

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 02

LES ANTIFONGIQUES :
SPECTRES D' ACTIONS ET INDICATIONS CHEZ L' ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Zaynab MAHDI

Née le 05 Avril 1989 à Ouezzane

Pour l' Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Antifongiques – Structures chimiques – Spectres d' actions –
Indications – Effets secondaires.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|--|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

Janvier, Février et Décembre 1987

| | |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

| | |
|--------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

| | |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootecnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour avoir toujours été à mes côtés...

Je te remercie pour m'avoir soutenue dans mes décisions...

Je te remercie pour avoir été là dans les pires moments de ma vie...

Tu me manques beaucoup papouné...

J'aurai aimé que tu sois présent en ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...



A ma chère petite famille

A ma mère

Je sais que tu as beaucoup supporté et combattu pour notre bonheur...

Toi mon idole, mon héroïne,...

Tu as beaucoup enduré dans la vie mais toujours en sortant plus forte...

Ta force m'inspirera toujours...

Je sais que papa te manque aussi...

Mais j'espère que ce jour...

T'apportera du bonheur comme tu mérites...

J'espère que tu es fière de moi...

Merci pour ton courage, ta patience et ton amour inconditionnel...

Je t'aime...



A ma sœur Sophia

Ma très chère sœur,

Je te remercie infiniment pour ton aide, ton soutien...

Sans tes encouragements et tes consolations, ...

Ma thèse n'aurait pas vu le jour...

*Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour toi ainsi que pour
ton mari et mon cher frère Abdessabor ...*

Je t'aime grande sœur...

A ma sœur Maryam

Ma très chère sœur,

Je te remercie pour ton affection...

Tous les moments de rire et de folie...

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur...

*Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais
besoin!*

Sans toi ce travail n'aurait jamais vu le jour...

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale toi et mon cher frère

Amine ...

Je t'aime...



A mon frère Touhami

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût...

Je te remercie pour l'être exceptionnel que tu es...

Je te remercie pour ton soutien et ton amour...

Sans toi non plus, ce travail n'aurait jamais vu le jour...

Je te souhaite une bonne continuation dans ton travail et tes études...

Je t'aime petit frère...

A mes petits bouts de chou Hiba et Badreddine

Je vous aime tant...

Vous nous apportez du bonheur chaque jour...

Puisse Dieu vous préserver et vous combler de bonheur...

A ma grand-mère « Mima »

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

De toi j'ai appris la bonté du cœur et la compassion...

Que Dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...



A ma grand-mère « Mama-Zahra »

Tu es une inspiration de force et de sagesse...

De toi j'ai appris la patience et le courage ...

Que Dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

A la mémoire de mes deux grands-pères

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

Nous prions tous pour vous et que vos âmes reposent en paix..

*J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon
cœur.*

A mes tantes et mes oncles

*Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons
partagé,...*

Je vous remercie pour votre présence dans ma vie...



A mes cousins et cousines

*Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, nous partagerons
aussi avec nos enfants...*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la
plus sincère.*

A tous mes très chers amis (es)

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, ...*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de
bonheur.*



Remerciements



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BENTAHILA*

Professeur de Pédiatrie

Hôpital D'enfants – Rabat

*Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre
jury de thèse.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos
étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre
grande estime et profonde gratitude.*



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame F. JABOUIRK

Professeur de Pédiatrie

Hôpital D'enfants – Rabat

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame S. HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

Hôpital militaire d'instructions Med V- Rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame S. TELLAL

Professeur de biochimie

Hôpital militaire d'instructions Méd V- Rabat

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse
que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance.*





Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : candida albicans [5]

Figure 2 : aspergillus niger [5]

Figure 3 : histoplasma capsulatum [5]

Figure 4 : structure d'une cellule fongique [8]

Figure 5 : structure de la paroi fongique [9]

Figure 6 : Principaux groupes de champignons Impliqués en pathologie humaine [10]

Figure 7 : Dermatophytose de la peau glabre [93]

Figure 8 : Dermatophytose : intertrigo interdigito-plantaire [94]

Figure 9 : intertrigo inter-digital dermatophytique [95]

Figure 10 : Intertrigo inguinal [96]

Figure 11 : dermatophytoses plantaire et palmaire [97]

Figure 12 : onychomycose sous-unguéale distolatérale [18]

Figure 13 : schématisation d'une onychomycose sous-unguéale distolatérale [18]

Figure 14 : onychomycose sous-unguéale proximale [18]

Figure 15 : schématisation d'une onychomycose sous-unguéale proximale [18]

Figure 16 : onychomycose superficielle blanche [18]

Figure 17 : schématisation d'une onychomycose superficielle blanche [18]

Figure 18 : onychomycose totale dystrophique [18]

Figure 19 : schématisation d'une onychomycose totale dystrophique [19]

Figure 20 : Teigne microsporique du cuir chevelu à *Microsporum audouinii* [15]

Figure 21 : Teigne trichophytique du cuir chevelu à *Trichophyton soudanense* [15]

Figure 22 : Teigne inflammatoire (Kérion) du cuir chevelu à *Trichophyton verrucosum* [15]

Figure 23 : Teigne favique étendue due à *Trichophyton schoenleinii* [20]

Figure 24 : pustules folliculaires dermatophytique [21]

Figure 25 : pityriasis versicolor [22]

Figure 26 : Folliculite à *Malassezia* sp. [98]

Figure 27 : Aspect typique d'une dermite séborrhéique chez le nourrisson [23]

Figure 28 : perlèche à candida. [99]

Figure 29 : muguet chez l'enfant. [29]

Figure 30 : aspect d'une langue noire villose. [100]

Figure 31 : érythème fessier candidosique chez le nourrisson. [101]

Figure 32 : Intertrigo interdigital à Candida. [102]

Figure 33 : Onychomycose à *Candida albicans*. [16]

Figure 34 : Historique des antifongiques

Figure 35 : mécanisme d'action des polyènes [47]

Figure 36 : les formulations lipidiques de l'amphotéricine B [49]

Figure 37 : structure de l'amphotéricine B [74]

Figure 38: structure de la nystatine [79]

Figure 39: structure chimique de la griséofulvine [47]

Figure 40: mécanisme d'action des échinocandines [90]

Figure 41: structure chimique de la caspofungine [91]

Figure 42: structure chimique de la micafungine [58]

Figure 43 : structure chimique de l'anidulafungine [103]

Figure 44: structure chimique de la flucytosine [82]

Figure 45: comparaison des structures de la cytosine et de la 5-fluorocytosine [78]

Figure 46 : mode d'action de la 5 fluorocytosine [88]

Figure 47 : structure chimique de la terbinafine [78]

Figure 48 : mode d'action de la terbinafine [78]

Figure 49 : structure imidazole [78]

Figure 50 : structure triazolée [78]

Figure 51 : structures des dérivés azolés [104]

Figure 52 : mode d'action des azolés [78]

Figure 53 : structure chimique du miconazole [104]

Figure 54 : structure chimique du kétoconazole [104]

Figure 55 : structure chimique du fluconazole [104]

Figure 56 : structure chimique de l'itraconazole [104]

Figure 57 : structure chimique du voriconazole [104]

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : posologie et présentation de la griséofulvine [69]

Tableau 2 : spectre d'activité des échinocandines [58]

Tableau 3 : posologie de la caspofungine chez l'enfant

Tableau 4 : posologie de la micafungine chez l'enfant

Tableau 5 : prophylaxie de la micafungine chez l'enfant

Tableau 6 : posologie de l'anidulafungine chez l'enfant

Tableau 7 : posologie de la 5 fluorocytosine chez l'enfant

Tableau 8 : posologie de la terbinafine chez l'enfant

Tableau 9 : spectre antifongique des azolés in vitro [105]

Tableau 10 : spectre d'action des triazolés [88]

Tableau 11 : posologie du fluconazole chez l'enfant

Tableau 12 : posologie du voriconazole chez l'enfant [67]



Sommaire

| | |
|--|----|
| I-Introduction | 1 |
| II-Généralités sur les champignons | 3 |
| III-Généralités sur les mycoses | 10 |
| 1. Définition..... | 11 |
| 2. Classification | 11 |
| 2.1. les mycoses superficielles | 12 |
| 2.1.1. les dermatophyties | 12 |
| 2.1.1.1. les épidermatophyties | 12 |
| a. les dermatophyties de la peau glabre | 12 |
| b. les intertrigos | 13 |
| c. les atteintes palmo-plantaires | 15 |
| 2.1.1.2. les onychomycoses | 16 |
| a. Onychomycose sous-unguéale distale ou latérodistale | 16 |
| b. Onychomycose sous-unguéale proximale | 17 |
| c. Onychomycose superficielle blanche ou leuconychies | 18 |
| d. Onycho-dystrophie totale | 19 |
| 2.1.1.3. les teignes | 19 |
| a-les teignes tondantes microsporiques | 20 |
| b-les teignes tondantes trichophytiques | 20 |
| c-les teignes inflammatoires « kérion de Celse »..... | 21 |
| d-les teignes faviques | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.1.1.4. les folliculites | 22 |
| 2.1.2. Les malassezioses | 23 |
| 2.1.2.1. pityriasis versicolor | 23 |
| 2.1.2.2. folliculite à malassezia | 24 |
| 2.1.2.3. dermite séborrhéique | 24 |
| 2.1.2.4. pityriasis capitis | 25 |
| 2.1.3. les candidoses superficielles | 25 |
| 2.1.3.1. Les candidoses orales | 25 |
| 2.1.3.2. Les candidoses des plis | 27 |
| 2.1.3.3. Les onychomycoses candidosiques | 28 |
| 2.1.3.4. les candidoses génitales | 28 |
| 2.2. les mycoses sous cutanées..... | 29 |
| 2.2.1. Chromomycose (ou chromoblastomycose) | 29 |
| 2.2.2. Sporotrichose | 29 |
| 2.2.3. Mycétomes fongiques | 29 |
| 2.2.4. Phaeohyphomycoses | 30 |
| 2.3. Les mycoses profondes | 30 |
| 2.3.1. les candidoses profondes | 30 |
| 2.3.2. les cryptococcoses | 31 |
| 2.3.3. les aspergilloses | 31 |
| 2.3.4. les pneumocystoses | 32 |
| 2.3.5. les levuroses profondes à Trichosporon | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.6. les géotrichoses..... | 32 |
| 2.3.7. les histoplasmoses | 32 |
| 2.3.8. les blastomycoses | 33 |
| 2.3.9. les coccidioidomycoses | 33 |
| 2.3.10. les paracoccidioidomycoses | 33 |
| 2.3.11. les pénicillioses | 33 |
| IV-Les antifongiques | 34 |
| Historique et évolution | 35 |
| Classification | 39 |
| 1. Les polyènes | 41 |
| 1.1. Mécanisme d'action | 41 |
| 1.2. L'amphotéricine B | 42 |
| 1.2.1. Structure chimique | 43 |
| 1.2.2. Spectre d'action | 44 |
| 1.2.3. Amphotéricine B désoxycholate (AmB-D, Fungizone®)..... | 45 |
| 1.2.3.1. Pharmacodynamie | 45 |
| 1.2.3.2. Pharmacocinétique | 45 |
| 1.2.3.3. Posologies et modes d'administration | 46 |
| 1.2.4. Amphotéricine B liposomale : Ambisome® (AmB-L) | 47 |
| 1.2.4.1. Pharmacocinétique | 47 |
| 1.2.4.2. Posologies et modes d'administration | 47 |
| 1.2.5. Amphotéricine B complexe lipidique : Abelcet ® (AmB-LC) ... | 48 |

| | |
|---|----|
| 1.2.5.1. Pharmacocinétique | 48 |
| 1.2.5.2. Posologies et modes d'administration | 48 |
| 1.2.6. La dispersion colloïdale d'Amphotéricine B : Amphocil ® Amphotec®, (ABCD) | 49 |
| 1.2.6.1. Pharmacocinétique | 49 |
| 1.2.6.2. Posologies et modes d'administration | 49 |
| 1.2.7. Points importants | 49 |
| 1.2.8. Indications | 50 |
| 1.2.9. Effets indésirables | 51 |
| 1.3. La nystatine | 52 |
| 1.3.1. Structure chimique | 53 |
| 1.3.2. Spectre d'action | 53 |
| 1.3.3. Indications | 53 |
| 1.3.4. Effets indésirables..... | 54 |
| 1.3.5. Présentations et posologies | 54 |
| 2. Les benzohydrofuranes | 55 |
| 2.1. La griséofulvine | 55 |
| 2.1.1. structure chimique | 55 |
| 2.1.2. mécanisme d'action | 55 |
| 2.1.3. spectre d'action..... | 56 |
| 2.1.4. Pharmacocinétique..... | 56 |
| 2.1.5. indications | 56 |

| | | |
|--------|-----------------------------------|----|
| 2.1.6. | effets indésirables | 57 |
| 2.1.7. | Présentations et posologies | 57 |
| 3. | Les échinocandines | 58 |
| 3.1. | Mécanisme d'action | 58 |
| 3.2. | Spectre d'action | 59 |
| 3.3. | Caspofungine | 60 |
| 3.3.1. | Structure chimique | 60 |
| 3.3.2. | Pharmacocinétique | 61 |
| 3.3.3. | Indications | 62 |
| 3.3.4. | Effets indésirables | 62 |
| 3.3.5. | Présentations et posologies | 63 |
| 3.4. | Micafungine | 64 |
| 3.4.1. | Structure chimique | 64 |
| 3.4.2. | Pharmacocinétique | 64 |
| 3.4.3. | Indications | 65 |
| 3.4.4. | Effets indésirables | 66 |
| 3.4.5. | Présentations et posologies | 66 |
| 3.5. | L'anidulafungine | 67 |
| 3.5.1. | Structure chimique | 68 |
| 3.5.2. | Pharmacocinétique | 68 |
| 3.5.3. | Indications | 70 |
| 3.5.4. | Effets indésirables | 70 |

| | |
|--|----|
| 3.5.5. Présentation et posologie | 71 |
| 4. Les analogues nucléosidiques | 71 |
| 4.1. La 5-Fluorocytosine: Flucytosine..... | 71 |
| 4.1.1. Propriétés physico-chimiques | 72 |
| 4.1.2. Structure chimique | 72 |
| 4.1.3. Mécanisme d'action | 73 |
| 4.1.4. Spectre d'action | 74 |
| 4.1.5. Pharmacocinétique | 74 |
| 4.1.6. Indications | 75 |
| 4.1.7. Effets indésirables..... | 76 |
| 4.1.8. Présentation et posologies | 76 |
| 5. Les allylamines | 77 |
| 5.1. La terbinafine | 77 |
| 5.1.1. Structure chimique | 77 |
| 5.1.2. Mécanisme d'action | 78 |
| 5.1.3. Spectre d'action | 78 |
| 5.1.4. Pharmacocinétique..... | 79 |
| 5.1.5. Indications | 80 |
| 5.1.6. Effets indésirables | 81 |
| 5.1.7. Présentation et posologie | 81 |
| 6. Les azolés | 81 |
| 6.1. Structures des azolés | 82 |

| | |
|--|----|
| 6.2. Mécanisme d'action des azolés | 83 |
| 6.3. Miconazole | 85 |
| 6.3.1. Structure chimique | 86 |
| 6.3.2. Spectre d'action | 86 |
| 6.3.3. Pharmacocinétique | 87 |
| 6.3.4. Indications | 87 |
| 6.3.5. Effets indésirables | 88 |
| 6.3.6. Présentations et posologies | 88 |
| 6.4. Kétoconazole | 89 |
| 6.4.1. Structure chimique | 89 |
| 6.4.2. Spectre d'action | 90 |
| 6.4.3. Pharmacocinétique | 90 |
| 6.4.4. Indications | 91 |
| 6.4.5. Effets indésirables | 92 |
| 6.4.6. Présentations et posologies | 92 |
| 6.5. Fluconazole | 92 |
| 6.5.1. Structure chimique | 93 |
| 6.5.2. Spectre d'action | 93 |
| 6.5.3. Pharmacocinétique | 94 |
| 6.5.4. Indications | 95 |
| 6.5.5. Effets indésirables | 96 |
| 6.5.6. Présentations et posologies | 97 |

| | |
|--|-----|
| 6.6. Itraconazole | 97 |
| 6.6.1. Structure chimique | 98 |
| 6.6.2. Spectre d'action | 98 |
| 6.6.3. Pharmacocinétique | 99 |
| 6.6.4. Indications | 100 |
| 6.6.5. Effets indésirables | 101 |
| 6.6.6. Présentations et posologies | 101 |
| 6.7. Voriconazole | 101 |
| 6.7.1. Structure chimique | 102 |
| 6.7.2. Spectre d'action | 102 |
| 6.7.3. Pharmacocinétique | 103 |
| 6.7.4. Indications | 104 |
| 6.7.5. Effets indésirables | 104 |
| 6.7.6. Présentation et posologie | 105 |
| Conclusion | 106 |
| Résumé | 108 |
| Références | 112 |



I-Introduction:[1]

Chaque médecin est amené à faire face aux infections mycosiques, allant des simples mycoses superficielles fréquentes qui peuvent toucher la population générale à de sérieuses mycoses invasives qui quant à elles sont plus rares et concernent des contextes particuliers notamment en cas d'immunodépression.

Et sachant que la population pédiatrique est particulièrement complexe sur le plan pharmacocinétique, en effet, du fait de la maturation physiologique, les paramètres pharmacocinétiques varient constamment au cours de l'enfance. Il devient alors indispensable de s'intéresser particulièrement à ces petits êtres que l'on risque plus de nuire que de guérir si l'on ne dispose pas d'une bonne compréhension et des bonnes connaissances concernant les médicaments antifongiques.

Sans oublier que la thérapeutique antifongique s'est beaucoup améliorée durant les dernières décennies et ce dû à la disponibilité d'un grand nombre d'agents antifongiques efficaces. Ces agents montrent une grande diversité dans leurs profils pharmacologiques, mécanismes d'action et toxicités, chose qui impose donc une bonne étude de ces propriétés pour parvenir à un usage adéquat de ces médicaments.

Quels sont donc les antifongiques que l'on peut utiliser en sécurité chez l'enfant? Comment? Et dans quels cas?



*II-Généralités sur les
champignons : [2 à 8]*

Les antifongiques sont des médicaments utilisés pour traiter les mycoses, celles-ci sont des infections provoquées par des êtres microscopiques : les champignons.

Les champignons, mycètes ou fungi, font partie d'un règne individualisé au sein du monde vivant et se distinguent du règne végétal et du règne animal.

Ce sont des micro-organismes, eucaryotes, qui peuvent être uni- ou pluricellulaire et ne possèdent pas de pigment assimilateur (chlorophylle).

Leur aspect morphologique varie entre :

- Levures:
 - *Candida, Cryptococcus*

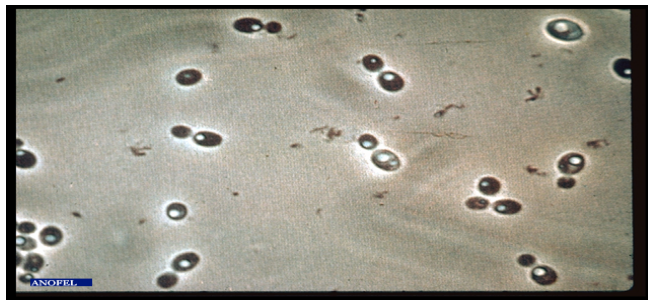


Figure1 : candida albicans [5]

- Filamenteux:
 - *Aspergillus*

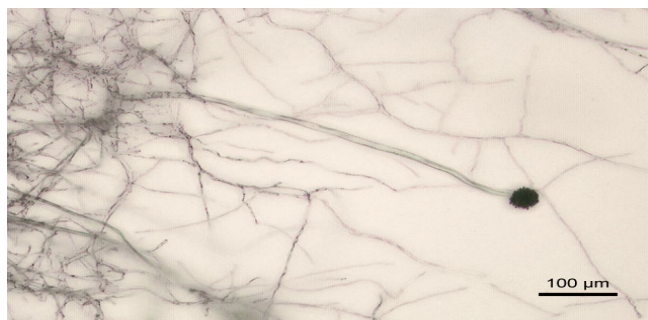


Figure 2 : aspergillus niger [5]

- Dimorphiques:

- *Histoplasma*

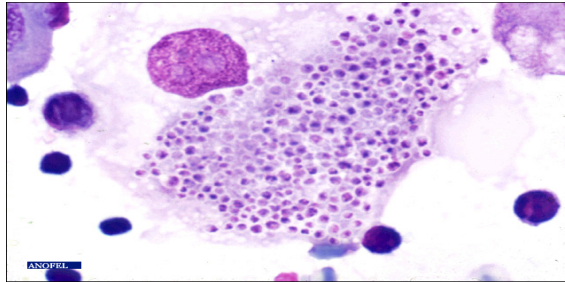


Figure 3: histoplasma capsulatum [5]

Ils sont hétérotrophes, décomposeurs, non photosynthétiques, ce qui les oblige à produire leur énergie nécessaire et ce, en oxydant des composés organiques.

Leur mode de vie peut être saprophyte du milieu extérieur ou commensal chez l'homme, possiblement en symbiose mais aussi en tant que parasites obligatoires au profit de l'hôte en affaiblissant ce dernier sans chercher à le tuer.

Source de contamination : air, eau, sol, animaux, aliments, homme, la contagion interhumaine, et la contamination nosocomiale.

Voies d'entrée : pulmonaire ou sinusienne, micro-effraction cutanée, oculaire, sexuelle et digestive.

Facteurs favorisants locaux: altération de la barrière cutanée, rupture de la barrière cutanée.

Facteurs favorisants généraux: âge extrême, diabétique, altération des PNN, altération de l'immunité cellulaire (VIH).

Causes iatrogènes : chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie (digestive), prothèse dentaire, cathéters, alimentation parentérale, ATB et dialyse péritonéale.

Leur développement est favorisé par l'humidité et se fait préférentiellement à 20-27°.

Ils sont surtout aérobies et présentent tous des spores générés par reproduction sexuée ou asexuée.

Il existe plus de 3700 genres et 100 000 espèces de champignons microscopiques, dont environ 400 espèces pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme.

