

## FORMATION CONTINUE - ARTICLE DE SYNTHESE

## Actualité sur les antifongiques enregistrés en Belgique dans le cadre du traitement des dermatophytoses chez les carnivores domestiques.

HAMOIR\* J. <sup>1</sup>, GORET M. <sup>2</sup>, MIGNON B. <sup>3</sup>, GUSTIN P. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département des Sciences Fonctionnelles, Service de Pharmacologie – Pharmacothérapie - Toxicologie  
Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, bât 41,  
B-4000 Liège, Belgique

(\*) Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique

Correspondant : Julien Hamoir

<sup>2</sup> Inspection générale de la Pharmacie,  
Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement,  
Boulevard Bischoffsheim 33  
1000 Bruxelles, Belgique.

<sup>3</sup> Département des Maladies Infectieuses et Parasitaires, Service de Parasitologie  
Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, bât 41,  
B-4000 Liège, Belgique

Correspondance : Julien Hamoir  
Julien.Hamoir@ulg.ac.be

**RESUME** : Cette note fait le point sur les différentes molécules enregistrées en Belgique à l'heure actuelle qui peuvent être utilisées dans le cadre du traitement des dermatophytoses chez les carnivores domestiques. Elle n'a pas pour but de développer les schémas thérapeutiques utilisés dans ce type de pathologies mais plutôt de mieux cerner ces composés en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques ainsi que de les situer par rapport au cadre légal actuel.

### INTRODUCTION

La découverte et le développement de molécules destinées à combattre les champignons parasites de l'homme et des animaux datent du début du siècle. En effet, Drouhet et Dupont (1988) mentionnent que c'est en 1903 que de Beurmann et Raymond ont préconisé l'utilisation d'iodure de potassium par voie orale dans le cadre du traitement de la sporotrichose. D'autres agents ont également été utilisés de par le passé pour traiter certaines mycoses superficielles ; il s'agissait des sels de métaux lourds, des métalloïdes, des dérivés soufrés et phénoliques, des colorants... Néanmoins, la mise au point des familles pharmacologiques antifongiques modernes telles que les dérivés des polyènes et azolés date de l'après-

guerre. Le besoin de développer ces nouveaux antifongiques plus sûrs et plus efficaces s'est fait ressentir en raison de l'importance épidémiologique et pathologique toujours plus grande de certaines mycoses. En effet, l'utilisation d'anticancéreux, d'antibiotiques, d'immunosuppresseurs mais aussi la transplantation d'organes et malheureusement aussi l'apparition de nouvelles maladies comme le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ont favorisé l'émergence de ce type de pathologies parasitaires.

D'un point de vue thérapeutique, la gestion des dermatophytoses peut être abordée par deux voies différentes mais néanmoins complémentaires. A savoir : l'administration des molécules antifongiques par voie générale ou sous forme de topiques. Les critères qui guideront le choix du praticien sont bien entendu variés et

nombreux. Le but de ces quelques lignes est de développer quelques aspects pharmacologiques, toxicologiques et législatifs afin de permettre au vétérinaire traitant de faire le choix le plus judicieux parmi les différentes possibilités de l'arsenal thérapeutique qui lui sont offertes. Il s'agit donc plus ici d'une description du médicament antifongique, outil de travail du vétérinaire, que du mode d'emploi clinique de celui-ci.

Les différentes molécules enregistrées en Belgique sont reprises dans le tableau I. Il reprend les différentes molécules ou familles de molécules possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) belge en médecine humaine ou vétérinaire. Toutefois, il est important de signaler que certains de ces médicaments enregistrés ne sont pas commercialisés.

**Tableau I :** Molécules ou familles de molécules possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Belgique pour le traitement des dermatophytoses animales. Les médicaments à usage humain potentiellement intéressants pour le traitement des animaux de compagnie sont aussi indiqués.

N.B. : la spécialité Felifuline pâte orale® et le Nizoral vet® ne sont pas commercialisés.

Usage	Voie d'administration	
	Systémique	Topique
vétérinaire	kétoconazole (Nizoral vet®) griséofulvine (Felifuline pate orale®)	énilconazole (Imaverol®)
humain	itraconazole (Sporanox®) kétoconazole (Nizoral®) autres dérivés azolés  terbinafine (Lamisil®)	dérivés azolés  terbinafine (Lamisil®)

## RAPPELS PHYSIO-PATHOLOGIQUES SUR LES TEIGNES

Les champignons sont des organismes eucaryotes unicellulaires ou pluricellulaires. Dans ce cas, leur structure est filamenteuse. Ils doivent trouver dans leur biotope certains composés organiques qu'ils ne peuvent synthétiser par eux-mêmes en raison de l'absence de chlorophylle. La plupart des champignons sont des saprophytes qui ne deviennent parasites que dans certaines circonstances particulières. Toutefois les agents des teignes, les dermatophytes, sont pour leur grande majorité des champignons strictement parasites. Le développement d'une pathologie fongique chez l'humain et l'animal dépend souvent de facteurs prédisposants comme l'existence de pathologies concomitantes (SIDA), d'événements associés (chirurgie, traitement antibiotique,...) ou de facteurs environnementaux (conditions d'élevages favorisant les contacts rapprochés,...).

