

DERMATOLOGIE

Conférences Scientifiques^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

Les médicaments antifongiques en dermatologie

Par ANATOLI FREIMAN, MD, ET DENIS SASSEVILLE, MD, FRCPC

La prévalence des infections fongiques, tant invasives que superficielles, n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies. On classe habituellement ces infections en: mycoses superficielles, mycoses sous-cutanées et mycoses systémiques, en fonction de la localisation principale de leurs manifestations cliniques. Ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques* dresse un large panorama des médicaments antifongiques couramment utilisés en dermatologie, en se fondant sur plusieurs analyses globales auxquelles le lecteur devra se référer s'il recherche des études plus approfondies.¹⁻⁶ À noter que le site web www.doctorfungus.org constitue un très bel outil en ligne pour apprendre et enseigner la mycologie.

Les mycoses figurent parmi les maladies de la peau les plus fréquentes et viennent juste après l'acné parmi les maladies relevant du dermatologue.² Les antifongiques topiques sont généralement utilisés, en traitement de première intention, dans les dermatoses non compliquées, superficielles et localisées, tandis que les antifongiques systémiques sont utilisés pour traiter des mycoses cutanées plus étendues telles que la tinea capitis, la teigne tondante microsporique, la tinea unguium, ou l'onychomycose, ainsi que les mycoses sous-cutanées et systémiques. Ainsi, par exemple, il sera important d'apprendre aux patients que l'onychomycose est difficile à guérir avec des antifongiques topiques, du fait que, dans ce cas, les organismes fongiques sont localisés sous la surface de l'ongle et que les antifongiques topiques ne passent que très faiblement à travers la couche cornée du limbe unguéal. Les études qui évaluent les différents médicaments antifongiques topiques varient en fonction des paramètres d'évaluation des critères qu'elles retiennent. Plusieurs de ces études déterminent des taux de guérison mycologique sur des cultures ou en pratiquant des examens à l'hydroxyde de potassium (KOH). Le plus souvent, toutefois, les patients sont plus préoccupés par l'aspect extérieur de leur peau ou de leurs ongles et trouvent plus pertinentes les études qui mesurent les taux de guérison cliniques, c'est-à-dire le retour à la normale de leur peau ou de leurs ongles, à la suite du traitement.⁴

Pharmacologie

Les médicaments antifongiques ont des structures moléculaires et des modes d'action différents et peuvent être classés en fonction de ces deux critères (Tableau 1). Alors que les membranes cellulaires des mammifères contiennent essentiellement du cholestérol, les membranes cellulaires fongiques contiennent surtout de l'ergostérol. La Figure 1 décrit le déroulement de la biosynthèse de l'ergostérol, partant du squalène et aboutissant à l'ergostérol.⁷ Les antifongiques de la famille des azolés (tels que l'itraconazole, actif par voie orale ou le clotrimazole topique) inhibent l'enzyme cytochrome P 450, lanostérol 14 alpha déméthylase, provoquant ainsi l'inhibition de la conversion du lanostérol en ergostérol. Une déplétion d'ergostérol provoque des lésions au niveau de la membrane cellulaire fongique. Les antifongiques azolés sont essentiellement fongistatiques in vitro. Les fongicides de la famille des allylamines (comme la terbinafine), inhibent le squalène epoxydase, entraînant ainsi une carence en ergostérol et une accumulation de squalène.

À côté de l'effet fongistatique résultant de la carence en ergostérol, l'accumulation de squalène peut être associée à une activité fongicide dont on pense qu'elle est due au dépôt de vésicules lipidiques avec rupture des membranes cellulaires. Il en résulte que les antifongiques allylaminés peuvent être, à la fois fongistatiques et fongicides. Ces médicaments n'ont que peu d'effets sur la synthèse du cholestérol chez les mammifères, et ont une action sélective à l'égard des enzymes fongiques. La pharmacocinétique et la pharmacologie de la terbinafine et de l'itraconazole ont été passées en revue par Leyden.⁸

Point important à garder en mémoire: les médicaments topiques ont un potentiel antifongique comparatif différent vis à vis des mycoses à dermatophytes ou des mycoses à levures du genre *Candida*. Ainsi, parmi les médicaments passés en revue dans cette publication, on a constaté que dans le traitement des mycoses à dermatophytes (*Trichophyton rubrum*, par exemple), la terbinafine a un

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Miriam Hakim, MD

Manish Khanna, MD

Raynald Molinari, MD

Linda Moreau, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire
de santé McGill

McGill University
Health Centre

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 934-1934, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de
Dermatologie – Conférences scientifiques
est déterminé exclusivement par
la Division de dermatologie,
Centre universitaire de
santé McGill

Tableau 1 : Classification des médicaments antifongiques		
Structure	Mécanisme d'action	Exemples
Polyènes	Rupture de la membrane	Amphotéricine B, nystatine
Azolés	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Imidazoles: Ketoconazole Triazoles: Fluconazole, Itraconazole
Allylamines	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Terbinafine, butenafine
Pyradone	Rupture de la membrane de la paroi	Ciclopirox olamine
Morpholine	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Amorolfine
Pyrimidine fluorée	Inhibition de la synthèse de thymidylate	Flucytosine
Echinocandines	Inhibition de la synthèse du glycane	Caspofungine, Anidulafungine
Autres	Anti mitotique, rupture du fuseau cellulaire	Griséofulvine

potentiel antifongique supérieur à celui du ciclopirox, dont le potentiel est supérieur à celui des dérivés azolés. En revanche, c'est l'inverse dans le traitement des candidoses où le ciclopirox possède un potentiel antifongique supérieur à celui des dérivés azolés, dont le potentiel est nettement plus actif que celui de la terbinafine.² En résumé, les dérivés allylaminés sont souvent préférés aux médicaments fongistatiques, dans le traitement des mycoses à dermatophytes, alors que le ciclopirox olamine et les médicaments azolés sont préférés en cas de suspicion clinique d'infection à *Candida*.

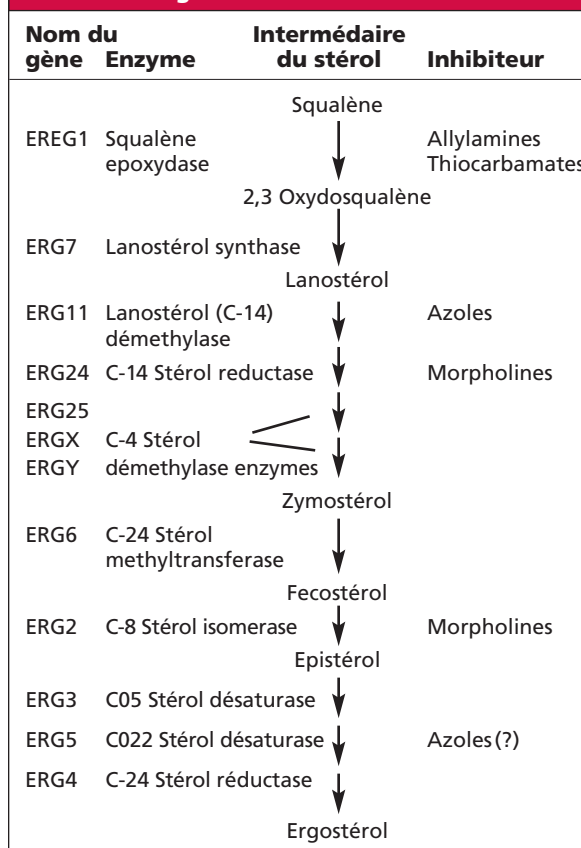
Les interactions médicamenteuses constituent un sujet de préoccupation avec les antifongiques actifs par voie orale, en particulier avec certains antifongiques azolés (l'itraconazole, par exemple), parce qu'ils sont métabolisés par certains isoenzymes cytochrome P 450 hépatiques. Le lecteur se reportera à deux études récentes, complètes, sur les interactions médicamenteuses des médicaments antifongiques.^{9,10} Les antifongiques topiques sont relativement sûrs pendant la grossesse. La plupart d'entre eux sont classés dans la catégorie B « grossesse » de la FDA, à l'exception du sulfure de sélénium qui figure dans la catégorie C. La plupart des antifongiques systémiques passés en revue dans ce numéro figurent dans la catégorie C « grossesse » de la FDA, à l'exception de la terbinafine, qui est classée dans la catégorie B. L'amphotéricine B demeure le médicament de choix pour le traitement des mycoses systémiques chez la femme enceinte. Moudgal et Sobel ont étudié récemment l'utilisation des médicaments antifongiques au cours de la grossesse.

Les Médicaments antifongiques systémiques

Terbinafine (Lamisil®)

La terbinafine est un antifongique de la famille des allylaminés. Administrée par voie orale, son absorption est de 70 à 80 %. Sa biodisponibilité n'est pas influencée de manière significative par la prise de nourriture. Après un premier passage hépatique au cours duquel elle subit un métabolisme significatif, la terbinafine est métabolisée dans le foie. Son excrétion est essentiellement urinaire (50 %) et

Figure 1 : Déroulement de la biosynthèse de l'ergostérol⁷



fécale (20 %). La posologie de la terbinafine devra être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La terbinafine est autorisée par la FDA dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes des ongles des orteils et des ongles des doigts. La posologie recommandée est de 250 mg par jour, pendant 12 et 6 semaines, respectivement. Il a été signalé que 12 à 16 semaines de traitement ont été nécessaires dans l'onychomycose des ongles des orteils pour obtenir un taux de guérison mycologique d'environ 79 %, alors qu'un traitement de 6 semaines a permis de guérir l'onychomycose des ongles des doigts, dans 81 % des cas.¹ Utilisée en traitement de l'onychomycose, chez l'enfant, la terbinafine est un produit sûr et efficace, et la durée de traitement est la même que chez l'adulte. La terbinafine a été également utilisée en traitement des onychomycoses à moisissures non dermatophytiques, de type *Candida*, bien que son efficacité soit moindre dans ce cas. Parmi les autres utilisations de la terbinafine par voie orale, on trouve la tinea corporis étendue ou l'eczéma marginé dit de Hebra, (à raison de 250 mg par jour, pendant 2 à 4 semaines), la tinea pedis (à raison de 250 mg par jour, pendant 2 à 6 semaines) ainsi que la teigne tondante de l'enfant. Une meta-analyse récente, effectuée sur des essais cliniques randomisés, a démontré qu'une cure de 2 à 4 semaines de terbinafine est au moins aussi efficace qu'une cure de 6 à 8 semaines de griséofulvine, dans le traitement des infections à *Trichophyton* du cuir chevelu, alors que la griséofulvine est vraisemblablement supérieure à la terbinafine, dans les rares cas d'infections dues aux *Microsporium*.¹² On notera que l'excrétion exocrine de la terbinafine dans la

sueur est très faible et que, de ce fait, les formulations orales ne sont pas efficaces dans le traitement du pityriasis versicolor.

Les effets indésirables les plus fréquents de la terbinafine par voie orale consistent en des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête et des éruptions cutanées de type morbilliformes. L'incidence estimée des hépatites induites par la terbinafine va de 1 pour 45 000 à 1 pour 120 000. Un contrôle de la fonction hépatique est généralement recommandé chez les patients recevant la terbinafine pendant plus de 6 semaines et le traitement devra être arrêté si des anomalies fonctionnelles hépatiques apparaissent. Comparée aux antifongiques azolés, la terbinafine présente relativement peu d'interactions médicamenteuses. On notera qu'*in vitro*, elle peut inhiber l'isoenzyme cytochrome P450 2D6¹³ et, de ce fait, interagir avec les médicaments qui partagent la même voie métabolique, tels que les antidépresseurs tricycliques et les narcotiques.¹⁴ À titre d'exemple, on a observé une intoxication à la nortriptyline chez une femme présentant un état dépressif majeur, suite à un traitement à base de terbinafine.¹⁵ On a également signalé une interaction entre la terbinafine et la warfarine.¹⁶

Itraconazole (Sporanox®)

L'itraconazole est un médicament antifongique de la famille des triazolés, actif par voie orale, fortement lipophile et presque insoluble dans l'eau. Il ne s'ionise qu'à pH bas et sa disponibilité par voie orale est la plus élevée quand il est pris avec un repas complet. Chez les patients à jeun ou achlorhydriques, une administration conjointe avec au moins 250 ml de boisson à base de cola peut accroître l'absorption de l'itraconazole. L'itraconazole est largement lié aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé dans le foie. Ses métabolites inactifs sont excrétés dans les urines (34 %) et dans les matières fécales (54 %). En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques d'itraconazole demeurent inchangées, alors qu'en cas d'insuffisance hépatique, une surveillance minutieuse est nécessaire.

L'itraconazole possède un large spectre d'activité antifongique englobant les dermatophytes, les moisissures non dermatophytiques et la famille des *Candida*. Il est autorisé par la FDA dans les onychomycoses à dermatophytes des ongles des orteils et des doigts. L'itraconazole peut être utilisé en continu ou en administration répétée. Dans le schéma posologique en continu, on administrera 200 mg de produit par jour, pendant 6 semaines, pour les onychomycoses des ongles des doigts et pendant 12 semaines pour les onychomycoses des ongles des orteils, ce qui permettra d'obtenir des taux de guérison mycologiques d'environ 67 % et 79 %.¹ Dans le schéma posologique en administration répétée, on administrera 200 mg de produit deux fois par jour, pendant une semaine, que l'on fera suivre d'un sevrage thérapeutique de 3 semaines. Classiquement, on pratiquera 3 à 4 cures au total, dans les cas d'onychomycoses des ongles des orteils et 2 cures pour les onychomycoses des ongles des doigts, ce qui devrait permettre d'obtenir des taux de guérison d'environ 73 % à 77 % respectivement. L'itraconazole peut, également, être utilisé pour traiter d'autres variétés de mycoses, dont les infections cutanées à dermatophytes, (comme, par exemple, la tinea pedis, la tinea corporis et la teigne tondante), les infections à *Pityrosporum* (comme, par exemple, le pityriasis versicolor et la folliculite à *Pityrosporum*) et les mycoses profondes (blastomycoses,

histoplasmoses, aspergilloses).^{1,5} À l'inverse de la terbinafine, l'itraconazole est excrétée dans la sueur et dans le sébum: d'où son utilisation dans le pityriasis versicolor. En ce qui concerne la tinea pedis ou la tinea corporis, on utilise l'itraconazole selon les schémas posologiques suivants : cure d'une semaine, à raison de 200 mg de produit, deux fois par jour, ou cure de 4 semaines, à raison de 100 mg par jour, ou cure de 2 semaines, à raison de 200 mg par jour.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec l'itraconazole, on retrouve des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux et des éruptions cutanées morbilliformes. On estime à 1 pour 500 000, l'incidence de l'hépatite induite par l'itraconazole. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients recevant l'itraconazole en traitement continu, pendant plus d'un mois. Aucune surveillance particulière n'est recommandée chez les patients recevant l'itraconazole en administration répétée. Il est important de noter que l'itraconazole est largement métabolisé par le système enzymatique cytochrome P450 et que son usage est notoirement associé à de nombreuses interactions médicamenteuses, dont certaines peuvent engager le pronostic vital. L'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et peut augmenter la concentration de nombreux médicaments et leur toxicité potentielle. Les benzodiazépines, les hypoglycémisants par voie orale, la cyclosporine, le tacrolimus, les inhibiteurs des protéases, la warfarine et la digoxine sont autant d'exemples de médicaments dont on sait qu'ils interagissent avec l'itraconazole.

À titre d'exemple, l'administration conjointe d'itraconazole et de cisapride peut augmenter le risque d'arythmie à torsades de pointes. De même, l'association d'itraconazole et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peut accroître le risque de rhabdomyolyse. Il est d'une importance capitale que les médecins qui prescrivent l'itraconazole sachent parfaitement quels autres médicaments prennent leurs patients et vérifient s'il existe des interactions médicamenteuses potentielles. Récemment, un rapport publié dans le *Lancet* a décrit 58 cas évocateurs d'insuffisance cardiaque congestive liée à l'utilisation d'itraconazole¹⁷: ce qui a conduit la FDA à renforcer les mises en garde et à préciser que ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter une onychomycose chez des patients atteints de dysfonctionnement ventriculaire avéré tel que l'insuffisance cardiaque congestive.

Fluconazole : (Diflucan®)

Le Diflucan est un médicament antifongique bis-triazolé largement utilisé. Comme pour les autres dérivés triazolés, son activité thérapeutique s'explique essentiellement par l'inhibition de l'enzyme 14 alpha déméthylase. Il se présente, à la fois, sous forme de capsules par voie orale et de liquide, ainsi que sous forme de solutés injectables par voie intra veineuse, pour les infections profondes.⁵ Le fluconazole est bien absorbé par voie orale et, contrairement à l'itraconazole, son absorption n'est pas influencée par le pH gastrique. Le fluconazole est légèrement métabolisé, lors de son premier passage hépatique et la plus grande partie en est excrétée par la voie rénale, sans avoir subi de changement. De même, comparé aux autres antifongiques azolés, le fluconazole a une demi-vie longue, ce qui permet de ne l'administrer qu'une fois par semaine.

Les candidoses vaginales et oropharyngées sont les principales indications dermatologiques du fluconazole approuvées par la FDA. Ainsi, par exemple, le fluconazole

est utilisé comme traitement de première intention dans les candidoses de l'oropharynx, à raison de 100 à 200 mg par jour. De plus, le fluconazole est utilisé dans de nombreuses indications non autorisées. Il est, en effet, actif contre toute une série de champignons, dont les levures (comme, par exemple, le *Candida albicans* et le *Cryptococcus neoformans*) et certaines moisissures, dont les dermatophytes. Le fluconazole peut être administré dans les infections provoquées par des organismes dimorphiques (telles, par exemple, que l'histoplasme la blastomycose et la para coccidioïdomycose ou blastomycose sud-américaine) : en revanche, il est moins actif dans d'autres infections à moisissures (telles, par exemple, que l'aspergillose et la mucormycose). Contrairement à l'itraconazole et au ketoconazole, le fluconazole pénètre bien dans le système nerveux central et peut, ainsi, être utilisé dans la méningite cryptococcique. A raison de 150 mg par semaine, le fluconazole peut être utilisé dans les onychomycoses à dermatophytes des ongles des orteils (après 9 à 12 mois de traitement, on obtient un taux de guérison mycologique d'environ 68 %) et dans les onychomycoses des ongles des doigts (un traitement de 3 à 6 mois donne un taux de guérison mycologique d'environ 89%).¹ Le fluconazole est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont : des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux, et des éruptions cutanées de type morbilliforme. La toxicité hépatique du fluconazole est plus faible que celle de beaucoup d'autres antifongiques azolés

Ketoconazole (Nizoral®)

Le Ketoconazole est un antifongique de la famille des imidazolés, présenté sous forme de comprimés par voie orale (200 mg), de crème et de shampoings antipelluculaires. Son absorption orale et sa solubilité sont optimales en milieu à pH gastrique acide. Après avoir été métabolisé dans le foie, le Ketoconazole est excrété par voie essentiellement fécale.

Le Ketoconazole est autorisé par la FDA dans le traitement des infections cutanées sévères à dermatophytes, des candidoses, ainsi que dans toute une série de mycoses profondes, dont la blastomycose, l'histoplasme et la coccidioïdomycose. Parmi les utilisations non autorisées figurent le pityriasis versicolor (en cure de 5 jours, à raison de 200 mg par jour, par exemple), La tinea corporis, la tinea pedis et la tinea unguium. On estime que l'incidence des hépatites induites par le Ketoconazole est de 1 pour 7 000. Du fait qu'il présente un risque d'hépatotoxicité relativement supérieur à celui des autres antifongiques, le Ketoconazole ne sera pas recommandé dans le traitement des onychomycoses qui nécessitent des administrations de longue durée. Utilisé à raison de plus de 400 mg par jour, le Ketoconazole peut également provoquer des gynécomasties chez l'homme et perturber le cycle menstruel chez la femme; ces problèmes étant associés à des interférences au niveau du métabolisme androgène.⁵ D'une manière générale, les dérivés imidazolés sont plus actifs, au niveau de la synthèse des stéroïdes chez l'homme, que les antifongiques triazolés.

Griséofulvine (par exemple : Fulvicin®)

La griséofulvine, que l'on a isolée à partir de la moisissure *Penicillium griseofulvum*, est, historiquement, le premier antifongique actif par voie orale dont on a disposé. Au fil des années, on l'a de moins en moins utilisé et aujourd'hui, on l'emploie essentiellement comme traitement de la teigne tondante microsporique chez l'enfant. La griséofulvine agit en se liant aux microtubules de l'appareil mitotique de la cellule, inhibant ainsi la mitose. La griséofulvine se présente sous des formes différentes selon les pays. Ses formes microcristallines et ultramicrocristallines sont utilisées pour les comprimés. La forme microcristalline est également utilisée pour la suspension orale à usage pédiatrique. La griséofulvine est mieux absorbée si elle est prise au cours d'un repas complet. Elle est métabolisée dans le foie et son excrétion se fait essentiellement par la voie rénale. Dans la teigne tondante de l'enfant, la dose de griséofulvine est de 10 à 15 mg par kilo et par jour et la durée du traitement varie, habituellement, de 6 à 8 semaines. Certains patients (infectés, par exemple, par le *Microsporium canis*), peuvent nécessiter des doses plus importantes, sur une durée beaucoup plus longue. Parmi les effets indésirables de la griséofulvine, on observe des nausées, des maux de tête, une hépatotoxicité et des troubles rénaux. Il faut noter également, que la griséofulvine entraîne une photosensibilité et peut provoquer la précipitation d'une porphyrie intermittente aiguë.¹⁸

Amphotéricine B (Fungizone®)

L'amphotéricine B est un antifongique fongicide, de structure polyénique, qui agit en se liant à la membrane cellulaire fongique, brisant ainsi cette barrière cellulaire et provoquant, de ce fait, des fuites. Bien que son affinité vis-à-vis des couches lipidiques constituées de stéroïdes, soit la plus forte, elle se lie également aux membranes constituées de cholestérol et peut, par conséquent, s'avérer toxique vis à vis des cellules humaines telles que les globules rouges et les cellules des tubules rénaux proximaux. Parmi les effets indésirables sévères les plus importants de l'amphotéricine B, on trouve une hypersensibilité, des réactions de type anaphylactiques, une hypokaliémie, une toxicité hématologique et rénale, des lésions hépatiques et des thrombophlébites.

L'amphotéricine B est essentiellement utilisée dans le traitement des mycoses systémiques, telles que les aspergilloses et les candidoses, ainsi qu'en traitement antifongique empirique, chez les patients fébriles neutropéniques.⁵ On la prescrit, normalement, à raison d'1 mg par kilo et par jour, dans une solution à 5 % de dextrose.

Des associations d'amphotéricine B avec des lipides (sous forme de liposomes, par exemple) ont été développées dans le but de réduire la néphrotoxicité de la molécule mère administrée par voie intraveineuse.⁵ Ces présentations sont chères, mais le fait qu'elles réduisent le risque de lésions rénales peut les rendre relativement coût-efficaces.¹⁹

L'amphotéricine B est le médicament de choix pour les mycoses systémiques invasives survenant au cours de la grossesse (catégorie B).

Voriconazole (Vfend®)

Le voriconazole est un nouveau médicament antifongique de la famille des triazolés, structurellement apparenté au fluconazole. Comme tous les antifongiques azolés, le voriconazole agit principalement en inhibant la cytochrome P450 14 alpha déméthylase. Le voriconazole possède un très large spectre d'activité vis à vis de nombreux champignons systémiques pathogènes tels que *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* et d'autres moisissures. Il est présenté en formes orales et intra veineuses. Par rapport à l'itraconazole, le voriconazole provoque nettement moins d'interactions médicamenteuses. Les principaux effets indésirables qui ont été signalés et qui dépendent des doses utilisées, comprennent des troubles visuels transitoires, des éruptions cutanées morbilliformes et une élévation du taux d'enzymes hépatiques.²⁰

Caspofungine (Cancidas®)

La caspofungine est un antifongique lipopeptidique semi-synthétique, de la famille des échinocandines. Elle agit en inhibant la glucane synthase, bloquant ainsi la synthèse de l'un des constituants majeurs de la paroi cellulaire fongique, le 1-3 bêta D glucane. Elle peut présenter des synergies avec l'amphotéricine B et les azolés, qu'elle pourrait, éventuellement, remplacer, dans certaines circonstances. La caspofungine se présente sous forme intra veineuse, pour les traitements des aspergilloses ou des candidoses, en particulier dues à des souches de *Candida* résistantes. A titre d'exemple, son efficacité sur l'oesophagite à *Candida* est comparable à celle de l'amphotéricine B, pour une toxicité considérablement moins élevée.²¹ En perfusion, la caspofungine peut entraîner une libération d'histamine : toutefois, globalement, peu d'effets indésirables ont été signalés à ce jour.

Les Médicaments antifongiques topiques Nystatine (Mycostatine®, par exemple)

Le nom « Nystatine » vient du « New-York State Laboratory ». C'est un antifongique topique, de structure polyénique, présenté sous forme de crème, poudre ou pommade. La structure de la Nystatine est semblable à celle de l'amphotéricine B, mais la Nystatine est la seule à disposer d'une forme à usage externe. La Nystatine se lie de manière irréversible aux stérols de la membrane cellulaire fongique, entraînant des altérations au niveau de la perméabilité et la mort de la cellule. In vitro, son activité est à la fois fongistatique et fongicide vis-à-vis de toute une série de levures et de champignons de type levure, mais elle n'est pas assez active contre les mycoses à dermatophytes.⁴ La Nystatine est presque insoluble dans l'eau et ne passe pas à travers une peau intègre. Elle n'est pas absorbée par la muqueuse gastro-intestinale ni par le vagin. Elle est essentiellement utilisée dans les infections cutanées à *Candida*.

Terbinafine (Lamisil®)

La terbinafine est un antifongique de la famille des allylamines. Elle possède une activité antifongique à l'égard de nombreux dermatophytes dont le *Trichophyton rubrum*, le *Trichophyton mentagrophytes*,

le *Trichophyton tonsurans* et l'*Epidermophyton floccosum*. Très efficace, elle permet d'obtenir des taux de guérison élevés dans le traitement de la tinea corporis, de l'eczéma marginé et la tinea pedis.^{22,23} Le schéma thérapeutique dépend de la localisation et de l'étendue de l'infection. À titre d'exemple, une application biquotidienne, pendant 4 semaines, est habituellement pratiquée dans la tinea pedis.

Clotrimazole (Canesten®, Clotrimaderm®, Lotrimin®, par exemple)

Le clotrimazole présente un large spectre d'activité contre les dermatophytes dont les *Trichophyton*s, les *Epidermophyton*s et les *Microsporums*. Il est également actif contre les bactéries Gram négatif et fait preuve d'une activité légèrement moins inhibitrice que celle de la nystatine vis-à-vis des *Candidas*. Le clotrimazole se présente sous forme de crème, de lotion et de solutions pour applications biquotidiennes. On notera que la plupart des produits contenant du clotrimazole ne contiennent pas de propylène glycol, le risque d'eczéma de contact s'en trouvant ainsi réduit.

Ketoconazole (Nizoral®)

Le ketoconazole est un antimycotique à large spectre, qui montre une activité contre les dermatophytes, le *Candida albicans* et le *Malassezia furfur*, in vitro.² On l'utilise donc dans le traitement de la tinea pedis, de l'eczéma marginé et de la tinea corporis, ainsi que dans le traitement des candidoses cutanées et du pityriasis versicolor. La crème dosée à 2 % de ketoconazole peut être utilisée dans les mycoses cutanées superficielles, alors que les shampoings dosés à 1 % et 2 % sont souvent employés dans le traitement des dermatoses séborrhéiques du cuir chevelu, ainsi qu'en larges applications, dans le pityriasis versicolor.

Ciclopirox olamine (Loprox crème®, vernis Penlac®)

Le ciclopirox olamine possède une structure et un mode d'action originaux par rapport aux autres antifongiques topiques existant. En effet, il n'affecte pas la biosynthèse des stérols mais interfère sur l'intégrité de la membrane cellulaire et sur les processus métaboliques actifs de la membrane. Le ciclopirox olamine exerce également une activité anti-inflammatoire. La crème dosée à 1 % de ciclopirox olamine est utilisée dans le traitement des mycoses cutanées à *Candida* et à dermatophytes. À titre d'exemple, des études contrôlées ont démontré sa supériorité par rapport à la crème à base de clotrimazole dans le traitement de la tinea pedis.²⁴ De même, on dispose d'un shampoing à 1 % de ciclopirox olamine comme traitement de la dermatose séborrhéique.²⁵

Le vernis à ongle dosé à 8 % de ciclopirox olamine, (Penlac®) a été récemment autorisé par la FDA dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes des ongles des orteils. Son efficacité est nettement inférieure à celle des antifongiques par voie orale, mais l'avantage principal de cette forme topique, réside dans l'absence d'effets indésirables systémiques que l'on observe fréquemment avec les antifongiques utilisés par voie orale. Le vernis à base de ciclopirox olamine

peut également être associé avec des antifongiques actifs par voie orale.²⁶ L'utilisation de ce vernis à ongle dosé à 8 % de ciclopirox olamine, dans le traitement des onychomycoses a fait l'objet d'une étude récente menée par Gupta et col.²⁷

Sulfure de sélénium (Versel[®], Selsun Blue[®], par exemple)

On pense que l'action du sulfure de sélénium repose sur un effet cytostatique qui s'exerce au niveau de l'épiderme et de l'épithélium folliculaire, entraînant une diminution de l'adhérence cornéocytaire et, de ce fait, une élimination des champignons dans la couche cornée de l'épiderme. Le sulfure de sélénium est présenté en lotion à 2,5 % (Versel[®]) et en shampoings différemment dosés (Selsun[®] à 1 % et à 2,5 %, par exemple). On l'utilise principalement dans le traitement du pityriasis versicolor et de la dermatose séborrhéique du cuir chevelu, ainsi qu'en traitement d'appoint des antifongiques par voie orale, dans les cas de teigne tonnante. Le sulfure de sélénium est classé dans la catégorie C « grossesse » de la FDA.

Références

1. Gupta AK. Systemic antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:55-84.
2. Phillips RM, Rosen T. Topical antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:497-523.
3. Hay RJ. Antifungal drugs in dermatology. *Semin Dermatol* 1990;9(4):309-17.
4. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(6):443-51.
5. Hay RJ. Antifungal drugs used for systemic mycoses. *Dermatol Clin* 2003;21(3):577-87.
6. <http://www.doctorfungus.org>.
7. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):382-402.
8. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 3):S42-7.
9. Katz HI, Gupta AK. Oral antifungal drug interactions: a mechanistic approach to understanding their cause. *Dermatol Clin* 2003; 21(3):543-63, viii.
10. Gubbins PO, Amsden JR. Drug-drug interactions of antifungal agents and implications for patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(13):2231-43.
11. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(5):475-83.
12. Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. *Pediatrics* 2004;114(5):1312-5.
13. Abdel-Rahman SM, Marcucci K, Boge T, Gotschall RR, Kearns GL, Leeder JS. Potent inhibition of cytochrome P-450 2D6-mediated dextromethorphan O-demethylation by terbinafine. *Drug Metab Dispos* 1999;27(7):770-5.
14. Castberg I, Helle J, Aamo TO. Prolonged pharmacokinetic drug interaction between terbinafine and amitriptyline. *Ther Drug Monit* 2005; 27(5):680-2.
15. Van Der Kuy PH, Van Den Heuvel HA, Kempen RW, Vanmolokot LM. Pharmacokinetic interaction between nortriptyline and terbinafine. *Ann Pharmacother* 2002;36(11):1712-4.
16. Clarke MF, Boardman HS. Interaction between warfarin and oral terbinafine. Systematic review of interaction profile of warfarin is needed. *BMJ* 1998;317(7152):205-6.

17. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* 2001;357(9270):1766-7.
18. Gederaas OA, Brekke OL, Romslo I. Griseofulvin-induced protoporphyria revisited. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990;7(2):82-5.
19. Quilitz RE, Arnold AD, Briones GR, et al. Practice guidelines for lipid-based amphotericin B in stem cell transplant recipients. *Ann Pharmacother* 2001;35(2):206-16.
20. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(1):40-79.
21. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
22. Balfour JA, Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drugs* 1992;43(2):259-84.
23. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Effectiveness of treatment of severe tinea pedis with 1% terbinafine cream in members of the Japanese self-defense forces. *Mycoses* 1999;42(7-8):479-84.
24. Bogaert H, Cordero C, Ollague W, Savin RC, Shalita AR, Zaias N. Multi-centre double-blind clinical trials of ciclopirox olamine cream 1% in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *J Int Med Res* 1986;14(4):210-6.
25. Gupta AK, Nicol KA. Ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol* 2006;45(1):66-9.
26. Gupta AK. Ciclopirox topical solution, 8% combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005;4(4):481-5.
27. Gupta AK, Schouten JR, Lynch LE. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. *Skin Therapy Lett* 2005;10(7):1-3.

Le Dr Freiman et le Dr Sasseville déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Réunions scientifiques à venir

3 au 6 mai 2006

**Society for Investigative Dermatology
67th Annual Meeting**

Philadelphia Marriott & Pennsylvania Convention Center

Renseignements : Courriel : kimble@sidnet.org

Site web : www.sidnet.org

Fax : 216-579-9333

Tél. : 216-579-9300

27 juin au 2 juillet 2006

**Canadian Dermatology Association
81st Annual Conference**

The Fort Garry Hotel, Winnipeg, Manitoba

Renseignements : Courriel : [annual.conference@](mailto:annual.conference@dermatology.ca)

dermatology.ca

Site web : www.dermatology.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courriel électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

Biogen Idec Canada Inc.

© 2006 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.