Principaux champignons Impliqués en pathologie humaine :

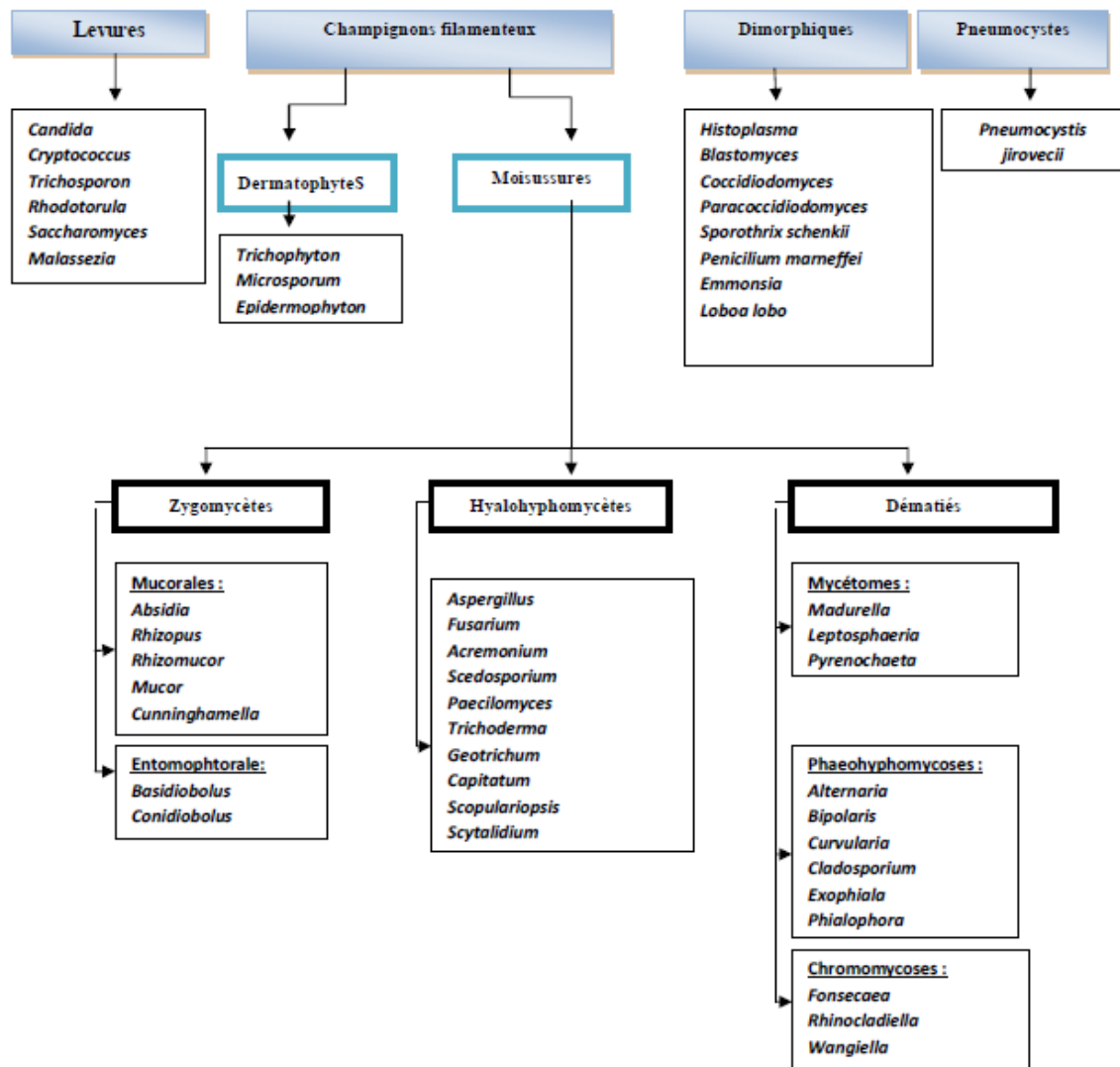


Figure 6 : Principaux groupes de champignons Impliqués en pathologie humaine [10]

Structure des champignons :

L'organisation cellulaire de base d'un champignon est appelée un thalle, qui peut être unicellulaire (levure) ou pluricellulaire (filamenteux).

La membrane plasmique de la cellule, riche en ergostérol, est entourée d'une paroi cellulaire épaisse et rigide, et qui est composée de trois couches :

- une couche interne : assurant le maintien et la rigidité de la paroi, composée essentiellement de chitine.
- une couche intermédiaire : assurant l'élasticité de la paroi et lieu d'ancrage des manoprotéines.
- une couche externe : contenant les manoprotéines.

A l'intérieur du cytoplasme, se trouve le noyau, les organites notamment : réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, vacuoles, ribosomes et mitochondries, ainsi que des enzymes et des réserves en glycogène.

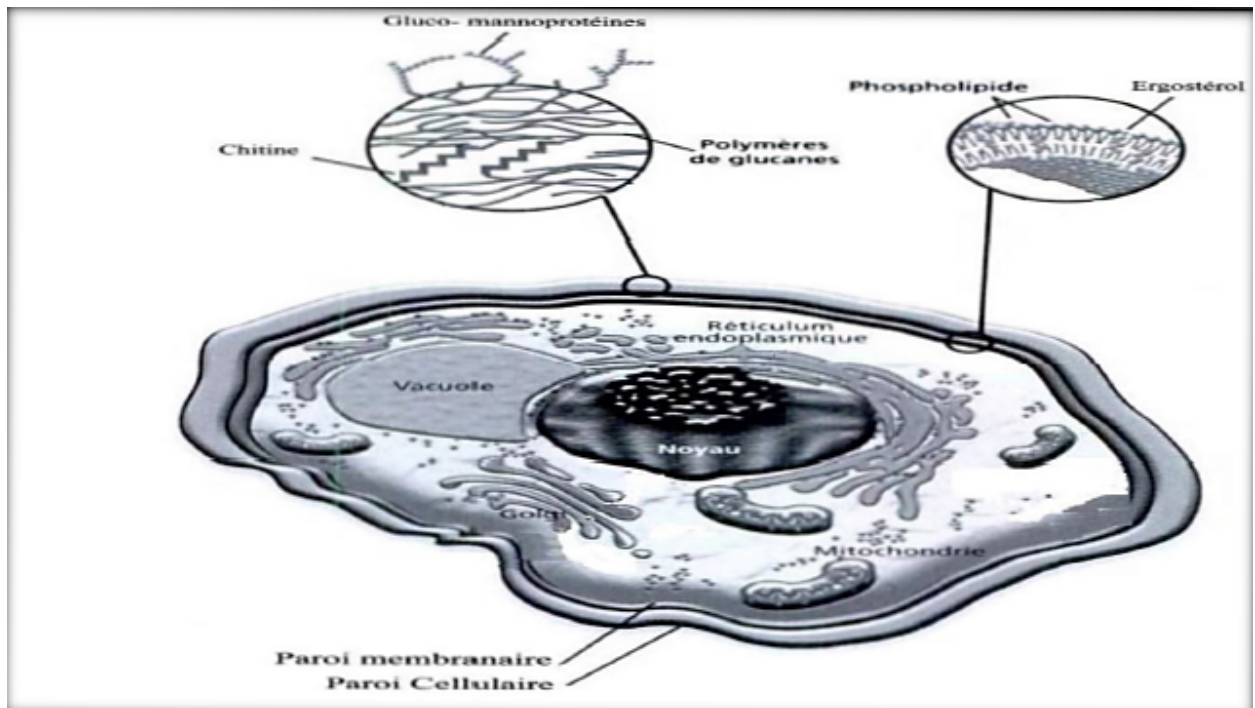


Figure 4 : structure d'une cellule fongique [8]

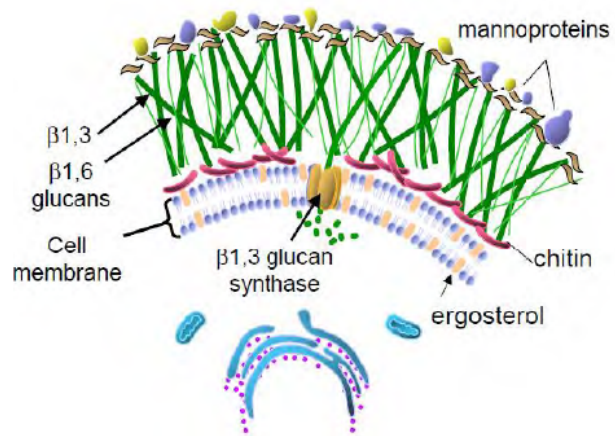


Figure 5 : Schéma de la paroi fongique [9]



*III-Généralités
sur les mycoses*

1. Définition : [5]

Les mycoses ou infections fongiques, sont des maladies provoqués par des champignons microscopiques. De distribution cosmopolite, continentale, régionale ou locale, les mycoses représentent un vrai problème de santé publique.

La nomenclature des mycoses peut se faire de deux façons :

- Soit le nom de l'infection fongique résulte du
 - nom du champignon responsable,

- + suffixe "ose"

Exemple: candidose, Cryptococcose, aspergillose, histoplasmosse, ...

- Soit elle est basée sur la terminologie suivante :

- " infection à "
- suivie du nom de l'organe atteint
- suivi du nom du champignon

Exemple : infection péritonéale à *Candida albicans*, abcès cérébral à *Scedosporium apiospermum*, pneumopathie invasive à *Aspergillus fumigatus*.

2. Classification :

Les mycoses peuvent être classées en 3 groupes :[11]

- Mycoses superficielles
- Mycoses sous-cutanées
- Mycoses profondes

2.1. les mycoses superficielles :

Les mycoses superficielles concernent la peau (**dermatophyties**) et les phanères (cheveux et poils: **teignes** ; ongles : **onyxis**). Les champignons impliqués sont des **dermatophytes** (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) ou des **levures** (*Candida*, *Malassezia furfur*, *Trichosporon*).

2.1.1. les dermatophyties : [12]

Les dermatophyties sont des mycoses cosmopolites causées par des champignons filamenteux qui ont une affinité pour la kératine (épiderme, ongles et cheveux). Ils provoquent chez l'homme des lésions superficielles :

-épidermatophyties : épiderme (peau glabre, plis, paumes et plantes)

-onyxis : ongles

-teignes : cheveux

-folliculites : poils.

2.1.1.1. les épidermatophyties :

a. les dermatophyties de la peau glabre : [13]

- ***Forme typique (anciennement appelée « herpès circiné ») :***

Les lésions réalisent des placards arrondis ou polycycliques (coalescents).

L'atteinte est unique ou multiple :

-avec une bordure très évocatrice érythémato-vésiculo-squameuse ;

- concernant les régions découvertes surtout ;

-avec un prurit parfois intense ;

- d'évolution centrifuge avec guérison centrale (+++)



Figure 7 : Dermatophytose de la peau glabre [93]

- *Forme de l'immunodéprimé (Sida, corticothérapie générale à haute dose, greffé d'organe...)* :

Elle présente une symptomatologie atypique : absence de bordure évolutive et de prurit, profusion des lésions, et rapidité d'extension

b. les intertrigos :

-Intertrigo interorteils : [13] (tinea pedis ou pied d'athlète)

Il concerne l'adulte surtout, et touche préférentiellement les 3^e et 4^e espaces, sous l'aspect d'une simple desquamation sèche ou suintante, associée ou non à des fissures ou des vésiculo-bulles sur la face interne des orteils et au fond du pli. Le prurit est variable.



Figure 8 : Dermatophytose : intertrigo interdigito-plantaire [94]

-Au niveau des mains : [14]

L'intertrigo est habituellement sec, non érythémateux, peu prurigineux. Il peut se compliquer d'un épaissement cutané de la paume de la main. Les ongles de la main peuvent être secondairement atteints.



Figure 9 : intertrigo interdigital dermatophytique [95]

- Atteinte des grands plis : [13]

Aux plis inguinaux (anciennement appelé «eczéma marginé de Hébra» ou tinea cruris), l'atteinte réalise un placard érythémato-squameux prurigineux, géographique à contours circinés, qui s'étend sur la face interne de la cuisse, alors que le centre a tendance à guérir, la périphérie reste active et polycyclique.



Figure 10 : Intertrigo inguinal [96]

Les plis axillaires, sous-mammaires et le pli interfessier peuvent aussi être atteints mais d'une façon moins fréquente chez l'enfant. L'examen clinique doit rechercher un foyer primaire aux pieds.

c. les atteintes palmo-plantaires : [16]

Les dermatophytoses des plantes sont parfois primaires ou représentent l'extension d'un intertrigo des espaces interorteils sur les plantes.

L'atteinte des paumes résulte le plus souvent d'une contamination de la main à partir d'une dermatophytose des pieds (sans doute par grattage du pied).

Cliniquement, on note une desquamation, hyperkératose et soulignage des plis de flexion par une poudre blanche sans bourrelet périphérique.



Figure 11 : dermatophytoses plantaire et palmaire [97]

2.1.1.2. les onychomycoses : [12]. [13]. [17]

Les dermatophytes responsables sont avant tout *T. rubrum* (80 %) et *T. mentagrophytes var.interdigitale* (20 %).

L'atteinte unguéale est presque toujours associée à celle des espaces interdigitaux ou des plantes.

Les ongles des orteils 80%, les ongles des doigts 20% et mixte dans 3% des cas.

Le champignon pénètre le plus souvent par la partie distale et progresse vers la matrice par la tablette inférieure :

a. Onychomycose sous-unguéale distale ou latérodistale :

C'est le type le plus souvent observé. Le dermatophyte prolifère dans le lit de l'ongle à partir du bord disto-latéral en direction de la matrice proximale. Il provoque une hyperkératose friable sous-unguéale, un détachement et un épaissement de la tablette unguéale et une onycholyse, provoquée par l'accumulation de kératine sous la tablette.



Figure 12 : onychomycose sous-unguée distolatérale [18]

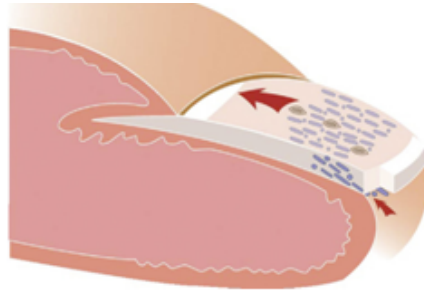


Figure 13 : schématisation d'une onychomycose sous-unguée distolatérale [18]

b. Onychomycose sous-unguée proximale :

Les dermatophytes pénètrent sous le repli sus unguéal et envahissent toute la partie proximale de la lame unguéale avant de s'étendre progressivement. Cette forme est rare en dehors d'une immunodépression sous-jacente.



Figure 14 : onychomycose sous-unguée proximale [18]

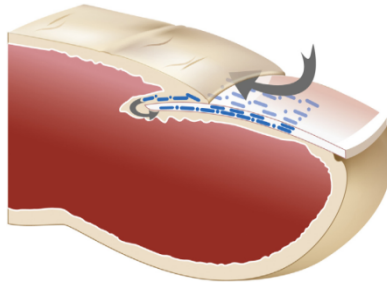


Figure 15 : schématisation d'une onychomycose sous-unguéale proximale [18]

c. Onychomycose superficielle blanche ou leuconychies :

Elle se manifeste par des petites îlots blancs, opaques, à limites nettes, qui par coalescence vont atteindre progressivement toute la surface de l'ongle. Celui-ci s'effrite alors par simple grattage à la curette.



Figure 16 : onychomycose superficielle blanche [18]

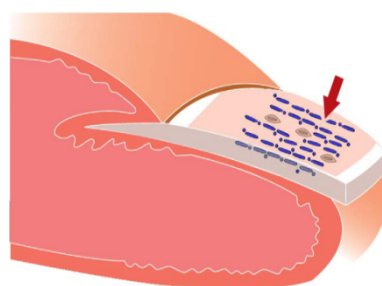


Figure 17 : schématisation d'une onychomycose superficielle blanche [18]

d. Onycho-dystrophie totale :

Elle peut être totale par aggravation progressive des variétés précédentes, surtout distolatérales. Toute la lame devient friable, en « bois pourri » et s'effrite peu à peu complètement.



Figure 18 : onychomycose totale dystrophique [18]



Figure 19 : schématisation d'une onychomycose totale dystrophique [19]

2.1.1.3. les teignes : [12]

Les teignes sont des affections dues à l'envahissement des cheveux par des dermatophytes responsables de la formation de squames et de plaques d'alopecie. On distingue :

a-les teignes tondantes microsporiques :

Elle touche les enfants d'âge scolaire et préscolaire et guérit spontanément à la puberté ou même avant. Les plaques sont de grande taille (4à7cm) avec cheveux cassés courts (en brosse), arrondies, uniques (ou peu nombreuses), non douloureuses et non prurigineuses, sur un fond de squames grisâtres.

Pas d'alopecie cicatricielle après guérison.



Figure 20 : Teigne microsporique du cuir chevelu à *Microsporum audouinii* [15]

b-les teignes tondantes trichophytiques :

Elle touche également les enfants d'âge scolaire et préscolaire et guérit spontanément à la puberté mais jamais avant. Les plaques sont de petite taille (5mm) beaucoup plus nombreuses avec cheveux cassés à ras, pouvant passer inaperçus. Lésions éparses squamo-croûteuses, parfois pustuleuses. Non douloureuses peu ou pas prurigineuses. Pas d'alopecie cicatricielle après guérison.



Figure 21 : Teigne trichophytique du cuir chevelu à *Trichophyton soudanense* [15]

c-les teignes inflammatoires « kérion de Celse » :

Le Kérion est un macaron inflammatoire de 2 à plusieurs cm de diamètre, à bords en reliefs parsemé de plusieurs petits orifices souvent folliculaires d'où les cheveux sont momentanément expulsés. La pression fait émaner du pus. La douleur est variable et il n'y a pas de fièvre. L'évolution est spontanément régressive en quelques jours à plusieurs mois avec persistance d'une cicatrice résiduelle plus ou moins alopécique.



Figure 22 : Teigne inflammatoire (Kérion) du cuir chevelu à *Trichophyton verrucosum* [15]

d-les teignes faviques :

Lésions en cupule de 0.5 à 1.5 cm, remplies de croûtelles moles de couleur jaune soufre, centrées par un poil : ce sont des godets faviques dont la fusion est appelé croûte favique. Les cheveux ne sont pas cassés avec un aspect grisâtre et terne, reposant sur un épiderme déprimé, inflammatoire et parfois ulcéré. Les lésions sont douloureuses, prurigineuses avec une odeur fétide de nid de souris. L'évolution se vers une alopecie cicatricielle définitive.



Figure 23 : Teigne favique étendue due à *Trichophyton schoenleinii* [20]

2.1.1.4. les folliculites : [14]. [16]

Elles correspondent à l'envahissement du follicule du poil par le dermatophyte.

Trichophyton rubrum est le dermatophyte le plus souvent responsable de folliculite subaiguë ou chronique des jambes, cuisses, du pubis et/ou des fesses, du dos de la main.

La base du poil est érythémateuse, on palpe une nodosité dans le derme et la lésion ne forme pas de pus.



Figure 24 : pustules folliculaires dermatophytique [21]

2.1.2. Les malassezioses : [24], [17], [25], [26], [27]

Affections dues à des levures appartenant au genre *Malassezia*, principalement par *M. furfur*, agent du **pityriasis versicolor**.

2.1.2.1. pityriasis versicolor :

Mycose opportuniste caractérisée par des taches achromiques ou hyperchromiques sur le cou, le haut du dos et du thorax, entre les seins, et les épaules sous forme de macules arrondies, à limites nettes, de 2 à 50 mm de diamètre avec desquamation au grattage : signe de copeau.



Figure25 : pityriasis versicolor [22]

2.1.2.2. folliculite à malassezia :

Elle est due à l'obstruction du follicule par un amas de levures de *Malassezia* sp, sous la forme de lésions papuleuses, inflammatoires, folliculaires et prurigineuses localisées sur le dos et les épaules.



Figure 26 : Folliculite à *Malassezia* sp. [98]

2.1.2.3. dermite séborrhéique:

C'est une dermatose érythémato-squameuse, localisée plus fréquemment sur le cuir chevelu et le visage.



Figure 27 : Aspect typique d'une dermite séborrhéique chez le nourrisson [23]

2.1.2.4. pityriasis capitis :

Il s'agit d'une hyperkératose non inflammatoire du cuir chevelu, peu prurigineuse, génératrice de l'état **pelliculaire** du cuir chevelu. Il n'y a ni atteinte du follicule pileux, ni chute de cheveux. Elle est rencontrée surtout chez les nourrissons.

2.1.3. les candidoses superficielles :

Ce sont des mycoses opportunistes causées par des champignons levuriformes du genre candida dont candida albicans est l'espèce la plus fréquente et la plus pathogène pour l'homme.

2.1.3.1. Les candidoses orales : [30], [17], [31]

- **La perlèche :**

Est une fissuration au niveau des commissures labiales, bilatérale à fond croûteux et qui gêne l'ouverture de la bouche.



Figure 28 : perlèche à candida. [99]

- **Le muguet :**

Est un enduit blanchâtre, d'aspect crémeux parfois pseudomembraneux, localisé au niveau de la langue, des gencives, de la face interne des joues



Figure 29 : muguet chez l'enfant. [29]

- **La langue noire villose :**

La langue est de couleur noire ou marron avec un allongement des papilles linguales, ce qui explique le caractère vilveux.



Figure 30 : aspect d'une langue noire villose. [100]

2.1.3.2. Les candidoses des plis : [28]

- **Intertrigo des grands plis** (génito-crural, périanal et interfessier, sous-mammaire) :

Ces intertrigos sont volontiers associés entre eux. L'intertrigo débute au fond du pli. L'atteinte est fissuraire, bilatérale et symétrique.



Figure 31 : érythème fessier candidosique chez le nourrisson. [101]

- **Intertrigo des petits plis** (interdigital des mains ou des pieds) :

Atteint de préférence le 3ème espace interdigital, parfois le 2ème et le 4ème mais rarement le premier ; le prurit est fréquent et la surinfection par d'autres germes est possible.



Figure 32 : Intertrigo interdigital à Candida. [102]

2.1.3.3. Les onychomycoses candidosiques : [16]

Elle débute par un périonyxis d'évolution subaiguë ou chronique avec dystrophie secondaire de la tablette unguéale.



Figure 33 : Onychomycose à *Candida albicans*. [16]

2.1.3.4. les candidoses génitales : [28]

- **La vulvo-vaginite candidosique :**

Elle survient chez des femmes jeunes et d'âge moyen surtout pendant la grossesse, les lésions sont d'abord érythémateuses et œdémateuse avec prurit, puis se recouvre d'un enduit blanchâtre, des leucorrhées souvent abondantes blanc jaunâtre, qui stagnent dans les plis de la muqueuse vulvo-vaginale.

- **Méatite :**

C'est un écoulement purulent blanc-verdâtre, avec dysurie et prurit.

- **Balanite et balanoposthite**

L'aspect est peu spécifique : lésions érythémato-squameuses parfois pustuleuses du gland, du sillon balano-préputial et/ou du prépuce. Elle doit être

authentifiée par un prélèvement mycologique, car le diagnostic est souvent porté par excès (+++).

- **Urétrite masculine**

Elle est exceptionnelle.

2.2. les mycoses sous cutanées : [11]

Les mycoses sous-cutanées sont dues à des champignons saprophytes du sol, incapables de traverser la peau. Ils pénètrent dans le tissu cutané au niveau d'une plaie souillée par de la terre, du bois...

On distingue :

2.2.1. Chromomycose (ou chromoblastomycose) : [11]. [32]

C'est une mycose tropicale caractérisée par un aspect verruqueux au niveau des membres ou apparaissent des lésions uniques ou multiples. Après une plaque érythémateuse, se forme une ulcération cutanée indolore, ou pseudo-tumorale.

2.2.2. Sporotrichose : [33]

Mycose subaigüe ou chronique cosmopolite due à l'inoculation traumatique d'un champignon dimorphique : *Sporothrix schenckii*.

L'atteinte est cutanée-lymphatique et se caractérise par un nodule violacé et parfois ulcérée qui se développe au point d'inoculation, suivi de nouveaux nodules le long des trajets lymphatiques du membre jusqu'à la racine.

2.2.3. Mycétomes fongiques : [16][32]

Les mycétomes fongiques sont dus à l'envahissement des tissus sous-cutanés par divers champignons sous forme de grains (noirs ou blancs). Il s'agit

de tumeurs sous-cutanées inflammatoires, le plus souvent polyfistulisées, évoluant sur un mode chronique.

2.2.4. Phaeohyphomycoses : [34] [35]

Causées par des champignons noirs (ou dématiées) appelés phaeohyphomycètes dont les principales sont : Exophiala sp et Phialophora sp. La lésion dépend de l'état immunitaire de l'hôte, c'est habituellement un nodule sous-cutané de petite taille, bien limité, indolore, siégeant le plus souvent au niveau des mains.

2.3. Les mycoses profondes :

2.3.1. les candidoses profondes :

- **Candidoses profondes systémiques : [11][17][36][37][38]**

La candidose disséminée peut être causée par les lésions des muqueuses, les injections de stupéfiants non stériles, les cathéters... La dissémination hématogène des Candida peut entraîner des lésions des reins, de la rate, des poumons, du foie...

Un épisode de candidémie est défini par l'isolement d'une levure du genre Candida à partir d'au moins une hémoculture. La fièvre est souvent élevée et peut s'accompagner d'une mauvaise tolérance hémodynamique, voire d'un choc septique. Les candidémies peuvent être fatales (mortalité élevée), leur diagnostic doit donc être précoce chez les patients à risque. Les Candida sont des agents pathogènes nosocomiaux importants.

- **Candidoses profondes digestives : [39] [40] [41] [38]**

- **Candidose œsophagienne :**

La lésion est sous forme de plaques, de couleur blanc- jaunâtre, reposant sur une muqueuse érythémateuse plus ou moins ulcérée déterminée par fibroscopie digestive. Elle se manifeste des brûlures rétro-sternales et de la dysphagie, parfois associés à un muguet buccal.

