des patients ayant présenté une hypersensibilité à d'autres azolés.

Triflucan®

Chez les patients présentant des atteintes connues hépatiques et/ou rénales ainsi que lorsqu'une pathologie sévère est associée, une surveillance des tests hépatiques est conseillée ; l'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas d'aggravation d'une anomalie préalable des tests hépatiques.
Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements, ictère), le traitement par fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin.
Une surveillance clinique particulière s'impose chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou d'un autre dérivé azolé. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin le plus rapidement possible.
Les azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans les études de surveillance post-marketing, chez des patients traités par fluconazole, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes ont été

rapportés.

Ces notifications font état de patients présentant des pathologies lourdes et de nombreux autres facteurs de risque, notamment un allongement congénital du QT, des désordres électrolytiques ou certains traitements associés susceptibles d'y contribuer.

Le fluconazole devra être administré avec précaution chez les patients présentant des conditions proarythmogènes.

Gélule : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Poudre pour suspension buvable : en raison de la présence de saccharose, ce médicament est contreindiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Solution pour perfusion : tenir compte, chez les personnes suivant un régime hyposodé strict, de la teneur en sodium

Annexe VI : Antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée et grossesse et allaitement

Médicament	**grossesse**	**allaitement**
Daktarin®	Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une foetotoxicité sur plusieurs espèces. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le nombre de grossesses documentées exposées au miconazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation du miconazole ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.	Il n'existe pas de données sur l'excrétion du miconazole dans le lait maternel. En conséquence, la prudence s'impose en cas de prescription chez la femme en cours d'allaitement. En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration du miconazole à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).
Fungizone®	Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'amphotéricine B lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. L'absorption par la muqueuse digestive est quasi nulle. Compte tenu de ces données, l'utilisation de l'amphotéricine B ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.	Aucune précision dans le rcp
Mycostatine®	Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la nystatine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de la nystatine per os ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.	Il n'existe pas de données concernant le passage de ce médicament dans le lait maternel.Toutefois, en raison d'une absorption digestive très faible, l'allaitement est possible, tout en surveillant l'apparition d'éventuelles manifestations d'intolérance chez le nouveau-né (diarrhée, rejet du lait maternel, etc.).

Noxafil®	Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement. Le posaconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le foetus.	Le posaconazole est excrété dans le lait des rates en lactation (cf Sécurité préclinique). L'excrétion du posaconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par le posaconazole.
Sporanox®	Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. A ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été mis en évidence sur un effectif d'environ 500 patientes exposées au 1er trimestre avec des traitements de courte durée. Cependant, compte tenu des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, par mesure de prudence, éviter de prescrire tout au long de la grossesse.L'utilisation de l'itraconazole en traitement prolongé sera réservée, quel que soit le terme de la grossesse, aux cas mettant en jeu le pronostic vital maternel.	En raison du passage dans le lait de l'itraconazole et compte tenu de son profil d'effets secondaires, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament. Si l'enfant d'une mère qui doit prendre de l'itraconazole est déjà traité par cisapride, l'allaitement doit être impérativement suspendu pendant toute la durée du traitement maternel en raison d'un risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes)
Triflucan®	Les études expérimentales chez l'animal ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet tératogène et, dans l'espèce humaine, les données sont insuffisantes pour préciser le risque. Par conséquent, la prescription du fluconazole est contre-indiquée pendant la grossesse, sauf chez les patientes présentant des infections fongiques sévères ou potentiellement létales chez lesquelles le fluconazole peut alors être utilisé si l'on considère que le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le foetus. Chez la femme en âge de procréer, des moyens efficaces de contraception devront être instaurés.	Les concentrations de fluconazole retrouvées dans le lait sont similaires à celles du plasma ; le fluconazole est donc contre-indiqué pendant la période d'allaitement.

Annexe VII : Interactions des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Daktarin®

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

Anticoagulants oraux : hémorragies imprévisibles éventuellement graves. Mécanisme invoqué : augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme.

Sulfamides hypoglycémiants : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi

Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.

Fungizone®

Pas d'interaction communiquée.

Mycostatine®

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

Noxafil®

Interactions médicamenteuses :

Effets des autres médicaments sur le posaconazole :

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation (enzymes de phase 2) et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) à l'origine de l'efflux in vitro. Par conséquent, les inhibiteurs (par exemple, vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine, érythromycine, etc.) ou les inducteurs (par exemple, rifampicine, rifabutine, certains anticonvulsivants, etc.) de ces voies d'élimination peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de posaconazole.

Rifabutine (300 mg une fois par jour) a diminué la Cmax (concentration plasmatique maximale) et l'ASC (aire sous la courbe) du posaconazole jusqu'à 57 % et 51 % respectivement.

L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine et d'inducteurs similaires (par exemple, rifampicine) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. Cf également ci-dessous le paragraphe sur l'effet du posaconazole sur les concentrations plasmatiques de la rifabutine.

Efavirenz (400 mg une fois par jour) a diminué la Cmax et l'ASC du posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'efavirenz doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Fosamprénavir : L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la Cmax et l'ASC du posaconazole (200 mg 4 fois par jour le 1er jour, 200 mg 2 fois par jour le 2e jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

Phénytoïne (200 mg une fois par jour) a diminué la Cmax et l'ASC du posaconazole de 41 % et 50 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la phénytoïne et d'inducteurs similaires (par exemple, carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons : les concentrations plasmatiques de posaconazole (Cmax et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique. L'administration concomitante du posaconazole et des antagonistes des récepteurs H2 doit être évitée si possible.

