

## Comparaison de deux posologies de kétoconazole pour le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien

E. BENSIGNOR

Clinique Vétérinaire du Dr Kupfer  
17 boulevard des Filles du Calvaire  
75003 Paris  
France

e-mail: emmanuel.bensignor@wanadoo.fr

**RESUME** : 20 chiens présentant une dermatite à *Malassezia* ont été étudiés. 10 chiens ont été traités par le kétoconazole à la posologie de 10 mg/kg/j et les 10 autres chiens ont été traités à la posologie de 5 mg/kg/j. Les critères étudiés étaient le score lésionnel (adapté du CADESI utilisé dans la dermatite atopique canine), le prurit et la quantité de levures observées à l'examen cytologique par test à la cellophane adhésive. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes après 3 semaines de traitement pour les trois critères étudiés ( $p < 0.05$ ). Des effets secondaires (vomissements, anorexie, fatigue) ont été observés chez 4 chiens. Cet essai suggère qu'une posologie de 5 à 10 mg/kg/j de kétoconazole est efficace dans le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien. Des études supplémentaires sur un plus grand nombre de chiens sont cependant nécessaires afin de mieux apprécier la posologie la plus adaptée dans cette indication.

### MOTS-CLÉS

chien; dermatologie; *Malassezia*; imidazolés

### INTRODUCTION

Le rôle pathogène des levures *Malassezia* est établi depuis plus d'un siècle chez l'homme (Guillot, 1998; Scott *et al.*, 2001). En dermatologie canine, *Malassezia pachydermatis*, l'espèce la plus fréquemment rencontrée chez le chien, n'a été étudiée que relativement récemment (Dufait, 1983; Guillot, 1998; Scott *et al.*, 2001). Ces levures sont responsables de lésions cutanées localisées ou, plus rarement généralisées, caractérisées par un érythème, un état kératoséborrhéique gras, souvent malodorant et un prurit. La dermatite à *Malassezia* est souvent secondaire à une affection cutanée sous-jacente, notamment une dermatite allergique (Carlotti et Daffort-Lassot, 1996; Scott *et al.*, 2001).

Le traitement de cette dermatose

nécessite le recours aux antifongiques, par voie topique et/ou systémique (Carlotti et Laffort-Dassot, 1996; Guaguère et Prélaud, 1996; Guillot, 1998; Harvey et MacKeever, 2000; Mason, 1993; Scott *et al.*, 2001). Le kétoconazole est un antifongique imidazolé, qui agit en inhibant le cytochrome P450 de la paroi des champignons (Bond et Mason, 1998). Cette molécule est commercialisée en médecine vétérinaire avec comme indication le traitement des dermatophytoses chez le chien (Kétofungol®, laboratoires Janssen-Cilag). Elle est également utilisée classiquement pour le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien, mais les protocoles varient en fonction des publications: 5 à 10 mg/kg, en une ou deux prises quotidiennes (Carlotti et Laffort-Dassot, 1996;

Guaguère et Prélaud, 1996; Guillot, 1998; Harvey et MacKeever, 2000; Mason, 1993; Scott *et al.*, 2001).

Cette étude prospective a pour but de déterminer l'efficacité de deux posologies différentes (5 mg/kg/j et 10 mg/kg/j) pour le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

#### *Animaux*

Les chiens étudiés sont des animaux de tous âges, races et sexes présentant un prurit et des lésions cutanées, caractérisées par un érythème et la présence d'un état kératoséborrhéique gras et malodorant. Dans certains cas, sont associés une alopecie, des papules, une hyperpigmentation et/ou une lichénification (photos 1, 2 et 3).

Le tableau I décrit les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population étudiée.

Seuls les cas pour lesquels il est possible d'observer de nombreuses levures *Malassezia pachydermatis* à l'examen cytologique de calques cutanés (en moyenne plus de 3 levures par champ microscopique sur 10 champs consécutifs) sont inclus (photo 4).

Les animaux âgés de plus de 12 ans sont exclus de cette étude. Les animaux traités par un antifongique topique depuis moins d'une semaine ou par un antifongique systémique depuis moins d'un mois sont également exclus.

#### *Examens cytologiques pour la mise en évidence de Malassezia*

Dans tous les cas, la mise en évidence des levures est réalisée par l'observation microscopique d'examens cytologiques multiples obtenus par test à la cellophane adhésive.