▪ **Candidoses gastro-intestinales**

Elles accompagnent généralement une candidose bucco-œsophagienne, sous forme d'un syndrome intestinal, conjuguant diarrhées, flatulences et crampes abdominales.

2.3.2. les cryptococcoses : [11]

Cryptococcus neoformans est une levure capsulée responsable de méningites. Il s'agit d'une mycose fréquente chez les patients atteints du SIDA et se manifeste le plus souvent par une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement.

2.3.3. les aspergilloses : [11]

Les *Aspergillus* sont des moisissures omniprésentes dans l'environnement, se développant sur des débris organiques (dans le sol, les céréales...). Leurs conidiospores se retrouvent facilement dans l'air et peuvent donc être inhalées. Les infections pulmonaires sont les plus fréquentes mais d'autres localisations sont possibles (otites, sinusites). A partir du foyer pulmonaire, le mycète peut se répandre et entraîner une aspergillose disséminée. *Aspergillus fumigatus* et *A.flavus* sont les espèces les plus fréquemment en cause.

2.3.4. les pneumocystoses : [42] [43]

La pneumocystose humaine est due à un champignon opportuniste, *Pneumocystis jirovecii* responsable de pneumopathie interstitielle grave, voire mortelle en l'absence de traitement, chez des sujets atteints d'un déficit immunitaire congénital ou acquis.

2.3.5. les levures profondes à *Trichosporon* : [6] [43] [44]

Ce sont des infections opportunistes qui surviennent essentiellement chez les patients atteints de leucémie aigue profondément neutropéniques.

2.3.6. les géotrichoses : [46]

Elle est due à trois espèces de *Geotrichum* : *G.candidum*, *G.capitatum*, *G.clavatum*. Dans le cadre des géotrichoses profondes, nous distinguerons :

- Géotrichoses profondes localisées ;
- Géotrichoses disséminées : sont des infections opportunistes, le plus souvent d'origine endogène.

2.3.7. les histoplasmoses : [47]

Mycose tropicale profonde, opportuniste, rare dont l'incidence est en progression du fait de l'infection à VIH et des traitements immunosuppresseurs.

On distingue chez l'homme deux histoplasmoses :

- Histoplasmosse *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*:

L'atteinte est essentiellement pulmonaire

- Histoplasmosse à *Histoplasma capsulatum* var *duboisii* :

Les manifestations cliniques sont surtout cutanées : aspects de nodules parfois ombiliqués avec adénopathies fistulisées.

2.3.8. les blastomycoses : [47]

Cette affection rare est due à *Blastomyces dermatitidis*. la contamination est pulmonaire, avec des localisations cutanées secondaires. D'autres viscères peuvent être atteints : foie, rate, cerveau, prostate et l'os.

2.3.9. les coccidioidomycoses : [47]

C'est une mycose rare, opportuniste, due à un champignon dimorphique, *Coccidioïdes immitis*. Elle évolue sous 2 formes :

- La primo-infection pulmonaire qui reste inapparente dans 50% des cas.
- La forme disséminée : pulmonaire, méningée, cutanée et sous cutanée avec lésions fistulisées.

2.3.10. les paracoccidioidomycoses : [47]

Elle est due à un champignon dimorphique : *Paracoccidioïdes brasiliensis*. L'infection prend la forme d'une pneumopathie chronique sans spécificité, et peut s'accompagner de lésions secondaires cutanées siégeant souvent au visage, et sous cutanées granulomateuses ulcérées avec adénopathies.

2.3.11. les pénicillioses : [47]

C'est une mycose opportuniste due à *Penicillium marneffe*. La symptomatologie clinique est polymorphe. Des lésions cutanées sont souvent retrouvées, ainsi que des adénopathies superficielles, une hépatosplénomégalie ou des signes broncho-pulmonaires.

IV-Les antifongiques

Les antifongiques sont des médicaments destinés à inhiber spécifiquement les champignons, contre lesquels ils agissent soit en les détruisant, on parle alors de fongicides, soit en inhibant leur croissance et dans ce cas on parle de fongistatiques.

On peut diviser les antifongiques selon leurs origines en :

- Naturels issues des produits du métabolisme secondaire de divers microorganismes.
- Synthétiques issues des produits chimiques de synthèse.
- ou bien semi-synthétique, obtenus par transformation chimique de composés naturels.

Historique et évolution : [48 à 60]

Au **XIX**ème siècle les mycoses superficielles étaient traitées uniquement par des sels inorganiques comme l'arsenic et le permanganate de potassium. Au début du **XX**ème siècle on commença à employer les premiers médicaments antifongiques organiques topiques notamment l'acide salicylique, l'acide benzoïque, le violet de gentiane ou l'acriflavine, ainsi que des produits soufrés.

En **1903**, **DAYMOND ET BEAURMANN** ont découvert l'iodure de potassium encore utilisé aujourd'hui pour le traitement de la sporotrichose.

La toute première molécule isolée est **la griséofulvine par SIOMONART ET RAISTRICK** en **1939** en France à partir de l'ascomycète *Penicillium griseofulvum*.

En **1944**, **WOOLLEY** décrit l'activité antifongique d'un composé azolé le benzimidazole mais ce n'est qu'en **1958** que les chercheurs commencent à

s'intéresser sérieusement aux azolés. Puisqu'en **1965**, « **Janssen pharmaceutica** » avait développé une importante recherche autour du noyau imidazolé, après un large « screening » in vitro et in vivo.

Et par greffe de divers noyaux benzyliques, la première génération d'azolés antifongiques a été créée. Plusieurs molécules de ce laboratoire diffèrent par la disposition des atomes de chlore : **la miconazole, l'éconazole et l'isoconazole**, ainsi qu'une molécule d'origine **bayer**: **la clotrimazole**.

En **1981**, la Food Drug Administration (FDA) a approuvé un nouvel imidazolé, **le kétoconazole**, développé par « **HEERES** » et ses collaborateurs.

Le premier triazolé apparu est **le terconazole**, mais c'est surtout **fluconazole**, un triazolé à large spectre développé par **Pfizer** et approuvé en **1990** qui fut l'antifongique de référence pendant les années **1990**.

En **1992**, dans le but de trouver une molécule ayant un spectre plus étendu que le fluconazole, **l'itraconazole** a été mis au point et approuvé par la FDA.

Et en **1997** une nouvelle formulation d'Itraconazole, permettant d'améliorer son absorption et de diminuer sa toxicité, a été approuvée par la FDA.

Par la suite, les triazolés dits de deuxième génération ont fait leur apparition notamment **la Voriconazole, le Posaconazole et le Ravuconazole**, respectivement approuvés par la

FDA en **2002** et en **2006** pour les deux premiers et en cours d'étude clinique pour le dernier.

Le plus récent azolé approuvé en **2015**, **l'isavuconazole** a été développé par **Basilea et Astellas** (japon).

En **1950**, la **nystatine** fut découverte par **HAZEN ET BROWN** par une culture de la bactérie *Streptomyces noursei*.

En **1957**, initialement à but anti-tumoral, la **5-fluorocytosine** a été synthétisée par **DUTCHER** et ses collaborateurs. Sa priorité antifongique a été découverte en **1963** par l'équipe **GRUNBERG** chez des modèles murins de cryptococcose et de candidose et en **1968** elle a été utilisée chez l'Homme pour traiter une candidose systémique et une méningite à cryptocoque avec succès.

En **1959**, par une culture de la bactérie *Streptomyces nodosus*,

DUTCHER et ses collaborateurs ont pu isoler l'**Amphotéricine B** qui a été depuis, le pilier de la thérapie antifongique.

Par la suite, de nouvelles formes galéniques de l'Amphotéricine B ont été commercialisées : les complexes phospholipidiques (**1997**) et les formes liposomales (**1998**) améliorant la tolérance rénale et permettant l'administration de doses plus élevées de ce principe actif.

La plus récente classe d'antifongiques, les **échinocandines**, a été introduite en **2001** avec la **caspofungine**. Rapidement suivie par l'**anidulafungine** en **2007** et la **Micafungine** en **2008**.

Au fil des années d'autres familles d'antifongiques ont vu le jour notamment les allylamines (terbinafine, naftifine), les thiocarbamates (tolnaftate), les morpholines (amorolfine) et les pyridones (ciclopirox, ciclopiroxolamine).

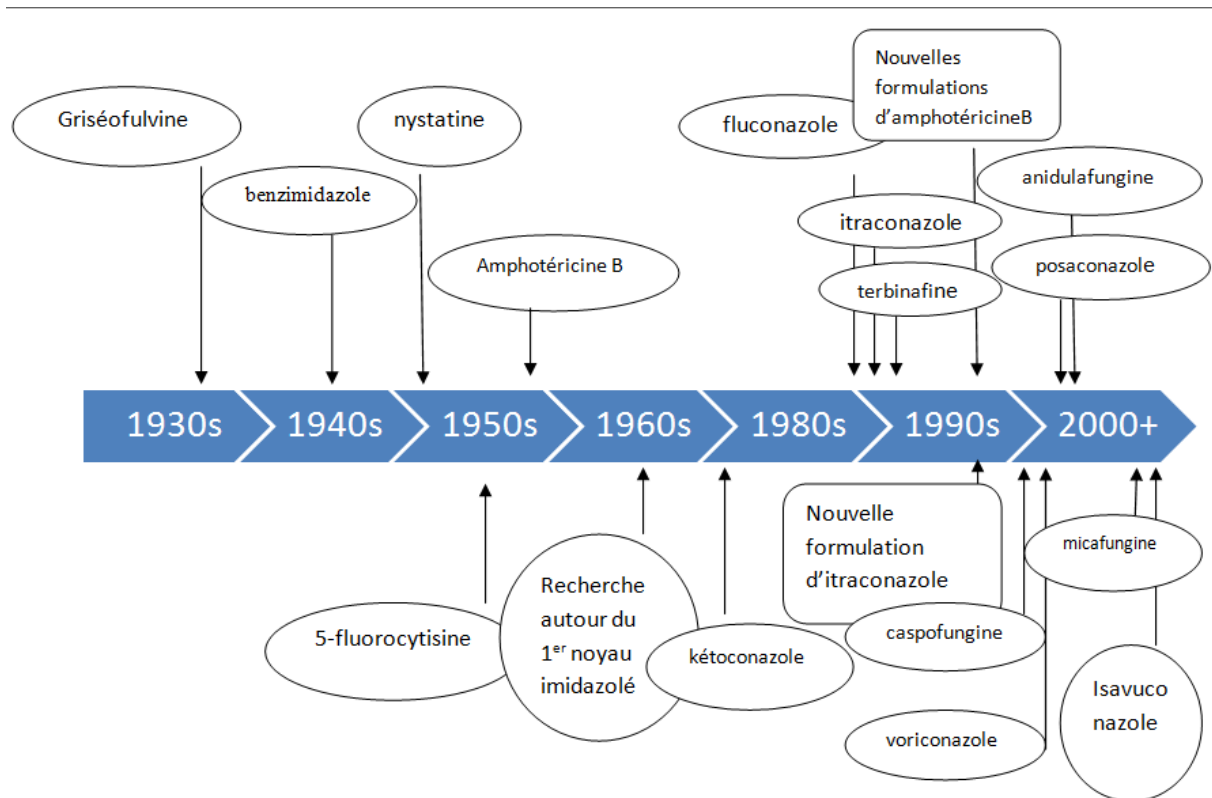


Figure 34 : Historique des antifongiques

Classification :

Les antifongiques peuvent être classés en différents groupes que ce soit en fonction de leurs voies d'administration, mécanisme d'action ou origine.

Selon l'origine, on peut les répartir en trois classes : [61]

❖ les antifongiques d'origine naturelle :

- les polyènes : Amphotéricine B, Nystatine.
- Benzohydrofurane : Griséofulvine

❖ les antifongiques d'origine semi-synthétique :

- Echinocandines dont : la caspofungine, l'anidulafungine, la micafungine et l'Aminocandine

❖ les antifongiques d'origine synthétique :

- Les analogues nucléosidiques : dont la 5-Fluorocytosine,
- Dérivés azolés.
- Pyridones : dont la ciclopirox et ciclopiroxolamine
- Morpholines : dont l'amorolfine.
- Allylamines : dont la terbinafine et la naftifine.
- Thiocarbamates : dont la tolnaftate.

Selon l'utilisation thérapeutique, les antifongiques peuvent être répartis en :[62]

❖ **Antifongiques actifs par voie générale sur mycoses profondes** dont : l'Amphotéricine B, les dérivés azolés, les échinocandines et la 5-flucytosine.

❖ **Antifongiques actifs par voie générale sur mycoses superficielles,**
dont : la griséofulvine et la terbinafine.

❖ **Antifongiques à action topique actifs sur les mycoses superficielles,**
dont :

- Topiques stricts : la nystatine, les dérivés imidazolés (bifonazole, miconazole, éconazole, isoconazole, fenticonazole,...), les pyridones (ciclopirox) et les thiocarbamates (tolnaftate).
- Antifongiques à application locale habituellement utilisés par voie générale : l'amphotéricine B (fungizone : lotions, gélules, suspension buvables), le kétoconazole (Crème, gel) et la terbinafine (crème).

En pédiatrie, les antifongiques tolérés et qui font l'objet de cette étude sont les suivants : [1] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69]

1. LES POLYENES :

- 1.1. Amphotéricine B
- 1.2. Nystatine

2. LES BENZOHYDROFURANE :

- 2.1. Griséofulvine

3. LES ECHINOCANDINES :

- 3.1. Caspofungine
- 3.2. Micafungine
- 3.3. Anidulafungine

4. LES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES :

4.1. La 5-Fluorocytosine: Flucytosine

5. LES ALLYLAMINES :

5.1. Terbinafine

6. LES AZOLES :

6.1. Miconazole

6.2. Kétoconazole

6.3. Fluconazole

6.4. Itraconazole

6.5. Voriconazole

1. Les polyènes :

Les polyènes sont des molécules cycliques. Leur nom provient du groupe chromophore qui les caractérise et qui est formé de plusieurs doubles liaisons conjuguées (CH = CH)_N.

Leur caractère amphotère est lié à la présence de plusieurs doubles liaisons conjuguées sur une face du cycle (donc hydrophobe), et de groupements hydroxyles (OH) sur l'autre face (donc hydrophile).

Les deux principaux polyènes utilisés sont l'amphotéricine B et la nystatine, même si environ 200 molécules appartiennent à cette classe. [70][71]

1.1. Mécanisme d'action :

Les polyènes se fixent aux molécules d'ergostérol de la membrane fongique par leur pôle lipophile, et entraînent par association aux canaux

transmembranaires une sortie des ions K^+ du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire, entraînant au final la mort cellulaire par déplétion potassique et fuite du matériel intracellulaire. On parle donc d'antifongique fongicide. [6]

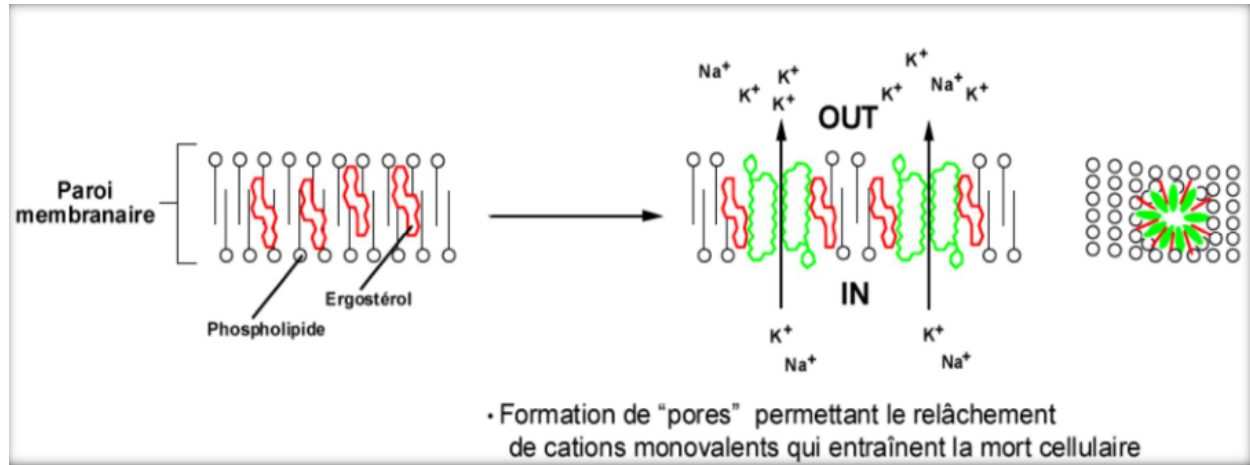


Figure 35 : mécanisme d'action des polyènes [47]

1.2. L'amphotéricine B :

Isolée à partir d'une culture de *Streptomyces nodosus*, l'amphotéricine B est la thérapeutique pour laquelle il existe la plus grande expérience. Du fait de sa toxicité rénale et des réactions d'hypersensibilité qu'elle peut entraîner, des formulations lipidiques ont été développées afin d'améliorer la tolérance pour les patients tout en conservant son efficacité. [72]

On distingue : [73]

- ❖ Désoxycholate + amphotéricine B = FUNGIZONE ®
- ❖ Liposome: Ambisome ®, (Gilead Sciences)
- ❖ Rubans lipidiques: Abelcet ®, (Zeneus Pharma) (ABLC)
- ❖ Disques lipidiques: Amphocil ®, (ABCD)

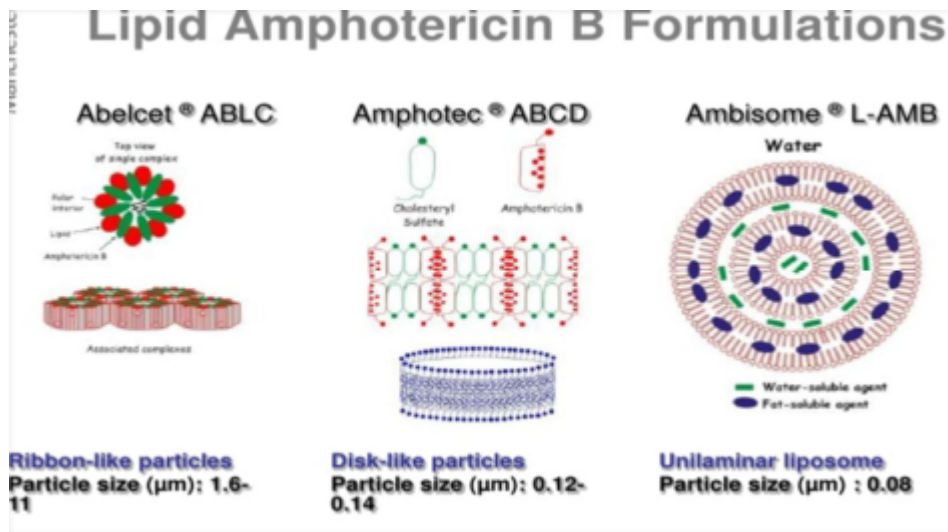


Figure 36 : les formulations lipidiques de l'amphotéricine B [49]

1.2.1. Structure chimique :

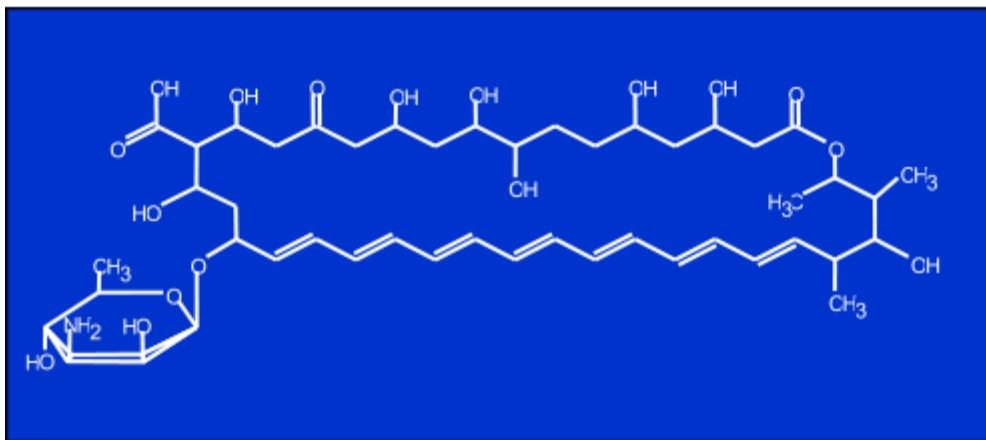


Figure 37 : structure de l'amphotéricine B [74]

1.2.2. Spectre d'action : spectre large incluant [75] [73]

- *Candida albicans*
- *Candida non albicans*
- Leishmanie
- *Blastomyces dermatitidis*,
- *Cryptococcus neoformans*,
- *Coccidioides immitis*,
- *Histoplasma capsulatum*,
- *Rhodotorula spp*,
- *Sporothrix schenckii*,
- *Mucor mucedo*,
- *Aspergillus fumigatus*
- hyalohyphomycètes
- Phaeohyphomycètes

Trous du spectre : [73]

- *Candida lusitaniae*
- *Trichosporon spp.*
- *Aspergillus terreus*
- +/- *Fusarium spp.*
- +/- *Scedosporium spp*
- Dermatophytes

1.2.3. Amphotéricine B désoxycholate (AmB-D, Fungizone®) [72]

Elle se présente comme une poudre jaune, insoluble en milieux aqueux et dans la plupart des solvants organiques. La préparation des formes parentérales est possible après adjonction de désoxycholate de sodium permettant ainsi sa mise en suspension dans un sérum glucosé à 5% sous forme de micelles mixtes.

1.2.3.1. Pharmacodynamie : [47]

In vitro, l'AMB induit une fongicidie concentration dépendante, qui est nettement perceptible pour une concentration égale à une concentration minimale inhibitrice (CMI) et qui augmente jusqu'à au moins 32 fois la CMI. À ce niveau de concentration, elle atteint 1 log colony forming units (CFU)/ml par heure pour des souches particulièrement sensibles.

In vivo, l'efficacité de l'AMB, administrée sous forme de désoxycholate ou de chacune des formulations lipidiques actuellement commercialisées, est dose-dépendante.

1.2.3.2. Pharmacocinétique : [72]

L'absorption digestive de l'amphotéricine B est très faible (moins de 5%), son administration per os n'est très efficace que pour traiter les mycoses digestives. Ce qui impose une administration par voie intraveineuse (IV) pour traiter les mycoses invasives et systémiques.

Après une administration IV, 90% de la dose injectée passe dans le compartiment vasculaire. A partir de là, une distribution du produit a lieu dans deux compartiments: l'un d'équilibration rapide et l'autre d'équilibration lente.

Ce qui implique une demi-vie initiale de 24 heures suivie d'une demi-vie plasmatique d'environ 15 jours. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques

et aux lipoprotéines sériques est très élevé. Grâce à son interaction avec le cholestérol des membranes cellulaires sa pénétration est importante et son stockage dans de nombreux tissus (hépatique, splénique, rénal et pulmonaire) est possible. Le foie reste le tissu où le stockage est le plus important. Sa pénétration dans d'autres tissus est très faible notamment dans le LCR.

L'Amphotéricine B désoxycholate ne subit pas de métabolisation et son élimination se fait par voie biliaire pour les deux tiers de la dose et par voie rénale pour le tiers restant. Sa demi-vie d'élimination est très longue ce qui permet des administrations décalées pour éviter toute accumulation toxique.

1.2.3.3. Posologies et modes d'administration :[72]

Les perfusions sont préparées avec un soluté glucosé à 5% ce qui évite le risque de précipitation obtenu avec d'autres solutés tels que du NaCl 0,9%. L'administration du produit est réalisée en milieu hospitalier en perfusion lente de plus de 6 heures. Les posologies sont débutées à 0,2 mg/kg/j puis augmentées jusqu'à atteindre 0,5 à 1 mg/kg/j en fonction de la tolérance et de l'agent d'infection. Les premières perfusions se font avec un intervalle de 24 heures, les suivantes à 48 heures du fait de l'élimination lente du produit.