Les caractéristiques physiologiques et structurales des champignons diffèrent assez fortement de celles des bactéries, ce qui explique que la majorité des antibiotiques actifs contre les bactéries n'ont aucun effet sur cette catégorie d'organismes vivants. Ils sont en effet constitués d'une membrane cytoplasmique et d'une paroi cellulaire très épaisse qui renferment le matériel cellulaire (acides nucléiques, mitochondries,...). L'étude de la composition de cette " barrière cellulaire " a joué un rôle très important dans la mise au

point de médicaments antifongiques puisque ceux-ci doivent d'abord la traverser avant d'exercer leur action. Il n'est donc pas étonnant de remarquer que la plupart de ces molécules comme la nystatine, l'amphotéricine B, la griséofulvine et les dérivés azolés sont tous très peu solubles dans l'eau.

## MOLÉCULES UTILISÉES DANS LE CADRE DES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Toutes les molécules ou familles de molécules reprises dans le tableau I ne seront pas développées de façon exhaustive. En effet, nous avons préféré nous arrêter sur les molécules les plus souvent utilisées par les vétérinaires praticiens dans le cadre du traitement des dermatophytoses des carnivores domestiques ou dont le statut législatif ou commercial a été modifié récemment ou risque de l'être.

Bien entendu, d'autres molécules existent et ont déjà été utilisées dans le cadre du traitement de ces dermatophytoses mais elles n'ont pas retenu notre attention :

- soit parce que leur emploi reste anecdotique ou très peu décrit,
- soit parce que ces substances pharmacologiques n'ont pas reçu d'AMM.

Quatre molécules antifongiques sont plus particulièrement développées dans cette brève synthèse : la griséofulvine, le kétoconazole, l'itraconazole et la terbinafine.

Le lufénuron ainsi que les dérivés

polyènes tels que l'amphotéricine B et la nystatine seront évoqués.

## La griséofulvine

La griséofulvine (figure 1) est un antibiotique isolé de *Penicillium griseofulvum* et d'autres *Penicillium*. Historiquement, cet antibiotique a été découvert en 1939 par Simonart et Rainstrick mais les propriétés thérapeutiques de la griséofulvine et plus spécialement son utilisation par voie orale pour le traitement des teignes ont été découvertes par Gentles en 1958. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline de saveur amère, peu soluble dans l'eau mais facilement soluble dans les alcools ou d'autres solvants organiques.

Cette molécule était commercialisée en Belgique sous le nom de Fulcin® (Schering Plough) jusqu'en 1999 et existe toujours sous forme d'une spécialité appelée Felifuline pâte orale® ( Ceva Santé Animale), non commercialisée à ce jour, destinée à l'espèce féline. Le Fulcin®, médicament à usage oral enregistré uniquement pour l'espèce bovine était utilisé en vue du traitement des teignes provoquées par *Trichophyton* sp. En France, la griséofulvine existe encore sous les appellations de Dermogine® (Merial), Fulsan® (Schering-Plough), Fulviderm® (Virbac), Fungekil® (Sanofi) (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2001).

Cette molécule inhibe la division cellulaire des cellules fongiques par désorganisation du fuseau mitotique des cellules sensibles bloquant ainsi le champignon en métaphase. Elle est active contre les dermatophytes les plus communs comme *Epidermophyton*, *Microsporium* et *Trycho-phyton*. Bien que ce ne soit pas encore établi de façon certaine, il semblerait que cette molécule est plutôt fongistatique que fongicide *in vivo* aux doses usuelles (Moriello et DeBoer, 1995).

L'administration orale de cette molécule est suivie par son absorption

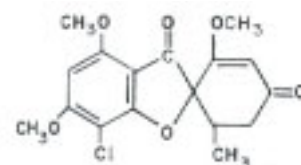


Figure 1 : Structure chimique de la griséofulvine.

digestive variant entre 30 et plus de 90 %. Celle-ci est donc assez variable et est fortement influencée par la richesse en graisse des repas associés ainsi que par le degré de micronisation de la préparation galénique c'est-à-dire ce que nous pourrions appeler la " finesse " de la poudre de griséofulvine. De ce point de vue, la pharmacopée britannique spécifie que la taille des particules de griséofulvine doit se situer autour de 5 µm même si des particules supérieures à 30 µm peuvent être présentes dans certaines préparations (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 1996). Pratiquement, l'absorption intestinale est augmentée lorsque cette molécule se trouve sous forme ultramicronisée ou si elle est administrée concomitamment avec un repas riche en graisse.

