

PHARMA-CLINICS
LE MEDICAMENT DU MOIS
LA TERBINAFINE (LAMISIL®)
G.E. Piérard (1)

**(1) Chef de service, Maître de
 Conférences, Université de
 Liège,
 Service de Dermatopathologie**

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

RESUME

La terbinafine, mise sur le marché en Belgique par la firme Sandoz, est commercialisée sous le nom de Lamisil®. L'indication phare de ce médicament à la posologie de 250 mg/jour est l'infection de la peau, des ongles et des cheveux par des dermatophytes. Dans les candidoses cutanées, la posologie et la durée de traitement devraient être accrues afin d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir la place de la terbinafine dans d'autres infections fongiques non dermatophytiques. La tolérance au traitement est globalement bonne, mais le clinicien doit être attentif à quelques effets indésirables, très souvent mineurs et réversibles.

La plupart des champignons pathogènes pour l'homme sont des ascomycètes. Les mycoses provoquées sont généralement classées en fonction de leur localisation dont la principale, pour le médecin généraliste, est la peau

et les muqueuses. Dans ces mycoses, les champignons restent cantonnés dans la partie la plus superficielle de l'épithélium.

Les dermatomycoses sont provoquées, en ordre décroissant de fréquence, par des dermatophytes, des levures et des moisissures. Les dermatophytes sont classés en trois genres : Microsporum spp, Trichophyton spp et l'Epidermophyton floccosum. Parmi les levures, les deux genres principaux sont les Candida spp et le Malassezia (Pityrosporum) spp. Ils expriment leur potentiel pathogène d'une manière opportuniste car ils appartiennent à la flore normale en certains sites du corps. Le groupe des moisissures est hétérogène. Parmi celles qui sont impliquées dans les infections de la peau et des phanères, citons le Scopulariopsis brevicaulis, les Aspergillus spp, les Fusarium spp, les Alternaria spp, ...

Les azolés et les allylamines sont les agents antifongiques oraux les plus efficaces. Ils ont chacun un spectre d'activité clinique différent qui dépend de l'activité antifongique intrinsèque à la molécule, de la posologie choisie et des spécificités pharmacologiques liées à leur biodisponibilité et à leur pharmacocinétique. Le traitement systémique est indiqué dans les mycoses cutanées en cas d'échec ou d'échec probable du traitement topique, lorsque l'affection est étendue ou récidivante et en cas d'éventuels problèmes d'observance ou d'hypersensibilité aux préparations topiques (1, 2).

La terbinafine est un médicament antifongique du groupe des allylamines commercialisé par

la firme Sandoz sous le nom de Lamisil® (1). La forme orale, en comprimés dosés à 250 mg, est sur le marché en Belgique. La forme topique ne l'est pas encore.

Propriétés antifongiques intrinsèques de la terbinafine

Des études in vitro ont démontré que la terbinafine inhibe l'enzyme squalène époxydase dont l'activité est nécessaire à la synthèse de la paroi de champignons d'importance médicale. Il en résulte une accumulation de squalène et une déficience en ergostérol dans la cellule fongique, ce qui inhibe sa croissance, ou la tue (3-5). C'est sur base de ce mécanisme d'action que la terbinafine détruit in vitro la plupart des dermatophytes pathogènes aux concentrations minimales inhibitrices (CMI). Cette équivalence entre les CMI et les concentrations minimales fongicides (CMF) définit une action fongicide primaire de la terbinafine sur les dermatophytes. L'addition de sérum dans le système expérimental réduit quelque peu cet effet (6). Pour les champignons dimorphes et filamenteux autres que les dermatophytes (*Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, ...) ainsi que pour la plupart des levures (*Candida* spp, *Pityrosporum*, ...) et diverses moisissures pathogènes (*Scopulariopsis brevicaulis*), l'activité antifongique de la terbinafine est moindre et ne s'avère pas fongicide dans les tests in vitro (4).

Efficacité thérapeutique du Lamisil® chez l'homme

Chez l'homme, la terbinafine est bien résorbée au niveau digestif, assurant une biodisponibilité orale supérieure à 70 %. Le médicament tend à s'accumuler rapidement dans les lipides comme le sébum et dans les structures kératinisées telles la couche cornée, les ongles et les cheveux (7). Des concentrations thérapeutiques actives sont atteintes dans ces tissus dès les premiers jours de traitement (4). La demi-vie d'élimination dans le sérum est de 1 à 4 jours, suivie d'une longue phase terminale d'élimination. La terbinafine est entièrement métabolisée dans le foie.

Compte tenu de l'activité antifongique de la terbinafine in vitro et de ses qualités pharmacocinétiques, l'indication majeure du Lamisil® se situe dans le traitement des infections cutanées par dermatophytes (2, 4, 5, 8-11). Toutes les études publiées à ce jour sont unanimes à reconnaître l'activité clinique du médicament dans les dermatophytoses cutanées, les onychomycoses à dermatophytes et les teignes du cuir chevelu. La posologie quotidienne de 250 mg de terbinafine est recommandée généralement pendant une à deux semaines pour une dermatophytose de la peau glabre et jusqu'à trois à six mois pour une onychomycose dermatophytique selon qu'elle touche les doigts ou les orteils (1, 2, 10, 11). Pour les infections unguéales, le taux de récurrence est de l'ordre de 9 % (2).

Dans les candidoses, qu'elles soient muqueuses, cutanées ou unguéales, l'activité thérapeutique de la terbinafine s'avère moins spectaculaire que dans les

dermatophytoses (12, 13). Seule la forme rare de candidose causée par le Candida parapsilosis répond bien au traitement à la dose de 250 mg/jour (12). Pour les autres candidoses, une posologie plus élevée de l'ordre de 500 mg/jour, et/ou un traitement prolongé apportent des résultats cliniques favorables (14). Le traitement oral du pityriasis versicolor et des autres pityrosporoses par la terbinafine débouche souvent sur un échec (8). En revanche, la forme topique a été rapportée efficace.

Aucune infection cutanée ou unguéale par moisissures pathogènes n'a été démontrée à ce jour être une indication de la terbinafine. Certains cas isolés de guérison ont cependant été rapportés (13). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour définir la place de la terbinafine dans ces pathologies.

Effets indésirables de la terbinafine et interactions médica-menteuses

La terbinafine peut donner lieu à des troubles gastro-intestinaux mineurs, à un prurit généralisé, des éruptions cutanées, et à une urticaire. Une perturbation ou une perte du goût réversible est possible (1, 2). Plus rarement, un syndrome de Stevens-Johnson ou une épidermolyse toxique ont été rapportés, de même que des augmentations réversibles des transaminases et la possibilité d'une hépatite toxique, d'une neutropénie ou d'une pancytopenie (15). La rifampicine peut faire diminuer les taux plasmatiques de la terbinafine alors que la cimétidine peut les faire augmenter.

Aspects pharmacoéconomiques

Quelques études pharmacoéconomiques comparant la terbinafine à d'autres antifongiques ont été réalisées dans plusieurs pays autres que la Belgique. Elles sont résumées dans un récent article (16). Dans la relation coût-efficacité, la terbinafine tient une place très honorable par rapport à ses concurrents, et ce principalement dans l'indication de l'onychomycose à dermatophytes.

Bibliographie

1. Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement. - Le traitement des mycoses. Les antifongiques. Folia Pharmacotherapeutica, Fiche de Transparence 17, 1-25, 1995.
2. ROBERTS DT. - La terbinafine dans les mycoses cutanées et unguéales. L'expérience du Royaume Uni. J Mycol Med, 1995, 5, suppl 1, 17-20.
3. CLAYTON NM. - In vitro activity of terbinafine. Clin Exp Dermatol, 1980, 14, 101-103.
4. BALFOUR JA, FAULDS D. - Terbinafine. A review of its pharmaco-dynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. Drugs, 1992, 43, 259-284.
5. SAMSOEN M. - Terbinafine (Lamisil): the first oral fungistatic and fungicidal

- allylamine. *Nouv Dermatol*, 1992, 11, 743-762.
6. RYDER NS, FRANK I. - Interaction of terbinafine with human serum and serum proteins. *J Med Vet Mycol*, 1992, 30, 451-460.
 7. FAERGEMANN J, ZEHENDER H, DENOUEL J, MILLERIOUX L. - Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after terbinafine orally once per day for four weeks. *Acta Dermatol Venereol*, 1993, 73, 305-309.
 8. VILLARS V, JONES TC. - Present status of the efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil®) used systemically in the treatment of dermatomycoses of skin and nail. *J Dermatol Treat*, 1990, 1, suppl 2, 33-38.
 9. VILLARS VV, JONES TC. - Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases. *Br J Dermatol*, 1992, 126, suppl 39, 61-69.
 10. FARACQ A, TAHA M, HALIM S. - One week therapy with oral terbinafine in cases of tinea corporis/cruris. *Br J Dermatol*, 1994, 131, 684-687.
 11. WHITE JE, EVANS EGV, PERKINS P. - Successful two week treatment with terbinafine for moccasin tinea pedis and tinea manuum. *Br J Dermatol*, 1991, 125, 260-262.
 12. ROBERTS DT, RICHARDSON MD, DWYER PK, DONEGAN R. - Terbinafine in chronic paronychia and candida onychomycosis. *J Dermatol Treat*, 1992, 3, suppl 1, 39-42.
 13. NOLTING S, BRAUTIGAM M, WEIDINGER G. - Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. *Br J Dermatol*, 1994, 130, suppl 43, 16-21.
 14. JUNG EG, HAAS PJ, BRAUTIGAM M, WEIDINGER G. - Systemic treatment of skin candidosis: a randomized comparison of terbinafine and ketoconazole. *Mycoses*, 1994, 37, 361-365.
 15. KOVACS MJ, ALSHAMMARI S, GUENTHER L, BOURCIER M. - Neutropenia and pancytopenia associated with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31, 806.
 16. DAVIS R, BALFOUR JA. - Terbinafine. A pharmaco-economic appraisal of its use in superficial fungal infections. *Pharmacoeconomics* (sous presse).