Certaines précautions sont donc à prendre avant l'injection du produit afin d'évaluer sa tolérance et prévenir les éventuels effets indésirables :

- Dose test de 1 mg.
- Perfusion lente de plus 6 heures
- Administration préventive d'un antipyrétique, un antihistaminique, un antiémétique.
- Maintien du flacon à l'obscurité.

D'autres voies d'administration sont possibles : intra - rachidienne, pulmonaire, intra-péritonéale, intra-vésicale.

1.2.4. Amphotéricine B liposomale : Ambisome® (AmB-L) :[72]

Cette formulation utilise des liposomes unicellulaires dont le diamètre est compris entre 60 et 80 nm. Ce liposome est constitué de deux types de phospholipides : la diphosphatidyl choline de soja hydrogénée (HSPC) et le distéaroyl phosphatidyl glycérol (DSPG).

Cette structure lui confère une bonne stabilité dans le compartiment sanguin et la vectorisation permet de cibler les tissus infectés sans toucher les tissus sains. Une fois au contact des parois fongiques dans le tissu infecté, les liposomes se désolidarisent et libèrent l'amphotéricine B.

1.2.4.1. Pharmacocinétique :[72]

La pharmacocinétique de l'AmB-L est modifiée par rapport à celle de l'amphotéricine B conventionnelle. Sa stabilité dans le compartiment sanguin lui permet d'avoir un pic plasmatique plus important, et sa vectorisation lui donne un volume de distribution plus faible. Cependant, la phagocytose des liposomes par les cellules du système réticulo-endothélial explique sa demi-vie plus courte. Ce système reste tout de même saturable.

L'amphotéricine B liposomale n'est pas éliminée par filtration rénale en raison de la taille des liposomes, elle n'est donc pas dialysable. Sa demi-vie varie entre 6 et 10 heures environ.

1.2.4.2. Posologies et modes d'administration : [64][47]

Elle se présente sous forme de poudre pour suspension de liposomes pour perfusion à 50 mg d'AMB.

Administration en perfusion de 30 à 60 min. La posologie est de 3à5mg/kg/jour.

1.2.5. Amphotéricine B complexe lipidique : Abelcet ® (AmB-LC) : [72]

La différence majeure entre ce deuxième type de formulation et l'AmB-L est d'ordre structurel. Contrairement à l'Ambisome ®, la structure de l'Abelcet ® n'est plus liposomale avec une phase aqueuse, mais sous la forme d'un ruban composé essentiellement de deux phospholipides le dimyristoyl phosphatidyl choline (DMPC) et le dimyristoyl phosphatidyl glycérol (DMPG). Cette structure en ruban est obtenue lorsqu'on augmente la proportion de la molécule d'amphotéricine B dans la structure. Cette structure lui permet une capture plus rapide par les cellules à activité macrophagique du système réticulo-endothélial (SRE) et les cellules mononuclées, ce qui lui permet d'être transportée jusqu'au foyer inflammatoire. La dégradation de ces complexes lipidiques permettra la libération de la molécule active et donc son action.

1.2.5.1. Pharmacocinétique : [72]

L'intensité de capture par le système réticulo-endothélial et sa plus grande diffusion (sauf au niveau rénal) permet une décroissance des concentrations sériques plus importante. De plus seulement 3% de la dose administrée est éliminée par les urines, elle n'est donc pas dialysable.

1.2.5.2. Posologies et modes d'administration : [64][47]

Elle se présente sous forme de suspension à diluer pour perfusion à 100mg/20ml. La dose recommandée chez l'enfant est de 5 mg/kg/jour.

1.2.6. La dispersion colloïdale d'Amphotéricine B : Amphocil ® Amphotec®, (ABCD) :

1.2.6.1. Pharmacocinétique : [47]

La cinétique plasmatique varie de manière infra proportionnelle en raison d'une augmentation de la clairance et du volume de distribution.

1.2.6.2. Posologies et modes d'administration : [64]

Elle est administrée en perfusion intraveineuse à la posologie de 3 à 4 mg/kg/jour.

1.2.7. Points importants :

L'avantage apporté par la formulation liposomale et la vectorisation est une diminution de la toxicité immédiate et rénale observées avec l'amphotéricine B conventionnelle. Des études randomisées ayant comme seul critère la tolérance de ces deux formes ont été réalisées. Les effets indésirables étaient moins fréquents dans le groupe de l'AmB-L (36% et 43 % pour 1 et 3 mg/kg/j) contre 64% pour l'AmB-D à une dose de 1 mg/kg/j, avec une néphro-toxicité réduite de moitié et une réponse au traitement améliorée. [85]

Une étude multicentrique randomisée en ouvert menée sur 204 enfants neutropéniques a comparé l'efficacité et la tolérance de l'AmB-L (à la dose de 1 et 3 mg /kg/j) et de l'AmB-D (1 mg/kg/j) utilisées en traitement empirique [86]. Le succès clinique évaluait le pourcentage de patients chez lesquels une absence de fièvre a été observée sur 3 jours consécutifs jusqu'à la fin du traitement. Les résultats montraient une efficacité similaire de l'AmB-L aux deux doses utilisées. Cependant, l'AmB-L était significativement plus efficace que l'AmB-D chez l'enfant. (64% vs 51%). Concernant la tolérance,

l'Ambisome ® est significativement mieux toléré que l'amphotéricine B conventionnelle avec 2 à 8 fois moins d'effets secondaires.

Une étude comparant l'Abelcet ® et l'Ambisome ® dans un traitement probabiliste a été menée. Les critères de jugement étaient la tolérance et l'efficacité des deux produits. Les résultats montraient une néphro-toxicité plus faible pour l'AmB-L à une dose de 3 à 5mg/kg/j (respectivement de 29,4% et 25,9%) comparée à L'AmB-LC à une dose de 5mg/kg/j (62,8%). L'efficacité a été considérée comme similaire. [85]

Comparée à l'amphotéricine B conventionnelle, la néphro-toxicité de l'AmB-LC était beaucoup plus faible.

Une autre étude a évalué l'efficacité et la tolérance de l'Abelcet chez l'enfant (étude Clear). Elle inclut 548 enfants de 1996 à 2000 dont 300 transplantés de moelle osseuse et autres. Les infections étaient soit documentées (285 enfants), soit probables (263 enfants). La réponse au traitement était totale dans 71,4% des cas dont 72% sur les infections à Candida et 59% sur les infections à Aspergillus. Concernant la toxicité, une augmentation de la créatinine a été observée surtout chez les 12-20 ans mais sans réelle toxicité rénale sévère. [87]

1.2.8. Indications : [76][73][74]

L'Amphotéricine conventionnelle est indiquée dans :

- le traitement d'attaque des aspergilloses invasives pulmonaires ou disséminées,
- le traitement des candidoses systémiques,
- le traitement empirique de fièvre chez le granulopénique,

- le traitement de la cryptococcose neuro-méningée.
- Le traitement des candidoses cutanéomuqueuses.
- Le traitement des candidoses oro-pharyngées.
- Leishmaniose cutanéomuqueuse, en 2ème intention
- Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.

Les formulations lipidiques d'Amphotéricine B sont indiquées en cas d'insuffisance rénale, ou d'intolérance à l'AmB conventionnelle, surtout lors d'aspergillose ou de candidose disséminée.

1.2.9. Effets indésirables : [74]

- **Immédiats à la perfusion :**

- Fièvre ++
- Tremblements
- Céphalées
- Troubles digestifs
- Irritation veineuse
- Courbatures
- Collapsus cardiovasculaire
- Bronchospasme

- **Toxicité viscérale :**

- Anémie (↓érythropoïétine rénale)

- Toxicité hépatique
- Toxicité cardiaque: torsade de pointes
- Arachnoïdite
- **Toxicité rénale+++ :**
- **Toxicité glomérulaire :**
 - Réduction de la filtration glomérulaire
 - Vasoconstriction rénale
 - Contraction des cellules mésangiales
- **Toxicité tubulaire:**
 - Formation de pores membranaires par les oligomères d'AmB, facilitée par le cholestérol.

1.3. La nystatine :

La nystatine doit son nom au New York State Department of Health, lieu de sa découverte, où elle fut extraite de culture de *Streptomyces noursei*. A la fois fongistatique et fongicide, cette molécule tétraénique est limitée à l'usage topique notamment dans les mycoses cutanées , vaginales et digestives, vu sa toxicité sévère par voie systémique en raison de son affinité équivalente pour l'ergostérol et le cholestérol et l'absence de son absorption intestinale.

L'incorporation de la nystatine dans des liposomes a permis son administration par voie intraveineuse chez la souris et des études de phase III sont en cours d'évaluation dans le traitement des mycoses systémiques chez l'Homme. [75][77][78]

1.3.1. Structure chimique :

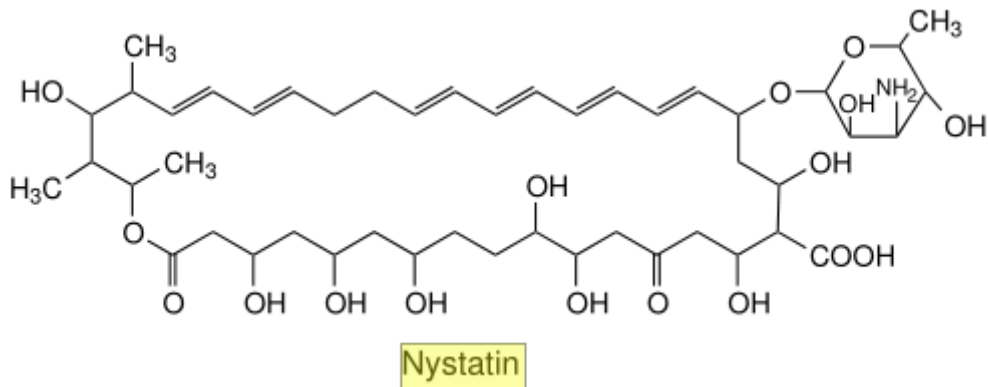


Figure 38: structure de la nystatine [79]

1.3.2. Spectre d'action:[80][78][81][47]

- Candida,
- Cryptococcus,
- Blastomyces,
- Histoplasma
- Aspergillus,
- Fusarium,
- Geotrichum,
- Trichosporon spp.

1.3.3. Indications:[82]

- Par voie orale, la nystatine est utilisée dans le traitement des infections digestives à Candida, Trichosporon, et Geotrichum.

- Une application particulière consiste dans la décontamination digestive (prophylaxie en chirurgie digestive, par exemple).

- Par voie locale, la nystatine convient au traitement des candidoses cutanées ou muqueuses.

1.3.4. Effets indésirables: la nystatine est généralement bien tolérée, parmi les effets secondaires qu'elle peut entraîner, on cite: [75]

- Dermite allergique de contact,
- Rarement des réactions d'hypersensibilités incluant le syndrome de Stevens-Johnson,
- Nausées, vomissements et diarrhée pour la voie orale.

1.3.5. Présentations et posologies:[83]

La nystatine se présente sous forme de crèmes, pommades et poudres pour application locale. Elle est également disponible sous forme de liquides, suspensions et pastilles pour usage oral.

- La Mycostatine*:
 - comprimés dragéifiés à 500 000 UI: chez *l'enfant* : 2 à 8 comprimés (soit 1 à 4 MUI) par jour.
 - et la forme poudre pour suspension buvable à 100 000 UI par dose prescrite chez le *nourrisson* à raison de 5 à 30 doses par jour soit 5 à 30ml par jour, et chez *l'enfant* 10 à 40 doses sont nécessaires soit 10 à 40 ml par jour. Le traitement est à répartir en 3 ou 4 prises en dehors des repas.

2. Les benzohydrofuranes:

2.1. La griséofulvine:

Substance d'origine naturelle extraite de culture de penicillium griseofulvum et d'autre penicillium sp. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline de saveur amère. Pratiquement insoluble dans l'eau, elle est facilement soluble dans l'alcool et les solvants organiques. [84]

2.1.1. structure chimique:

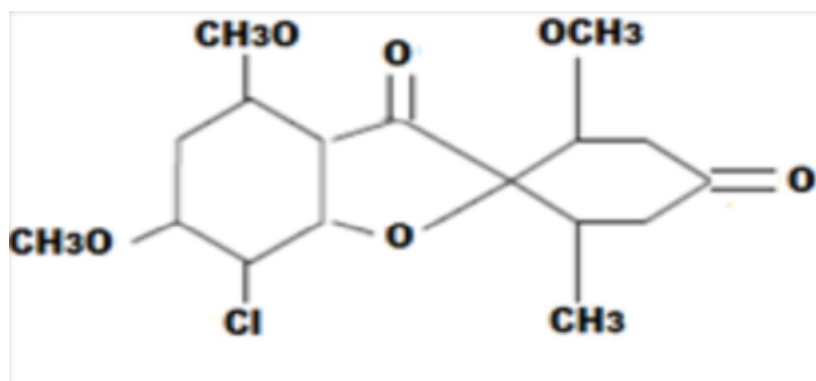


Figure 39: structure chimique de la griséofulvine [47]

2.1.2. mécanisme d'action:[84][47]

A des doses fongicides, la griséofulvine inhibe la synthèse nucléique en se fixant sur les microtubules, empêchant leur polymérisation et donc la formation du fuseau mitotique des noyaux fongiques.

Fongistatique, elle est responsable d'altérations de la paroi fongique s'accompagnant d'anomalies de développement de filaments terminaux qui sont élargis, épaissis et enroulés (curling effect).

D'autre part, la griséofulvine se dépose dans les cellules qui élabore la kératine en formation ce qui entraîne une résistance à l'invasion du champignon.

2.1.3. spectre d'action:[47]

La griséofulvine est active sur les dermatophytes selon le genre en cause :

- i. Microsporum ,
- ii. Trichophyton
- iii. Epidermophyton.

Les levures, les moisissures et les agents de mycoses profondes sont résistants,

Elle est sans action sur *Malassezia furfur*.

2.1.4. Pharmacocinétique:[88][47]

Administrée par voie orale, son absorption est améliorée par l'ingestion d'un repas riche en lipides. Le pic sérique est atteint en 2-4heures, sa demi-vie est de 10-15heures. Elle se lit à 80% aux protéines plasmatiques. Elle se concentre sélectivement au niveau de la peau et des phanères (détectable en 1-2 jours dans l'épiderme dans la partie supérieure du stratum corneum, elle atteint la surface de la peau en 25 à 30 jours).

Le produit est éliminé dans les selles et les urines.

2.1.5. indications:[47]

- ◆ Formes orales :
 - Dermatophytose de la peau glabre.
 - Dermatophytose des plis, pieds d'athlète.
 - Teignes de cuir chevelu.
 - Onyxis à dermatophytes.

◆ Formes locales :

- Traitement d'appoint des dermatophytes cutanées.

2.1.6. effets indésirables:[82]

La griséofulvine peut causer:

- des réactions allergiques,
- des maux de tête,
- des troubles digestifs,
- une toxicité hépatique.

2.1.7. Présentations et posologies:[69][82]

Elle existe sous formes topique et orale. La posologie orale est de :

| | |
|------------------------------------|--------------------|
| 10 à 20 mg/kg/jour (micronisé) | comprimé de 250 mg |
| 5 à 10 mg/kg/jour (ultramicronisé) | comprimé de 330 mg |

Tableau 1 : posologie et présentation de la griséofulvine [69]

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau en une ou deux prises au cours d'un repas.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront finement broyés et mélangés avec un aliment liquide.

La durée du traitement est fonction de la localisation:

- 4 à 8 semaines pour la peau ;
- 6 à 8 semaines pour le cuir chevelu et les teignes ;
- 4 à 12 mois pour les mycoses des ongles.

3. Les échinocandines:

Les échinocandines constituent la dernière génération d'antifongiques dont les représentants sont la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Il s'agit de lipopeptides semi-synthétiques, produits de la fermentation de certains champignons (*Coleophoma empedri* pour la micafungine, *Aspergillus nidulans* pour l'Anidulafungine, et *Glarea lozoyensis* pour la Caspofungine).

Ces trois molécules ont une structure chimique proche, un large spectre d'activité et une activité antifongique et une tolérance comparables. [88][47][89]

3.1. Mécanisme d'action:[89][88]

Alors que la membrane cellulaire fongique, composée essentiellement de protéines et d'ergostérol, est la cible principale des azolés et des polyènes, les échinocandines sont des inhibiteurs létaux de la synthèse de la paroi fongique.

Les échinocandines inhibent la 1,3- β -D-glucane synthétase, enzyme responsable de la formation du 1,3- β -D-glucane, un polymère de molécules de glucose, constituant essentiel à l'intégrité de la paroi fongique. Les échinocandines vont donc provoquer des anomalies de structure et une instabilité osmotique qui aboutira à la lyse et la mort cellulaire: les échinocandines sont donc des fongicides et ce particulièrement pour les espèces *Candida*.

Sur *Aspergillus sp*, la beta-(1,3)-D-glucane synthase n'est accessible qu'en phase de croissance cellulaire. L'activité est lytique uniquement au niveau des extrémités et des embranchements des filaments mais plus réduite au niveau des zones où la synthèse pariétale est terminée : l'effet global est fongistatique.

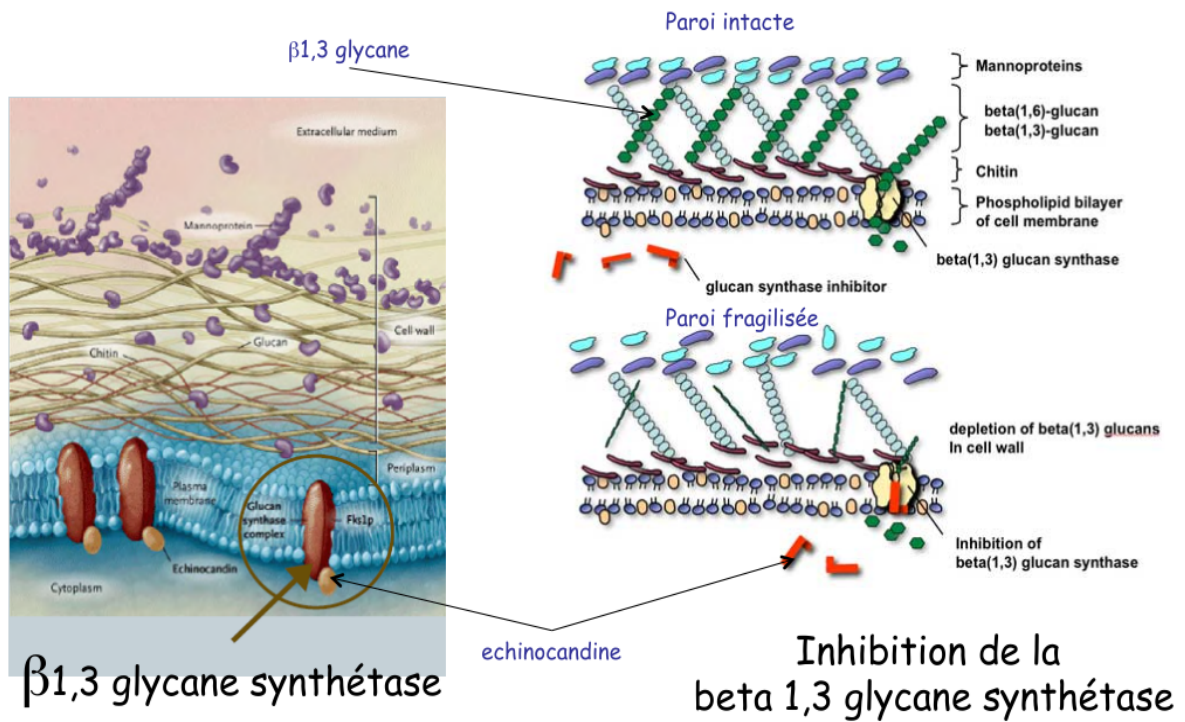


Figure 40: mécanisme d'action des échinocandines [90]

3.2. Spectre d'action:[58][88]

Le spectre d'action des échinocandines comprend les levures et les champignons filamenteux ayant dans leur paroi cellulaire une majorité de polymère β -1,3-glucane: *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *pneumocystis jirovecii*. C'est pourquoi les blastomycètes qui possèdent essentiellement des polymères β -1,6-glucane, ne sont pas affectés par les échinocandines, notamment les espèces: *Cryptococcus neoformans* *Trichosporon sp*, *Mucorales*, *Fusarium sp*, et *Scedosporium sp*.

| Spectrum of activity for systemic antifungal agents | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| | AMB | 5FC | FLU | ITR | VOR | POS | ISA | CAS | MICA | ANI |
| <i>Candida albicans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Candida glabrata</i> | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | + | + | + |
| <i>Candida parapsilosis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Candida tropicalis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Candida krusei</i> | ++ | + | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Candida lusitanae</i> | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | ++ | - | - | + | ++ | ++ | ++ | + | + | + |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - |
| Mucorales | ++ | - | - | - | - | ++ | ++ | - | - | - |
| <i>Fusarium spp</i> | + | - | - | + | ++ | ++ | ++ | - | - | - |
| <i>Scedosporium spp</i> | + | - | - | + | + | + | + | - | - | - |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | ++ | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - |
| <i>Coccidioides immitis</i> | ++ | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | ++ | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - |

Abbreviations: 5FC, flucytosine; AMB, amphotericin B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; FLU, fluconazole; ISA, isavuconazole; ITR, itraconazole; MICA, micafungin; POS, posaconazole; VOR, voriconazole.

Tableau 2 : spectre d'activité des échinocandines [58]

3.3. Caspofungine:

Il s'agit d'un lipopeptide dérivé semi-synthétique de la pneumocandine B, produit naturel de la fermentation de *Glarea lozoyensis*, hydrosoluble. [91]

3.3.1. Structure chimique:

Hexapeptide cyclique substitué par un acide gras aliphatique.[90]

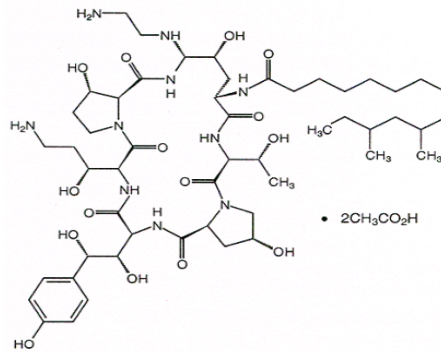


Figure 41: structure chimique de la caspofungine [91]

3.3.2. Pharmacocinétique: [72]

La caspofungine est administrée à la dose de 50 mg/m² chez le patient en pédiatrie.

La perfusion de 50 mg permet d'obtenir une concentration sérique supérieure à 1mg/L, cette valeur sera considérée comme concentration cible pour obtenir une activité antifongique efficace.

La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (de l'ordre de 97%) ce qui fait de cette molécule, en plus de son poids moléculaire élevé une molécule non dialysable.

Sa diffusion est bonne au niveau pulmonaire avec des concentrations équivalentes aux concentrations sériques mais très faible dans le LCR, et au niveau urinaire.

Après métabolisation hépatique, la caspofungine est éliminée soit par voie urinaire pour 41% de la dose soit par voie biliaire pour 35%. Sa demi-vie plasmatique est de 10 heures. Son élimination sous forme inchangée est minime et de l'ordre de 2% dans les urines. Aucune adaptation chez l'insuffisant rénal n'est recommandée contrairement aux patients ayant une insuffisance hépatique.

Une étude de pharmacocinétique menée avec la caspofungine a été réalisée par Walsh en 2005 chez des patients âgés de 2 à 17 ans neutropéniques et atteints d'hémopathies malignes. Trois doses de caspofungine ont été étudiées : 1 mg/kg/j (max 50 mg), 50 mg/m² /j (max 70mg) et 70 mg/m² /j (max 70 mg). Les résultats montrent qu'à la dose de 1mg/kg les concentrations plasmatiques étaient inférieures à celles observées chez l'adulte à 50mg/j, donc le risque de sous-dosage et donc d'inefficacité était possible. Par contre à la dose de 50mg/m² la courbe de cinétique était similaire à celle des adultes avec donc moins de risques de sous-dosage de la caspofungine. [92]

3.3.3. Indications:[74]

- Candidoses invasives
- Aspergillose invasive si infections réfractaires ou patients intolérants :
 - À l'amphotéricine B
 - À l'itraconazole
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez patients neutropéniques fébriles.