De même, l'administration de 400 mg de posaconazole avec l'ésoméprazole (40 mg par jour) a diminué les valeurs moyennes de la Cmax et l'ASC respectivement de 46 % et 32 %, par rapport à

une dose de 400 mg de posaconazole seul. L'administration concomitante de posaconazole avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée si possible.
Nourriture : l'absorption du posaconazole est significativement augmentée par la prise de nourriture (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Alcool : il n'y a aucune donnée sur une interaction avec le posaconazole.
Médicaments à base de plantes : il n'y a aucune donnée sur une interaction avec le posaconazole.
Tabac : il n'y a aucune donnée sur une interaction avec le posaconazole.

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments :

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'administration concomitante du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse, et la posologie du substrat du CYP3A4 peut nécessiter d'être réduite. Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire. Plusieurs études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçu la même dose. L'effet du posaconazole sur les substrats du CYP3A4 chez les patients peut être légèrement inférieur à celui observé chez les volontaires sains, et être variable entre les patients eux-mêmes du fait de l'exposition variable au posaconazole parmi les patients. L'effet de l'administration concomitante avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient, à moins que le posaconazole ne soit administré d'une manière strictement standardisée avec la nourriture, la nourriture ayant un effet important sur l'exposition au posaconazole (cf Pharmacocinétique).
Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4) : l'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (cf Contreindications).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle : le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations

plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), pouvant entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de posaconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, simvastatine, lovastatine, et atorvastatine) : le posaconazole peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. Le traitement avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu pendant le traitement avec le posaconazole car des taux plasmatiques élevés de ces inhibiteurs ont été associés à une rhabdomyolyse (cf Contre-indications).

Vinca-alcaloïdes : le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vincaalcaloïdes (par exemple, vincristine et vinblastine), qui peuvent entraîner une neurotoxicité. Par conséquent, l'utilisation concomitante du posaconazole et de vinca-alcaloïdes doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. S'ils sont administrés simultanément, il est alors recommandé d'envisager une adaptation posologique des vincaalcaloïdes.

Rifabutine : le posaconazole a augmenté la Cmax et l'ASC de la rifabutine de 31 % et de 72 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (cf également cidessus le paragraphe sur l'effet de la rifabutine sur les concentrations plasmatiques de posaconazole). Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée.

Sirolimus : l'administration de doses répétées de posaconazole oral (400 mg 2 fois par jour pendant 16 jours) a augmenté la Cmax et l'ASC du sirolimus (2 mg dose unique) en moyenne de 6,7 fois et 8,9 fois (allant de 3,1 à 17,5 fois), respectivement, chez les sujets sains. L'effet du posaconazole sur le sirolimus chez les patients est inconnu, mais peut varier du fait d'une exposition au posaconazole variable selon les patients. L'administration concomitante du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, alors il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration, et à l'arrêt du traitement par le posaconazole, avec des doses de sirolimus ajustées en conséquence. Il convient de noter que le rapport entre la concentration minimale de sirolimus et l'ASC est modifié lors de l'administration concomitante avec le posaconazole. Par

conséquent, les concentrations minimales de sirolimus, qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent diminuer, en dessous des taux thérapeutiques. Aussi, les concentrations minimales qui se situent dans la partie supérieure de la marge thérapeutique habituelle doivent être ciblées et une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes cliniques, aux paramètres de laboratoire et aux biopsies des tissus.

. Ciclosporine : chez des transplantés cardiaques aux doses stables de ciclosporine, le posaconazole, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations de ciclosporine nécessitant des réductions de doses. Lors d'essais cliniques d'efficacité, des taux de ciclosporine élevés ayant conduit à des effets indésirables graves, dont une néphrotoxicité et un cas mortel de leucoencéphalopathie, ont été rapportés. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients déjà traités par ciclosporine, la dose de ciclosporine doit être réduite (par exemple, d'environ trois quarts de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.

Tacrolimus : le posaconazole a augmenté la Cmax et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportées lors des essais cliniques d'efficacité. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (par exemple, d'environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Inhibiteurs de la protéase du VIH : comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après l'administration concomitante du posaconazole oral (400 mg 2 fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg 1 fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la Cmax et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après l'administration concomitante du posaconazole oral (400 mg 2 fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la Cmax et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois), respectivement. L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le

posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 : dans une étude chez les volontaires sains, le posaconazole (200 mg 1 fois par jour pendant 10 jours) a augmenté l'exposition (ASC) du midazolam IV (0,05 mg/kg) de 83 %. Dans une autre étude chez les volontaires sains, l'administration de doses répétées de posaconazole oral (200 mg 2 fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la Cmax et l'ASC du midazolam IV (0,4 mg en dose unique) d'une moyenne de 1,3 fois et 4,6 fois (allant de 1,7 à 6,4 fois), respectivement ; le posaconazole 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours a augmenté la Cmax et l'ASC du midazolam IV de 1,6 fois et 6,2 fois (allant de 1,6 à 7,6 fois), respectivement. Les deux doses de posaconazole ont augmenté la Cmax et l'ASC du midazolam oral (2 mg en dose orale unique) de 2,2 fois et 4,5 fois, respectivement. En outre, le posaconazole oral (200 mg ou 400 mg) a prolongé la valeur moyenne de la demi-vie terminale du midazolam passant de 3-4 heures à 8-10 heures approximativement pendant la coadministration.

En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam).

Inhibiteurs de canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine) : une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux inhibiteurs de canaux calciques est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole. Une adaptation posologique des inhibiteurs de canaux calciques peut être nécessaire.

Digoxine : l'administration d'autres azolés a été associée à une élévation des concentrations de digoxine. Par conséquent, le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine et les concentrations de celle-ci doivent être surveillées au début et à l'arrêt du traitement par le posaconazole.

Sulfonylurées : les concentrations de glucose ont diminué chez quelques volontaires sains lors de l'administration concomitante du glipizide avec le posaconazole. La surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été effectuées uniquement chez l'adulte.

Sporanox®

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Contre-indiquées :

Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) a type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).

Bépridil : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.

Vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans) : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.

Déconseillées :

Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.

Busulfan (avec le busulfan à fortes doses) : doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.

Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).

Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Immunosuppresseurs : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.

Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

Lercanidipine : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'oedèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Midazolam per os : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.

Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

Quinidine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG.

Tacrolimus : augmentation possible des concentrations sanguines de tacrolimus (inhibition de son métabolisme intestinal) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.

Toltérodine : augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.

Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.

Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques et de

l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

Buprénorphine : augmentation des concentrations de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buprénorphine pendant le traitement par l'inhibiteur et, le cas échéant, après son arrêt.

Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.

Digoxine : augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme.

Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

Dihydropyridines (sauf avec la lercanidipine : association déconseillée) : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'oedèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

Hydroquinidine : risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive : cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole. Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sauf vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.

Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.

Midazolam IV : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.

Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, avec risque d'inefficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique et éventuellement biologique.

Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux antiinfectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'itraconazole).
Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage.
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.

A prendre en compte :
Antisécrétoires antihistaminiques H2 : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.
Corticoïdes inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone) : augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone

Triflucan®
Interactions médicamenteuses :
Le fluconazole exerce une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P450 d'origine fongique.
Contre-indiquées :
Cisapride, pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
Déconseillées :
Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'antifongique azolé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par le fluconazole.

Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR ; adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fluconazole et 8 jours après son arrêt.

Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

Névirapine : doublement des concentrations de névirapine avec risque d'augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de névirapine.

Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

Sulfamides hypoglycémiants : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.

Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique). Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller la concentration plasmatique de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie.

Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) : augmentation de ses concentrations plasmatiques et de celles de son métabolite actif. Surveillance clinique régulière.

Théophylline (base et sels) et aminophylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du triazolam pendant le traitement par le fluconazole.
Tacrolimus : augmentation possible des concentrations circulantes de tacrolimus (inhibition de son métabolisme hépatique) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations circulantes de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.

A prendre en compte :

Contraceptifs hormonaux : trois études de pharmacocinétique associant un contraceptif oral à l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées. Aucune modification significative du taux d'hormones n'a été constatée chez les patients traités à 50 mg de fluconazole ; cependant, à une dose journalière de 200 mg, l'AUC de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 40 % et de 24 %. Dans une étude à 300 mg/jour de fluconazole, l'AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 24 % et de 13 %. Ainsi, l'utilisation à doses multiples du fluconazole à ces doses n'a pas entraîné de changement de l'efficacité du contraceptif associé par voie orale.
Losartan : risque de diminution de l'efficacité du losartan, par inhibition de la formation de son métabolite actif par le fluconazole.
En l'absence d'études cliniques, l'association du fluconazole avec des bases xanthiques et l'INH doit être prudente : un suivi clinique, voire biologique, est alors nécessaire.
Diurétiques : une augmentation des taux plasmatiques (40 %) du fluconazole a été observée chez le sujet volontaire sain, recevant simultanément de l'hydrochlorothiazide. Bien qu'elle ne puisse être exclue, cette augmentation ne nécessite pas d'ajustement posologique du fluconazole chez les patients sous diurétiques.
Les études d'interaction à doses multiples de fluconazole n'ont montré :
- à la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des estroprogestatifs chez la femme ;
- à la posologie de 200 à 400 mg/jour chez le sujet masculin volontaire sain, aucune conséquence sur le taux d'hormones stéroïdiennes ou sur la réponse du test de stimulation à l'ACTH.
Le fluconazole administré à 50 mg/jour pendant 28 jours n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de testostérone chez le sujet masculin ni les concentrations des hormones stéroïdiennes chez la femme en âge de procréer.
Aucune modification de l'absorption du fluconazole pouvant avoir des conséquences cliniques ne s'est produite au cours des études d'interaction avec l'alimentation, la cimétidine, les anti-acides, une

irradiation corporelle totale dans les greffes de moelle.

Bien qu'il n'ait pas été conduit d'études d'interaction entre le fluconazole et la zidovudine et/ou la pentamidine, ces médicaments ont été utilisés simultanément chez des patients atteints du sida sans qu'aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'ait été relevée.

Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que son métabolisme n'est pas affecté par le fluconazole administré

Annexe VIII : Effets indésirables des antifongiques utilisés dans le traitement de la Candidose Oropharyngée

Daktarin®

Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Suffocation
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Sécheresse buccale, nausées, gêne buccale, vomissement, diarrhée, stomatite, décoloration de la langue, régurgitation (effet observé dans la population pédiatrique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Goût du produit anormal
Investigations	
Fréquence indéterminée	Transaminases augmentées

Fungizone®

Possibilité d'allergie.

Mycostatine®

Possibilité d'allergie,

Exceptionnellement, troubles digestifs mineurs,

Noxafil®

La sécurité d'emploi du posaconazole a été évaluée chez plus de 2400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves liés au traitement le plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

Au sein des classes de systèmes d'organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Fréquent	- Neutropénie
- Peu fréquent	- Thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie
- Rare	- Syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
Affections du système immunitaire :	
- Peu fréquent	- Réaction allergique
- Rare	- Réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes :	
- Rare	- Insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Fréquent	- Déséquilibre électrolytique, anorexie
- Peu fréquent	- Hyperglycémie
Affections psychiatriques :	
- Rare	- Troubles psychotiques, dépression
- Fréquence indéterminée	- État confusionnel
Affections du système nerveux :	
- Fréquent	- Paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée
- Peu fréquent	- Convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements
- Rare	- Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
Affections oculaires :	
- Peu fréquent	- Vision trouble
- Rare	- Diplopie, scotome
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
- Rare	- Baisse de l'audition

