

Ketoconazole vs Fluconazole dans le Tinea Versicolor

Par Sophie Ouimet R1

UMF Notre-Dame

30 mai 2014

Intro – Tinea Versicolor

- Espèces *Malassezia* (*globosa*, *furfur*, *sympodialis*)
- Commun, récurrence fréquente (60-80%)
- Facteurs contributifs:
 - Climat tropical
 - Hyperhidrose
 - Huiles topiques
 - Immunosuppression
 - Jeunes adultes
 - Malnutrition?
 - Contraceptifs oraux?





Intro (suite)

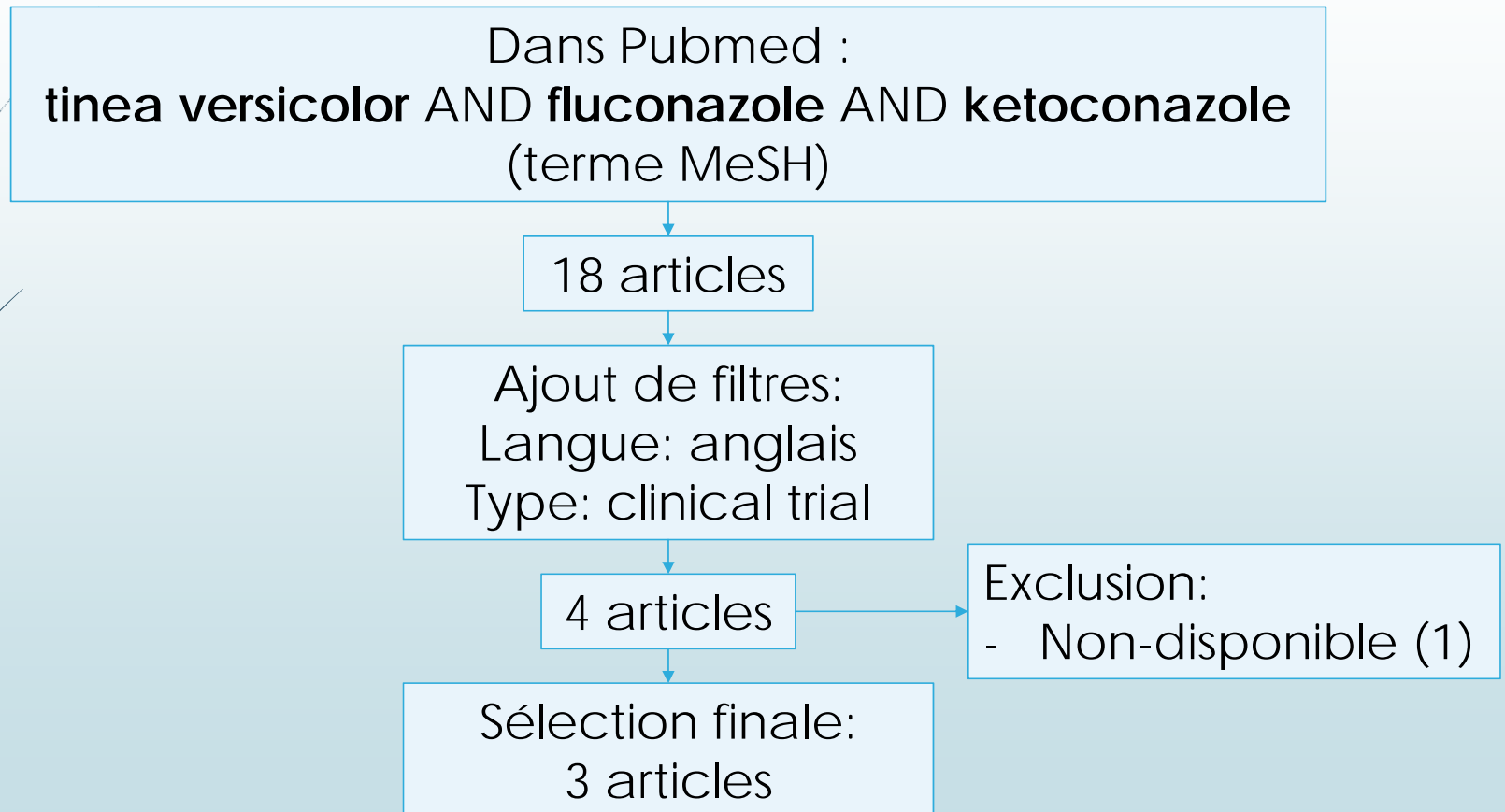
- Traitement topique:
 - Sélénium sulfide 2.5% x 1 sem
 - Kétoconazole 2% x 2 sem
- Traitement systémique réservé:
 - Récurrence
 - Atteinte étendue
 - Échec au traitement topique

Question clinique

- Le **ketoconazole** oral est-il plus efficace que le **fluconazole** oral dans le traitement du tinea versicolor (TV)?