L'examen cytologique est réalisé classiquement (Bensignor et Carlotti, 1999). Brièvement, un morceau de ruban adhésif est appliqué sur la peau au niveau d'une lésion, et retiré d'un mouvement sec. Ce geste est répété plusieurs fois, jusqu'à ce que la cellophane ne colle plus. Le ruban adhésif est alors coloré par le Diff Quik®, séché, puis examiné au microscope à l'objectif 100 à immersion.

Les levures sont facilement identifiées d'après leur morphologie microscopique typique: cellules de 4-7 micromètres, à bourgeonnement unipolaire à base large.

Le nombre de levures est apprécié semi-quantitativement par comptage de 10 champs successifs à l'objectif 100 à immersion et attribution d'une note. La présence de levures en très grand nombre (plus de 10 par champ en moyenne) correspond à la note 3, en nombre important (entre 3 et 10 par champ en moyenne) à la note 2, en nombre faible (entre 1 et 3 par champ en moyenne) à la note 1 et la note 0 correspond à l'absence de levure.



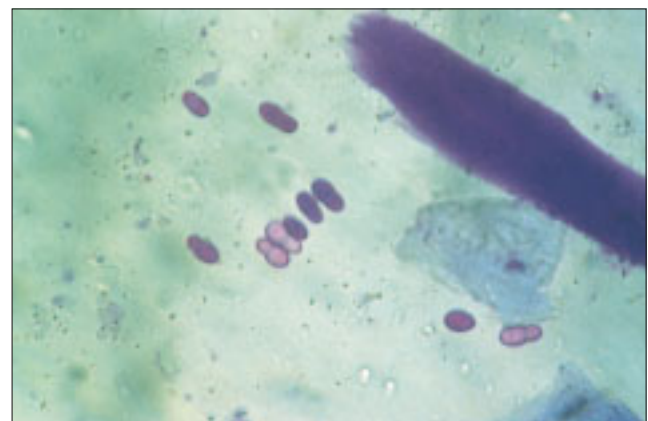
**Photographie 1:** dermatite à *Malassezia* podale. Hyperpigmentation et lichénification (ce chien a complètement répondu au traitement antifongique).



**Photographie 2:** dermatite à *Malassezia* chez un Basset Hound. Erythème, alopecie et présence d'une enduit blanchâtre au niveau d'un ars.



**Photographie 3:** dermatite à *Malassezia* généralisée chez un SharPei: lichénification, alopecie, hyperpigmentation. Dans ce cas, la dermatomycose est secondaire à une dermatite allergique.



**Photographie 4:** *Malassezia pachydermatis* à l'examen cytologique d'un calque à la cellophane adhésive: nombreuses levures caractérisées par un bourgeonnement étroit à base large (cliché D.Pin)

Tableau I: caractéristiques des chiens à l'inclusion

ANIMAUX	race	âge	sexe	lésions	CAUSE SOUS-JACENTE OU ASSOCIEE
<b>GROUPE A</b>					
1	WHWT	6 mois	F	généralisées	DAC *
2	Labrador	10 ans	F	multifocales	ND **
3	labrador	1 an	F	généralisées	DAC *
4	croisé	2 ans	M	localisées	ND **
5	WHWT	6 ans	M	multifocales	DAC *
6	Sharpei	7 ans	M	multifocales	galesarcoptique
7	JackRussel Terrier	4 ans	M	multifocales	DAC *
8	Caniche	9 ans	F	localisées	corticothérapie
9	croisé	4 ans	F	généralisées	ND **
10	WHWT	5 ans	M	multifocales	dysendocrinieuse
<b>GROUPE B</b>					
1	croisé	1 an	M	localisées	DAC *
2	Sharpei	10 ans	F	multifocales	DAC *
3	Pointer	3 ans	F	localisées	DAC *
4	Labrador	3 ans	F	multifocales	ND **
5	WHWT	2 ans	F	généralisées	corticothérapie
6	WHWT	4 ans	M	généralisées	ND **
7	Bouledogue	5 ans	M	localisées	ND **
8	Labrador	7 ans	F	multifocales	ND **
9	ShiTzu	3 ans	M	multifocales	DAC *
10	Labrador	3	F	multifocales	ND **

\*: DAC-dermatite atopique canine

\*\*: ND-non déterminé

### Médicaments

Les médicaments utilisés dans cet essai sont le kétoconazole (Ketofungol®, laboratoire Janssen-Cilag), et un traitement topique sous forme de shampooing d'entretien ne contenant pas de molécule antifongique: Seboderm®, laboratoires Virbac ou Vetriderm® Entretien, laboratoire Bayer. Ces traitements topiques sont utilisés pour améliorer rapidement l'odeur désagréable des animaux.