Affections cardiaques :	
- Peu fréquent	- Syndrome du QT long*, électrocardiogramme anormal*, palpitations
- Rare	- Torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Affections vasculaires :	
- Peu fréquent	- Hypertension, hypotension
- Rare	- Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Rare	- Hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales :	
- Fréquent	- Vomissements, nausées, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence
- Peu fréquent	- Pancréatite
- Rare	- Hémorragie gastro-intestinale, iléus
Affections hépatobiliaires :	
- Fréquent	- Élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentées)
- Peu fréquent	- Lésion hépatocellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie
- Rare	- Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, cholestase, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Fréquent	- Rash
- Peu fréquent	- Ulcération buccale, alopécie
- Rare	- Syndrome de Stevens-Johnson, éruption vésiculaire
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
- Peu fréquent	- Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Peu fréquent	- Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
- Rare	- Acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein :	
- Peu fréquent	- Troubles menstruels
- Rare	- Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Fréquent	- Pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
- Peu fréquent	- OEdème, douleurs, frissons, malaise
- Rare	- OEdème de la langue, oedème facial
Investigations :	
- Peu fréquent	- Modification des taux de médicaments

* Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Affections hépatobiliaires :

Depuis la commercialisation, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés.

Sporanox®

Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques (données rassemblées) de Sporanox 10 mg/ml solution buvable en comparaison au fluconazole, dans le traitement des candidoses oropharyngées et œsophagiennes. Tous les effets indésirables rapportés (avec une fréquence de 2 % ou plus) pour les patients traités par Sporanox y sont présentés. Environ 44 % des patients traités par Sporanox 10 mg/ml, solution buvable et environ 43 % des patients traités par le fluconazole ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables sont présentés quel que soit le lien de causalité établi par l'investigateur.

	Sporanox N = 543 %	Fluconazole N = 403 %
Troubles de l'état général	10,3	13,4
Fièvre	4,2	5,0
Mort	2,6	3,7
Troubles gastro-intestinaux	20,1	19,4
Diarrhées	7,9	9,2
Nausées	7,4	6,5
Vomissements	4,1	4,2
Douleurs abdominales	3,7	4,0
Troubles du système nerveux central et périphérique	6,8	5,5
Céphalées	3,9	2,2
Troubles du système respiratoire	6,8	8,9
Toux	2,4	4,0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	7,4	6,5
Rash	2,2	2,0
Troubles des sens et autres troubles	2,0	0,2
Altération du goût	2,0	0,2

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Sporanox (toutes formes) sont inclus dans le tableau suivant.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent : >= 1/10 ; fréquent : >= 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : >= 1/1000, < 1/100 ; rare : >= 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affection hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent	Thrombopénie
Rare	Leucopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes et allergiques
Très rare	OEdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Hypokaliémie
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Paresthésies
Rare	Neuropathie périphérique
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques :	
Très rare	OEdème par insuffisance cardiaque congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Très rare	OEdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleur abdominale, vomissement, nausées, diarrhées
Peu fréquent	Dysgueusie, dyspepsie, constipation

Affections hépatobiliaires :	
Fréquent	Hépatite, augmentation réversible des enzymes hépatiques
Très rare	Hépatotoxicité sévère (notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire, prurit
Rare	Vascularite
Très rare	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie, alopécie, photosensibilisation
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Rare	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Rare	Troubles menstruels
Très rare	Impuissance ou baisse de la libido

Triflucan®

Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables le plus couramment rencontrés.

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées.
- Troubles de la peau et des tissus : rashs, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du sida). Des cas d'alopécies, généralement réversibles, ont été rapportés.
- Troubles du système nerveux : céphalées pouvant être éventuellement liées au produit.
- Troubles hépatobiliaires : augmentation des transaminases hépatiques, généralement réversibles à l'arrêt du traitement ; des atteintes hépatiques sévères, éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole (cf Mises en garde et Précautions d'emploi), d'évolution parfois fatale, ont été exceptionnellement rapportées.
- Troubles sanguins et du système lymphatique : leucopénies (neutropénies, agranulocytose), thrombopénies.
- Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques.
- Troubles cardiaques : de rares cas d'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Annexe IX : Echelle de Murray sur l’extension des lésions buccales (Murray 1997)

0 = aucune lésion

1 = lésion unique localisée

2 = lésions multiples localisées

3= lésions extensives ou confluentes

BIBLIOGRAPHIE

Abenhaim L. Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, ***2003***. Disponible sur : http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000017/index.shtml (page consultée le 31 mai 2012)

ANSM : http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php : Daktarin®, Fungizone®, Loramyc®, Mycostatine®, Noxafil®, Sporanox®, Triflucan® (page consultée le 31 mai 2012)

Akins RA. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Med Mycol*. ***2005*** Jun;43(4):285-318. Review. PubMed PMID: 16110776.

Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J* ***2002***;78(922):455-9.

Ameye D, Voorspoels J, Foreman P, Tsai J, Richardson P, Geresh S, Remon JP. *Ex vivo* bioadhesion and *in vivo* testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch-g-poly(acrylic acid) copolymers and starch/poly(acrylic acid) mixtures. *J Control Release*. ***2002*** Feb 19;79(1-3):173-82.

ANSM Lettre aux professionnels de santé, 8 juin 2011. NIZORAL® (kétoconazole), comprimé à 200 mg : information importante sur le rapport bénéfice /risque -Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/NIZORAL-R-ketoconazole-comprime-a-200-mg-information-importante-sur-le-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante (page consultée le 2 juin 2012)

Appleton SS. Candidiasis: pathogenesis, clinical characteristics, and treatment. *J Calif Dent Assoc*. ***2000***;28(12):942-8.

Basilea pharmaceutica : http://www.basilea.com/Development/Isavuconazole/ (page consultée le 2 juin 2012)

Bensadoun RJ, Daoud J, El Gueddari B, et al. Comparison of the effi- cacy and safety of miconazole 50 mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500 mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. ***2008***;112(1):204–211.

Bensadoun RJ., Patton LL., Lalla RV. Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer* (***2011***) 19:737–744

Ben Slama L, Brygo A. Husson-Bui C, *et al.* Pathologie de la muqueuse buccale. Rapport de la société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale. ***2009***:183-190.

Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. Am J Med ***1984***;77(4D):13-9.

Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida spp.* to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother*. ***2007*** Aug;60(2):424-8. Epub 2007 Jun 11.

Brautaset T, Sletta H, Degnes KF, Sekurova ON, Bakke I, Volokhan O, Andreassen T, Ellingsen TE, Zotchev SB. New nystatin-related antifungal polyene macrolides with altered polyol region generated via biosynthetic engineering of Streptomyces noursei. *Appl Environ Microbiol.* ***2011*** Sep;77(18):6636-43. Epub 2011 Jul 15.

Brocker P, Bourée P, De Rekeneire N, Maugourd M-F, Périllat A, Moulias R. Prévalence des candidoses oropharyngées en gériatrie à propos d'une étude nationale multicentrique. L'année gérontologique ***2000***.

Budtz-Jorgensen E, Stenderup A, Grabowski M. An epidemiologic study of yeasts in elderly denture wearers. *Community Dent Oral Epidemiol* ***1975***;3(3):115-9.Calderone 2002

Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Tanabe K, Niimi M, Monk BC. *Candida albicans* drug resistance another way to cope with stress. *Microbiology.* ***2007*** Oct;153(Pt 10):3211-7. Review.

Cardot JM, Chaumont C, Dubray C, Costantini D, Aiache JM. Comparison of the pharmacokinetics of miconazole after administration via a bioadhesive slow release tablet and an oral to healthy male and female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. ***2004***;58:345-351.

Chabasse D, Robert R, Marot A, Phiet M. *Candida* pathogènes. Monographies de microbiologie. Lavoissier. ***2006*** : 158-178.

Chaffin WL, López-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martínez JP. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev*. ***1998*** Mar;62(1):130-80. Review.

Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol.* ***2001*** Sep;183(18):5385-94.

Chaumont C, Cardot JM, Dubray C, Costantini D, Aiache JM. Safety, acceptability, and adhesion of a novel bioadhe- sive slow release tablet of miconazole in a phase I study. *J Mycol Med.* ***2003***;13:13–18.

ClinicalTrials.gov NCT01125644 : http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125644 : Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of SPK-843 in the Treatment of Pulmonary Mycosis (page consultée le 2 juin 2012)

Collins CD, Cookinham S, Smith J. Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence*. ***2011***;5:369-74. Epub 2011 Jul 19.

Davies AN et al. Oral candidosis in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* ***2006***; 42(7):698-702.

Delfraissy J.F. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport ***2004***. Recommandations du groupe d'experts.

Desai KG, Kumar TM. Preparation and evaluation of a novel buccal adhesive system. *AAPS PharmSciTech*. ***2004*** Apr 29;5(3):e35.

Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* ***2002*** Apr;15(2):167-93

Dossier Pharmacien de Loramyc® V5 ***2009***

Douglas LJ. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. *Rev Iberoam Micol.* ***2002*** Sep;19(3):139-43.

Duchene D, Ponchel G. Bioadhesion of solid oral dosage forms, why and how? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* Volume 44, Number 1, July ***1997***, pp. 15-23(9)

Dupont B, Dellamonica P, Datry A, Consigny PH *et al* A pilot study evaluating the efficacy and safety of a bioadhesive buccal tablet of miconazole 50 mg (miconazole Lauriad®) in HIV positive patients with oropharyngeal candidiasis. ISHEID ***2004***

Dupont B. Utilisation des antifongiques topiques. *Thérapie* ***2006*** Mai-Juin; 61 (3): 251-254

EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus.Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* ***1993***;22:289-91

Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology de Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect. Dis.* ***2003***, 3: 685-702

Ellepola A.N *et al.* Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* ***2000***;11(2):172 - 98.

Epstein J.B. and Polsky B. Oropharyngeal Candidiasis: A Review of its Clinical Spectrum and Current ***Therapies1998*** Clinical Therapeutics / Vol. 20, NO. 1, 1998 40-57

Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* ***2003*** Aug;96(2):154-63.

Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Fothergill A, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodriguez-Tudela JL, Verweij PE. Comparison of visual 24-hour and spectrophotometric 48-hour MICs to CLSI reference microdilution MICs of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole for *Candida spp.*: a collaborative study. *J Clin Microbiol*. ***2005*** Sep;43(9):4535-40.

Fanello S et al. Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. *J Med Microbiol* ***2006***;55:223-8.

Fenoll-Palomares C, Muñoz Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, Benages A. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig*. ***2004*** Nov;96(11):773-83.

Fothergill AW. Miconazole: a historical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. ***2006***;4:171–175.

Fotos P, Hellstein J. *Candida* and candidosis. Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Dental Clinics of North America. **1992*** Vol. 36(4).

Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev*. ***1988*** Apr;1(2):187-217.

Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother*. ***1996*** Feb;40(2):279-91.

Georgopapadakou NH. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Current Opinion Microbiol **1998***;1(5):547-57.

Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev*. ***1999*** Oct;12(4):501-17. Review.

Ghannoum MA, Herbert J, Isham N. Repeated exposure of *Candida spp*. to miconazole demonstrates no development of resistance. *Mycoses*. ***2011*** Jul;54(4):e175-7. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01867.x. Epub 2010 Mar 4.

Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D, Luporsi E, Sasso G, Varette C, Azria D; Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. **2011*** Jun 1;80(2):532-9. Epub 2010 Jun 18.

Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*. ***2001*** May 5;357(9266):1411-2.

Harris D, Robinson JR. Bioadhesive polymers in peptide drug delivery. *Biomaterials*. ***1990***,11: 652-8.