Méthodologie



Méthodologie

Dans OvidMedline:
tinea versicolor AND fluconazole AND ketoconazole
(include all subheadings)

8 articles

Exclusion:

- Non-disponible (1)
- Rapport de cas (1)
- Études in vivo (2)
- Espagnol (1)

Sélection finale:
3 articles

Article #1: Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor (2001)

- Clinique de dermatologie de l'hôpital Bahadur (Inde), juillet à octobre 1999
- Inclusion:
 - TV modéré à extensif via préparation KOH ET lampe de Wood
- Exclusion:
 - Autre infection fongique (topique ou systémique)
 - Antifongique systémique dans le dernier mois
 - Antifongique topique dans la dernière semaine
 - Femme enceinte
 - Maladie sérieuse concomitante





Article #1 (suite)

- ▶ 180 patients randomisés en 4 groupes:
 - ▶ Keto 400mg x1
 - ▶ Keto 200mg DIE x 10 jours
 - ▶ Fluco 400mg x 1
 - ▶ Fluco 150mg/sem x 4 sem
- ▶ Aucune différence démographique significative



Article #1 (suite)

- ▶ Visites de suivi: sem 0, 2, 4 → 3, 6, 12 mois
- ▶ Issue mesurée:
 - ▶ Guérison via préparation KOH ET lampe de Wood
 - ▶ Guérison via examen clinique
- ▶ Issue secondaire:
 - ▶ Récurrence selon préparation KOH et/ou lampe de Wood (3, 6, 12 mois)
 - ▶ FSC, fonctions rénale et hépatique (sem 0 et 2)
- ▶ Analyse par test du chi-carré
- ▶ Analyse par intention thérapeutique

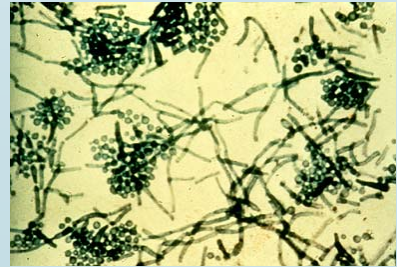


Article #1 (suite)

- Aucun effet secondaire majeur
- Conclusion: Fluco 400mg x 1
 - Meilleure efficacité
 - Plus petit taux de récurrence à 12 mois

Article #2: Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor (2002)

- ▶ Double insu
- ▶ Inclusion:
 - ▶ TV via préparation KOH ET lampe de Wood
- ▶ Exclusion:
 - ▶ Antifongique topique dans les 2 dernières semaines
 - ▶ Antifongique systémique dans le dernier mois
 - ▶ Femme enceinte ou susceptible de le devenir
 - ▶ Maladie hépatique
 - ▶ Âge < 15 ans





Article #2 (suite)

- ▶ 128 patients randomisés en 2 groupes:
 - ▶ Fluco 300 mg/sem x 2 sem (60)
 - ▶ Keto 400 mg/sem x 2 sem (68)
- ▶ Aucune différence démographique significative



Article #2 (suite)

- Visites de suivi: sem 0, 2, 4, 8, 12
- Issue mesurée:
 - Guérison via préparation KOH (étalon d'or)
- Issue secondaire:
 - Guérison via lampe de Wood
 - Prurit, desquamation, hyper/hypopigmentation
 - FSC, fonctions rénale et hépatique (sem 0 et 2)
 - Efficacité et tolérabilité selon investigateur et patient (sem 12)
- Analyse par test du chi-carré

Article #2 (suite)

- Corrélation entre l'examen clinique et la préparation KOH:

Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12
Absente	Présente	Présente	Présente

Article #2 (suite)

- Aucune différence statistiquement significative
- Conclusion: efficacité similaire

Group	2 weeks (n)	4 weeks (n)	8 weeks (n)	12 weeks (n)
Fluconazole	60% (30)	82% (41)	90% (45)	82% (41)
Ketoconazole	56% (28)	80% (40)	88% (44)	78% (39)
All groups	58% (58)	81% (81)	89% (89)	80% (80)
p-value (χ^2 test)	0.921	0.968	0.950	0.882

