

COMMENT JE TRAITE
UNE ONYCHOMYCOSE PAR THERAPIE PULSEE

G.E. Piérard (1)

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Dermatopathologie

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Prof. G.E. Piérard, service de Dermatopathologie,
CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège.

Résumé

Tout récemment, la thérapie orale des dermatomycoses et des onychomycoses a changé radicalement de visage. L'administration intermittente de l'antifongique est la nouvelle modalité adoptée par de nombreux cliniciens. Tant les doses quotidiennes que la durée de chaque module de traitement diffèrent selon qu'il s'agit du fluconazole, de l'itraconazole ou de la terbinafine. Nous en présentons un regard critique.

Onychomycose ou onychodystrophie ?

Toute anomalie de l'aspect, de la couleur ou de l'épaisseur d'un ongle n'est pas nécessairement la résultante d'une infection par un champignon. En effet, près de la moitié du nombre de ces altérations unguéales est sans rapport, même éloigné, avec les mycoses (Fig. 1). L'origine de ces onychodystrophies est variée, pouvant être traumatique, microvasculaire, métabolique (diabète, ...), inflammatoire (psoriasis, lichen, pelade, pityriasis rubra pilaire, ...), ou simplement liée à l'âge. La distinction clinique entre ces onychodystrophies et les onychomycoses est difficile, requiert beaucoup d'expérience et reste malgré tout incertaine. Une confirmation du diagnostic est nécessaire par un laboratoire où une culture sera réalisée conjointement à un examen microscopique (1, 2). L'enjeu est important tant sur le plan de l'éthique que de l'économie. Comment en effet justifier des traitements coûteux, longs et onéreux s'ils ne sont pas utiles ? Comme se faire une opinion personnelle au sujet d'une thérapeutique si les indications sont erronées dans la moitié des cas ? La médecine intuitive n'a donc pas droit de cité dans la décision thérapeutique des troubles unguéaux.

Des études préliminaires à la réalité d'aujourd'hui

Un article récent de la Revue Médicale de Liège (3) a fait l'apologie de la thérapeutique intermittente des mycoses de la peau et des ongles par l'itraconazole (Sporanox®, Janssen Cilag). Il s'agit d'une adaptation de la prise du médicament par modules d'une semaine chaque mois à répéter plusieurs fois selon la nature et la gravité de la mycose. La dose quotidienne consiste en deux prises de 200 mg. La dose totale administrée au cours d'un mois est donc de 2,8 g d'itraconazole. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité de cette thérapie intermittente par modules hebdomadaires répétés mensuellement (4-10).

Cette modalité thérapeutique a révolutionné l'attitude vis-à-vis des onychomycoses. Elle n'est cependant pas propre à l'itraconazole, car d'autres

antifongiques ont également été testés par modules de prise médicamenteuse espacés par des fenêtres thérapeutiques (11). Tel est le cas de la terbinafine (Lamisil®, Novartis) qui s'est avérée efficace en traitements hebdomadaires intermittents (12, 13). La dose quotidienne préconisée est de 500 mg à prendre pendant une semaine chaque mois, ce qui correspond à une dose cumulée mensuelle de 3,5 g.

A la suite de ces études (4-13), l'étalement du traitement dans le temps, c'est-à-dire le nombre de modules hebdomadaires, a été estimé en tenant compte du rapport entre l'efficacité moyenne et le coût. Cependant, nous ne devons pas perdre de vue que le taux escompté de guérison est loin d'atteindre 100 % après un petit nombre de modules de traitement. Cela tient vraisemblablement au fait que les filaments de dermatophytes sensibles à ces antifongiques sont parfois accompagnés d'arthroconidies qui représentent une forme biologique de très haute résistance. Dans les ongles où ces arthroconidies sont nombreuses, il faudrait donc attendre que leur germination en filaments survienne pour que l'effet thérapeutique optimal puisse s'exercer. Cela peut prendre quelques mois.

Pour le fluconazole (Diflucan®, Pfizer), un cas isolé rapporté (14), ainsi qu'une étude évaluant l'effet d'une seule prise hebdomadaire de 250 mg de fluconazole suite à une avulsion chimique de l'ongle (15) avaient suggéré des résultats favorables. Ces résultats ne permettaient cependant pas de préjuger de l'activité propre du fluconazole dans les onychomycoses. Une autre étude ouverte réalisée en Amérique centrale a rapporté par la suite des résultats spectaculaires pour la monothérapie pulsée par le fluconazole (16). Nous ne partageons pas cette expérience. Une dose mensuelle cumulée de 600 mg de fluconazole semble en fait très faible. Tout nous porte à croire qu'il faudrait au moins doubler la dose pour atteindre une efficacité suffisante. Cette opinion est confortée par une étude pilote récente américaine (17). Celle-ci compare des dosages de fluconazole de 200 mg et 300 mg par semaine ainsi que 100 mg et

200 mg tous les deux jours dans les onychomycoses visant ainsi à rechercher un dosage optimal.

La thérapie antifongique pulsée a probablement un bel avenir pour certains médicaments au profil pharmacocinétique adéquat. Il n'en reste pas moins vrai que des études cliniques sont encore nécessaires avant de promouvoir certains schémas thérapeutiques. Tant la dose quotidienne que le rythme d'administration de l'antifongique influencent l'issue du traitement. De plus, il ne faut pas négliger le fait que la sensibilité des diverses souches et espèces de champignons n'est pas égale pour tous les médicaments (11, 18).

Quelle attitude adopter ?

Selon la littérature et notre expérience, les items suivants sont importants à considérer :

- 1- Obtenir une certitude de diagnostic avant d'opter pour un traitement topique ou oral.
- 2- A ce jour, la thérapeutique orale des onychomycoses apporte des résultats qui ne sont pas égalés par ceux de topiques antifongiques.
- 3- En cas de choix d'un antifongique oral, le fluconazole, l'itraconazole et la terbinafine s'avèrent chacun globalement plus efficaces que la griséofulvine et le kétoconazole.
- 4- Pour chaque patient, confronter la nature du ou des champignon(s) pathogène(s) identifié(s) avec le spectre d'activité des antifongiques afin de choisir le plus efficace.
- 5- La thérapie orale intermittente par les antifongiques modernes est bien adaptée pour le problème des onychomycoses.
- 6- Quelle que soit la thérapeutique choisie, ne pas obéir aveuglément à des posologies minimalistes. Un sous-dosage médicamenteux lors de chaque phase de traitement et un nombre trop restreint de ces modules thérapeutiques sont des raisons majeures des échecs.

Bibliographie

1. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Greimers R, et al.- Fungi in onychomycosis. A study by immunohistochemistry and dual flow cytometry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, 4, 123-130.
2. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P, et al.- Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 34, 272-277.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.- Traitement des mycoses de la peau et des ongles par l'itraconazole. Le nouveau concept de la thérapie intermittente par modules hebdomadaires répétés mensuellement. *Rev Med Liège*, 1996, 51, 729-730.
4. Roseeuw D, De Doncker P.- New approaches to the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29, 545-550.
5. De Doncker P, Van Lint J, Dockx P, et al.- Pulse therapy with one-week itraconazole monthly for three or four months in the treatment of onychomycosis. *Cutis*, 1995, 56, 180-183.
6. De Doncker P, Decroix J, Piérard GE, et al.- Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol*, 1996, 132, 34-41.
7. Odom RB.- New therapies for onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35, S26-S30.
8. De Doncker PRG, Scher RK, Baran RL, et al.- Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some non dermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36, 173-177.
9. Odom RB, Aly R, Scher RK, et al.- A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36, 231-235.
10. Gupta AK, De Doncker P, Heremans A, et al.- Itraconazole for the treatment of tinea pedis: a dosage of 400 mg/day given for 1 week is similar in efficacy to 100 or 200 mg/day given for 2 to 4 weeks. *J Am Acad Dermatol*, (sous presse).
11. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C.- Treatment and prophylaxis of tinea infections. *Drugs*, 1996, 52, 209-224.

12. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, et al.- Treatment of dermatophyte nail infections: an open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 34, 595-600.
13. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E.- Intermittent therapy with terbinafine for dermatophyte toe-onychomycosis: a new approach. *J Dermatol*, 1996, 23, 259-262.
14. Nahass GT, Sisto M.- Onychomycosis: successful treatment with once weekly fluconazole. *Dermatology*, 1993, 186, 59-61.
15. Kuokkanen K, Alava S.- Fluconazole in the treatment of onychomycosis caused by dermatophytes. *J Dermatol Treat*, 1992, 3, 115-117.
16. Montero-Gei F, Robles-Soto ME, Schlager H.- Fluconazole in the treatment of severe onychomycosis. *Int J Dermatol*, 1996, 35, 587-588.
17. Assaf RR, Elewski BE.- Intermittent fluconazole dosing in patients with onychomycosis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35, 216-219.
18. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C.- Les dermatomycoses superficielles et leurs traitements. *Rev Med Liège*, 1994, 49, 346-357.

FIGURE

Fig. 1 : Anomalies unguéales.

- a-** Onychodystrophie psoriasique sans infection fongique.
- b-** Onychomycose mixte provoquée par un dermatophyte (Trichophyton rubrum) et une moisissure pigmentée (Alternaria).