Hata K, Horii T, Miyazaki M, Watanabe NA, Okubo M, Sonoda J, Nakamoto K, Tanaka K, Shirotori S, Murai N, Inoue S, Matsukura M, Abe S, Yoshimatsu K, Asada M. Efficacy of oral E1210, a new broad-spectrum antifungal with a novel mechanism of action, in murine models of candidiasis, aspergillosis, and fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Oct;55(10):4543-51. Epub ***2011*** Jul 25.

Hawser SP, Baillie GS, Douglas LJ: Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol **1998***, 47:253-256.

Keller L, Surette MG: Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol **2006***, 4:249-258

Isham N, Ghannoum MA. Antifungal activity of miconazole against recent *Candida* strains. *Mycoses*. 2010 Sep;53(5):434-7. Epub ***2009*** Jun 15.

Jobbins J, Bagg J, Parsons K, Finlay I, Addy M, Newcombe RG. Oral carriage of yeasts, coliforms and staphylococci in patients with advanced malignant disease. *J Oral Pathol Med.* ***1992*** Aug;21(7):305-8.

Jolivot PA, Dunyach-Remy C, Roussey A, Jalabert A, Mallié M, Hansel-Esteller S. [Assessment of in vitro activity and stability of antifungal suspensions for mouthrinses: To a reappraisal of empiric practices?] *Pathol Biol* (Paris). ***2012*** Feb 21. [Epub ahead of print]

Khanna R, Agarwal S.P, Ahuja A. Mucoadhesive buccal tablets of clotrimazole for oral candidiasis. *Drug Dev. Ind. Pharm*. ***1997***. 23, 831–837.

Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans Candida spp*. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* ***2002***(4);50:243-60.

Kunkel D **2004**, Dennis Kunkel Microscopy, Inc. Science Stock Photography Adresse URL : http://www.denniskunkel.com/index.php?module=media&pId=102&id=817 (page consultée le 31 mai 2012)

Kuriyama T et al. In vitro susceptibility of oral *Candida* to seven antifungal agents. *Oral Microbiol Immunol.* ***2005***;20(6):349-53.Kwon-Chung 1992

Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* ***2011*** Jan;9(1):13-7.

Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* ***2010***;18(8):985–992.

Lawrence, J. R., D. R. Korber, B. D. Hoyle, and J. W. Costerton. ***1991***. Optical sectioning of microbial biofilms. *J. Bacteriol*. 173:6558-6567

Lefebvre JL, Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol.* ***2002***;38:337–342.

Madsen F, Eberth K, Smart JD.A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. *J Control Release.* ***1998*** Jan 2;50(1-3):167-78.

Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H.Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* ***2000*** Feb 1;46(3):525-34.

Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodefiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* **1997**;25:843-6.

McCarthy GM, Skillings JR. Orofacial complications of chemotherapy for breast cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. ***1992*** Aug;74(2):172-8.

McGinnis M, Rinaldi M G. Antifungal drugs: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore, Md: The Williams & Wilkins Co.; 1996. pp. 176–211.Martinez ***2010***

Miyazaki S, Kawasaki N, Nakamura T, Iwatsu M, Hou WM, Attwood D. Oral mucosal bioadhesive tablets of pectin and HPMC: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Int J Pharm*. ***2000*** Aug 25;204(1-2):127-32.

Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, Wu J, Moskovitz BL. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Ther*. ***1997*** May-Jun;19(3):471-80.

Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, Mortada LM. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int J Pharm*. ***2003*** Oct 2;264(1-2):1-14.

Narani N, Epstein JB. Classifications of oral lesions in HIV infection. *J Clin Periodontol*. ***2001*** Feb;28(2):137-45.

Newland JG, Abdel-Rahman SM. Update on terbinafine with a focus on dermatophytoses. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. ***2009*** Apr 21;2:49-63.
Nicolatou-Galitis O et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granu- locyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* ***2001***;30(8):471-80.

Nishikawa H, Yamada E, Shibata T, Uchihashi S, Fan H, Hayakawa H, Nomura N, Mitsuyama J. Uptake of T-2307, a novel arylamidine, in *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. ***2010*** Aug;65(8):1681-7. Epub 2010 May 30.

Odds FC, Rinaldi MG, Cooper CR Jr, Fothergill A, Pasarell L, McGinnis MR. *Candida and Torulopsis:* a blinded evaluation of use of pseudohypha formation as basis for identification of medically important yeasts. *J Clin Microbiol*. ***1997*** Jan;35(1):313-6.

O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA.Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. ***2002*** Aug 9;51(RR-10):1-29.

Pappas PG et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guide- lines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. ***2009***;48(5): 503–535.

Park CR, Munday DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int J Pharm*. ***2002***;237:215-226

Patton LL et al. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. ***2000***;89(3):299-304.
Patton LL et al. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the pre-vention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ***2001***;92:170-9.

Patton LL. Oropharyngeal Candidiasis in HIV-infected Patients: a Forgotten Problem? *J Invasive Fungal Infect* ***2008***;2(3):82-8

Peppas N.A, Buri P.A. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J. Control. Release,* 2 (***1985***), pp. 257–275

Pfaller MA et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida species*: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* ***2001***;39:3254-9.

Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ.Cross-resistance between fluconazole and ravuconazole and the use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to ravuconazole among 12,796 clinical isolates of *Candida spp. J Clin Microbiol.* ***2004*** Jul;42(7):3137-41.

Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. ***2011*** Feb;55(2):561-6. Epub 2010 Nov 29.

Pinjon E, Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ.Azole susceptibility and resistance in *Candida dubliniensis. Biochem Soc Trans*. ***2005*** Nov;33(Pt 5):1210-4.

Ponchel G and Duchêne D. Development of a bioadhesive tablet. M. Szycher (Ed.), High Performance Biomaterials, Technomic Publishing Company, Lancaster, PA, ***1991***, pp. 231-242.

Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, Johnson CC, McCarty J, Panzer H, Levenstein M, Barranco A, Green S. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis.* ***1997*** Jun;24(6):1204-7.

Powderly WG et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with HIV: suggested guidelines for therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. ***1999***;15:1619-23.