Table II

Mycological cure rates of total dose of 600 mg fluconazole versus total dose of 800 mg ketoconazole

Article #3: Comparison between fluconazole and ketoconazole effectivity in the treatment of pityriasis versicolor (2007)

- ▶ Clinique de dermatologie de l'hôpital Ghaem (Iran), juillet 2000 à octobre 2001
- ▶ Inclusion:
 - ▶ TV extensif via examen clinique
- ▶ Exclusion:
 - ▶ Antifongique dans le dernier mois
 - ▶ Femme enceinte ou allaitant
 - ▶ Maladie hépatique
 - ▶ Allergie à fluco ou keto
 - ▶ Médicaments avec potentiel d'interactions





Article #3 (suite)

- ▶ 90 patients randomisés en 2 groupes:
 - ▶ Fluco 300mg/sem x 2 sem (43)
 - ▶ Keto 400mg x 1 (47)
- ▶ Visites de suivi: jour 0 et 30
- ▶ Issue mesurée:
 - ▶ Localisation, extension, hyperhidrose et état grassex de la peau
 - ▶ Si doute seulement: préparation KOH ou lampe de Wood
- ▶ Issue secondaire:
 - ▶ Évènement indésirable (jour 30)
- ▶ Analyse par test du chi-carré et de Fisher

Article #3 (suite)

- ▶ Aucune différence statistiquement significative
 - ▶ Entre les groupes
 - ▶ Pour les parties du corps, sauf pour les avant-bras (keto > fluco)
 - ▶ Pour l'âge, le genre, l'hyperhydrose et l'état graisseux de la peau

Table 1 Clinical outcome of treatment of extensive pityriasis versicolor at the follow-up.

Clinical response	Fluconazole, 300 mg (two doses)	Ketoconazole, 400 mg (Single dose)
Improvement	22 (81.5%)	29 (87.9%)
Failure	5 (18.5%)	4 (12.1%)



Article #3 (suite)

- Conclusion: recommande fluco > keto
 - Meilleure absorption gastro-intestinale
 - Fraction libre plus élevée
 - Moins d'interactions avec cytochrome P450
 - Efficacité similaire

Synthèse

	Article #1 (2001)	Article #2 (2002)	Article #3 (2007)
Devis	Essai clinique randomisé	Essai clinique randomisé à double insu	Essai clinique randomisé
Échantillon	180 TV modéré à extensif	128 TV extensif et récurrent	90 TV extensif
Pertes au suivi	27	28	30
Intervention à l'étude	Keto 400mg Keto 200mg x 10j Fluco 400mg Fluco 150mg/sem x 4 sem	Keto 200mg/sem x 2 sem Fluco 300mg/sem x 2 sem	Keto 400mg Fluco 300mg/sem x 2 sem
Résultats	Efficacité fluco > keto	Efficacité similaire	Efficacité similaire
P-value	< 0.05 à 2 sem > 0.05 à 4 sem	0.882 à 0.968	0.37
Issue secondaire	Récurrence moindre avec fluco	Innocuité similaire	Innocuité supérieure de fluco



Discussion – points forts

- Excellente pertinence clinique des études
- Randomisation
 - Minimisation des variables confondantes
 - Diminution des biais
 - Amélioration de la validité interne
- Critères d'inclusion et d'exclusion pertinents
- Mesure à l'aveugle
- « Étalon d'or » objectif dans la mesure des issues
- Pas de conflit d'intérêt apparent



Discussion – points faibles

- ▶ Petite taille des échantillons
 - ▶ Manque de puissance
 - ▶ Nuisance à la randomisation
- ▶ Manque de validité externe (Iran et Inde)
- ▶ Manque d'informations
 - ▶ Sélection des participants
 - ▶ Taux de participation
 - ▶ Mesure des issues
- ▶ Pertes au suivi
 - ▶ Manque d'analyse par intention thérapeutique
 - ▶ Aucunes précautions pour l'éviter



Conclusion

- Efficacité similaire de fluco et kéto oral lorsque traitement systémique du TV est indiqué
- Impact sur ma pratique future:
 - Fluco 300mg/sem x 2 sem
 - Patience dans la résolution des signes et symptômes cliniques
- Études futures:
 - Comparer d'autres posologies de fluco et kéto
 - Inclure une comparaison avec itraconazole
 - Évaluer le meilleur traitement prophylactique des récurrences



Références

- Bhogal, C. S., et al. (2001). "Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study." The Journal of Dermatology **28**(10): 535:539.
- Farshchian, M., et al. (2002). "Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor." Journal of Dermatological Treatment **13**(2): 73:76.
- Yazdanpanah, M. J., et al. (2007). "Comparison between fluconazole and ketoconazole effectivity in the treatment of pityriasis versicolor." Mycoses **50**(4): 311:313.