### Protocole expérimental

\* Lors de la visite d'inclusion, les animaux sont répartis en deux groupes (groupes A et B) de façon aléatoire par tirage au sort.

Le premier groupe (groupe A) reçoit le kétoconazole à la posologie de 10 mg/kg en une prise quotidienne, administrée au moment d'un repas. Le

second groupe (groupe B) reçoit le même traitement, à la posologie de 5 mg/kg/j en une prise quotidienne, administrée au moment d'un repas. Aucun autre traitement antifongique, aucun traitement anti-inflammatoire associé n'est autorisé.

\* Chaque chien subit à l'inclusion une cotation des signes cliniques, adaptée du Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI), proposé par Olivry et al. pour la dermatite atopique canine (Olivry *et al.*, 1997). Ce score s'intéresse aux lésions primaires (érythème), et aux lésions secondaires (lichénification et excoriations). Chaque paramètre, évalué au niveau de 10 sites lésionnels, est coté de la manière suivante: 0 (absence), 1 (faible), 2 (modéré) ou 3 (important). La somme des 30 scores permet d'attribuer à chaque animal un score lésionnel total reflétant l'intensité des symptômes (note

minimale 0, note maximale 90).

Le prurit est subjectivement évalué par l'investigateur et le propriétaire sur une échelle allant de 0 (absence de démangeaisons) à 4 (démangeaisons permanentes).

\* Les animaux sont revus 20 jours après l'inclusion pour évaluer la réponse au traitement. Lors de cette visite de contrôle, un score lésionnel est établi comme pendant la première visite (CADESI). Le prurit est également apprécié subjectivement comme précédemment rapporté. Les examens cytologiques par tests à la cellophane adhésive sont répétés et un comptage des levures est effectué comme précédemment.

### Analyses statistiques

L'évolution du nombre de levures entre les deux lots, avant et après traitement, a été étudié par le test des

Tableau II: résultat du traitement

	SCORE CADESI*		SCORE PRURIT*		SCORE CYTOLOGIQUE*	
	J0	J20	J0	J20	J0	J20
groupe A	<b>65</b> (45-80)	<b>18</b> (10-24)	<b>3.1</b> (2-4)	<b>1.9</b> (0-3)	<b>2.8</b> (2-4)	<b>0.2</b> (0-1)
groupe B	<b>72</b> (58-80)	<b>21</b> (10-25)	<b>2.9</b> (2-4)	<b>1.7</b> (0-3)	<b>2.8</b> (2-4)	<b>0.3</b> (0-1)

\* la valeur en gras correspond à la moyenne, les valeurs indiquées entre parenthèses indiquent les minimales et les maximales

rangs de Wilcoxon pour séries non appariées. Le prurit a été évalué par test de Fisher et l'évolution des scores cliniques par test des médianes.

## RÉSULTATS

Vingt chiens ont été inclus dans l'étude (10 dans le groupe A, 10 dans le groupe B). Le tableau II rapporte les caractéristiques des chiens: le score clinique CADESI est variable (45 à 80, moyenne de 65), le prurit est marqué dans tous les cas (moyenne de 3.0). L'examen cytologique montre, pour tous les animaux, la présence de nombreuses levures *Malassezia pachydermatis* (maximum 18 levures, minimum 3 levures, moyenne de 8.4 levures par champ microscopique à l'immersion). Aucune différence n'est observée entre le groupe A et le groupe B.

Les doses de kétoconazole administrées sont en moyenne de 9.4 mg/kg/j dans le groupe A et de 5.8 mg/kg/j dans le groupe B. Après trois semaines de traitement, une amélioration clinique est notée pour tous les animaux (diminution d'au moins 50% du score lésionnel et du score de prurit) (tableau II). Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le groupe A et le groupe B ( $p < 0.05$ ). Dans tous les cas, une diminution marquée du nombre de levures est observée (tableau II). Seuls 2 cas dans le groupe A et un cas dans le groupe B présentent encore des levures à l'examen cytologique, mais en très faible nombre (moins d'une levure par champ en moyenne). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux lots de chiens ( $p < 0.05$ ).