Au niveau du plasma, elle est assez fortement liée aux protéines plasmatiques (80%) et bien que la diffusion concerne plusieurs viscères, elle a une affinité pour les tissus riches en kératine comme la peau, les cheveux et les ongles. Une accumulation spécifique a donc lieu dans ces tissus ce qui présente un intérêt thérapeutique. La griséofulvine suit alors passivement la progression des cellules de la couche cornée vers la surface rendant la kératine néoformée résistante à l'invasion par de nouveaux champignons sans néanmoins détruire les dermatophytes qui ont déjà infecté les couches externes du revêtement cutané. Un traitement impliquant un antifongique de surface peut donc avoir son intérêt.

Les doses habituellement recommandées vont de 25 à 50 mg/kg/j *per os* bien que celles-ci peuvent être réduites, lors d'utilisation de préparations dites ultramicrocristallines ou ultramicronisées (particules < 1 µm), à 5-10 mg/kg/j *per os*. La durée du traitement varie suivant plusieurs facteurs mais une thérapie de plusieurs semaines voire de plusieurs mois est souvent nécessaire en raison du mécanisme d'action et de la pharmacocinétique de cette molécule.

Les effets secondaires décrits peuvent être plus ou moins graves et comprennent des altérations de l'état général (troubles gastro-intestinaux comme des nausées, vomissement, diarrhée, maux de tête, dépression, fatigue,...), des risques de photosensibilisation, de troubles neurotoxiques, de perturbations sanguines

mais aussi des effets embryotoxiques et tératogènes après passage placentaire. Des réactions idiosyncrasiques comme de l'anémie, de la dépression, de l'ataxie, du prurit ont aussi été observées dans l'espèce féline qui semble être plus sensible que les autres espèces à ces effets secondaires et ce probablement en raison d'une insuffisance des mécanismes de glucuronocouplage (Plub, 1999). Aucune Limite Maximale de Résidu (LMR) n'a été déterminée pour cette molécule.

### Les dérivés azolés

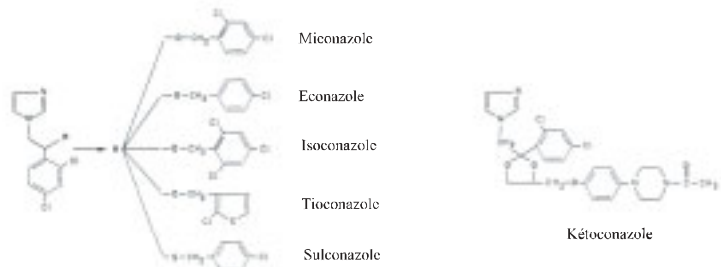
L'utilisation de cette classe pharmacologique à destination antifongique a pris son essor à partir de 1968. Les dérivés azolés (figure 2) possèdent un noyau :

- soit diazolé comme le kétoconazole (Nizoral®), l'énilconazole (Imaverol®) et le miconazole (Daktarin®) par exemple,
- soit triazolé comme l'itraconazole (Sporanox®), le fluconazole (Diflucan®) et le terconazole (Gyno-Terazol®).

Ces différentes molécules modulent la synthèse de l'ergostérol (figure 3), un stéroïde présent dans la paroi fongique, en interagissant avec une enzyme fongique cytochrome P-450 dépendante. *In fine*, une altération de la perméabilité des membranes cellulaires induit la mort des cellules fongiques sensibles. Les avantages et inconvénients de ces différents dérivés peuvent être des critères importants lors du choix raisonné de telle ou telle molécule.

Pour rappel, les premières publications sur le cytochrome P-450 datent des années soixante. De nombreuses études ultérieures ont permis de mettre en évidence le rôle certain de cette hémoprotéine dans différentes chaînes métaboliques importantes comme la biosynthèse des hormones stéroïdiennes au niveau des glandes surrénales, des ovaires, des testicules par exemple mais aussi dans le métabolisme de substances endogènes et de nombreux xénobiotiques. Cette structure protéique est commune à de nombreuses formes de vies animales et végétales. C'est ainsi que les animaux, les micro-organismes, certaines plantes et champignons en possèdent (Yoshida , 1993).

Dérivés diazolés :



Dérivés triazolés :

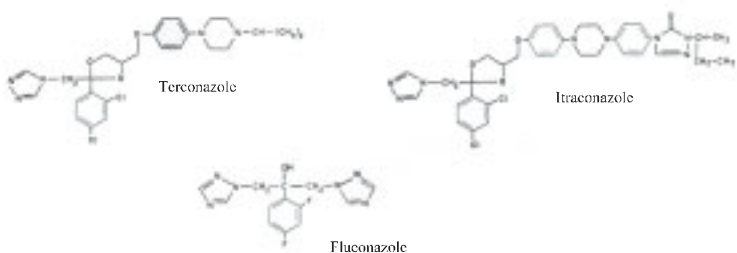


Figure 2 : Structure chimique de différents composés azolés.

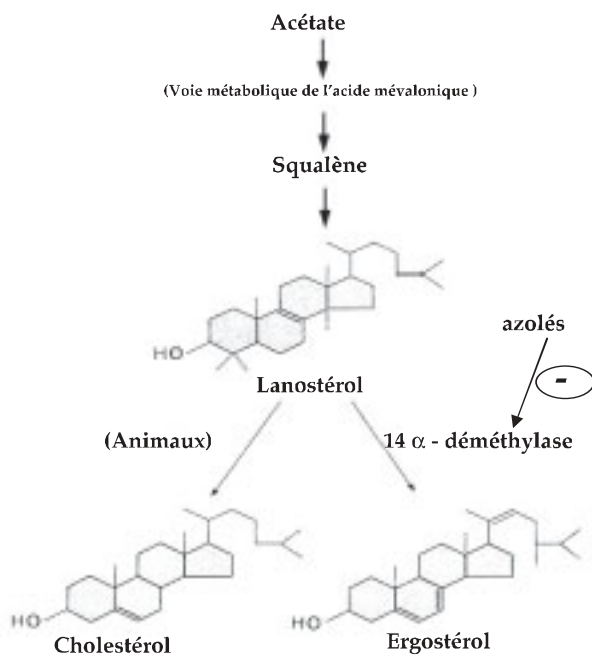


Figure 3 : Voie métabolique simplifiée de la synthèse d'ergostérol et inhibition de la 14 α - demethylase par les dérivés azolés.

Dans le cas particulier des champignons, la mise au point de dérivés antifongiques diazolés et triazolés a permis de combattre certaines mycoses humaines et animales ainsi que de mettre au point certains produits phytosanitaires utilisés pour traiter l'oïdium, les rouilles, la tavelure, le piétin-verse, la septoriose... Certains de ces composés sont commercialisés en Belgique sous les noms de Alto®, Geyser®, Opus®, Capitan®, Siroco®,... (Ministère des Classes Moyennes et de l'Agriculture de Belgique, 1996).

Ces composés sont des inhibiteurs de la lanostérol 14- $\alpha$ -déméthylase qui forme un complexe avec le cytochrome P-450 des mitochondries fon-



Figure 4 : Structure du cytochrome P-450 (CYP4A1) montrant la présence de l'hème en vert et les régions hyper-variables en jaune.

giques. L'inhibition de cette enzyme induit une déplétion d'ergostérol (diminution de la conversion du 14- $\alpha$ -méthylstérol en ergostérol) accompagnée par l'accumulation de 14- $\alpha$ -méthylstérol dans les cellules entraînant un changement de la fluidité membranaire (Yoshida, 1993). Ceci induit *in fine* une diminution de la croissance de la cellule fongique et la mort de celle-ci. Néanmoins, une inhibition croisée du système cytochrome P-450 de l'hôte peut faire apparaître des effets secondaires plus ou moins gênants comme par exemple une diminution de synthèse de testostérone entraînant de la gynécomastie, de l'azoospermie... Certains de ces effets secondaires ont été exploités pour prendre en charge d'autres états pathologiques tels que le cushing qui peut être traité avec plus ou moins de succès à l'aide de kétoconazole en lieu et place de l'utilisation du mitotane (Lysodren®). La mise au point de dérivés azolés possédant une spécificité accrue pour le cytochrome P-450 fongique a permis de réduire ces effets secondaires indésirables. Il va donc de soit que l'étude précise du cytochrome P-450 fongique est fondamentale pour la mise au point de dérivés azolés plus sûrs car plus spécifiques. En effet, plusieurs dizaines " d'isoformes " de cytochrome P-450 ont été découvertes ; le nombre et les séquences des acides aminés varient d'un

cytochrome P-450 à l'autre au niveau de régions dites hyper-variables (figure 4). Ces différences peuvent être assez importantes pour justifier la mise au point de dérivés azolés possédant une affinité plus ou moins grande pour le cytochrome P-450 des dermatophytes.

#### Le kétoconazole

Le kétoconazole est absorbé au niveau du tractus digestif plus ou moins efficacement suivant l'acidité gastrique ainsi que selon la présence ou l'absence de nourriture. En effet, son absorption et donc le taux sérique augmentent si le pH stomacal diminue ou s'il est administré avec un repas. Les médicaments tels que les anti-acides diminuent d'ailleurs la biodisponibilité du kétoconazole. Une liaison proche voire supérieure à 90 % a lieu avec les protéines plasmatiques telle que l'albumine tandis que moins d'un pour cent se retrouve sous forme de drogue libre. Sa métabolisation a essentiellement lieu au niveau du foie et est suivie d'une élimination par les fèces et les urines. La diminution des taux sériques suit une courbe biphasique avec une première phase d'élimination rapide dont la demi-vie est de plus ou moins 2 heures suivie par une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie de 10 heures (Drouhet et Dupont, 1988).