(L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.)

3.3.4. Effets indésirables:[88][47]

La tolérance de la caspofungine est bonne.

Les effets indésirables les plus courants sont de nature digestive (nausées et vomissements), une fièvre, des céphalées, bouffées de chaleur, éruptions cutanées et démangeaisons, peuvent être observés.

Une élévation des enzymes hépatiques peut également être observée.

Des réactions locales, Thrombophlébite, au niveau du site d'injection sont également fréquentes.

3.3.5. Présentations et posologies:[91][47][63][66]

▪ Le mode d'administration : Pas de forme orale, elle est administrée uniquement par voie intraveineuse avec une très bonne tolérance.

▪ La caspofungine se présente sous formes de poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse de 50 ou 70 mg. CANCIDAS*

▪ Conservation : +2°C à +8°C

▪ Reconstitution : eau pour préparation injectable

▪ Dilution : 250 ml de NaCl 0,9% ou de Ringer Lactate (concentration maximale : 0,5 mg/ml)

▪ Ne pas diluer dans du G5% et ne pas perfuser en même temps qu'une solution glucosée : incompatibilité

▪ Perfusion en 1 heure

Posologie:

| Nouveau-né | Enfant |
|--------------------------------|--|
| 25mg/m²/jour | <i>Dose de charge: 70mg/m²/j</i> <i>Puis : 50mg/m²/j avec possibilité d'augmenter jusqu'à la dose maximale journalière : 70mg/m²/j</i> |

Tableau 3 : posologie de la caspofungine chez l'enfant

3.4. Micafungine:

3.4.1. Structure chimique:

Hexapeptide cyclique substitue par un acide gras aromatique.

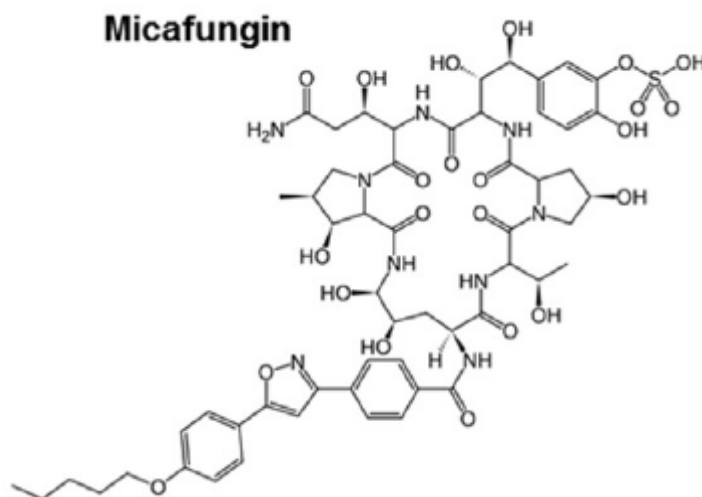


Figure 42: structure chimique de la micafungine. [58]

3.4.2. Pharmacocinétique :[47][90][66]

Biodisponibilité par voie orale < 2 %. Administration par voie IV perfusion lente.

Forte liaison aux protéines plasmatiques : 99 %.

Accumulation du produit dans le foie et la rate, n'est pas dialysable et est peu métabolisé.

La micafungine ne diffuse pas dans le LCR et n'est pas éliminée sous forme active dans les urines.

Elle est éliminée principalement dans les selles, sur plusieurs semaines.

La pharmacocinétique de la micafungine a été bien décrite chez l'enfant. Seibel et al. ont réalisé une étude ouverte, de phase I, avec escalade de doses de

0,5 à 4 mg/Kg/j chez 77 patients neutropéniques fébriles âgés de 2 à 17 ans. Pour le groupe des patients âgés de 2 à 8 ans, la clairance était environ à 1,5 fois supérieure à celle observée chez l'adulte, alors que pour le groupe des enfants âgés de 9 à 17 ans, la clairance était similaire à celle des adultes.

Ainsi, les doses recommandées, à l'issue de cette étude, étaient de 3 à 4,5 mg/kg/j chez les enfants âgés de 2 à 8 ans et 2 à 3 mg/Kg/j entre 9 et 17 ans pour obtenir des concentrations identiques à celles observées chez l'adulte.

Plusieurs études pharmacocinétiques ont été réalisées chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, les nouveau-nés et les prématurés avec des posologies allant de 0,75 à 15 mg/kg/j.

L'étude de Smith et al réalisée chez 12 nouveau-nés prématurés suggère que la dose de 15 mg/kg/j correspond à une exposition chez l'adulte d'une dose de 5 mg/kg/j.

Les études de Benjamin et al. et Hope et al. suggèrent l'utilisation d'une dose de 7 à 10 mg/kg/j chez le nouveau-né et le jeune nourrisson afin d'obtenir un passage méningé.

3.4.3. Indications :[91]

Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :

- Traitement de la candidose invasive.
- Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant au moins 10 jours.

3.4.4. Effets indésirables :[47][74][66][72][91]

Parmi les effets indésirables, outre ceux communs aux autres échinocandines ; nausées vomissements, fièvre, cytopénie troubles ioniques, on note :

- Une élévation des transaminases survient chez 25 % des patients mais seuls 10 % ont des taux $\geq 2,5$ N et une élévation de la créatininémie $\geq 2,5$ N peut survenir dans 1 % des cas.
- L'incidence d'effets secondaires sévères conduisant à l'arrêt du traitement est également très faible $< 2,5$ %.
- Un cas clinique d'hépatite cholestatique sous traitement par micafungine a été rapporté chez un nouveau-né prématuré traité à la dose de 8 mg/kg/j pour une candidémie réfractaire.
- La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière au cours du traitement par micafungine tenant compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques notamment chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique et ce selon une étude pré-clinique chez le rat qui a observé un risque de développer une tumeur et FHA (foyers d'altération hépatocytaire) après 3 mois de traitement.

3.4.5. Présentations et posologies : MYCAMINE*[47][66]

La micafungine se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse de 50 et 100mg.

Conservation : température ambiante et à l'abri de la lumière.

Reconstitution : NaCl 0,9% ou G5%.

Dilution : 100 ml de NaCl 0,9% ou de G5%.

Perfusion en 1 heure.

- Pour le traitement de la candidose invasive chez l'enfant, la micafungine s'administre selon les posologies suivantes :[63]

| | | |
|--------------|-------------------------|------------------------|
| Nouveau-né | Enfant de moins de 40kg | Enfant de plus de 40kg |
| 4-10 mg/kg/j | 2-4 mg/kg/j | 100-200 mg/j |

Tableau 4 : posologie de la micafungine chez l'enfant

- Pour la prévention des candidoses chez les patients à risque la posologie est la suivante : [64]

| | |
|--------------------------|------------------------|
| Enfant de moins de 40 kg | Enfant de plus de 40kg |
| 1 mg/kg/j | 50 mg/j |

Tableau 5 : prophylaxie de la micafungine chez l'enfant

3.5. L'anidulafungine :

Échinocandine semi-synthétique, c'est un lipopeptide sécrété à partir d'*Aspergillus nidulans*. Son principal avantage est d'être lentement dégradée par l'organisme sans intervention du foie ni des reins ; elle peut ainsi être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale. [91][78]

3.5.1. Structure chimique :

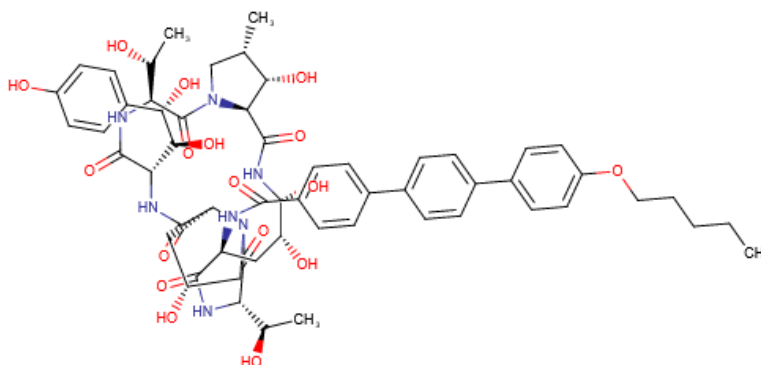


Figure 43 : structure chimique de l'anidulafungine. [103]

3.5.2. Pharmacocinétique :[47][1][66][63]

L'Anidulafungine est liée à 99 % aux protéines plasmatiques, sa demi-vie initiale est de 24 heures et terminale de 40 à 50 heures.

Sa diffusion dans le LCR n'est pas connue.

Elle n'est pas excrétée dans les urines et ne nécessite pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal.

Il n'y a pas de métabolisme hépatique ni d'interférences avec le cytochrome P450, donc de ce fait pas d'interactions médicamenteuses liées au métabolisme.

Par ailleurs, aucune adaptation posologique n'est requise chez l'insuffisant hépatique.

Comme pour la caspofungine, l'élimination est lente et prolongée sur plusieurs semaines.

La pharmacocinétique de l'anidulafungine en pédiatrie a été étudiée chez 24 enfants âgés de 2 à 17 ans. Les paramètres pharmacocinétiques rapportés au poids étaient identiques entre les 2-11 ans et les 12-17 ans (0,018 L/h/kg pour la clairance, 0,48 L/kg pour le volume de distribution, 20 h pour la demi-vie d'élimination).

L'absence de relation significative entre ces paramètres et l'âge indique qu'une même dose en mg/kg peut être utilisée de 2 à 17 ans.

Les auteurs ont ainsi déterminé que des doses de **0,75 et 1,5 mg/kg** permettaient d'obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez l'adulte pour les doses recommandées de 50 et 100 mg.

Une étude internationale (protocole A885/008), évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité, est en cours, dans le traitement des candidoses invasives incluant les candidémies chez l'enfant de 1 mois à 17 ans. Cette étude est réalisée avec une dose de charge de 3 mg/kg (sans dépasser 200 mg) le 1er jour, suivie d'une dose quotidienne de 1,5 mg/kg (sans dépasser 100 mg/j), pour une durée de traitement de 10 jours minimum.

Chez les nouveau-nés, une dose de 1,5 mg / kg / jour entraîne des expositions qui sont comparables aux enfants recevant un dosage basé sur le poids et aux adultes recevant 100 mg.

La question d'une attitude thérapeutique appropriée pour traiter une méningo-encéphalite hémotogène à *Candida* a été abordée dans une étude préclinique chez le lapin.

Cette étude suggère que les doses actuellement recommandées chez les nouveau-nés (3 mg / kg suivi de 1,5 mg / kg / jour) sont susceptibles d'être sous-

optimales pour le traitement approprié d'une méningo-encéphalite hémotogène à *Candida*. Des doses d'entretien de 3 mg / kg sont demandé.

L'utilisation de doses plus élevées d'anidulafungine est limitée par des préoccupations de sécurité liées à une exposition plus élevée aux excipients utilisés dans la formulation actuelle.

Ce problème est un sujet à débats en cours.

3.5.3. Indications :[63]

Anidulafungine est utilisé pour le traitement de la *candidose invasive* et peut être utilisé en association avec le voriconazole pour le traitement de *l'aspergillose invasive*. Son rôle dans le traitement des nouveau-nés et des enfants est moins bien défini que ce n'est le cas avec les autres échinocandines, bien qu'un nombre d'études soit prévues pour obtenir un aperçu supplémentaire dans ce problème.

3.5.4. Effets indésirables :[91][90]

Excellente tolérance en particulier hépatique.

Prescrite chez l'insuffisant hépatique.

Évènements indésirables d'intensité légère à modérée

- Réactions liées à la perfusion :
 - Bouffées vasomotrices 2,3%
 - Prurit 2,3%
 - Eruption cutanée (1,5%) et urticaire (0,8%)
- Hypokaliémie 3,1%

- Diarrhées 3,1%
- Cytolyse 2,3%

3.5.5. Présentation et posologie:[89][91][90][63]

L'Anidulafungine se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion 100mg.

ECALTA ® : Voie parentérale : perfusion IV

Conservation : température ambiante.

Reconstitution avec le solvant fourni (contient de l'alcool).

Dilution : 250 ml à 500 ml (selon la dose) de NaCl 0,9% ou de G5%.

Perfuser lentement, maximum 1,1 mg/min (soit 3,0 ml/minute).

Pas d'adaptation chez l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal et y compris en dialyse.

| Nouveau-né | Enfant |
|-------------|--|
| 1,5 mg/kg/j | Dose de charge : 3mg /kg en dose unique à j1 Suivie de 1,5 mg/kg/j à partir de j2 |

Tableau 6 : posologie de l'anidulafungine chez l'enfant

4. Les analogues nucléosidiques :

4.1. La 5-Fluorocytosine: Flucytosine

C'est une pyrimidine fluorée découverte à la fin des années 1950, qui va perturber la synthèse des acides nucléiques du champignon. Les fluoropyrimidines sont également surnommées «inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques» ou «analogues de la pyrimidine». Ce sont des antimétabolites qui sont des analogues structuraux d'un nucléotide : la cytosine. [88][78]

4.1.1. Propriétés physico-chimiques :[84]

C'est une poudre blanche cristalline, faiblement soluble dans l'eau distillée à 20 °C (1,2%), soluble dans l'eau à 60 °C ou dans l'alcool.

La solution est relativement stable à la température du laboratoire.

La présentation orale ne contient pas de sodium, la forme injectable de la 5-FC a pour véhicule un soluté physiologique à 9 ‰ de NaCl. Le poids moléculaire est de 129,1.

La 5-Fluorocytosine est peu liée (10 à 12%) aux protéines sériques et elle est dialysable.

4.1.2. Structure chimique :

Il s'agit d'un dérivé fluoré de la pyrimidine, analogue de la cytosine.

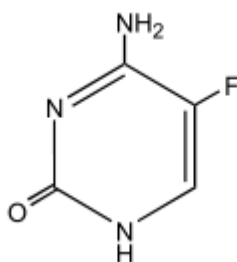


Figure 44: structure chimique de la flucytosine. [82]

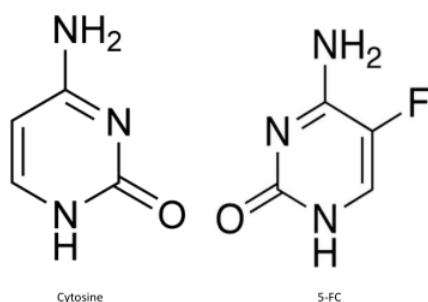


Figure 45: comparaison des structures de la cytosine et de la 5-fluorocytosine.[78]

4.1.3. Mécanisme d'action : [72]

Elle pénètre à l'intérieur des cellules fongiques par l'intermédiaire d'une cytosine perméase. Une fois à l'intérieur de la cellule, elle est désaminée en 5 fluorouracile (5FU) grâce à l'action d'une cytosine désaminase.

Ce 5FU agit de deux façons pour inhiber le métabolisme de la cellule fongique : c'est un analogue structural sous sa forme triphosphate qui sera incorporé dans l'ARN à la place de l'uracyle, bloquant ainsi toute synthèse protéique par le champignon.

L'autre mode d'action (sous la forme 5-fluorodésoxy-uridine) s'exerce en inhibant le thymidilate synthétase, bloquant ainsi la formation de l'ADN fongique.

La bonne tolérance de la flucytosine s'explique par la quasi-absence de la cytosine perméase à la surface des cellules mammifères.

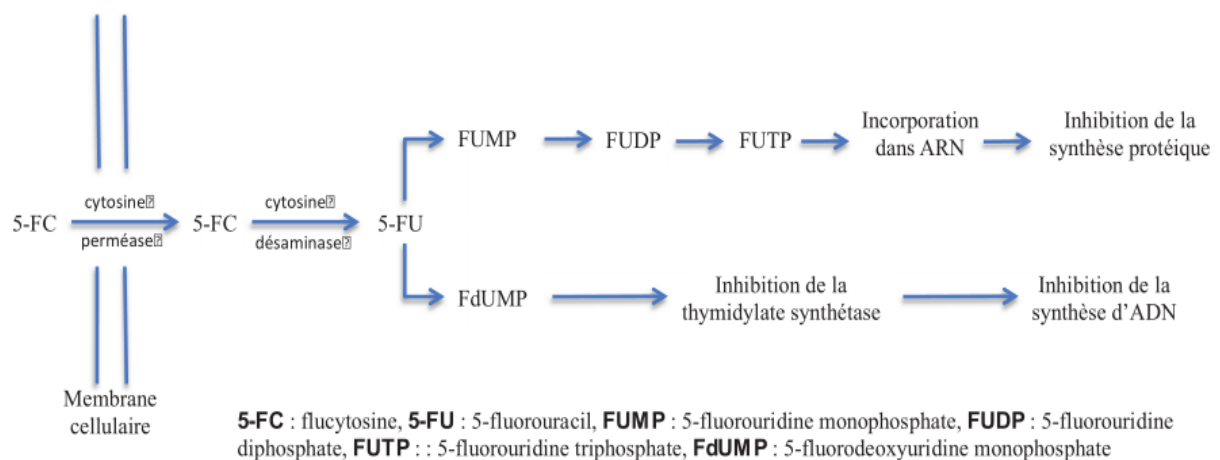


Figure 46 : mode d'action de la 5 fluorocytosine. [88]

4.1.4. Spectre d'action : [47]

Elle exerce une activité fongistatique in vivo sur les levures (Candida, Cryptococcus), les agents des chromomycoses et à un degré moindre sur les Aspergillus.

Elle est essentiellement utilisée en association en raison des résistances primaires et acquises assez fréquentes, sauf dans les chromomycoses où elle peut être utilisée seule.

L'effet fongistatique (plutôt que fongicide) résulte de l'inhibition des synthèses d'ARN, d'ADN puis des protéines.

4.1.5. Pharmacocinétique : [72][1]

Par voie orale son absorption digestive est très bonne (plus de 90%), le pic plasmatique étant atteint au bout de 30 minutes à 2 heures seulement. Sa demi-vie plasmatique est de 5 heures, ce qui oblige la répétition des prises dans une journée.

Il n'y a pas de liaison aux protéines plasmatiques ce qui la rend dialysable. Sa diffusion tissulaire est bonne avec des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien élevées. La diffusion est également bonne dans d'autres tissus sauf au niveau de l'humeur aqueuse de l'œil.

La flucytosine ne subit pas de métabolisme hépatique, elle sera essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines (90% de la dose au bout de 48 heures retrouvée dans les urines). Une adaptation posologique est nécessaire chez l'insuffisant rénal ainsi qu'un dosage sérique.

La pharmacocinétique de cette molécule n'a que très peu été étudiée chez l'enfant.

Un travail rétrospectif a recueilli les concentrations plasmatiques minimales et maximales (c'est-à-dire mesurées respectivement juste avant et juste après l'administration) chez 198 enfants de la naissance à 12 ans, qui recevaient des posologies standards de 100 mg/ kg/j pour les nouveau-nés et de 150-200 mg/ kg/j pour les nourrissons et les enfants.

Les concentrations minimales/maximales moyennes observées étaient de 53,4/74,4 mg/L pour les nouveau-nés (1-30 jours de vie), 45,9/71,4 mg/L pour les nourrissons de 31 à 90 jours de vie, et 29,9/64,2 mg/L pour les enfants de 91 jours à 12 ans. Quelle que soit la tranche d'âge, moins de 20 % des concentrations mesurées se trouvaient dans la zone cible (30-40 mg/pour les concentrations minimales, 70-80 mg/L pour les concentrations maximales). De plus, la proportion de concentrations inférieures aux zones considérées cibles était significativement plus élevée dans le groupe 90 jours-12 ans.

Dans une population de 13 nouveau-nés, pour la plupart prématurés (âge gestationnel \leq 27 semaines), la demi-vie d'élimination était de 7,4 h, soit environ deux fois celle décrite chez l'adulte. Ces résultats montrent que la posologie de la flucytosine adéquate pour l'enfant n'est pas connue, et qu'un réajustement individualisé via la mesure des concentrations plasmatiques est fréquemment nécessaire.

4.1.6. Indications : [47][90][73]

Toujours utilisé en association (amphotéricine B) :

- Candidoses : septicémie à candida en particulier en cas d'atteintes méningées ou ostéoarticulaires
- Cryptococcoses neuroméningées

- Certaines formes d'aspergilloses : sinus, cerveau, œil
- Chromomycose.

4.1.7. Effets indésirables : [72]

La flucytosine se caractérise par une excellente tolérance. Des effets indésirables existent dans 15% des cas et ils sont légers et réversibles.

Cependant certains effets graves ont été observés chez les patients insuffisants rénaux ou en hématologie. Ils sont dus à la capacité de transformation par la flore gastro-intestinale quelque soit la voie d'administration de 5FC en 5FU. Cette 5FU, une fois réabsorbée, peut exercer une toxicité systémique au niveau de la moelle osseuse, du foie et du tractus digestif. Des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie) ont pu être observés lorsque des taux sériques de la flucytosine dépassaient 100 microgrammes par ml. Ces troubles hématologiques peuvent être plus graves et entraîner une agranulocytose voire une aplasie chez les malades déjà soumis à un traitement myélotoxique.

Les troubles hépatiques se distinguent par une augmentation des transaminases ou de rares cas d'hépatites aiguës.

Une surveillance régulière de l'hémogramme, de la fonction rénale et hépatique est donc nécessaire lors du traitement par la flucytosine.

4.1.8. Présentation et posologies : [47]

La 5-Fluorocytosine ANCOTIL® se présente sous deux formes : Comprimés à 500 mg et solution pour perfusion de 1% : réservé à usage hospitalier.

Les posologies recommandées sont : [65] en 3 ou 4 prises orales ou perfusion de 45 minutes. Cette posologie doit être adaptée en fonction de l'insuffisance rénale.

| Nouveau-né (0 à 30j) | Enfant de 31j à 2 ans | Enfant de 2 à 17 ans |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 25–100 mg/kg/j chaque 12–24 h | 50–150 mg/kg/j chaque 6 h | 50–150 mg/kg/j chaque 6 h |

Tableau 7 : posologie de la 5 fluorocytosine chez l'enfant

5. Les allylamines :

5.1. La terbinafine :

La terbinafine est un antifongique de synthèse de la classe des allylamines. C'est un produit très lipophile qui s'accumule dans la peau, lié à 90 % aux protéines sériques. [84][90]

5.1.1. Structure chimique :

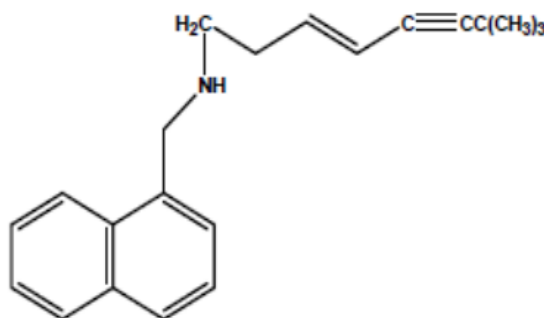


Figure 47 : structure chimique de la terbinafine. [78]

5.1.2. Mécanisme d'action :[78]

La terbinafine agit au niveau des premières étapes de la synthèse de l'ergostérol en inhibant la squalène époxydase. Elle inhibe ainsi la biosynthèse de l'ergostérol et conduit à la mort cellulaire.