Pusateri CR, Monaco EA, Edgerton M. Sensitivity of *Candida albicans* biofilm cells grown on denture acrylic to antifungal proteins and chlorhexidine. *Arch Oral Biol.* 2009 Jun;54(6):588-94. Epub ***2009*** Feb 27.

Préconisations pour la pratique clinique: Saint Paul de Vence 2009: candidoses oropharyngées. *Oncologie*, ***2009***; 11: 682-684.

Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryot Cell.* ***2005*** Apr;4(4):633-8. Review.

Ramirez-Amador V et al. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. Oral *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ***1997***;84:149-53.

Rapport Annuel de Novartis 2010

Ravera M, Reggiori A, Agliata AM, Rocco RP. Evaluating diagnosis and treatment of oral and esophageal candidiasis in Ugandan AIDS patients. *Emerg Infect Dis.* ***1999*** Mar-Apr;5(2):274-7.

Ray 1992 Cutaneous and disseminated skin manifestations of candidiasis, Chapter 4, in Cutanuous Fungal Infections edited by Boni Elewski, Igaku-Shoin New-York and Tokyo, ***1992***

RCP Loramyc®,

Redding SW et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* ***1999***;37(12):3896-900.

Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, et al.A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* ***1994*** Nov 17;331(20):1325-30.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE.Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* ***2000*** Apr;30(4):662-78. Epub 2000 Apr 20.

Ruhnke M. Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida albicans* yeasts. *Current Drug Targets* ***2006***;7(4):495-504.

Ryder NS, Dupont MC. Inhibition of squalene epoxidase by allylamine antimycotic compounds. A comparative study of the fungal and mammalian enzymes. *Biochem J.* ***1985*** Sep 15;230(3):765-70.

Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petruzzi M, Serpico R. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. ***2011*** Mar 1;16(2):e139-43.

Samaranayake LP, Lamey PJ. Oral candidosis: 1. Clinicopathological aspects. *Dent Update*. ***1988*** Jul-Aug;15(6):227-8, 230-1.

Samaranayake YH, Samaranayake LP. *Candida krusei:* biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *J Med Microbiol.* ***1994*** Nov;41(5):295-310. Review.

Samaranayake LP et al. Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. Dermatologic Ther ***2002***;15:251-69.

Samaranayake YH, Ye J, Yau JY, Cheung BP, Samaranayake LP.In vitro method to study antifungal perfusion in *Candida* biofilms. *J Clin Microbiol*. ***2005*** Feb;43(2):818-25.

Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, Kauffman CA. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med.* ***1994*** Oct;97(4):339-46.

Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS.Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*. ***1975***;9(6):406-23.

Scully C, el-Kabir M, Samaranayake LP. *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* ***1994***;5(2):125-57. Review.

Senet JM (coordinateur) et al. Standards, Options et Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie. In: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Ed. Infection et cancer. Paris: John Libbey Eurotext, ***1999***:181-236.

Serra L, Doménech J, Peppas NA. Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009 Mar;71(3):519-28. Epub ***2008*** Oct 17.

Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* ***1999*** Jan;12(1):40-79. Review.

Silverman S et al. Occurrence of oral *Candida* in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Med* ***1984***;39(4):194-6.

Singh S, Jain S, Muthu MS, Tiwari S, Tilak R.Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. *AAPS PharmSciTech.* ***2008***;9(2):660-7. Epub 2008 May 24.

Soysa NS et al. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. Oral Oncol 2004;40(10):971-8.

Stafford 2010, 1 Dimorphism in *Candida albicans* Part I Adresse URL : http://www.microbelibrary.org/libray/fungi/2664-dimorphism-in-candida-albicans-part-i (page consultée le 31 mai 2012)

Stafford 2010, 2. Dimorphism in *Candida albicans* Part II Adresse URL : http://www.microbelibrary.org/libray/fungi/2663-dimorphism-in-candida-albicans-part-ii2 (page consultée le 31 mai 2012)

Sullivan DJ et al. *Candida dubliniensis sp. nov.:* phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology ***1995***;141:1507-21.

Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker DM, Hayes TM. Candidal infections and populations *of Candida albicans* in mouths of diabetics. *J Clin Pathol*. ***1981*** Jul;34(7):706-11.

Thompson GR 3rd, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrook SD, Berg D, Erlandsen J, Redding SW, Patterson TF. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* ***2010*** Apr;109(4):488-95. Epub 2010 Feb 13. Review.

Tortorano AM et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ***2004***;23:317-22.

Toyama chemical : http://www.toyama-chemical.co.jp/en/rd/pipeline/index.html (page consultée le 2 juin 2012)

Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*. ***1972***;17(6):392-404.

Vandenbosch D, Braeckmans K, Nelis HJ, Coenye T. Fungicidal activity of miconazole against *Candida spp.* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* ***2010*** Apr;65(4):694-700. Epub 2010 Feb 3.

Vazquez JA. Options for the management of mucosal candidiasis in patients with AIDS and HIV infection. *Pharmacotherapy* ***1999***;19(1):76-87.

Vazquez JA. Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. *HIV Clin Trials.* ***2000*** Jul-Aug;1(1):47-59.

Vazquez JA, Sobel JD. A Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* ***2002***;16(4):793-820.

Vazquez JA et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* ***2006***;42(8):1179-86.

Vazquez JA. Role of posaconazole in the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* ***2007*** Aug;3(4):533-42.

Vazquez JA, Patton LL, Joel B, et al. Randomized, comparative, double- blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMiLES). *HIV clinical trials.* ***2010***;11(4):186–196.

Vidal 2012 : Daktarin®, Fungizone®, Loramyc®, Mycostatine®, Noxafil®, Sporanox®, Triflucan®

Walker SS, Xu Y, Triantafyllou I, Waldman MF, Mendrick C, Brown N, Mann P, Chau A, Patel R, Bauman N, Norris C, Antonacci B, Gurnani M, Cacciapuoti A, McNicholas PM, Wainhaus S, Herr RJ, Kuang R, Aslanian RG, Ting PC, Black TA. Discovery of a novel class of orally active antifungal beta-1,3-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* ***2011*** Nov;55(11):5099-106. Epub 2011 Aug 15.

Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG. Common oral conditions in older persons. *Am Fam Physician*. ***2008*** Oct 1;78(7):845-52.

Warrilow AG, Martel CM, Parker JE, Melo N, Lamb DC, Nes WD, Kelly DE, Kelly SL.Azole binding properties of Candida albicans sterol 14-alpha demethylase (CaCYP51). *Antimicrob Agents Chemother*. ***2010*** Oct;54(10):4235-45. Epub 2010 Jul 12.

Weinert M, Grimes RM, Lynch DP. Oral manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med*. ***1996*** Sep 15;125(6):485-96.

White TC et al. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* ***1998***;11(2):382-402.Wilcox 1995

Willis AM, Coulter WA, Hayes JR, Bell P, Lamey PJ. Factors affecting the adhesion of *Candida albicans* to epithelial cells of insulin-using diabetes mellitus patients. *J Med Microbiol*. ***2000*** Mar;49(3):291-3.

Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. ***2004*** Oct 18;(4):CD003807.

www.thériaque.org : Abelcet®, Ambisome®, Amycor®, Ancotil®, Cancidas®, Curanail®, Daktarin®, Dermozol®, Ecalta®, Fongamil®, Fonx®, Fungizone®, Ketoderm®, Lamisil®, Locéryl®, Loramyc®, Monazol®, Mycamine®, Mycohydralin®, Mycostatine®, Nizoral®, Noxafil®, Sporanox®, Triflucan® (page consultée le 31 mai 2012)

www.doctorfungus.org : Iconographie de Géraldine Kaminski Medical Library, disponible par recherche "Human and animal diseases : Candidiasis" : http://www.doctorfungus.org/imageban/ (page consultée le 2 juin 2012)

Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport ***2010***. Recommandations du groupe d'experts.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 juillet 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : ELISE BLAIN

Sujet : EVALUATION DE L'APPORT DU LORAMYC® (MICONAZOLE LAURIAD®), COMPRIME GINGIVAL MUCOADHESIF, DANS LE TRAITEMENT DE LA CANDIDOSE OROPHARYNGEE CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES

Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Nancy
Directeur : M. Pierre MORGON, Docteur en Pharmacie Vice Président, Franchises & Stratégie Marketing Globale Sanofi Pasteur

Juges : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Nancy
Mme Erell LEGUEN, ATER, UFR Pharmacie de Nancy

Vu,

Nancy, le 22 juin 2012

Le Président du Jury Directeur de Thèse

S. GIBAUD P. MORGON

Vu et approuvé,

Nancy, le 25 JUIN 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 2.7.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4033

N° d'identification :

TITRE

EVALUATION DE L'APPORT DU LORAMYC® (MICONAZOLE LAURIAD®), COMPRIME GINGIVAL MUCOADHESIF, DANS LE TRAITEMENT DE LA CANDIDOSE OROPHARYNGEE CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES

Thèse soutenue le 5 juillet 2012

Par Elize Blain

RESUME :

La candidose oropharyngée est une maladie opportuniste causée par les *Candida*, principalement *C. albicans,* et qui se développe chez des patients avec un terrain fragile et plus particulièrement les patients immunodéprimés. Il existe actuellement un certain nombre d'antifongiques pour combattre cette pathologie, qui si elle n'est pas mortelle pour le patient, est tout de même invalidante. En septembre 2007, une nouvelle spécialité a été introduite pour le traitement de la COP, il s'agit du Loramyc® 50 mg, comprimé gingival muco-adhésif (miconazole Lauriad®).
De manière à appréhender au mieux l'apport du Loramyc® 50 mg, dans le traitement de la candidose oropharyngée cette thèse s'applique à faire une description des microorganismes responsables de la COP, à savoir les *Candida* ainsi qu'à décrire les traitements préexistants, leur mode de fonctionnement et leurs limites dans la prise en charge de la maladie.
Loramyc® 50 mg est un médicament tout à fait original de part sa formulation, si son principe actif, le miconazole est bien connu depuis des années, le concept du comprimé gingival muco-adhésif lui confère une nouvelle vie.
Les études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques qui ont été menées sur le Loramyc® 50 mg ont permis de mettre en avant son efficacité et son profil de tolérance amenant ce produit à obtenir l'indication dans le traitement de la candidose oropharyngée chez le patient immunodéprimé. Elles ont dévoilé un médicament à usage local qui par sa forme galénique offre d'une part la possibilité d'une seule administration quotidienne et d'autre part assure une concentration moyenne de principe actif à des niveaux efficaces durant plus de 13h00.

Dans cette thèse tout sera histoire d'adhésion. Tout d'abord l'adhésion des *Candida* à la muqueuse et leur développement conduisant à la candidose oropharyngée. Ensuite l'adhésion des patients aux traitements qui existent déjà pour la prise en charge de cette maladie ; avec leur mode de fonctionnements, leurs limites et les recommandations d'utilisation. Enfin l'adhésion du comprimé gingival muco-adhésif de Loramyc® 50 mg à la gencive.

Le Loramyc® 50 mg est il un atout pour le patient dans la prise en charge de sa candidose oropharyngée ? C'est la question à laquelle nous allons tenter de répondre.

MOTS CLES :
Candidose oropharyngée, COP, *Candida*, miconazole, comprimé gingival mucoadhésif, Loramyc®, Lauriad®

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pierre Morgon, Pharm. D	VICE PRESIDENT, FRANCHISES & STRATEGIE MARKETING GLOBALE SANOFI PASTEUR	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☐ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – MEDICAMENT **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**