Les effets secondaires de cette molécule comprennent essentiellement des effets au niveau de la sphère gastro-intestinale tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. Plus exceptionnellement, des signes d'intolérance cutanée, de l'apathie, de la thrombocytopénie ont été observés. Ces effets secondaires apparaissent essentiellement lors d'utilisation de doses élevées et peuvent être diminués en adaptant les schémas thérapeutiques. Il peut être utile par exemple d'associer la prise du médicament avec l'aliment pour diminuer les effets secondaires encourus. Les deux problèmes majeurs les plus fréquemment rencontrés sont une toxicité hépatique et une modulation de certains processus hormonaux chez le patient traité. De ce point de vue, une élévation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase) voire un accroissement du risque d'hépatite peuvent être observés chez certains patients. Il est

donc déconseillé d'administrer cette molécule à des patients dont l'équilibre hépatique est fragilisé. De même, il est utile, voire nécessaire, de surveiller les fonctions hépatiques surtout s'il s'agit d'un traitement de plus de deux semaines. L'autre effet secondaire connu de cette molécule est sa capacité de modulation de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. Ceci peut entraîner des déséquilibres endocriniens se manifestant par de la gynécomastie, une chute de libido et un syndrome d'hypoadrénocorticisme (McCance *et al.*, 1987). Cette particularité a d'ailleurs été exploitée pour traiter certains cas d'hyperadrénocorticisme encore appelé Cushing. Différents protocoles assez similaires sont proposés mais ne donnent pas toujours satisfaction à tous les auteurs. Par contre, des effets tératogènes ont été observés lors de l'utilisation du kétoconazole pendant la période de gestation. En ce qui concerne son utilisation durant la lactation, il a été démontré que le kétoconazole passe dans le lait de chiennes traitées.

Les doses habituellement décrites sont de 10-20 mg/kg/j en une ou deux prises pour le traitement des dermatophytoses (Medleau et Rakich, 1992).

#### L'itraconazole

L'itraconazole est un autre dérivé azolé qui inhibe comme le kétoconazole certaines enzymes cytochrome P-450 dépendantes résultant en une diminution de la synthèse d'ergostérol. Cette molécule montre une affinité vis-à-vis du cytochrome P-450 fongique bien supérieure à celles des autres dérivés azolés.

Son absorption intestinale est améliorée lors d'une prise post-prandiale. Le composé est très fortement lié aux protéines plasmatiques. Moins de 0,2 % de la substance active se retrouve sous forme libre au niveau du plasma. Les concentrations relevées au sein des tissus riches en kératine tels que la peau sont jusqu'à cinq fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. La disparition de l'itraconazole de la couche cornée est en outre fonction de la vitesse de régénération de l'épiderme. Ainsi donc, même après l'arrêt d'un traitement de 30 jours à base d'itraconazole, les taux thérapeutiques se maintiennent durant 7 à 15 jours au niveau de la peau. En d'autres termes, l'élimina-

tion de l'itraconazole à partir des tissus cornés est plus lente qu'à partir du plasma. Cette caractéristique a été mise à profit pour développer des schémas thérapeutiques à " semaine alternée ". Les posologies proposées sont dans ce cas de 5 mg/kg par jour pendant trois périodes d'une semaine séparées chacune par 7 jours sans traitement (Janssen Pharmaceutica, 1998). Une spécialité vétérinaire à destination de l'espèce féline est en cours d'enregistrement au Royaume-Uni et sera probablement mise sur le marché belge en 2001 ou 2002.

Sa métabolisation a lieu au niveau du foie et les voies d'élimination principales sont les matières fécales et les urines. Cette élimination est biphasique et est caractérisée par une demi-vie de 24 heures pour la seconde phase.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, de l'anorexie,... Des effets tératogènes et embryotoxiques dose-dépendants ont été observés chez le rat. De même, des atteintes hépatiques et des troubles endocriniens ont pu être démontrés. Une attention toute particulière doit donc être portée lors de l'utilisation de ce principe antifongique chez des animaux présentant une souffrance hépatique. Néanmoins, il est admis que les effets secondaires de cette molécule sont moins importants que ceux induits par le kétoconazole.

#### La terbinafine

La terbinafine (figure 5) commercia-

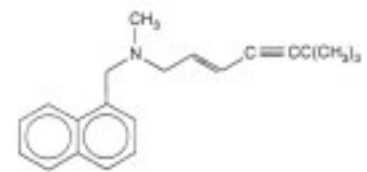


Figure 5 : Structure chimique de la terbinafine.

lisée sous le nom de Lamisil® est une allylamine. Cette nouvelle classe d'antifongique possède un spectre d'action relativement large qui englobe *Trichyphyton spp*, *Microsporium spp* mais aussi certains *Aspergillus*, ou *Candida albicans* par exemple.

Son mécanisme d'action repose sur une diminution de la synthèse d'ergostérol et une accumulation intracellulaire de squalène, par inhibition de l'enzyme squalène-époxydase au sein de la membrane fongique (figure 6). Cette enzyme contrairement à la lanostérol 14- $\alpha$ -déméthylase n'est pas liée au système cytochrome P-450. La terbinafine ne perturbe donc normalement pas le métabolisme des hormones stéroïdiennes ou d'autres molécules endogènes ou exogènes.

L'absorption de la terbinafine a lieu au niveau du tractus gastro-intestinal (> 70%). Lors d'une application topique, moins de 5 % de la dose administrée se retrouvent au niveau systémique. Une accumulation se produit au niveau de la peau, des poils, des cheveux et des ongles mais aussi de la sueur et perdure plusieurs jours après l'arrêt du traitement. La métabolisation de cette molécule a lieu au niveau des hépatocytes. L'excrétion des métabolites inactifs

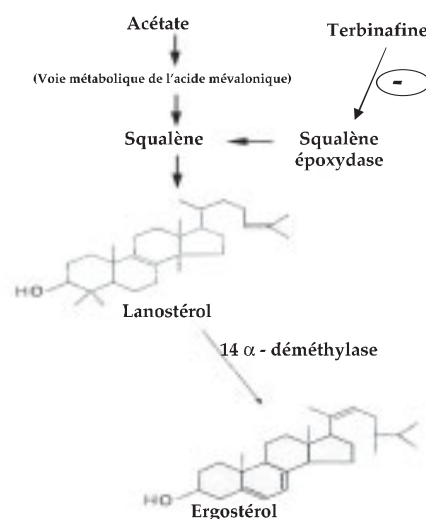


Figure 6 : Voie métabolique simplifiée de la synthèse d'ergostérol et inhibition de la squalène époxydase par la terbinafine.

se fait par voie urinaire. La demi-vie est d'environ 20 heures mais peut être augmentée lors de maladies hépatiques ou rénales. Une adaptation de la posologie est par conséquent envisageable dans ces cas particuliers.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont des perturbations gastro-intestinales telles que des nausées, de la diarrhée et de l'anorexie. Des réactions cutanées diverses mais aussi hépatiques ont aussi été décrites. L'utilisation de la terbinafine est déconseillée pendant la gestation même si aucun effet sur le fœtus n'a été observé. De plus, étant donné que cette molécule est en partie excrétée dans le lait maternel, son utilisation pendant la lactation est également déconseillée.

Peu d'informations sont disponibles quant à son utilisation chez les animaux de compagnie. Néanmoins, la dose de 20 à 30 mg/kg en une seule prise tous les 2 jours est décrite.

#### Le lufénuron

Le lufénuron est un inhibiteur de chitine, un des principaux composants de l'exosquelette des insectes. C'est une molécule utilisée dans le cadre du traitement des puces chez les carnivores domestiques. Il est enregistré en Belgique et en France sous le nom de Program® (Novartis).

Tout récemment, l'utilisation de cette molécule dans le cadre de la lutte contre les dermatophytes rencontrés dans les espèces félines et canines a été tentée par plusieurs chercheurs (Ben Ziony et Arzi, 2000) sur base de la présence de chitine dans la paroi fongique. Les premiers résultats semblent montrer un temps de rémission des symptômes cliniques nettement inférieur à ceux classiquement décrits lors de guérisons spontanées se situant entre 8 et 12 semaines chez les témoins contre 10 à 25 jours chez les traités. Aucun effet secondaire n'a été observé par les auteurs malgré les doses utilisées qui atteignaient respectivement 54,2 à 68,3 mg/kg et 51,2 à 266 mg/kg chez les chiens et les chats traités. Ces premiers résultats très encourageants méritent d'être développés plus avant mais doivent être maintenant confirmés par des études contradictoires.

#### Les dérivés polyènes

Cette classe pharmacologique rassemble notamment l'amphotéricine B

et la nystatine (figure 7). Dans les années 1950 les applications de la nystatine par voie orale et topique furent découvertes. Par la suite, plusieurs dizaines d'autres polyènes produits par des actinomycètes ont été découverts. Les polyènes possèdent un nombre variable compris entre 2 et 7 de doubles liaisons - (CH = CH) -. Leur mode d'action repose notamment sur une perturbation du métabolisme énergétique, une diminution de la synthèse de composés azotés, des réserves glucidiques. Une action au niveau de la membrane fongique aboutit également à des troubles de la perméabilité cellulaire.

Les polyènes sont relativement actifs contre les levures, certains champignons filamenteux comme *Aspergillus* mais sont réputés moins efficaces contre les dermatophytes. Ils sont inactifs sur les bactéries et les virus. Les polyènes ne sont que très peu résorbés par voie orale. Ils peuvent dès lors être utilisés pour le traitement local des mycoses gastro-intestinales ou pour prévenir des réinfections gynécologiques à partir du tractus digestif. Leur utilisation lors de dermatophytoses cutanées présente moins d'intérêt. La toxicité des dérivés polyènes est faible lors d'administration orale mais potentiellement beaucoup plus élevée lors d'administration parentérale.

#### L'amphotéricine B

Isolée de *Streptomyces nodosus*, elle

se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre insoluble dans l'eau. Son spectre d'action inclut *Candida*, *Aspergillus* mais aussi certains protozoaires. Commercialisée sous le nom de Fungizone®, l'amphotéricine B est essentiellement utilisée par voie générale sous forme de perfusion à doses croissantes lors de mycoses systémiques généralisées graves. Les effets secondaires peuvent être très importants et ne sont pas rares, ils englobent des problèmes généraux tels que fièvre, malaise, troubles digestifs (anorexie, nausée, vomissement, diarrhée,...) mais aussi d'autres effets comme des altérations cardio-vasculaires et hématotoxiques (hypertension ou hypotension, arythmie, anémie, thrombophlébite...), des atteintes rénales marquées par une hyperazotémie et des urines de faible densité. Des atteintes plus exceptionnelles peuvent toucher les systèmes hépatique, nerveux (neuropathies périphériques) et cutané (prurit, irritation,...). Néanmoins, malgré cette toxicité élevée, l'amphotéricine B est un outil thérapeutique de choix pour le traitement de certaines mycoses profondes ou disséminées.

#### La nystatine

Isolée de *Streptomyces noursei*, il s'agit d'un matériel poudreux hydrophobe mais soluble dans les solvants organiques. Commercialisée sous les noms de Nilstat® ou de Nystatine®,

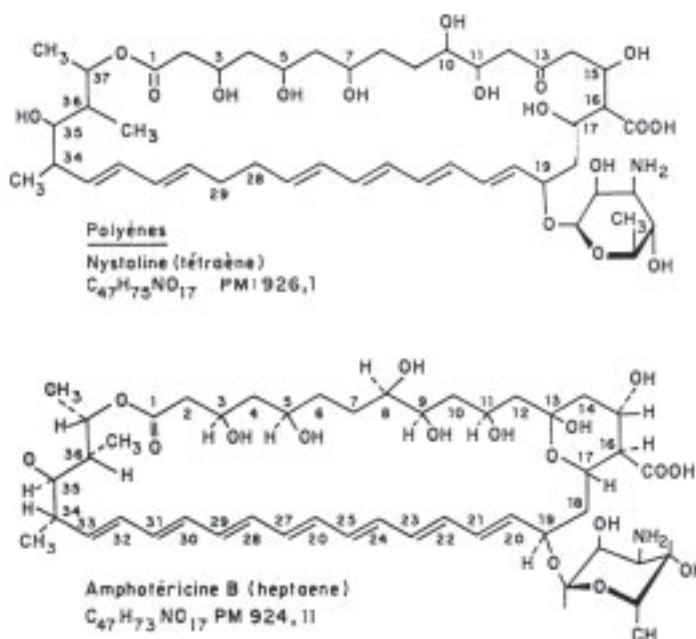


Figure 7 : Structures chimiques de l'amphotéricine B et de la nystatine.

cette molécule est utilisée pour le traitement des candidoses digestive, cutanée ou gynécologique. Par voie orale, elle est utilisée pour traiter ou prévenir, par exemple lors de traitement immunosuppresseurs, les candidoses digestives. La voie topique permet de traiter des candidoses touchant la peau ou les muqueuses.

### TRAITEMENTS TOPIQUES

L'emploi de molécules antifongiques par voie topique peut être justifié. En effet, l'application de traitements locaux présente différents avantages comme :

- la diminution des effets systémiques de molécules potentiellement toxiques par voie générale,
- l'induction d'un effet adjuvant complémentaire à la voie systémique,
- le traitement de lésions localisées.

L'énilconazole est un dérivé azolé enregistré en Belgique sous le nom d'Imaverol® et est destiné aux espèces bovine, équine et canine. Son spectre d'action comprend *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis* et *Microsporium gypseum*. Il doit être utilisé sous forme d'émulsion à 0,2 %.

D'autres molécules sont aussi enregistrées en médecine humaine ; il s'agit surtout de dérivés azolés, mais aussi de composés dérivés de polyènes ou de produits à base de terbinafine. L'utilisation de ces médicaments destinés au départ à l'homme est, au même titre que celle des spécialités à usage systémique, soumise à l'Arrêté Royal du 29 juin 1999 traitant de la cascade thérapeutique telle que définie ci-dessous.

### ASPECT LÉGISLATIF

Sur le plan législatif, il est bon de rappeler que le législateur a voulu baliser le terrain afin qu'une certaine démarche logique soit adoptée par l'homme de l'art. L'idée générale du texte élaboré par nos représentants est le respect d'une démarche thérapeutique systématique encore appelée cascade thérapeutique. Celle-ci spécifie que si pour une indication donnée, chez une espèce donnée, aucun médicament n'est enregistré en Belgique en médecine vétérinaire, le médecin vétérinaire peut pour un animal ou un nombre limité d'animaux prescrire :

- une spécialité vétérinaire enregistrée chez une autre espèce ou pour une autre indication chez la même espèce,
- une spécialité enregistrée en médecine humaine en second choix,
- une préparation magistrale en troisième choix.

Ces règles générales sont assorties de dispositions particulières pour ce qui concerne les animaux de rente (Gustin *et al.*, 1998 ; Centre belge d'Information Pharmaco-thérapeutique, 1999 ; Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique 2000). En effet, des considérations plus spécifiques doivent être prises pour rencontrer les exigences imposées par le législateur en ce qui concerne les LMR et les temps d'attente.

### CONCLUSIONS

Les traitements disponibles en Belgique à l'heure actuelle dans le cadre du traitement des dermatophytoses félines et canines sont malheureusement moins nombreux que dans d'autres pays limitrophes. L'absence de spécialités vétérinaires belges, leur non commercialisation (Félifuline

pâte orale® ou Nizoral vet®) ou le retrait de spécialités jadis enregistrées ne permettent pas toujours aux vétérinaires praticiens de traiter le plus adéquatement possible les chiens et les chats atteints par des dermatophytes tout en respectant scrupuleusement le cadre légal belge. Néanmoins, il faut souligner que hormis les spécialités vétérinaires, les spécialités humaines comme le Nizoral® et le Sporanox® peuvent être utilisées et ont par ailleurs donné de très bons résultats malgré quelques effets secondaires parfois gênants. Rappelons aussi que différentes perspectives " vétérinaires " sont en vue puisque d'une part l'itraconazole, principe actif du Sporanox®, est en cours d'enregistrement en Angleterre et que d'autre part certaines espérances à confirmer peuvent être faites sur l'emploi du lufénuron (Program®) déjà enregistré en Belgique dans le cadre de la lutte contre les puces.

### SUMMARY

#### News on antifungal drugs registered in Belgium for the treatment of dermatophytosis in domestic carnivores.

This note gives a progress report on the various molecules registered in Belgium which can be used for the treatment of dermatophytosis in domestic carnivores. Its purpose is not to develop the therapeutic protocols used in this type of diseases but rather to describe these compounds according to their pharmacological and toxicological characteristics as well as to define their status in the current legal framework.

---

### BIBLIOGRAPHIE

- BEN ZION Y., ARZI B. Use of Lufenuron for Treating Fungal Infections of Dogs and Cats: 297 Cases (1997-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2000, **217**, 1510-1513.
- CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE. Répertoire Commenté Des Médicaments à Usage Vétérinaire 1999 Fascicule 1 : Substances Antimicrobiennes. Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique : Gent, 1999, 79 p.
- CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE. Répertoire Commenté Des Médicaments à Usage Vétérinaire 2000 Fascicule 2 : Substances antiparasitaires, hormonales anti-inflammatoires. Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique : Gent, 2000, 106 p.
- DICTIONNAIRE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES. [en ligne] (2001) Adresse URL : <http://www.pointveterinaire.com> Consultée le 17-11-2000.

- DROUHET E., DUPONT B. Antifongiques. In : Giroud, J. P., Mathé, G., Meyniel, G., (Eds.), Pharmacologie Clinique. Bases De La Thérapeutique. Expansion Scientifique Française : Paris, 1988, 1738-1760.
- GENTLES J.C. Experimental Ringworm in Guinea Pig : Oral Treatment With Griseofulvin. *Nature*, 1958, **182**, 476-477.
- GUSTIN P., LAURIER L., PLUME C. Le Vétérinaire et Les Médicaments : Cadre Légal Actuel. *Annales de médecine vétérinaire*, 1998, **142**, 55-70.
- JANSSEN PHARMACEUTICA. Janssen Animal Health report : preclinical and clinical expert report itraconazole, oral solution for dermatophytosis in cats. Janssen Pharmaceutica : 1998.
- MCCANCE D.R., RITCHIE C.M., SHERIDAN B., ATKINSON A.B. Acute Hypoadrenalism and Hepatotoxicity After Treatment With Ketoconazole. *Lancet*, 1987, **1**, 573.
- MEDLEAU L., RAKICH P.M. DERMATOLOGIC DISEASES. In : Lorenz M., Cornelius L., Fergusson D. (Eds.), Small Animal Medical Therapeutics. Lippincott Company : Philadelphia, 1992, 31-79.
- MINISTÈRE DES CLASSES MOYENNES ET DE L'AGRICULTURE DE BELGIQUE. Liste des pesticides à usages agricole agréés 1996. Ministère des Classes Moyennes et de l'Agriculture : Bruxelles, 1996, 504 p.
- MORIELLO K.A., DEBOER D.J. Efficacy of Griseofulvin and Itraconazole in the Treatment of Experimentally Induced Dermatophytosis in Cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995, **207**, 439-444.
- PLUB D.C. Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press : Ames, 1999, 853 p.
- ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. Antifungal Agents. In Reynolds J.E.F. (Eds.), Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 31 th Edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain : London, 1996, 393-417.
- YOSHIDA, Y. P-450 Monooxygenase system of microorganisms. In Omura T., Ishimura Y., Fujii-Kuriyama Y. (Eds.), Cytochrome P-450. Kodansha Ltd. : Tokyo, 1993, 171-205.