Il existe, pour cette classe, 2 actions :

- fongistatique : le déficit en ergostérol provoque l'arrêt de la croissance fongique.
- fongicide : l'accumulation de squalènes dans la cellule sous formes de vésicules lipidiques entraîne une rupture des membranes cellulaires

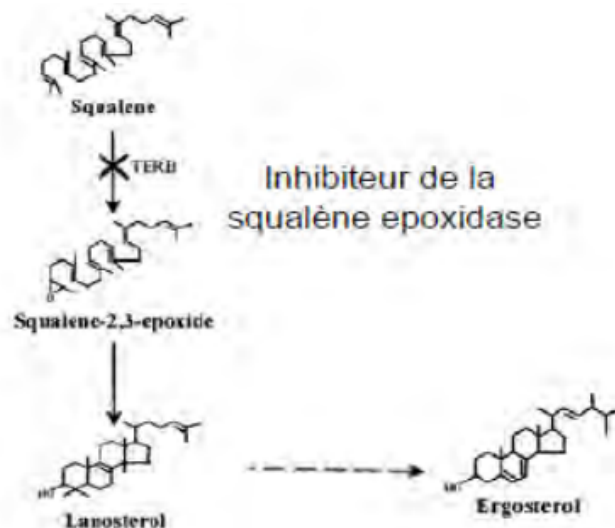


Figure 48 : mode d'action de la terbinafine. [78]

5.1.3. Spectre d'action :[47]

La terbinafine est active sur :

- dermatophytes tels que *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*,

- les levures (Candida)
- et les champignons dimorphiques (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis)

5.1.4. Pharmacocinétique :[82][84][69]

La terbinafine est bien résorbée par voie orale. Elle subit un effet de premier passage important, ce qui fait que sa biodisponibilité n'est que de 40 %.

Après administration orale, le pic plasmatique est obtenu en deux heures. L'antifongique est intensément métabolisé par le foie et éliminé sous forme inactive dans les urines (80%) et les selles (20%). La demi-vie est de 17 heures.

La terbinafine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques. Le médicament est lipophile et kératinophile et se distribue dans le tissu adipeux, les ongles, la peau le sébum. Le produit reste au niveau de l'ongle plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La concentration est également élevée dans les cheveux et reste présente environ deux mois après la fin du traitement. Dans tous ces territoires, sa demi-vie peut atteindre 200- 400 heures. Cette accumulation préférentielle justifie ses indications.

La terbinafine par voie orale a fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement de la tinea capitis (TCC=Trichophytie Du Cuir Chevelu) chez l'enfant. Dans un essai comparatif et contrôlé, un traitement de quatre semaines à la terbinafine s'est révélé tout aussi efficace qu'un traitement de huit semaines à la griséofulvine (taux de guérison de 93 % par rapport à 88 %, respectivement). Dans deux essais contrôlés qui comparaient un traitement à la terbinafine d'une, de deux et de quatre semaines, l'un des essais (n = 161) n'a décelé aucune différence entre les groupes et l'autre (n = 82) a démontré un taux

de guérison plus élevé la douzième semaine dans le groupe traité pendant quatre semaines ($P < 0,05$). Dans ces études, l'agent causal prédominant demeurait les espèces de *Trichophyton*. Les données tirées de ces études et d'un essai clinique ouvert pour le traitement de la TCC imputable au *M canis* laissent supposer que la terbinafine par voie orale administrée pendant quatre à six semaines serait moins efficace dans le traitement de la TCC secondaire à la *M canis* que dans celui de la TCC découlant des espèces de *Trichophyton*.

5.1.5. Indications : [47][84]

La terbinafine est indiquée dans :

- les onychomycoses et les mycoses cutanées lorsque ces infections (*dermatophyties* cutanées notamment kératodermies palmo- plantaires et *candidoses* cutanées) ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
- La terbinafine administrée per os est inefficace dans le pityriasis versicolor et les candidoses vaginales.
- La terbinafine montre une activité anti inflammatoire et aussi une activité in vitro contre des leishmanias.
- La terbinafine a également une action dans le traitement de certaines mycoses systémiques mais son utilisation est limitée au traitement des mycoses superficielles.

5.1.6. Effets indésirables :[84]

Les effets indésirables sont rares : troubles digestifs, réactions cutanées, hépatites, neutropénies et thrombopénies. Des agueusies partielles ou totales, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été signalées.

5.1.7. Présentation et posologie :[47]

La terbinafine se présente sous forme de :

- Crème 1%,
- Comprimés sécables à 250 mg.
- Solution pour pulvérisation cutanée 1%.

La posologie recommandée est la suivante : [69]

| | | |
|--------------------------|----------------------|-------------------------|
| Enfant de moins de 20 kg | Enfant de 20 à 40 kg | Enfant de plus de 40 kg |
| 62,5 mg/jour | 125 mg/jour | 250 mg/jour |

Tableau 8 : posologie de la terbinafine chez l'enfant

6. Les azolés : [78][47]

Plus que toutes les autres classes d'antifongiques, les dérivés azolés sont de loin les antifongiques les plus utilisés en clinique. Etudiés et améliorés depuis 50 ans, Ces molécules sont utilisées aussi bien dans le traitement des infections fongiques locales que systémiques.

Les dérivés azolés sont des molécules cycliques organiques et peuvent être divisées en deux groupes :

- les imidazolés: le cycle azolé contient deux atomes d'azotes (tels que la kétoconazole et Miconazole).

- les triazolés: le cycle azolé contient trois atomes d'azote, obtenus par N-substitution des imidazolés (tels que la Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole, Ravuconazole, Isavuconazole, Alabaconazole et Efinaconazole).

6.1. Structures des azolés : [78]

Les dérivés azolés sont des molécules synthétiques. Ils comprennent dans leur structure un imidazole ou un groupe triazolé relié à un carbone asymétrique.

Les imidazolés sont caractérisés par un hétérocycle à 5 atomes dont 3 carbones et 2 azotes. Dans ce cycle, les atomes d'azote occupent les positions 1 et 3. La structure imidazolée est présente dans différents éléments naturels tels l'histamine, l'histidine et les acides nucléiques.

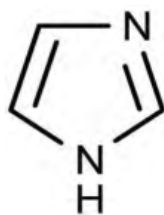


Figure 49 : structure imidazole [78]

Les triazolés possèdent, eux, 3 atomes d'azote dans l'hétérocycle.

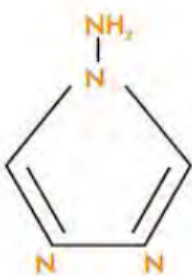


Figure 50 : structure triazolée [78]

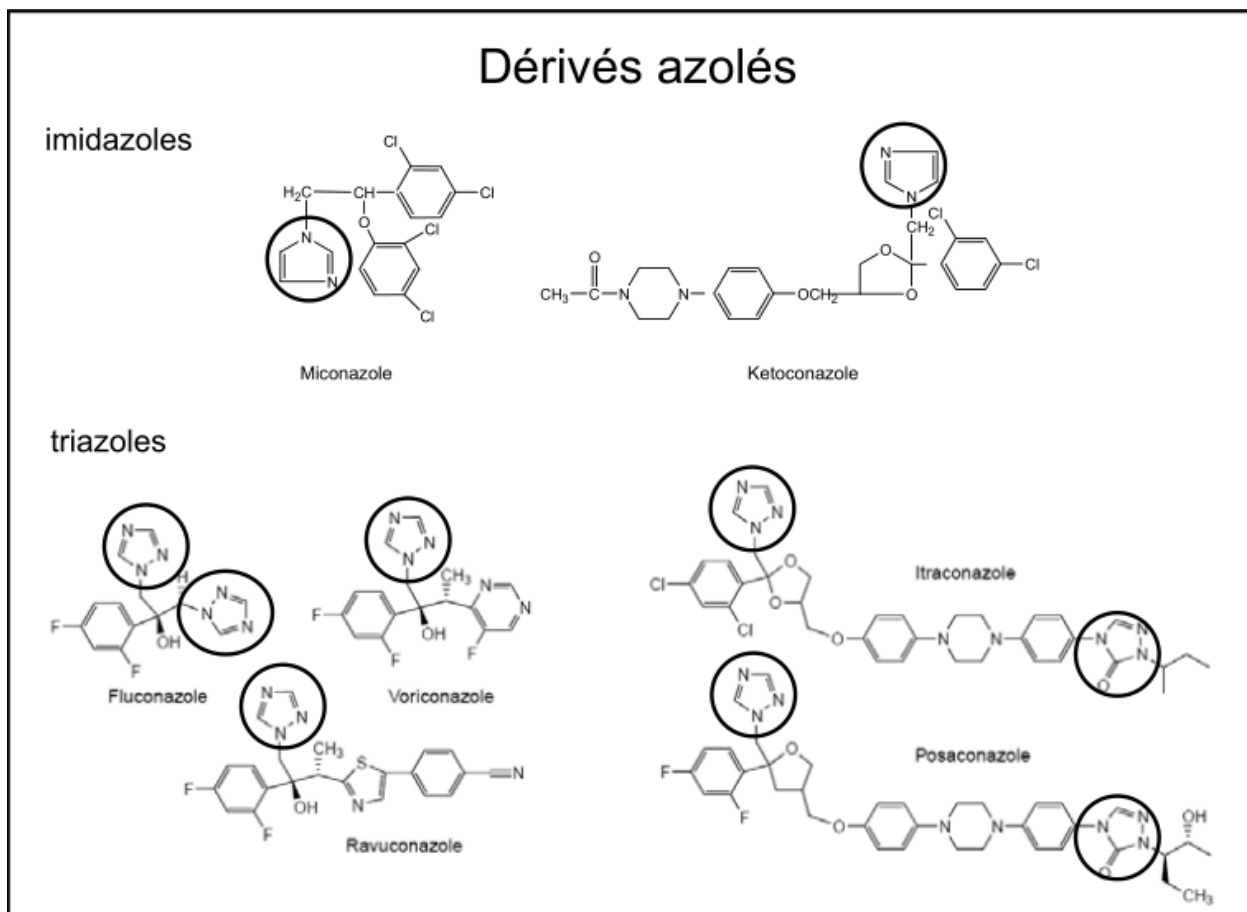


Figure 51 : structures des dérivés azolés [104]

6.2. Mécanisme d'action des azolés : [78]

Tous les antifongiques azolés sont des inhibiteurs enzymatiques qui agissent en bloquant le site actif de l'enzyme connue sous le nom de lanostérol 14 α deméthylase. Cette enzyme, appelée CYP51 appartient aux iso-enzymes des cytochromes P450 des mitochondries des cellules fongiques. Elle permet chez le champignon la transformation du lanostérol en ergostérol, principal stérol de la membrane fongique.

L'étape de déméthylation nécessaire pour transformer les 14 α méthyl stérols en ergostérol est dépendante de l'activation du cytochrome P450.

Sur le plan moléculaire, un des atomes d'azote (le N-3 chez les imidazolés et le N-4 chez les triazolés) se lie à l'atome de fer de l'hème situé dans le site actif de l'enzyme du cytochrome P450, inhibant ainsi l'activation de ce cytochrome et par conséquent le fonctionnement enzymatique.

Les azolés sont donc actifs sur les enzymes dépendantes du cytochrome P450.

L'inhibition conduit à une accumulation de précurseurs dans la chaîne de synthèse : lanostérol et divers 14-méthylstérols ce qui aboutit à l'inhibition de la croissance du champignon. On observe également un épuisement d'ergostérol, stérol primordial dans la composition de la membrane de la cellule fongique, ce qui compromet l'intégrité de la membrane cellulaire. L'action est donc fongistatique.

Une forte concentration en imidazolés est associée à une activité fongicide rapide. En effet, à haute concentration, ils pourraient exercer une inhibition directe sur les membranes, sans interférer avec les stérols ou les esters de stérol.

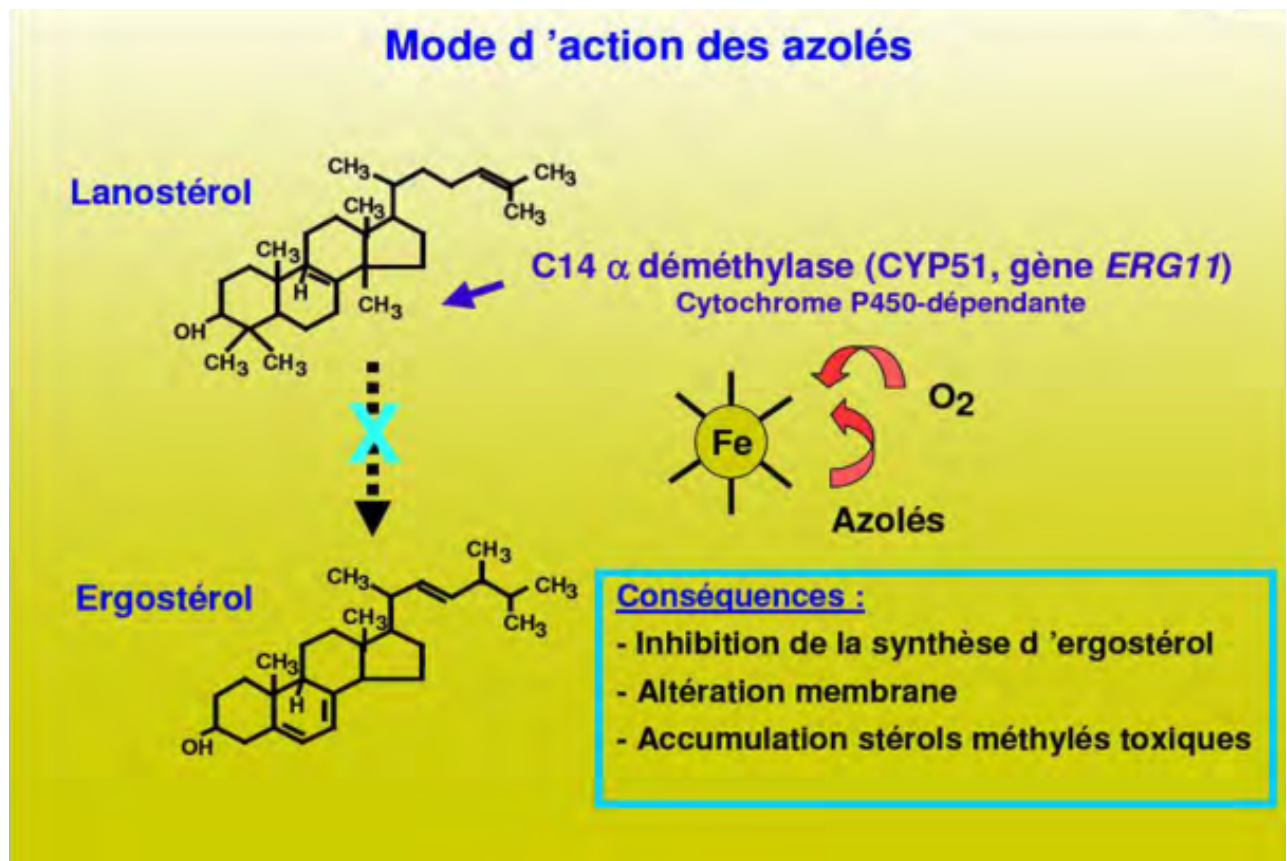


Figure 52 : mode d'action des azolés [78]

L'action des azolés est fongicide sur les champignons filamenteux (sauf le fluconazole) et fongistatique sur les levures avec un effet post-antifongique. [74]

6.3. Miconazole :

Le miconazole, un membre de la famille des antifongiques imidazoles, est un dérivé synthétique du 1-phénéthyl imidazole. Il a été synthétisé en 1969 et plus tard approuvé par la FDA (La Food and Drug Administration ou l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) en 1974.

C'est le premier antifongique azolé utilisable par voie intraveineuse, mais chez l'enfant il n'est prescrit qu'en usage topique. [75][47]

6.3.1. Structure chimique :

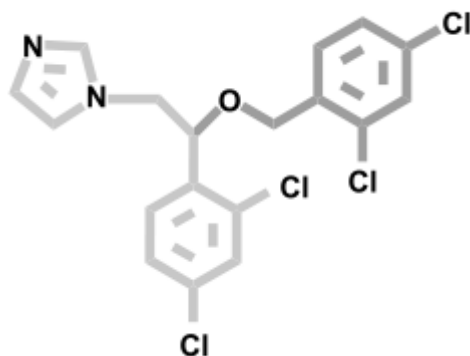


Figure 53 : structure chimique du miconazole [104]

6.3.2. Spectre d'action :

Il est surtout actif sur les levures sauf *Candida glabrata*, sur les agents des mycoses exotiques, dermatophytes, *Malassezia* sp, et Bactéries Gram + [47]

| Organism | Miconazole | Ketoconazole | Fluconazole | Itraconazole |
|---------------------------|------------|--------------|-------------|--------------|
| <i>Candida albicans</i> | + | + | + | + |
| <i>Candida tropicalis</i> | + | - | + | + |
| <i>Candida krusei</i> | + | + | - | + |
| <i>Cryptococcus</i> | + | + | + | + |
| <i>Trichosporon</i> | ? | + | + | + |
| <i>Aspergillus</i> | - | - | - | + |
| <i>Pseudallescheria</i> | + | + | ? | ? |
| <i>Fusarium</i> | ? | ± | ± | ± |
| <i>Coccidioides</i> | + | + | + | + |
| <i>Blastomyces</i> | + | + | ? | + |
| <i>Histoplasma</i> | + | + | + | + |
| <i>Sporothrix</i> | + | + | + | + |
| <i>Torulopsis</i> | - | - | - | + |
| <i>Paracoccidioides</i> | + | + | + | + |

NOTE. + = active; - = inactive; ? = unknown; ± = uncertain or unknown.

Tableau 9 : spectre antifongique des azolés in vitro[105]

6.3.3. Pharmacocinétique : [47]

Absorption-distribution : est faiblement résorbé au niveau digestif avec une faible biodisponibilité (25 à 30%).

Il est fortement liée aux protéines plasmatiques (>90 %). Sa distribution dans les tissus est bonne (poumons, foie, reins, mais aussi le liquide articulaire et le corps vitré).

En revanche, la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est faible. La demi-vie d'élimination est courte (3 à 4 heures) imposant trois administrations journalières.

Elimination : En 4 jours, environ la moitié de la quantité est retrouvé dans les fèces ,20% (dont plus de 90% sous forme métabolisée) dans les urines et une faible partie passe dans les urines sous forme inactive.

6.3.4. Indications :

Les indications du traitement injectable sont restreintes depuis la mise à disposition d'azolés mieux tolérés et mieux absorbés. [47]

L'application topique du miconazole est efficace dans le traitement de l'intertrigo inter-orteil, de l'intertrigo inguinal (eczéma marginé de Hebra) et de l'herpès circiné causé par le *Trichophyton rubrum*, *T mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum*.

Compte tenu de son activité contre *Candida albicans*, *C parapsilosis* et *Malassezia furfur*, le miconazole est également utilisé dans le traitement de la candidose cutanée et oro-pharyngée : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites et du pityriasis versicolor. [75]

Des essais contrôlés ont établi l'efficacité supérieure du miconazole à celle de la nystatine. Dans la plus importante de ces trois études, 183 nourrissons ambulatoires souffrant d'une candidose oro-pharyngée sans maladie sous-jacente ont été répartis au hasard pour recevoir 100 000 unités de suspension de nystatine ou 25 mg de miconazole en gel pendant cinq à douze jours. Le cinquième jour, 84,7 % des 98 nourrissons traités au miconazole et 21,2 % des 85 nourrissons traités à la nystatine étaient guéris. Le douzième jour, cette proportion passait à 99 % et 54,1 %, respectivement. La fréquence des récurrences cliniques et des effets secondaires était similaire dans les deux groupes. [69]

6.3.5. Effets indésirables :

Des cas isolés d'irritation, de brûlure, de macération et de dermatite de contact allergique associés à l'application du miconazole ont été signalés. [75]

6.3.6. Présentations et posologies :

Le miconazole se présente sous forme de : [47]

- Gel buccal 2%. DAKTARIN®
- Poudre pour application locale 2%.
- Ovule : à 400 mg.
- Comprimé bucco-gingival mucco-adhésif 125 mg.
- Solution injectable : Ampoule à 200 mg.

Chez l'enfant est utilisé DAKTARIN 2 % Gel buccal Tube (+ cuillère mesure de 2,5 ml) de 80 g : [106]

Le dispositif de mesure de 2,5 ml (fourni) contient 62,5 mg de miconazole.

Dans la mesure du possible, le gel ne doit pas être avalé immédiatement, mais gardé dans la bouche aussi longtemps que possible (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Nourrissons âgés de 4 à 24 mois : 1,25 ml (correspondant au trait du milieu du dispositif de mesure), appliqués 4 fois par jour après les repas.

Chaque dose doit être divisée en petites portions et le gel appliqué sur la (les) zone(s) affectée(s) avec un doigt propre. Le gel ne doit pas être appliqué au fond de la gorge en raison du risque de suffocation.

Enfants âgés de 2 ans et plus : 2.5 ml (correspondant à un dispositif de mesure rempli au trait supérieur) appliqués 4 fois par jour après les repas.

6.4. Kétoconazole :

Le kétoconazole, un autre imidazolé, est le principal représentant des azolés de deuxième génération. C'est le premier azolé bien absorbé par voie orale, mais son hépato-toxicité et ses interactions avec de nombreuses molécules limitent ses conditions d'utilisation. [107]

6.4.1. Structure chimique :

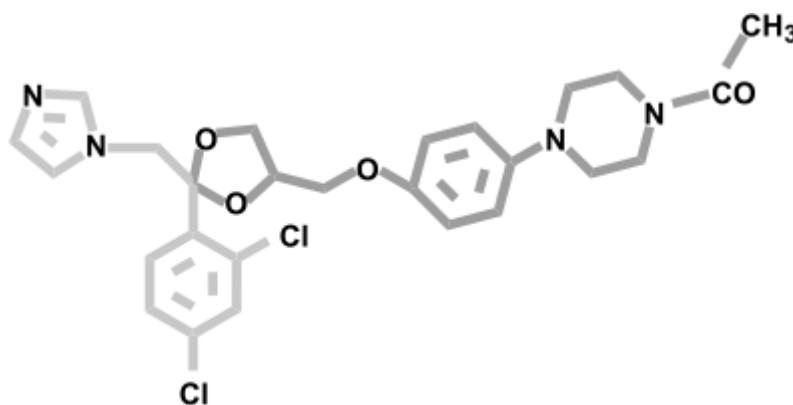


Figure 54 : structure chimique du kétoconazole [104]

6.4.2. Spectre d'action :

Le kétoconazole est caractérisé par un large spectre, il est actif sur les champignons lévuriformes telles que *Candida* (à l'exception *Candida glabrata*), *Histoplasma*, *Blastomyces* ainsi que sur les champignons filamenteux les dermatophytes et certaines moisissures comme *Scytilidium*, *Fonsecaea*, *Exophiala*.

Il est également actif sur les cocci Gram+ et certains protozoaires (*Leishmania*).[47]

| Organism | Miconazole | Ketoconazole | Fluconazole | Itraconazole |
|---------------------------|------------|--------------|-------------|--------------|
| <i>Candida albicans</i> | + | + | + | + |
| <i>Candida tropicalis</i> | + | - | + | + |
| <i>Candida krusei</i> | + | + | - | + |
| <i>Cryptococcus</i> | + | + | + | + |
| <i>Trichosporon</i> | ? | + | + | + |
| <i>Aspergillus</i> | - | - | - | + |
| <i>Pseudallescheria</i> | + | + | ? | ? |
| <i>Fusarium</i> | ? | ± | ± | ± |
| <i>Coccidioides</i> | + | + | + | + |
| <i>Blastomyces</i> | + | + | ? | + |
| <i>Histoplasma</i> | + | + | + | + |
| <i>Sporothrix</i> | + | + | + | + |
| <i>Torulopsis</i> | - | - | - | + |
| <i>Paracoccidioides</i> | + | + | + | + |

NOTE. + = active; - = inactive; ? = unknown; ± = uncertain or unknown.

Tableau 9 : spectre antifongique des azolés in vitro [105]

6.4.3. Pharmacocinétique : [47]

Absorption-distribution :

Après administration orale, la biodisponibilité du kétoconazole est fortement dépendante du pH, car il doit être transformé en chlorhydrate pour

être actif. Son absorption est favorisée si le pH est acide, donc par une administration en début de repas.

Le kétoconazole est très fortement lié aux protéines plasmatiques, sa répartition dans l'organisme est tout de même bonne, à l'exclusion de deux compartiments : le LCR et les urines.