Merci! Des questions?

Annexe #1

Table 3. Mycological cure

Treatment category	At two weeks n (%)	At four weeks n (%)
I	17 (37.7)	24 (53.3)
II	17 (37.7)	33 (73.3)
III	29 (64.4)	37 (82.2)
IV	27 (60.0)	29 (64.4)

p-value at four weeks: I vs II<0.05, I vs III<0.01, I vs IV=NS, II vs III=NS, II vs IV=NS, III vs IV=NS
NS=not significant

Annexe #2

Group	No. of patients ^a	Mean age [range] in years	Mean weight [range] in kg	Male:female	Infection duration in years	Previous treatment
Fluconazole	50 (60)	28 [16-55]	63	0.72	3.1	40 (80%)
Ketoconazole	50 (68)	26 [15-51]	58	1.17	4.2	36 (72%)
All groups	100 (128)	27	60.5 [30-90]	0.92	3.65	66 (76%)

^aNumbers in parentheses are the number of patients at the beginning of the study.

Table 1
Demographic data of patients who received

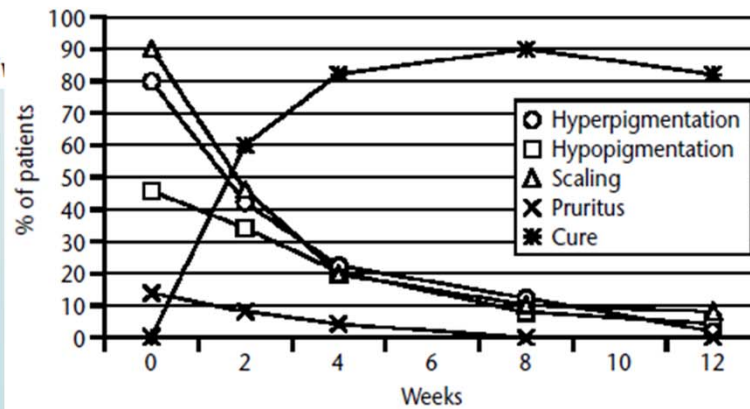


Figure 1
Signs and symptoms and mycological cure rate at each follow-up visit in the ketoconazole group.

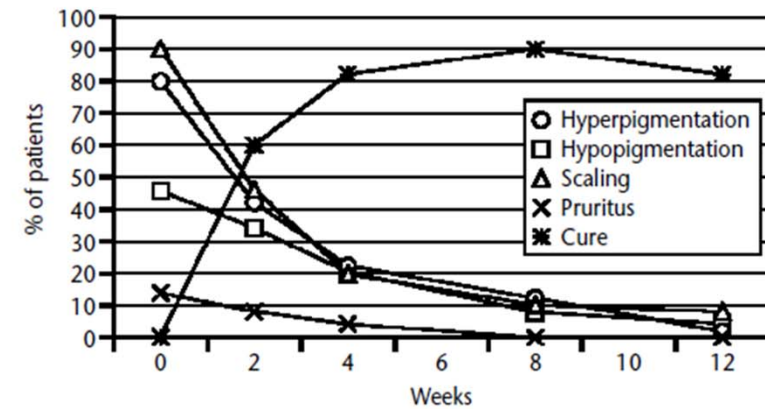


Figure 2
Signs and symptoms and mycological cure rate at each follow-up visit in the fluconazole group.

Annexe #3

Table 2 Clinical improvement of extensive pityriasis versicolor in each body area.

Body involvement areas	Fluconazole, 300 mg (two doses)	Ketoconazole, 400 mg (single dose)
Face ⁽¹⁾	4 (80.0%)	5 (83.3%)
Neck ⁽²⁾	21 (80.8%)	27 (87.1%)
Anterior trunk ⁽³⁾	22 (81.5%)	29 (87.9%)
Posterior trunk ⁽⁴⁾	18 (81.8%)	25 (86.2%)
Arms ⁽⁵⁾	16 (76.2%)	22 (84.6%)
Forearms ⁽⁶⁾	8 (61.5%)	9 (100%)
Inguinal ⁽⁷⁾	6 (66.7%)	7 (100%)
Other sites ⁽⁸⁾	10 (90.9%)	12 (85.7%)