Des effets secondaires sont observés chez 4 animaux. Il s'agit de vomissements (2 cas), d'anorexie (1 cas) et d'abattement (1 cas). Ils sont modérés et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

## DISCUSSION

Cette étude permet de comparer l'efficacité de deux dosages différents de kétoconazole pour le traitement des dermatites à *Malassezia* chez le chien. Dans les deux lots étudiés (5 mg/kg/j et 10 mg/kg/j), les lésions et le prurit étaient considérablement améliorés après le traitement antifongique et une guérison cytologique a été notée dans tous les cas sauf pour trois animaux. La persistance de lésions et/ou de prurit observée chez certains chiens après traitement est probablement liée à la présence d'une dermatose sous-jacente ou associée à la dermatite à *Malassezia*. Bien que le kétoconazole ait été la seule molécule antifongique utilisée dans cet essai, il est possible que les shampooings d'entretien utilisés concomitamment aient participé en partie à l'amélioration clinique, notamment en ce qui concerne l'état kérato-séborrhéique. Il nous a cependant été impossible dans notre pratique de ne pas prescrire un traitement local chez ces animaux pour des raisons éthiques, à cause de l'étendue des lésions.

Le kétoconazole est un antifongique imidazolé, qui n'est pas commercialisé pour le traitement des levures chez le chien, mais pour celui des dermatophytes. Son efficacité dans la dermatite à *Malassezia* est cependant bien établie dans la littérature (Scott *et al.*, 2001). L'absence de don-

nées de pharmacocinétique explique que les posologies préconisées dans cette indication varient en fonction des auteurs. Ainsi, 10 mg/kg/j en une prise est classiquement proposé en Europe (Carlotti et Laffort-Dassot, 1996; Harvey et MacKeever, 2000), mais les Nord-Américains utilisent plutôt 5 mg/kg deux fois par jour (Bond et Mason, 1998). Mason recommande même 10 mg/kg deux fois par jour (Mason, 1993). Enfin, certaines publications font également état de l'efficacité de 5 mg/kg/j en une prise ou de 10 mg/kg tous les 2 jours (Scott *et al.*, 2001).

Le kétoconazole agit en inhibant le cytochrome P450 et donc la synthèse de l'ergostérol, principal constituant de la membrane cellulaire des champignons. Il intervient également au niveau du métabolisme oxydatif et peroxydatif en créant une accumulation de peroxydes d'hydrogène qui asphyxient la cellule fongique. Les effets secondaires du kétoconazole sont surtout de type digestif (vomissements, diarrhée) et rétrocedent en règle générale à l'arrêt du traitement (Scott *et al.*, 2001). Des effets secondaires de ce type ont été observés pour 4 des animaux traités dans cette étude. L'administration du médicament avec un repas diminue ces effets indésirables. Une hépatotoxicité est rapportée chez l'homme et le chat, et peut nécessiter des précautions d'emploi (Scott *et al.*, 2001). Les effets du kétoconazole sur la fonction surrénalienne sont à l'origine d'un hypocortisolisme (Scott *et al.*, 2001). Enfin, il possède une action immunomodulatrice en inhibant la chimiotaxie des neutrophiles, la réponse aux tests de transformation lymphoblastique et la

production de leucotriènes (Scott *et al.*, 2001).

Le traitement des dermatites à *Malassezia* chez le chien fait appel aux antifongiques, par voie locale et/ou générale (Scott *et al.*, 2001). Les traitements topiques sous forme de gels, de pommades ou de crèmes sont à réserver aux cas localisés. L'utilisation de lotions antifongiques est intéressante, mais contraignante car elle nécessite deux à trois applications par semaine. En outre, un aspect gras du pelage est possible après le traitement. Les shampooings sont également intéressants. La chlorhexidine a une action antifongique et est donc potentiellement efficace dans l'indication de la dermatite à *Malassezia*. Un shampooing contenant du miconazole, un imidazolé, est disponible dans certains pays d'Europe mais pas en France. Un shampooing au kétoconazole est disponible en médecine humaine pour le traitement du *pytirisias capitis* et du *pytirisias versicolor*.

Cependant, pour les cas graves, chroniques ou généralisés, l'auteur, comme d'autres (Carloti et Laffort-Dassot, 1996; Mason, 1993; Scott *et al.*, 2001), préfère utiliser un traitement systémique en association avec

le traitement local. Ce type de thérapeutique permet une résolution plus rapide des signes cliniques et du prurit. Rappelons que la griséofulvine n'est pas efficace sur *Malassezia*.

### CONCLUSION

L'absence de différence significative entre les deux groupes de chiens traités dans cette étude laisse supposer que les deux posologies utilisées (10 mg/kg/j et 5 mg/kg/j) sont efficaces pour le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien. Cependant, le faible nombre de cas inclus dans cet essai ne permet pas de tirer de conclusion définitive et des études incluant un plus grand nombre d'animaux sont donc indiquées pour confirmer/infirmier ces données. En outre, des études supplémentaires sur la cinétique du kétoconazole dans l'espèce canine semblent nécessaires pour apprécier plus précisément le rythme d'administration le plus adapté chez le chien (une ou deux prises par jour) dans l'indication de la dermatite à *Malassezia*.

### REMERCIEMENTS

au Dr Vét Sophie Burgaud, pour la réalisation des analyses statistiques.

### ABSTRACT

20 dogs with *Malassezia* dermatitis were included in this study. All animals were treated with the imidazole ketoconazole. One group received 10 mg/kg/day and one other group received 5 mg/kg/day. The two groups were compared regarding the clinical score (adapted from the CADE-SI used in canine atopic dermatitis), pruritus and the amount of yeasts observed on scotch-tests. No significant difference was observed between the two groups of dogs for any of the parameters studied ( $p < 0.05$ ). Secondary side-effects (vomiting, anorexia, apathy) were observed in four dogs. These results suggest that ketoconazole at 5-10 mg/kg/day is effective for the treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs. Further studies using more numerous animals are needed to better appreciate the best treatment regimen for *Malassezia* dermatitis in dogs.

**Key-words:** dog, dermatology, *Malassezia*, imidazoles.

---

### RÉFÉRENCES:

- BENSIGNOR, E., CARLOTTI, D.N. Comparaison de 4 techniques cytologiques pour la mise en évidence de *Malassezia pachydermatis* sur la peau du chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 33-41.
- BOND, R., MASON, K.V. Antifungal therapy. In: *Advances in Veterinary Dermatology*, 3<sup>rd</sup> Ed., Kwochka KW *et al.* (Eds), Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, 425-427.
- CARLOTTI, D.N., LAFFORT-DASSOT, C. Dermatite à *Malassezia pachydermatis*: étude bibliographique et étude rétrospective de 12 cas généralisés traités par des dérivés azolés. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1996, **31**, 297-307.
- DUFAIT, R. *Pityrosporum canis* as a cause of canine chronic dermatitis. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1983, **78**, 1055-1057.
- GUAGUERE, E., PRELAUD, P. Etude rétrospective de 54 cas de dermatite à *Malassezia* chez le chien: résultats épidémiologiques, cliniques, cytologiques et histopathologiques. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1996, **31**, 309-323.
- GUILLOT, J. Importance des levures du genre *Malassezia* en dermatologie vétérinaire. *Point Vét.*, 1998, **29**, 691-701.
- HARVEY, R.G., MCKEEVER, P.J. Manuel de dermatologie canine et féline. Masson, Paris, 2000, 240p.
- MASON, K.V. Cutaneous *Malassezia*. In: *Current Veterinary Dermatology*, Griffin CE *et al.* (Eds), Mosby Year Book, St Louis, 1993, 44-48.
- OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *Journal of Dermatological Treatment*, 1997, **8**, 243-247.
- PLANT, J.D., ROSENKRANTZ W.A., GRIFFIN, C.E. Factors associated with and prevalence of high numbers of *Malassezia pachydermatis* numbers on dog skin. *J. Am. Vet. Med. Assn.*, 1992, **201**, 879-882.
- SCOTT, D.W., MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E. Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*, 6th Ed, WBSaunders, Philadelphia, 2001, 1528p.