Métabolisme-élimination: La plupart du kétoconazole est métabolisé au niveau hépatique sous forme de métabolites inactifs excrétés dans la bile et éliminés dans les fèces. La faible élimination urinaire n'impose pas de modifications de posologie en cas d'insuffisance rénale. Chez l'insuffisant hépatique, il ne semble pas y avoir d'accumulation du produit.

6.4.4. Indications : [75][69]

Le kétoconazole (crème) est efficace dans le traitement topique de la candidose cutanée, de la dermatophytose palmaire, de la dermatophytose plantaire, pied d'athlète, de l'intertrigo inguinal et des dermatophyties de la peau glabre; cependant, un agent antifongique oral peut être ajouté si la maladie est étendue.

La crème et le shampooing au kétoconazole sont également largement utilisés dans le traitement de la dermatite séborrhéique en raison de son activité contre le furfurane.

Le kétoconazole est le premier azolé dont l'efficacité a été évaluée dans le traitement de la teigne du cuir chevelu. D'après les études qui en ont mesuré l'efficacité, le kétoconazole n'a pas amélioré les issues ou réduit la durée du traitement, et aucun taux de récurrence n'a été déclaré. Étant donné le coût plus élevé et le risque d'hépatotoxicité associé à l'usage prolongé de kétoconazole,

ce médicament ne devrait pas constituer l'agent de choix dans le traitement de la teigne du cuir chevelu.

6.4.5. Effets indésirables : [75]

La crème kétoconazole est généralement bien tolérée par la plupart des patients. Dans les essais cliniques, des effets indésirables communs tels que l'irritation et le prurit ont été rapportés chez 3 à 5% des patients recevant du kétoconazole à 2% de crème.

Parmi 905 patients traités avec de la crème kétoconazole à 2%, 1 a rapporté une réaction allergique douloureuse. De rares cas de dermatite de contact ont été rapportés après l'application topique de crème de kétoconazole.

6.4.6. Présentations et posologies : [47]

Le Kétoconazole (KETODERM®) existe sous forme de crème et gel monodose à 2% avec une application une fois par jour. La forme comprimée est retirée du marché.

6.5. Fluconazole :

Le fluconazole est utilisé depuis déjà longtemps en pédiatrie, c'est l'un des premiers triazolés utilisé, il présente l'avantage d'être disponible et actif par voie orale et par voie parentérale. Il a une action très spécifique sur le cytochrome P450 fongique lui conférant ainsi une bonne tolérance. Il présente une hydro-solubilité, une bonne stabilité métabolique ainsi qu'une faible liaison aux protéines plasmatiques. [72]

6.5.1. Structure chimique :

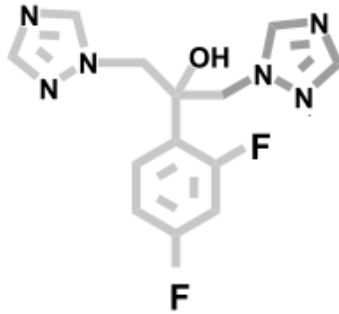


Figure 55 : structure chimique du fluconazole [104]

6.5.2. Spectre d'action :

Il présente un spectre d'action réduit avec une activité sur *Candida albicans*. Les autres espèces de *Candida* présentent soit une sensibilité variable dose dépendante (*C. glabrata* et *C. tropicalis*) ou bien une résistance comme *C. krusei*. Cette molécule n'est pas active sur *Aspergillus* sp, inactive sur les filamenteux (dermatophytes et moisissures) et peu active sur les dimorphiques. [72]

| | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole |
|---------------------------------|-------------|--------------|------------------|----------------|
| <i>Candida</i> species | | | | |
| <i>C. albicans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. glabrata</i> | +/- | +/- | + | + |
| <i>C. tropicalis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. parapsilosis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. krusei</i> | - | +/- | + | + |
| <i>Aspergillus</i> species | - | + | ++ | ++ |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | + | + | ++ | ++ |
| <i>Histoplasma</i> species/ | + | + | + | + |
| <i>Coccidioides</i> species/ | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Scedosporium</i> spp. | | | | |
| <i>S. apiospermum</i> | - | +/- | + | + ^a |
| <i>S. prolificans</i> | - | N | +/- ^b | N |
| <i>Fusarium</i> spp. | - | - | + | + |
| Zygomycetes ^c | - | +/- | - | + |

-, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N, no data. Adapted from [4], [5], [6], [7], [8].

^aBased on very limited data: one case study reported successful treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole ([7]).

^bBased on limited in-vitro ([6]) and clinical data ([8]).

^cZygomycete susceptibility to posaconazole varies by species.

Tableau 10 : spectre d'action des triazolés [88]

6.5.3. Pharmacocinétique : [72][63]

Par voie orale, il présente une bonne absorption et sa biodisponibilité est élevée (90%) et non influencée par l'alimentation. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 min ou 1 heure que ce soit par voie orale ou parentérale. Il présente une fixation faible aux protéines plasmatiques et sa distribution dans les liquides biologiques est bonne (70% dans le liquide céphalo-rachidien et 100% dans la salive). Sa métabolisation hépatique par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 est très faible, seulement 11% de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites dans les urines. L'adaptation de posologie pour les patients insuffisants hépatiques n'est donc pas nécessaire. Son élimination essentiellement par voie rénale (80 % de la dose administrée se retrouve dans les urines) impose des adaptations posologiques

chez le patient insuffisant rénal. Sa longue demi-vie d'élimination, d'environ 30 heures permet une prise quotidienne.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé chez 55 nourrissons de moins de 120 jours. Les simulations de Monte Carlo suggèrent que 12 mg / kg chez les <30 semaines de gestation atteint une ASC (aire sous la courbe) moyenne de 800 mg / h; alors que les enfants de plus de 30 semaines atteignent une ASC inférieure, de 400 mg.h / L. Une dose de 6 mg / kg chez les adultes atteint une AUC médiane comparable (\approx 400 mg.h / L). Les expositions thérapeutiques médicamenteuses ne sont atteintes qu'après 5 à 7 jours de traitement. Par conséquent, l'utilisation d'une dose de charge a été suggérée. Dans une petite cohorte de 10 nourrissons âgés de moins de 60 jours, une dose de charge de 25 mg / kg est sûre et permet d'atteindre les expositions cibles au fluconazole au début du traitement. La pharmacocinétique du fluconazole n'est pas bien caractérisée chez les enfants. Des doses plus élevées basées sur le poids sont nécessaires pour atteindre les ASC observées chez les adultes. Un régime de 8 mg / kg / jour produit des ASC d'environ 200 mg / h, ce qui est comparable à un adulte recevant environ 200 mg par jour, ce qui équivaut à 3-4 mg / kg pour un adulte de taille moyenne.

6.5.4. Indications : [63][67][47]

- Candidose muqueuse (sauf génital), cutanéomuqueuses et unguéales, en particulier dans la prophylaxie et le traitement des candidoses oro-pharyngées des patients VIH+ ou des patients neutropéniques.

- Infections candidosiques invasives, candidémies et infections cryptococciques (y compris méningite).

- Infections à Trichosporon, coccidioidomycose, histoplasmosse (2^{ème} ligne).

- En association avec l'amphotéricine B dans le traitement initial des infections à Trichosporon des patients infectés par le VIH, puis en monothérapie en traitement d'entretien.

- Prévention des infections fongiques chez patients immunodéprimés ou allogreffés ainsi que chez les nouveau-nés à risques.

* Non autorisé pour les infections de la teigne chez l'enfant ou pour candidose vaginale chez les filles de moins de 16 ans ou pour la prévention de la rechute de la méningite cryptococcique après l'achèvement de la thérapie primaire.

6.5.5. Effets indésirables : [82][47]

Le fluconazole est en général bien toléré. Des troubles gastro-intestinaux et des éruptions cutanées peuvent survenir. Des réactions anaphylactiques et une nécrose hépatique ont été rapportées. Le fluconazole est tératogène chez les animaux et une combinaison semblable d'anomalies chez quelques nouveau-nés ont été rapportées.

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.

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.

6.5.6. Présentations et posologies : [67]

Le fluconazole (Triflucan®) est disponible en injection intraveineuse, en comprimés et suspension buvable.

Les posologies utilisées chez les nouveau-nés sont par voie intraveineuse de 6 mg/kg en perfusion d'1 à 2 heures toutes les 72 heures la 1^{ère} semaine si l'enfant est né avec un terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhée puis toutes les 48 heures la 2^e semaine, puis tous les jours, de même chez les nouveau-nés à terme. Les taux sériques peuvent éventuellement aider à l'adaptation des posologies. Chez l'enfant, la dose habituelle dans les candidoses buccales est de 3 mg/kg/j mais en cas de candidémie, une dose de charge de 12 mg/kg en perfusion doit être effectuée avec ensuite une dose quotidienne de 6 mg/kg. Pour ceux qui préconisent le traitement chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance, la dose de 6mg/kg tous les 3 jours a été retenue.

| Nouveau-né : [63] | Enfant : [63] |
|--|---|
| 12 mg / kg / jour + ou - dose de charge de 25 mg / kg (traitement); 3-6 mg / kg / dose deux fois par semaine i.v. ou par voie orale (prophylaxie) pour nouveau-nés <1000 g dans l'unité de soins intensive néonatale. | Traitement à 6-12 mg / kg / jour (maximum de 800 mg); 3 à 12 mg / kg (maximum 400 mg) par jour; 12 mg / kg (maximum 400 mg) par jour si risque élevé d'infections systémiques, par exemple, après la greffe de cellules souches hématopoïétiques |

Tableau 11 : posologie du fluconazole chez l'enfant

6.6. Itraconazole :

L'itraconazole, un agent antifongique synthétique triazole développé à la fin des années 1980, a une activité antifongique à large spectre contre diverses

espèces de dermatophytes, de levures et de champignons dimorphes et filamenteux. [75]

C'est une molécule très liposoluble utilisable uniquement par voie orale, son intérêt repose essentiellement sur son activité vis-à-vis des *Aspergillus*, car son activité vis-à-vis des *Candida* est moins intéressante que celle des autres azolés. [47]

6.6.1. Structure chimique :

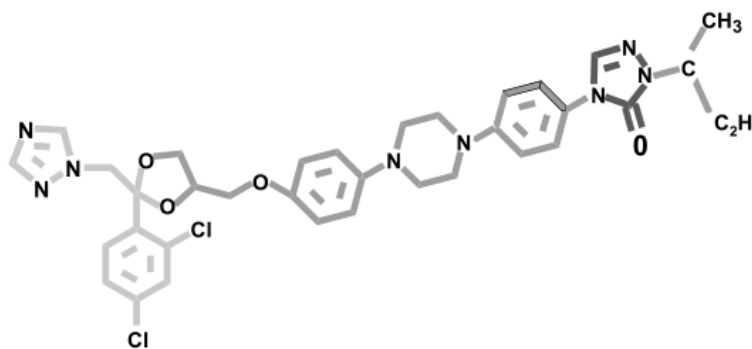


Figure 56 : structure chimique de l'itraconazole [104]

6.6.2. Spectre d'action : [72]

Son spectre d'action est très large et couvre plusieurs espèces. Outre son efficacité sur les Dermatophytes, il couvre les infections à levures causées par *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*. Son activité sur *Candida krusei*, *glabrata* et *tropicalis* est inconstante. Il est également actif sur les espèces *Aspergillus* avec une sensibilité variable sur *A. fumigatus*.

Certaines espèces comme les zygomycètes et *Fusarium* sont en revanche résistantes. Il faut également tenir compte que lorsqu'une espèce est résistante à un triazolé, il existe un risque de résistance croisée avec l'itraconazole.

| | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole |
|---------------------------------|-------------|--------------|------------------|----------------|
| <i>Candida</i> species | | | | |
| <i>C. albicans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. glabrata</i> | +/- | +/- | + | + |
| <i>C. tropicalis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. parapsilosis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. krusei</i> | - | +/- | + | + |
| <i>Aspergillus</i> species | - | + | ++ | ++ |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | + | + | ++ | ++ |
| <i>Histoplasma</i> species/ | + | + | + | + |
| <i>Coccidioides</i> species/ | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Scedosporium</i> spp. | | | | |
| <i>S. apiospermum</i> | - | +/- | + | + ^a |
| <i>S. prolificans</i> | - | N | +/- ^b | N |
| <i>Fusarium</i> spp. | - | - | - | + |
| Zygomycetes ^c | - | +/- | - | + |

-, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N, no data. Adapted from [4], [5], [6], [7], [8].

^aBased on very limited data: one case study reported successful treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole ([7]).

^bBased on limited in-vitro ([6]) and clinical data ([8]).

^cZygomycete susceptibility to posaconazole varies by species.

Tableau 10 : spectre d'action des triazolés [88]

6.6.3. Pharmacocinétique : [47][1]

Absorption-distribution : Sa résorption est bonne et n'est pas influencée par le PH gastrique .La biodisponibilité est maximale après la prise d'un repas. Il possède une importante fixation aux protéines plasmatiques (99%) et, par suite, diffuse faiblement dans les liquides de l'organisme (LCR, salive, humeur aqueuse).En revanche, il diffuse largement dans les tissus tels que le tissu cérébral, le poumon, le tractus urogénital et la peau.

Sa demi-vie est longue est de 21 heures .le médicament est encore retrouvé dans le sang 3 à 4 jours après l'administration

Métabolisme : L'itraconazole est métabolisé au niveau hépatique, et son principal métabolite, l'hydroxy-itraconazole, présente la même activité antifongique que la molécule mère.

Elimination : En 4 jours, 35% des métabolites formés sont excrétés par voie urinaire et 50% par voie fécale. 3 à 18 % sous forme inchangée sont retrouvés dans les fèces alors qu'un très faible pourcentage passe dans les urines.

A partir de 6 mois les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de l'âge et proches de ceux de l'adulte (volume de distribution de 11 l/kg, demi-vie d'élimination de 24-48 h, 14 h pour le métabolite actif hydroxy-itraconazole), mais avec également une très forte variabilité interindividuelle. Une même dose en mg/kg peut donc être administrée sans tenir compte de l'âge ou du poids. Les seuls facteurs d'influence sont *la forme galénique*, puisque la biodisponibilité de la solution buvable est 2 fois plus élevée que celle de la forme capsule, *le repas*, qui augmente la biodisponibilité de la forme capsule, et *les troubles digestifs* de type mucite ou diarrhée qui peuvent diminuer l'absorption d'un facteur

6.6.4. Indications :

Un regain d'intérêt pour ce produit est observé en hématologie pédiatrique en raison des résultats d'une méta-analyse portant sur 13 études dont 3 au moins ont inclus des enfants, et qui a montré que l'utilisation de la suspension buvable en prévention permet de réduire le risque de candidose, d'aspergillose et de décès chez les patients neutropéniques. [67]

D'autre part, l'itraconazole est également utilisé pour la prévention de l'aspergillose chez les patients porteurs d'une granulomatose septique, dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, y compris chez les patients ayant une mucoviscidose, et dans le traitement des teignes. [67]

6.6.5. Effets indésirables : [72]

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et des vertiges. Cependant une augmentation des enzymes hépatiques suppose une surveillance étroite de la fonction hépatique durant le traitement.

6.6.6. Présentations et posologies :

L'itraconazole (SPORANOX®) est disponible sous forme de comprimés et de suspension buvable. La forme injectable est disponible sous autorisation provisoire d'utilisation. [67]

Un schéma posologique de 2,5 mg / kg deux fois par jour est utilisé pour le traitement de la candidose oro-pharyngée chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 5 ans. [63]

L'itraconazole doit être administré immédiatement après le repas de préférence en une seule prise. [47]

6.7. Voriconazole :

Le voriconazole, un membre plus récent de la famille des triazolés, est structurellement similaire au fluconazole. Il diffère du fluconazole en remplaçant un fragment triazolé par un groupe fluoropyridine et en ajoutant un groupe méthyle au squelette propylique. Le Voriconazole a été approuvé pour le traitement de l'infection fongique grave par la FDA en 2001. [75]

6.7.1. Structure chimique :

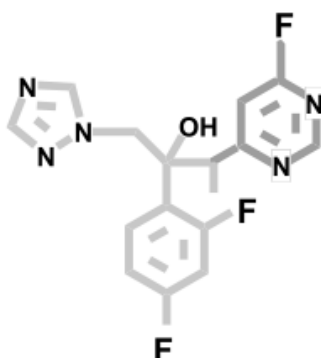


Figure 57 : structure chimique du voriconazole [104]

6.7.2. Spectre d'action :

C'est un dérivé du fluconazole, au plus large spectre et à l'activité plus puissante in vitro. Il s'en différencie par une activité fongicide pour certains organismes filamenteux tels que les *Aspergillus*. Cet agent est actif contre toutes les souches de *Candida*, y compris *Candida krusei*, les souches de *Candida glabrata* résistantes au fluconazole et la plupart des souches de *Candida albicans* devenues résistantes au fluconazole. [47]

| | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole |
|---------------------------------|-------------|--------------|------------------|----------------|
| <i>Candida</i> species | | | | |
| <i>C. albicans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. glabrata</i> | +/- | +/- | + | + |
| <i>C. tropicalis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. parapsilosis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. krusei</i> | - | +/- | + | + |
| <i>Aspergillus</i> species | | + | ++ | ++ |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | + | + | ++ | ++ |
| <i>Histoplasma</i> species/ | + | + | + | + |
| <i>Coccidioides</i> species/ | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Scedosporium</i> spp. | | | | |
| <i>S. apiospermum</i> | - | +/- | + | + ^a |
| <i>S. prolificans</i> | - | N | +/- ^b | N |
| <i>Fusarium</i> spp. | - | - | + | + |
| Zygomycetes ^c | - | +/- | - | + |

-, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N, no data. Adapted from [4], [5], [6], [7], [8].

^aBased on very limited data: one case study reported successful treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole ([7]).

^bBased on limited in-vitro ([6]) and clinical data ([8]).

^cZygomycete susceptibility to posaconazole varies by species.

Tableau 10 : spectre d'action des triazolés [88]

6.7.3. Pharmacocinétique : [72]

Deux formulations de voriconazole sont disponibles, l'une par voie orale et l'autre par voie intraveineuse.

La biodisponibilité per os est de 96% mais elle est diminuée à 80% lors de la prise concomitante d'un repas riche en graisse. La prise par voie orale doit donc se faire à jeun une heure avant le repas. La liaison aux protéines plasmatique est moyenne de l'ordre de 60% et sa diffusion dans les liquides biologiques permet une concentration deux fois moins importante dans le LCR que dans le plasma.

La métabolisation hépatique est réalisée par les enzymes du cytochrome 2C9 et 2C19, à moindre degré par le cytochrome 3A4. L'iso-enzyme 2C19 étant caractérisée par un polymorphisme génétique, on observe une variabilité interindividuelle concernant le métabolisme du voriconazole. De plus le phénomène de premier passage hépatique est saturable ce qui peut conduire à des variations des concentrations. La mesure des concentrations sériques est donc d'autant plus utile pour évaluer l'efficacité du traitement.

L'élimination du voriconazole est essentiellement urinaire, moins de 2% de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines après métabolisation hépatique. Le principal métabolite actif, le N-oxyde-voriconazole présente une activité antifongique 100 fois plus faible que le voriconazole. La demi-vie d'élimination est variable selon la voie d'administration. Elle est de 6 heures pour une dose de 200mg par voie orale.

La saturation du métabolisme hépatique du voriconazole lui confère un profil pharmacocinétique non linéaire indépendant de la voie orale et IV. Ceci

implique que la demi-vie d'élimination du voriconazole ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination de la molécule.

L'adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal n'est pas recommandée. Cependant pour la forme parentérale, sa composition à base de cyclodextrine peut entraîner une accumulation de ce composé en cas d'insuffisance rénale, la forme orale est donc privilégiée.

Une étude de la pharmacocinétique du voriconazole (à la dose de 4-6 mg/kg et 8 mg/kg) a été menée sur une population d'enfants âgés de 2 à 12 ans. Les conclusions montraient une biodisponibilité diminuée de 50% par rapport à celle de l'adulte ainsi que des taux plasmatiques plus faibles que chez l'adulte. De plus une variabilité interindividuelle des taux résiduels à posologies constantes a été mise en évidence. Ces études ont donc amené à recommander le suivi des taux résiduels du voriconazole chez les patients en pédiatrie.

6.7.4. Indications : [47]

- Candidémie du patient non neutropénique
- Aspergillose invasive, mycoses graves à *Scedosporium* ou *Fusarium*
- Candidoses invasives graves résistantes au fluconazole.

6.7.5. Effets indésirables : [72]

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles de la vision qui peuvent apparaître chez 30% des patients et qui disparaissent à l'arrêt de traitement. Ces troubles consistent en un flou visuel, un changement de la perception des couleurs voire une photophobie. D'autres effets indésirables existent au niveau dermique avec des éruptions cutanées, une érythrodermie bulleuse et une photosensibilisation.

Une augmentation des transaminases hépatiques chez certains patients requiert le suivi des constantes hépatiques lors du traitement.

6.7.6. Présentation et posologie :

Le voriconazole se trouve sous forme de : [47] (VFEND®)

- Comprimé pelliculé de 50 et 200 mg.
- Poudre de 200 mg pour solution à diluer pour perfusion.
- Poudre de 40mg /ml pour suspension buvable.

La posologie recommandée chez l'enfant est de :

| | IV | Oral |
|--------------------------|---|--|
| Enfant de 2 à 11ans | 7 mg/kg : 2 fois /j | 200 mg : 2 fois /j |
| Enfant de 12 ans et plus | Dose de charge de 6 mg/kg/12h pendant 24 heures puis 4 mg/kg 2 fois par jour. | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/12h pendant 24 heures en dose de charge pour les moins de 40 kg puis 100 mg 2 fois par jour. • pour les plus de 40 kg, 400 mg/12h pendant 24 heures en dose de charge puis 200 mg 2 fois par jour. |

Tableau 12 : posologie du voriconazole chez l'enfant [67]

Conclusion : [68]

Dans la littérature, des données concernant le traitement des infections fongiques chez l'enfant par les nouveaux antifongiques, sont disponibles. Elles prouvent leur efficacité, leur tolérance, en particulier rénale, et permettent une utilisation plus aisée chez des patients poly-médicamentés.

En effet, l'amphotéricine B conventionnelle est le médicament de référence et reste l'antifongique dont le spectre est le plus large, mais sa toxicité générale et surtout rénale est un facteur limitant à son utilisation.

L'utilisation des amphotéricines B liposomale et lipidique a permis une amélioration importante de la tolérance rénale. La tolérance générale de ces produits est aussi meilleure que celle de l'amphotéricine B conventionnelle.

Les échinocandines, par leur spectre d'action étendu, leur efficacité et leur bonne tolérance, sont classées parmi les molécules de choix pour le traitement des infections fongiques systémiques.

Le voriconazole a permis d'obtenir une amélioration significative de la survie des patients traités pour aspergillose avec significativement moins d'effets indésirables.

Récemment un nouvel azolé, le posaconazole, a été commercialisé pour le traitement de certaines infections fongiques invasives réfractaires mais aucune donnée n'est encore disponible en pédiatrie.



Résumé

Résumé

Titre: Antifongiques: spectres d'actions et indications chez l'enfant

Auteur: MAHDI Zaynab

Rapporteur : Professeur JABOUIRIK Fatima

Mots-clés: Antifongiques-structures chimiques-spectres d'actions-indications-effets secondaires

Les antifongiques sont des médicaments utilisés pour traiter les mycoses.

Les mycoses sont des infections fongiques provoquées par des champignons microscopiques et représentent un des plus graves problèmes de la santé publique.

Les médicaments antifongiques peuvent être classés en substances naturelles (polyènes, benzohydrofuranes), semi-synthétiques (échinocandines) ou synthétiques (5-fluorocytosine, les dérivés azolés, les pyridones, les allylamines, les thiocarbamates, les morpholines) capables d'inhiber ou d'arrêter la croissance des champignons.

Chez l'enfant, l'amphotéricine B conventionnelle est le médicament de référence et reste l'antifongique dont le spectre est le plus large, mais sa toxicité générale et surtout rénale est un facteur limitant à son utilisation, d'où l'entrée en vigueur des amphotéricines B liposomale et lipidique en vue de l'amélioration de la tolérance rénale et générale.

La nystatine est particulièrement utilisée pour le traitement des infections à *Candida* cutanées, vaginales, des muqueuses et de l'œsophage.

La griséofulvine est préférée pour le traitement des dermatophytoses surtout les teignes du cuir chevelu.

L'introduction des échinocandines a révolutionné la thérapeutique antifongique ; leur spectre d'action est étendu vis-à-vis des *Candida* et des *Aspergillus*. Leur efficacité et leur bonne tolérance, permettent de les classer parmi les molécules de choix pour le traitement des infections fongiques systémiques.

La flucytosine est toujours utilisée en association (amphotéricine B) pour le traitement de candidoses, cryptococcoses et certaines formes d'aspergilloses.

L'utilisation de la terbinafine chez l'enfant est limitée au traitement des mycoses superficielles notamment les onychomycoses et les mycoses cutanées qui ne peuvent être traitées localement.

La recherche continue d'antifongiques nouveaux et moins toxiques a conduit à la découverte des azolés. Les azolés sont de loin les antifongiques les plus utilisés en clinique, aussi bien dans le traitement des infections fongiques locales que systémiques.

Abstract

Title: Antifungals: Spectrum of Actions and Indications in Children

Author: MAHDI Zaynab

Thesis director: Professor JABOUIRIK Fatima

Keywords: Antifungals- chemical structures- spectrum of actions-indications-side effects

Antifungals are drugs used to treat mycoses.

Mycoses are fungal infections caused by microscopic fungi and are one of the most serious public health problems.

Antifungal drugs can be classified as natural substances (polyenes, benzohydrofurans), semi-synthetic (echinocandins) or synthetic substances (5-fluorocytosine, azole derivatives, pyridones, allylamines, thiocarbamates, and morpholines) capable of inhibiting or stop the growth of fungi.

In children, conventional amphotericin B is the reference medicine and remains the broad spectrum antifungal, but its general and especially renal toxicity is a limiting factor to its use, hence the entry into force of liposomal and lipid amphotericin B in order to improve renal and general tolerance.

Nystatin is particularly used for the treatment of Candida skin, vaginal, mucosal and esophageal infections.

Griseofulvin, for its part, is preferred for the treatment of dermatophytosis, especially scalp ringworm.

The introduction of echinocandins has revolutionized antifungal therapy; their spectrum of action is extended towards Candida and Aspergillus. Their efficacy and good tolerance make them one of the molecules of choice for the treatment of systemic fungal infections.

Flucytosine is always used in combination (amphotericin B) for the treatment of candidiasis, cryptococcosis and some forms of aspergillosis.

The use of terbinafine in children is limited to the treatment of superficial mycosis including onychomycosis and cutaneous mycosis that cannot be treated locally.

The continued search for new and less toxic antifungals led to the discovery of the azoles. Azoles are by far the most commonly used antifungals in the treatment of both local and systemic fungal infections.

ملخص

العنوان: مضادات الفطريات: مجالات الاستعمال والارشادات عند الأطفال

المؤلف: مهدي زينب

المشرف: الأستاذة جابويريك فاطمة

الكلمات الأساسية: مضادات الفطريات - التركيبات الكيميائية - أطياف العمل - الارشادات - آثار جانبية

مضادات الفطريات هي أدوية مستخدمة لعلاج الالتهابات الفطرية.

الالتهابات الفطرية هي عدوى ناجمة عن فطريات مجهرية وهي واحدة من أخطر المشاكل الصحية العامة. يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفطريات الى مواد طبيعية (البولينات و البتروهيديروفيرانات), شبه اصطناعية (إتشينوكاندين) أو اصطناعية (5 فلوروسيتوزين، الازولات، البيريديونات، الاليلامينات، الثيوكرامات, المورفولينات) قادرة على تثبيط أو وقف نمو الفطريات. يعتبر الأمفوتريسين ب التقليدي العلاج المرجعي عند الأطفال، ويبقى المضاد الذي لديه أوسع طيف ، ولكن سميته العامة وخصوصا الكلوية تشكل عاملا محمدا في استخدامه، مما أدى الى دخول الأمفوتريسين ب لبيوسومال و الدهنية حيز النفاذ لغرض تحسين التسامح الكلوي والعام.

النيستاتين يستخدم بشكل خاص لعلاج مبيضات الجلد، المهبل، المخاطية والتهابات المريء.

غريسيوفولفين، من جانبه، يفضل لعلاج ديرماتوفيتوسيس، وخاصة سعفة فروة الرأس.

وقد أدى إدخال إيشينوكانديز الى احداث ثورة في العلاج المضاد للفطريات . حيث أن طيفها واسع نحو المبيضات والرشاشيات . كما أن فعاليتها وتسامحها الجيد يجعلها واحدة من الجزئيات المفضلة لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية .

يستخدم فلوسيتوزين دائما في تركيبة (أمفوتريسين ب) لعلاج داء المبيضات، المستخفيات وبعض أشكال داء الرشاشيات.

استخدام تريبنافين في الأطفال يقتصر على علاج الفطريات السطحية بما في ذلك فطار الأظافر والفطار الجلدي التي لا يمكن علاجها محليا.

وقد أدى البحث المستمر عن مضادات الفطريات الجديدة والأقل سمية إلى اكتشاف الأزوليات. تعتبر الأزوليات حتى الآن مضادات الفطريات الأكثر شيوع، والتي تستخدم في علاج كل من الالتهابات الفطرية المحلية والنظامية.



Références

- [1] **V. JULIEN** : pharmacocinétique et pharmacodynamie des antifongiques en pédiatrie. Archives de Pédiatrie 2011;18:S42-S47. Elsevier-Masson.
- [2] **DATRY A. ET THELLIER M.** Biologie et pouvoir pathogène des champignons, La rev. de prat. **2001** ; 51 :713-717
- [3] **CHABASSE D.** Classification des champignons d'intérêt médical. Elsevier Masson SAS ; Maladies infectieuses **2008** ; [8-088-B-10].
- [4] **I. Accoceberry.** Introduction à la mycologie, Mycoses, Microsporidioses intestinales, Pneumocystoses: De l'agent infectieux à l'hôte. Université de Nantes 2011
- [5] **Pr.B.LMIMOUNI.** Introduction à la mycologie médicale. Faculté de médecine et de pharmacie de rabat 2008
- [6] **D.Chabasse, M.Pihet, J-P.Bouchara** .Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. Revue francophone des laboratoires-Novembre 2009 - N°416
- [7] **CHABASSE D. GUIGUEN C., CONTET AUDONNEAU N.** Abrégé de la Mycologie médicale, Edition Masson 1999 ; 1-59,71-4.
- [8] **N.kah.**Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : rôles du pharmacien d'officine .Thèse de pharmacie 2011. Faculté de Pharmacie de Nancy. Université HENRI POINCARÉ-NANCY1
- [9] Diaporama disponible sur [http://loyce2008.free.fr/Microbiologie/Parasitologie%20-%20Mycologie/Antifongiques%20\(MEB\).ppt](http://loyce2008.free.fr/Microbiologie/Parasitologie%20-%20Mycologie/Antifongiques%20(MEB).ppt)

- [10] **S.Drillon,E.Frouin,V.Letscher-Bru, L.Donato.** Mycoses de l'enfant. 4-313-A-10. EMC 2011
- [11] **http://microbia.free.fr/TS2ABM/Mycologie/Cours_Mycoses.pdf**
- [12] **Pr.M.Lyagoubi.**cours de parasitologie. Faculté de médecine et de pharmacie de rabat
- [13] **Collège National des Enseignants de Dermatologie.** Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : Infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. © Université Médicale Virtuelle Francophone
- [14] **C.Ripert.**Mycologie médicale.TEC&DOC.2013.Edition Lavoisier.e-books
- [15] **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie(ANOFEL).** Dermatophytoses ou Dermatophyties. Université Médicale Virtuelle Francophone.**2014**
- [16] **C. Lacroix, M. Feuilhade de Chauvin.** Traitements antifongiques. Elsevier Masson.2008
- [17] **N.Hassani .** Les Mycoses : étude d'une série répertoriée au service de parasitologiemycologie médicale de l'hôpital ibn Sina de Rabat sur une période de 5 ans (2007-2011).Thèse pharmacie numéro 32 .

- [18] **MRINI Zineb.** Les onychomycoses chez l'enfant. Thèse pour l'Obtention du Doctorat en Médecine 2017. UNIVERSITÉ MOHAMMED V-SOUISSI. FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE RABAT.
- [19] **Dr A.M.Thielen.** Atelier : Mycoses cutanéomuqueuses. Colloque MP 2010
- [20] **D.Chabasse, N.Contet-Audonneau.** les teignes du cuir chevelu. Revue Francophone des laboratoires. Issue 545. 2013
- [21] <http://www.aboutkidshealth.ca/En/HealthAZ/ConditionsandDiseases/Dermatology/Pages/folliculitis.aspx>.
- [22] <http://genevadermatology.ch/fungal-infections-of-the-skin-includes-foot-rot/>
- [23] http://www.jamaicaobserver.com/magazines/allwoman/Cradle-cap-care_57483
- [24] **CHABASSE D. GUIGUEN C., CONTET AUDONNEAU N.** Abrégé de la Mycologie médicale, Edition Masson 1999 ; 1-59,71-4.
- [25] **Bastide J.-M.** Malassezioses. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses, 8-603-A-10, 2001 : 1-18.
- [26] **Mirza S.H., Khan M.A., Muhammad A.** Role of malassezia yeast (pityrosporum) in seborrhoeic dermatitis (sd). J. Cool. Physicians Surg. Pak., 2005, 15 (12) : 771-3.

- [27] **Sandstrom Falk M.H., Tendvall Linder M., Johansson C. et al.** The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls. Acta. Derm. Venereol., 2005, 85 (1) : 17-23.
- [28] **Collège National des Enseignants de Dermatologie. Item 87 :** Infections cutané-muqueuses bactériennes et mycosiques : Candida albicans. 2010-2011. Université Médicale Virtuelle Francophone
- [29] <http://www.revuedesante.com/article.php?titre=infections-cutanees-et-muqueuses-a-candida-albicans&id=352>.
- [30] **Association Française des Enseignants de Parasitologie - Mycologie.** Mycologie Médicale, In : AFEP, ANOFEL, Parasitologie Mycologie, Format Utile, 2002 : 299-378
- [31] **Crickx B., Géniaux M., Bonerandi J.-J.** Infections cutané-muqueuses à Candida albicans. Ann. Dermatol. Venereol., 2003, 13 : 3S53-3S58.
- [32] **M.Develoux .**Traitement des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes.8-603-A-20.EMC 2011.
- [33] **H.Aoufi.** Le profil épidémiologique et diagnostique des mycoses au CHU de Rabat (étude menée à partir des services de parasitologie 2001-2003).Thèse Médecine n°242.2005
- [34] **D.Chabasse .**Mycoses à champignons noirs : chromoblatomycoses et phaeohyphomycoses. EMC 8-605-A-10. 2011

- [35] **D.Chabasse.** Mycoses d'importation. Edition médi-bio. Paris Elsevier 2003
- [36] **L. Zouiten .Les candidoses invasives en réanimation chirurgicale à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.Thèse Pharmacie N°03.2011.**
- [37] **J.-P. Talarmin , D.Boutoille , P. Tattevin , S. Dargère , P. Weinbreck , S. Ansart , J.-M. Chennebault , P. Hutin, S. Léautez-Nainville , F. Gay-Andrieu , F. Raffi.** Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France . Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 877–885.
- [38] **C.Delarras.** Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. Edition TEC et DOC .Lavoisier 2007.
- [39] **N. Clere .** Comment venir à bout des mycoses ? Actualités pharmaceutiques ; n° 507, Juin 2011.
- [40] **.J.-M.Bonnetblanc.** Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : Candida albicans Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F42-F48.
- [41] **P.Senet, J.Fontaine, S.Meaume. Dermatologie du sujet âgé. 2-0775 . EMC 2007.**
- [42] **C.Lemailler, D.Magne, P.Lacube, M-G.Lebrette, P.Roux.** Etude de l'environnement humain et aérien de patients présentant une pneumocystose Journal de Mycologie Médicale (2010) 20,136-163

- [43] **VEDY S., RAGOT C., ROBET Y., PUYHARDY J-M.** Pneumocystis jirovecii : mise à jour épidémiologique, physiopathologique et biologique, Ann Biol Clin 2009 ; 67, n° 4 : 369-379.
- [44] **F .Bastides.** Zygomycoses, fusarioses, scedosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes ..Réanimation (2010) 19, 319-326.
- [45] **M.Soussi Abdallaoui, N.Kamal, N.Guessous-Idrissi .** Mycoses nosocomiales systémiques à Trichosporon asahii : à propos de trois cas au CHU Ibn Rochd de Casablanca. Revue francophone des laboratoires –Novembre 2009 –supplément au n°416.
- [46] **P. RISPAIL .** Diagnostic biologique des mycoses ; 1er cycle – PCEM2 – MB7 –Parasitologie – M3 2007-2008 .
- [47] **B.Cherkaoui El Fassi.** Les mycoses chez l’homme et les médicaments antifongiques. Thèse pour l’obtention du diplôme de doctorat en pharmacie 2015 n°51. Université Med V rabat. Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat.
- [48] **Duschinsky, R., E. Plevén, and C. Heidelberger.** 1957. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. J. Am. Chem. Soc. **79**:4559-4560.
- [49] **Dutcher, J. D., W. Gold, J. F. Pagano, and J. Vandepatte.** 1959. Amphotericin B, its production and its salts. US patent 2 908 611.

- [50] **Barone, J. A., B. L. Moskovitz, L. Guarnieri, A. E. Hassell, J. L. Colaizzi, R. H. Bierman, and L. Jessen.** 1998. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**: 1862–1865.
- [51] **Georgopapadakou, N. H., Walsh, T. J.,** 1996. Antifungal agents: Chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 279-291.
- [52] **Gupta, A. K., Cooper, E. A.,** 2008. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* 166, 353-367.
- [53] **Grunberg, E., E. Titsworth, and M. Bennett.** 1963. Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3:566-568.
- [54] **Heeres, J., L. J. Backx, J. H. Mostmans, and J. Van Cutsem.** 1979. Antimycotic imidazoles. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* **22**:1003–1005.
- [55] **Tassel, D., and M. A. Madoff.** 1968. Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus* meningitis with 5- fluorocytosine. A new antifungal agent. *JAMA* **206**:830-832
- [56] **Woolley, D. W.** 1944. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J. Biol. Chem.* **152**:225–232.

- [57] **B.Kouidhi, M.Ben Gaied, L.Mhadhebi, A.Bakhrouf, A .Bouraoui.** Les pompes à efflux en mycologie médicale : mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. *Journal de Mycologie Médicale* (2010) 20,304-314
- [58] **J.E.NETT et D.R.ANDES.** Antifungal agents : spectrum of activity, Pharmacology and clinical indications. Elsevier. *Infectious Disease Clinics of North America* volume 30, Issue 1, Pages 51-83.
- [59] **J.A.MAERTENS.** History of the development of Azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CMI)*, 2004; 10 (suppl.1) : 1-10.
- [60] **PETTIT, NATASHA N., CARVER, PEGGY L.** (2015-07-01) Isavuconazole A new option for the management of invasive Fungal Infections. *Annals of Pharmacotherapy*. 49(07): 825-842. PMID: 25940222. Doi: 10.1177/1060028015581679.
- [61] **Woolley, D. W.** 1944. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J. Biol. Chem.* **152**:225–232.
- [62] **<https://moodle.umontpellier.fr/pluginfile.php/305196/course/overviewfiles/diapo%20antifongiques%202016-2017.pdf?forcedownload=1>**.
- [63] **Virginia Ramos-Martin, Olya O'Connor and William Hope.** Clinical pharmacology of antifungal agents in pediatrics: children are not small adults. *Current Opinion in Pharmacology* 2015, 24:128–134. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2015.08.009>.

- [64] **Andreas H. Groll.** Efficacy and safety of antifungals in pediatric patients. *Early Human Development* 87S (2011) S71–S74. 2011 Elsevier. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.016.
- [65] **Kevin Watt, Daniel K. Benjamin Jr., Michael Cohen-Wolkowicz.** Pharmacokinetics of antifungal agents in children. / *Early Human Development* 87S (2011) S61–S65. 2011 Elsevier. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.014.
- [66] **G. Leverger 1, N. Le Guyader.** Les échinocandines chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2011;18:S33-S41. 2011 Elsevier Masson.
- [67] **Marie-Dominique Tabone, Nathalie Le Guyader et Guy Leverger .** Spécificités pédiatriques de l'utilisation des antifongiques. *Thérapie* 2006 Mai-Juin; 61 (3): 243–248 DOI: 10.2515/therapie:2006042. 2006 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.
- [68] **N. Le Guyader a, M.-D. Tabone b, G. Leverger.** Antifongiques systémiques en pédiatrie : actualités et perspectives. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1–3. 2006 Elsevier Masson. doi:10.1016/j.arcped.2006.11.004.
- [69] **Les antifongiques contre les infections pédiatriques courantes.** *Paediatr Child Health*. 2000 Nov-Dec; 5(8): 485–491. PULSUS. PMID: PMC2819967.
- [70] **LORTHOLARY O., TOD M., DUPONT B. :** Antifongiques. EMC - Maladies infectieuses, 1999, 1-21.

- [71] **VANDEPUTTE P.** : Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida Glabrata* - 168p. Th : Biologie des organismes : Angers : 2008 ; 930.
- [72] **Ahmed-Yacine MAZOUZ.** Traitement des infections fongiques dans le service d'oncohematologie pédiatrique du chu de nancy : évaluation des pratiques sur une période de trois ans. These pour obtention du diplôme d'état en pharmacie. Université de lorraine 2014.
- [73] **Perrine Parize.** Antifongiques Systémiques en 2013. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur.
- [74] **Isabelle PIERRE.** Les antifongiques .
- [75] **Alexandra Y. Zhang, William L. Camp, Boni E. Elewski,** Advances in Topical and Systemic Antifungals. *Dermatol Clin* 25 (2007) 165–183. doi:10.1016/j.det.2007.01.002.
- [76] **Association française des Enseignants de Chimie Thérapeutiques** .Traité de chimie thérapeutique ,Volume 5 .Principaux Antifongiques et Antiparasitaires.Tome 1 : Antifongiques.
- [77] **ADAMCZYK Élodie.** Les antifongiques en médecine vétérinaire. thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Université claudes-bernard - Lyon i (médecine - pharmacie) vetagro sup campus veterinaire de lyon 2011.

- [78] **CAMILLE SIBRAC-PELAYO.** Les antifongiques azoles : utiles et efficaces mais non dénués de danger. adaptation de la therapie antifongique chez une patiente atteinte d'histoplasmose. These pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie. these 2013 tou3 2082 annee : 2013. Université toulouse iii paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques.
- [79] **Frank C. Odds, Alistair J.P. Brown and Neil A.R. Gow.** Antifungal agents: mechanisms of action. TRENDS in Microbiology Vol.11 No.6 June 2003. 2003 Elsevier Science Ltd. doi:10.1016/S0966-842X(03)00117-3.
- [80] **Susan E. Orosz, Donita L. Frazier.** Antifungal Agents: A Review of Their Pharmacology and Therapeutic Indications. Journal of Avian Medicine and Surgery vol 9 No 1; pp:8-18, 1995 by the Association of Avian Veterinarians. JSTOR
- [81] **Sonia Campoy, José L. Adrio.** Antifungals. Biochem. Pharmacol. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>
- [82] **Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm. Paul Tulkens.** Syllabus national belge de pharmacologie (coord.: Prof. A. Herchuelz [ULB]) Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse: 1. Antibiotiques 2. Antifongiques. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain. Année 2007-2008

- [83] **Nelly Contet-Audonneau , Jean-Luc Schmutz .** ANTIFONGIQUES ET MYCOSES SUPERFICIELLES. Revue Française des Laboratoires, avri12001, N ° 332. © Elsevier, Paris
- [84] **C.Aguilar, V.Julien, A.Alanio, S.Bretagne, P.Frange, F.Lanternier, O.Lortholary.** Antifongiques. 2015 Elsevier Masson SAS. EMC-maladies infectieuses volume 12 N °1. 8-006-N-20.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598\(14\)45921-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(14)45921-0)
- [85] **Beaucaire G, Alfandri S, Leroy O, Et al :** Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections a Aspergillus SP. et CANDIDA SP. chez les patients immunodéprimé. Med Mal Infect. 2004 Nov;35(3):121–34.
- [86] **Prentice H, Hann I, Herbrecht R, Et al :** A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Journal of Haematology. 1997 Sep;98(3):711–8.
- [87] **Wiley J, Seibel N, Walsh TJ :**Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. Pediatr Infec Dis Jour. 2005 Feb;24(2):167–74.
- [88] **Chabaud Aurélie.** Étude sur le bon usage et le suivi therapeutique pharmacologique du voriconazole dans deux établissements de santé de rouen. These pour obtention du diplome d'état de docteur en pharmacie. UFR de de medecine et de pharmacie de rouen. Année 2012.

- [89] **G. Leverger 1, N. Le Guyader.** Les échinocandines chez l'enfant. Archives de Pédiatrie 2011;18:S33-S41 © 2011 Elsevier Masson SAS.
- [90] **Les antifongiques généralités .** Anonyme. 2016-2017.
- [91] **JP Brion.** Les traitements antifongiques. Maladies infectieuses, Grenoble. DU de thérapeutiques anti-infectieuses, Grenoble, février 2017
- [92] **Walsh T, Adamson P, Seibel N, Et al :** Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Nov;49(11):4536–45.
- [93] <https://cliniquevetodax.com/teigne.php>.
- [94] <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9 GcQGS05iP52tnc78-duRxPLogSSOIXbZ5-2FK8MwiltB45aKXEun>.
- [95] <https://fr.slideshare.net/riadhhammedi9/generalites-sur-les-champignons-dermatophyties>.
- [96] **Atlas de dermatologie :** http://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/atlas_dermato/atlas/dermatophFin.htm
- [97] http://jim3.jim.admin.edition.prod.doloforge.com/admin/gestion_doc/editeur/editeur.md/e-docs/00/01/E6/F2/media_figure1.jpg.
- [98] <http://www.preemodj.com/levures-malassezia-partout-et-parfois-dangereuses/>
- [99] <http://homeopourtous.com/search/perleche/>

- [100] <http://dermatologie.free.fr/cas59rep.htm>
- [101] <http://pierreboucher.on-web.fr/?cat=36>
- [102] <http://smartfiches.fr/dermatologie/item-152-infections-cutaneo-muqueuses-et-des-phaneres-bacteriennes-et-mycosiques/infections-candida-albicans>
- [103] **Drugbank.ca**
- [104] **F. Van Bambeke.** ANTIFONGIQUES. FARM2129 – année 2009-2010
- [105] **Gerald P. Bodey.** Azole Antifungal Agent. Oxford journals. Oxford University Press. Clinical Infectious Diseases 1992;14(Suppl 1) Focus on Fungal Infections: An Update on Diagnosis and Treatment (Mar., 1992), pp. S161-S169. 1992 by The University of Chicago.1058-4838/92/1403-0023\$02.00
- [106] <http://www.doctissimo.fr/medicament-DAKTARIN.htm>
- [107] **O. Mimosz,** traitements antifongiques. NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES. MAPAR 2000.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

مضادات الفطريات: مجالات الاستعمال والإرشادات عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: زينب مهدي

المزودة في: 05 أبريل 1989 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الفطريات – التركيبات الكيميائية – أطياف العمل –
الإرشادات – آثار جانبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

| | |
|-------|--|
| رئيس | السيد: عبد العالي بنتهيلا |
| مشرف | أستاذ في طب الأطفال السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال |
| أعضاء | السيدة: سكيانة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية |