

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge des dermatomycoses, suivies par la Fiche de transparence de janvier 2007.

## Dermatomyose

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

### Traitement médicamenteux

Pour la prévention de récurrences du Pityriasis versicolor, **le kétoconazole, le sulfure de sélénium ou la pyrithione de zinc** sont conseillés en traitement local 1 à 4 fois par mois. Ces recommandations sont toutefois peu étayées <sup>1</sup>.

En cas de récurrences avec lésions étendues qui ne répondent pas à un traitement préventif local, un traitement prophylactique par voie orale peut être envisagé avec de l'itraconazole à 200 mg 2 fois par jour, 1 jour par mois <sup>a, 1, 2</sup>.

- a. Dans 1 RCT, 239 patients atteints de Pityriasis versicolor ont reçu un traitement ouvert par itraconazole à raison de 200 mg/j pendant 7 jours. Les 209 participants qui présentaient une guérison mycologique 4 semaines après ce traitement, ont été randomisés entre de l'itraconazole 2 x 200 mg et un placebo, 1 jour par mois pendant six mois. Après six mois, on a observé une guérison mycologique chez 88 % dans le groupe itraconazole, contre 57 % dans le groupe placebo. Ceci correspond à un *number needed to treat (NNT)* de 4.  
Des effets indésirables ont été rapportés chez 16 % des participants dans le groupe itraconazole, contre 14 % dans le groupe placebo. On n'a pas observé d'effets indésirables graves.

### Références

1. Renati S, Cukras A, Bigby M. Pityriasis versicolor. BMJ 2015;350:h1394. DOI: 10.1136/bmj.h1394.
2. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. Arch Dermatol 2002;138:69-73, Jan.

## **Dermatomycoses**

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

### **Onychomycose**

Une mise à jour de *Clinical Evidence* sur l'onychomycose confirme le message de la Fiche de transparence: un traitement oral par l'itraconazole ou par la terbinafine est efficace d'un point de vue mycologique et clinique, la terbinafine s'avérant supérieure à l'itraconazole, avec une guérison satisfaisante d'un point de vue clinique et esthétique dans seulement 50 % des cas<sup>1</sup>. La plupart des traitements locaux ne sont pas suffisamment étayés. On dispose de preuves d'une efficacité limitée (environ 30 % de guérison) que pour le vernis à ongles à base de ciclopirox par rapport au placebo.

Il existe peu de données concernant le traitement de l'onychomycose chez l'enfant. Dans une étude de petite taille, menée chez des enfants atteints d'onychomycose du pied, le ciclopirox s'est avéré plus efficace que le placebo pour obtenir la guérison mycologique et clinique (71% versus 22%, NNT=2). Les auteurs suggèrent que les antimycosiques à usage topique sont plus efficaces chez les enfants que chez les adultes parce que leurs ongles sont moins épais<sup>a</sup>.

- a. Dans une RCT en double aveugle, 40 enfants entre 2 et 16 ans ont été traités pendant 32 semaines avec le vernis à ongles ciclopirox à 8% ou avec le placebo. Le produit a été appliqué quotidiennement et la couche a été enlevée chaque semaine. La guérison totale (clinique + mycologique) était de 71% avec le ciclopirox versus 22% avec le placebo, une différence significative<sup>2,3</sup>.

### **Tinea corporis et tinea cruris**

Une *Cochrane Review* récente a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements locaux en cas de tinea corporis et de tinea cruris. La plupart des traitements locaux, dont les dérivés azoliques et la terbinafine, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo. Des études comparatives n'ont pas montré de différences entre les dérivés azoliques et la terbinafine en termes de guérison mycologique et clinique. L'ajout d'un corticostéroïde à un antimycosique augmente les chances de guérison clinique mais n'aboutit pas à une différence sur le plan de la guérison mycologique. Ceci semble avantageux mais pourrait également inciter à arrêter le traitement de manière trop précoce<sup>4</sup>.

### **Références**

1. Ferrari J. Fungal toenail infections - Overview. *Clinical Evidence* 2014.
2. Wu Chang M. Topical therapy for childhood onychomycosis. *Journal Watch* 2013, September 13. Comment on: Friedlander SF et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: A trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013 May/Jun; 30:3016. (<http://dx.doi.org/10.1111/pde.12064>).
3. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: a trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013;30:316-22, May-Jun. DOI: 10.1111/pde.12064.

4. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009992. DOI: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

## Dermatomycoses

Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2013

### Nouvelles données concernant la prise en charge de l'onychomycose

L'efficacité d'un traitement local à base d'urée (20 %), de propylène glycol (> 60 %) et d'acide lactique (10 %) (Naloc®, non enregistré comme médicament) sur l'onychomycose sous-ungéale distale a été évaluée dans une RCT contrôlée par placebo en double aveugle<sup>1</sup>. Après 24 semaines d'application quotidienne, un taux significativement plus élevé de guérison mycologique a été observé chez les patients présentant une onychomycose modérée (touchant jusqu'à 50 % de la surface de l'ongle) dans le groupe traité (27,2 % contre 10,4 %). La différence n'était pas significative chez les patients présentant des onychomycoses plus sévères (touchant 51 à 75 % de la surface de l'ongle). On n'a pas identifié de problèmes d'innocuité pendant l'étude. Le critère « guérison clinique » (culture mycose négative + ongle cliniquement normalisé) n'a pas été évalué<sup>a</sup>. Il n'y a pas de comparaison directe de ce type de traitement avec des traitements antimycotiques locaux sous forme de vernis.

- a. 493 patients ont été inclus dans l'étude, 346 ont reçu le produit actif et 147 le placebo. Après 24 semaines d'application quotidienne avec bandage occlusif, suivies d'une période de lavage de 2 semaines, on a observé un taux de guérison mycologique significativement plus élevé (critère d'évaluation primaire) dans le groupe de patients dont l'envahissement de l'ongle par l'infection était inférieur ou égal à 50 % et qui avaient reçu le produit actif (27,2 % contre 10,4 % dans le groupe témoin;  $p = 0,0012$ ). La différence n'était plus significative dans le groupe dont l'ongle était envahi par l'infection sur une surface de 51 à 75 % (19,1 % contre 7,0 % ; NS). Le nombre de patients estimant que leur état avait amélioré était plus grand dans le groupe d'intervention, et ce dès la 2<sup>e</sup> semaine ( $p = 0,0148$ )<sup>1</sup>.

### Références

1 : Möck A. Hilft naloc gegen nagelpilz ? Arznei-Telegram 2013;44(5):46. Comment on Emtestam L., Kaaman T, Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. Mycoses 2012;55:532-40

Les données disponibles ne nécessitent pas de mise à jour en 2012.

## Prise en charge des dermatomycoses

(Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2011)

### Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge de l'onychomycose?

Des données récentes confirment que le traitement avec du vernis à ongles au ciclopirox (non disponible en Belgique) est plus efficace que le placebo dans le traitement de l'onychomycose des ongles de pied<sup>a</sup>.

- a. 3 RCT portant au total sur 935 patients atteints d'onychomycose des ongles de pied. Les patients ont été traités pendant 48 semaines avec du vernis à ongles au ciclopirox ou avec un placebo. On a observé une guérison des mycoses chez 90% des patients activement traités et chez 70% dans les groupes placebo<sup>1</sup>.

### Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge du Pityriasis versicolor?

Une directive récente<sup>2</sup> et une synthèse méthodique approfondie<sup>3,4</sup> regroupent les preuves disponibles sur le traitement du Pityriasis versicolor. Les études incluses sont généralement de petite taille et de mauvaise qualité méthodologique. Le traitement local avec des dérivés azoliques (clotrimazole, éconazole, kétoconazole, miconazole), du sulfure de sélénium ou de la terbinafine s'avérait plus efficace que le placebo avec un NNT de 1 à 3. Le traitement oral a été étudié de manière plus limitée: les dérivés azoliques (fluconazole, itraconazole, kétoconazole) s'avéraient plus efficaces que le placebo; globalement, les NNT étaient plus élevés que dans le cas du traitement local. D'autres traitements systémiques n'ont pas été étudiés. Il y a peu d'études comparant le traitement local et systémique. En raison des effets indésirables potentiellement graves liés au traitement oral, le traitement local reste le premier choix dans la prise en charge du Pityriasis versicolor. Les preuves ne sont pas suffisantes pour avancer un traitement topique en particulier comme étant supérieur aux autres.

### Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

Lareb, le centre néerlandais de suivi des effets indésirables, a reçu 6 notifications d'une perte sévère de l'audition, voire de surdité, chez des patients traités à la terbinafine par voie orale. La perte de l'audition était irréversible dans la plupart des cas. La banque de données européenne *Eudravigilance* et la banque de données internationale de l'OMS contiennent des dizaines de notifications de problèmes auditifs liés à la terbinafine par voie orale. Jusqu'à ce jour, cet effet indésirable ne figure cependant pas dans le RCP<sup>5</sup>.

## Références

1. Ferrari J. Fungal toenail infections. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2011 [cited August 20]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
2. Clinical Knowledge Summaries. Pityriasis versicolor. February 2011. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
3. Hu S, Bigby M. Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions. *Arch Dermatol* 2010;146:1132-40.

4. Poelman T. Traitement du pityriasis versicolor. *Minerva* 2011;10: 62-3. Comment on: Hu S, Bigby M. Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions. *Arch Dermatol* 2010;146:1132-40.

5. Anonymous. Schwerhörig durch terbinafin (Lamisil, Generika) *Arznei-telegramm* 2011;42:56.

## Prise en charge des dermatomycoses: mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

### Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement des dermatomycoses?

#### *Tinea pedis*

Une revue récente de *Cochrane* a étudié divers traitements locaux des dermatomycoses du pied, et corrobore les informations de la Fiche de transparence. Les allylamines et les dérivés azoliques étaient significativement supérieurs au placebo dans le traitement de ces infections<sup>a</sup>. Les études ayant comparé les différentes allylamines entre elles et les différents dérivés azoliques entre eux n'ont pas constaté de différences d'efficacité. Dans des études comparatives entre les deux groupes, les allylamines s'avéraient significativement supérieures aux dérivés azoliques 6 semaines après le début du traitement. Les auteurs du *NHG-standaard* révisé intitulé "*Dermatomycosen*" sont d'avis que la différence entre les allylamines et les dérivés azoliques, bien que statistiquement significative, n'est pas cliniquement pertinente. Les dérivés azoliques sont à préférer en cas d'infections à *Candida*, en raison de leur meilleure efficacité sur les espèces *Candida*<sup>2</sup>.

- a. Cette revue incluait au total 67 études. Les allylamines étaient significativement plus efficaces que le placebo (11 études (n=1116), RR d'échec thérapeutique 0,33 (IC à 95% 0,24 à 0,44)). Les dérivés azoliques aussi étaient plus efficaces que le placebo (13 études (n=1235), RR d'échec thérapeutique 0,40 (IC à 95% 0,35 à 0,46)). Les preuves concernant la buténafine (RR d'échec thérapeutique 0,33), la ciclopiroxolamine (RR 0,27), le tolciclate et le tolnaftate (RR 0,19) sont nettement moins fortes (en raison de moins d'études et d'études de plus petite taille) (aucune de ces substances n'est disponible en Belgique). Comparées directement aux dérivés azoliques, les allylamines se révèlent significativement plus efficaces lorsque l'évaluation se fait 6 semaines après le début du traitement (8 études (n=962), RR d'échec thérapeutique avec les allylamines 0,63 (IC à 95% 0,42 à 0,94) comparé aux dérivés azoliques). Deux semaines après le début du traitement, cette différence n'est pas encore perceptible<sup>1</sup>.

#### *Onychomycose*

Récemment, plusieurs revues systématiques et une Revue *Cochrane* ont paru sur le traitement de l'onychomycose. Le *NHG-standaard* révisé, intitulé "*Dermatomycosen*", traite aussi de l'onychomycose. Les conclusions rejoignent tout à fait le contenu de la Fiche de transparence. En cas d'instauration d'un traitement systémique, la terbinafine par voie orale constitue le meilleur choix<sup>a,b,c</sup>. L'administration continue de terbinafine donne de meilleurs résultats qu'un schéma intermittent<sup>a</sup>. Dans le cas des dérivés azoliques, l'administration continue et les schémas intermittents sont équivalents<sup>a</sup>. Il n'y a pas suffisamment de preuves concernant le traitement topique de l'onychomycose, qui semble moins efficace que la thérapie orale<sup>a,b,c,d</sup>. On peut essayer l'association d'un traitement topique et d'un traitement systémique en cas d'infections très résistantes, mais là aussi, les preuves manquent. Les preuves sont également insuffisantes en ce qui concerne la destruction de l'ongle (destruction à l'urée, débridement chirurgical ou enlèvement total de l'ongle atteint), en association ou non à un traitement topique ou oral<sup>a,b,c</sup>. Il existe peu de données sur le traitement de l'onychomycose des ongles des mains<sup>2</sup>.

- a. Cette revue systématique renvoie à une méta-analyse (2004) qui démontre que le degré de guérison mycologique de la terbinafine à 250 mg/j (n=993) est significativement plus

élevé que celui de l'itraconazole à 200 mg/j (n=1131) ou de l'itraconazole sous forme de schéma thérapeutique intermittent (400 mg/j pendant 1 semaine, suivi de 3 semaines sans médicaments) (n=318): respectivement 76%, 59% et 63%. Il n'y avait pas de différences significatives dans les pourcentages de guérison clinique qui tournaient tous autour de 70%. Une RCT (2005) démontrait que l'administration continue de terbinafine à 250 mg/j aboutissait à une guérison mycologique significativement meilleure que le schéma intermittent (terbinafine à 500 mg/j pendant 1 semaine, suivi de 3 semaines sans médicament): respectivement 71% et 59%. La *Cochrane Review* (voir ci-dessous) et quelques études de petite envergure et non aveugles ne fournissent pas suffisamment de preuves pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité des antimycosiques locaux dans l'onychomycose. Une RCT de taille relativement grande (n=504) n'a pas trouvé de bénéfice en faveur de la terbinafine en association à un traitement chirurgical, comparé à la terbinafine seule: respectivement 32,5% et 37,8% de cas de guérison complète. Une étude de petite taille (n=27) a révélé de bons pourcentages de guérison pour l'association de chirurgie et de thérapie locale: les résultats sont sujets à caution en raison du nombre limité de participants et d'un plan d'étude faible<sup>3</sup>.

- b. L'onychomycose est également abordée dans le nouveau *NHG-standaard* «*Dermatomycosen*». Des pourcentages de guérison de 34% à 66% sont observés avec le ciclopirox. Il n'y a pas assez d'études pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité des autres médicaments à usage local. Pour la même raison, il n'est pas possible de se prononcer sur la destruction des ongles par l'urée. La terbinafine par voie orale et l'itraconazole sont efficaces dans le traitement des onychomycoses. Plusieurs méta-analyses (voir aussi a.) ont démontré que la terbinafine est à préférer pour ce qui est de la guérison mycologique. La terbinafine aurait aussi de meilleurs effets à plus long terme. Dans une petite étude prospective menée en Islande (n=151), le pourcentage de guérison après 54 mois était significativement plus élevé (46% contre 13%) et les pourcentages de récurrences mycologiques (53% contre 23%) et cliniques (48% contre 21%) significativement plus faibles dans le groupe traité par la terbinafine. L'onychomycose des ongles des mains est généralement due à *Candida*, c'est pourquoi l'itraconazole constitue dans ces cas-là le premier choix<sup>2</sup>.
- c. Cette revue systématique trouve peu de preuves d'efficacité pour le traitement local. Les dérivés azoliques s'avèrent, dans des études de petite taille, légèrement plus efficaces que le placebo. Le traitement local par l'amorolfine et le ciclopirox serait efficace dans 30% des cas (il n'est pas clair si ces chiffres proviennent d'études randomisées). Aucune étude n'a été trouvée concernant l'efficacité de la destruction de l'ongle par des concentrations élevées d'urée, en association à un traitement local antimycosique ou concernant l'efficacité d'un traitement chirurgical. La terbinafine par voie orale est plus efficace que le placebo et que les dérivés azoliques et la griséofulvine, avec des pourcentages de réussite clinique et mycologique entre 50 et 90%<sup>4</sup>.
- d. Concernant le traitement local de l'onychomycose, 6 études seulement ont été incluses dans cette revue *Cochrane*. Les traitements inclus sont divers, mais pour aucun d'entre eux, on n'a trouvé des preuves suffisantes. L'amorolfine paraît plus efficace que la ciclopiroxolamine (non disponible en Belgique), mais davantage d'études sont nécessaires pour pouvoir se prononcer de manière fondée à ce sujet<sup>1</sup>.

## *Dermatomycoses provoquées par des levures*

### *Pityriasis versicolor*

Dans le traitement du *pityriasis versicolor*, le *NHG-standaard* maintient comme premier choix le sulfure de sélénium en application locale. En cas de résultats insuffisants, on peut essayer l'administration locale d'un dérivé azolique. Il convient d'envisager un traitement oral par l'itraconazole en cas de récurrences fréquentes<sup>5</sup>.

- a. Un shampooing à base de sélénium donnait des résultats significativement meilleurs que le placebo, dans le traitement du *pityriasis versicolor* (pourcentage de guérison: 87% contre 16%). Il y a peu de différences au niveau de l'efficacité entre les shampooings à base de sélénium et les dérivés azoliques par voie orale. Les dérivés azoliques par voie orale sont également très efficaces comparé au placebo (94% contre 6%). Les récurrences sont très fréquentes dans cette affection. A titre de prévention des récurrences, on peut répéter le traitement local (ou oral) tous les mois. Cette pratique n'a cependant pas fait l'objet de suffisamment d'études et n'est pas basée sur des preuves<sup>2</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables des antimycosiques?

Les auteurs d'une méta-analyse récente concluaient que les risques d'effets indésirables sont limités pendant un traitement par des antimycosiques par voie orale dans les mycoses superficielles de la peau ou des ongles<sup>a</sup>.

La notice anglaise de la terbinafine mentionne depuis peu un avertissement concernant une interaction potentielle avec la warfarine. Quelques cas de dérèglement de l'INR et/ou du taux de prothrombine ont été rapportés en cas d'usage concomitant de la terbinafine et de la warfarine.

- a. 122 études avec plus de 10.000 participants ont été incluses dans cette méta-analyse. Les risques absolus d'arrêt de traitement à cause d'effets indésirables ont été calculés pour la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole dans différents schémas posologiques, et pour le placebo; ils variaient entre 1,5% (fluconazole à 50 mg/j) et 5,8% (fluconazole à 300 - 450 mg/semaine). Dans le groupe placebo, le risque était de 3,2%. Le risque absolu d'atteinte hépatique (augmentation des enzymes hépatiques dans le sang) sans nécessiter l'arrêt du traitement, était inférieur à 2% dans tous les groupes (1,2% dans le groupe placebo). Ces résultats confirment que le risque d'effets indésirables potentiellement graves est limité. Un commentaire de cette étude signale que l'évaluation correcte des interactions possibles entre les médicaments et leur reconnaissance adéquate est au moins aussi importante dans l'évaluation de l'innocuité de ces médicaments<sup>5</sup>.

### Références

1. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001434. DOI: 10.1002/14651858.CD001434.pub2.
2. Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJP, De Kock CA et al. NHG-Standaard Dermatomycosen (Eerste herziening). Huisarts Wet 2008; 51:76-84.
3. Anonymous. How should fungal nail infection be treated? Drug Ther Bull 2008; 46:3-8.
4. Anonymous. Mycoses unguéales. Rev Prescrire 2008; 28: 205-11.
5. Shear NH. Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. ACP Journal Club 2008; 148: 14. Bespreking van: Chang C, Young-Xu Y, Kurth T et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 791-798.

# Prise en charge des dermatomycoses

Janvier 2007

## Inhoud

Messages essentiels	
Résumé et conclusions . . . . .	2
1. Définition et épidémiologie . . . . .	4
2. Evolution naturelle – objectif du traitement . . . . .	6
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents – quels sont les critères utilisés dans les études pour évaluer le traitement? . . . . .	7
4. Traitement . . . . .	7
4.1. Tinea pedis . . . . .	8
4.2. Onychomycose . . . . .	14
4.3. Tinea cruris et tinea corporis . . . . .	21
4.4. Dermatomycoses provoquées par des levures . . . . .	25
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes . . . . .	27
6. Comparaison des prix . . . . .	29
Références . . . . .	32

### Messages essentiels

- Le traitement local des infections mycosiques superficielles est efficace et sûr.
- Dans l'onychomycose, seul un traitement systémique par fluconazole, itraconazole et terbinafine est bien documenté. La terbinafine par voie orale est un peu plus efficace que l'itraconazole par voie orale dans le traitement de l'onychomycose.
- Malgré un traitement systémique par antimycosiques, une guérison clinique et cosmétique satisfaisante de l'ongle n'est obtenue que chez la moitié des patients.
- Les effets indésirables parfois graves, les nombreuses interactions possibles et le coût des antimycosiques doivent être pris en considération avant d'instaurer un traitement systémique.

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

## Résumé et conclusions

Cette Fiche de transparence donne un aperçu de la prise en charge des formes les plus fréquentes de dermatomycoses: tinea pedis (pied d'athlète), onychomycose (mycose unguéale), tinea corporis, tinea cruris, intertrigo à *Candida* (dans les plis cutanés) et le pityriasis versicolor. Chez la plupart des patients, un traitement ne s'avère nécessaire que d'un point de vue cosmétique ou pour améliorer le confort (démangeaisons).

En cas de *tinea pedis*, d'apparition très fréquente, une application locale d'antimycosiques est efficace et sûre. Les dérivés azoliques et les allylamines (en Belgique seulement la terbinafine) sont nettement plus efficaces qu'un placebo. Les dérivés azoliques à usage local sont peut être un peu moins efficaces que les allylamines à usage local, mais ils sont nettement moins coûteux. Il n'existe aucune preuve quant à une différence d'efficacité entre les différents dérivés azoliques locaux. Lorsqu'un traitement local n'est pas suffisamment efficace, un traitement systémique peut être envisagé. La terbinafine par voie orale et l'itraconazole par voie orale semblent aussi efficaces pour obtenir une guérison mycologique. Les avantages et les inconvénients d'un traitement systémique doivent toujours être rigoureusement mis en balance, d'autant plus que les études limitées n'ont pas montré de différence d'efficacité entre un traitement local et un traitement systémique.

L'*onychomycose* est aussi très fréquente. Le traitement local n'a pas été suffisamment étudié et les données disponibles montrent une efficacité limitée. Un traitement systémique par itraconazole, fluconazole ou terbinafine est plus efficace qu'un placebo. Il n'existe que peu de données concernant la durée optimale du traitement. Aucune étude comparant les différents dérivés azoliques par voie orale entre eux ou les différentes allylamines par voie orale entre elles n'a été retrouvée. L'itraconazole par voie orale est moins efficace que la terbinafine par voie orale dans le traitement de l'onychomycose des orteils. Aucune étude comparant la terbinafine à d'autres dérivés azoliques n'a été retrouvée. L'itraconazole en traitement intermittent semble aussi efficace qu'en traitement continu. Les résultats des études comparant un traitement continu et un traitement intermittent par la terbinafine ne sont pas univoques. Dans la moitié des cas, la guérison mycologique de l'ongle ne s'accompagne pas d'une guérison clinique et ne donne pas un résultat cosmétique satisfaisant: même après repousse complète, l'ongle peut être déformé ou coloré. Le risque d'effets indésirables rares mais très graves, les interactions possibles et le coût (qui est surtout à charge de la société) doivent être pris en considération.

Pour obtenir une guérison mycologique du *tinea corporis* et du *tinea cruris*, un traitement local par une allylamine ou par un dérivé azolique est plus efficace qu'un placebo. Il n'y pas d'arguments permettant de préférer un traitement local à un autre. Un traitement systémique n'a été que rarement étudié. Les dérivés azoliques semblent aussi efficaces par voie locale que par voie orale.

Le traitement de *l'intertrigo à Candida* n'a fait l'objet que de peu d'études. Le traitement classique par la nystamine crème a été peu ou pas évalué dans des études contrôlées. Les dérivés azoliques par voie locale sont efficaces; il n'y a pas d'arguments quant à des différences d'efficacité entre eux. Aucune étude n'a été retrouvée concernant le traitement systémique et la terbinafine par voie locale.

Le *pityriasis versicolor* est traité de préférence localement par le sulfure de sélénium, ou par un dérivé azolique ou la terbinafine.

## 1. Définition et épidémiologie

Cette Fiche de transparence discute de la prise en charge des mycoses superficielles de la peau et des ongles (dermatomycoses). Les infections mycosiques systémiques, les mycoses profondes du cuir chevelu et de la barbe, les mycoses des muqueuses et du conduit auditif externe ne font pas l'objet de cette Fiche.

Les mycoses superficielles affectent la couche cornée de l'épiderme, des ongles et des cheveux. Les structures plus profondes ne sont atteintes qu'exceptionnellement, p. ex. chez les patients affaiblis<sup>1</sup>.

Les dermatomycoses sont provoquées surtout par des dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton* species) et des levures (surtout *Candida albicans* et *Malassezia* species<sup>2,3,4</sup>).

Les dermatomycoses peuvent apparaître à différents endroits. Parmi les infections à *dermatophytes*, la prévalence du tinea pedis (la mycose du pied ou pied d'athlète) est la plus élevée<sup>1,3</sup>. D'autres infections superficielles à dermatophytes sont l'onychomycose (mycose des ongles), tinea corporis et tinea cruris. Les infections cutanées provoquées par des *levures* sont surtout l'onychomycose des mains, l'intertrigo à *Candida* et le pityriasis versicolor.

Le *tinea pedis* est accompagné d'une desquamation, d'une macération et de fissures de la peau. L'espace interdigital entre le 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> orteil est le plus souvent atteint. L'infection peut s'étendre à la plante du pied, au dos du pied et aux espaces entre les autres orteils. Le type mocassin (sec) survient plus rarement et apparaît sous forme d'érythème disséminé et d'hyperkératose de la plante du pied. Le tinea pedis est plus fréquent chez les jeunes et les jeunes adultes<sup>3</sup>.

Le tinea pedis s'accompagne souvent d'onychomycose du pied: 30% des patients avec un tinea pedis présentent aussi une onychomycose. L'onychomycose du pied est le plus souvent due à des dermatophytes (>90%). En cas d'onychomycose de la main, le *Candida* est l'agent responsable le plus fréquent<sup>5</sup>.

L'onychomycose est dans 2% des cas causée par des non dermatophytes (également appelés "moulds" dans la littérature britannique) tels *Fusarium* et *Aspergillus*<sup>5</sup>.

Le *tinea corporis* (roue de Ste Catherine) se présente sous forme de plaques érythémateuses circulaires granuleuses et peut apparaître au niveau des extrémités, du visage, du cou et du tronc<sup>6</sup>.

Dans le *tinea cruris*, les dermatomycoses inguinales, la partie médiane des cuisses et des plis inguinaux est la plus souvent atteinte. L'infection est souvent bilatérale<sup>3</sup>. L'*intertrigo* est une infection le plus souvent due à *Candida*, qui apparaît aussi souvent dans la région inguinale. Contrairement aux infections à dermatophytes, le scrotum est souvent atteint dans l'intertrigo candidosique<sup>4</sup>.

Le *pityriasis versicolor* est dû à une croissance excessive des levures *Malassezia* species, qui appartiennent à la flore commensale normale de la peau. Ceci se manifeste par des taches granuleuses moins pigmentées que la peau non affectée. Sur les peaux très blanches, les taches sont souvent un peu plus foncées que la peau normale.

L'incidence des dermatomycoses dans la pratique générale aux Pays-Bas est de 28 à 35 par 1000 patients par an. L'incidence des dermatomycoses à *Candida* est de 4 sur 1000 patients par an. Une onychomycose est découverte dans la population générale chez environ 30 sur 1000 des gens; il s'agit souvent d'une onychomycose des orteils<sup>6</sup>. On ne dispose pas de données belges à ce sujet.

## 2. Evolution naturelle – objectif du traitement

### Evolution naturelle

Une infection par des dermatophytes de la couche cornée de l'épiderme entraîne une réaction inflammatoire dans l'organisme, déclenchant ainsi des mécanismes de défense immunitaires et non immunitaires. Ceci empêche une invasion des couches plus profondes de la peau et une guérison spontanée survient souvent spontanément dans les deux mois. En l'absence d'immunité cellulaire, la réaction inflammatoire est faible et l'infection peut prendre facilement un caractère chronique et récidivant. Ceci semble survenir plus fréquemment chez les patients atopiques (asthme et rhinite allergique) et présentant des taux d'IgE spécifiques élevés. Ces personnes ont des défenses immunitaires normales contre d'autres agents pathogènes; la cause exacte de l'échec du système immunitaire contre les mycoses n'est pas claire<sup>6</sup>.

Après contamination de l'ongle, le champignon se propage vers l'hyponychium ou le pli latéral de l'ongle et après avoir atteint le lit de l'ongle, il atteint la partie proximale de la matrice de l'ongle. L'infection fongique n'évolue parfois pas pendant des années, et on n'en connaît pas bien la raison. Bien qu'une réponse immunitaire ait été démontrée, la guérison spontanée d'une onychomycose est peu probable<sup>6</sup>. Les études cliniques ont toutefois rapporté un pourcentage de guérison de 5 à 10% dans les groupes placebo.

### Objectif du traitement

- Un traitement est instauré principalement pour des raisons esthétiques et pour améliorer le confort du patient. Des plaintes pouvant être associées aux dermatomycoses sont des démangeaisons et de la douleur. En cas d'onychomycose, une diminution de la mobilité ainsi que des problèmes liés au port de chaussures peuvent survenir.
- Un traitement peut également être instauré afin d'éviter la propagation de l'infection chez le patient, ainsi que la transmission de l'infection à d'autres personnes.
- Le tinea pedis peut servir de passage au *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus* dans la survenue de cellulite ou erysipelas, à distance ou non.
- D'un point de vue théorique, le traitement des mycoses superficielles peut être utile pour prévenir une atteinte systémique; chez les patients immunocompétents, ceci n'a toutefois pas un impact clinique important.
- Une complication rare des dermatomycoses peut consister en une réaction d'hypersensibilité de type IV à l'antigène fongique, également appelée réaction ideo mykide, au cours de laquelle les lésions cutanées apparaissent à un autre endroit que celui où la dermatomycose est localisée<sup>6</sup>.

### 3. Quels sont les critères d'évaluation – quels sont les critères utilisés dans les études pour évaluer le traitement?

Les critères d'évaluation utilisés dans les études sont les suivants:

- guérison complète (disparition de tous les signes cliniques plus analyse mycologique négative): cette mesure clinique des résultats, qui est la plus pertinente, n'a été que rarement rapportée.
- guérison mycologique (microscopie et culture négatives): est la mesure des résultats la plus fréquemment rapportée.

### 4. Traitement

Traitement local	Traitement systémique
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mesures hygiéniques</li> <li>▪ ciclopirox *</li> <li>▪ amorolfine</li> <li>▪ allylamines               <ul style="list-style-type: none"> <li>- terbinafine</li> <li>- naftifine *</li> </ul> </li> <li>▪ dérivés azoliques               <ul style="list-style-type: none"> <li>- bifonazole</li> <li>- clotrimazole</li> <li>- nitrate d'isoconazole</li> <li>- kétoconazole</li> <li>- miconazole</li> <li>- nitrate de sulconazole</li> <li>- tioconazole</li> </ul> </li> <li>▪ griséofulvine **</li> <li>▪ Whitfield pommade **</li> <li>▪ polyvidone iodée</li> <li>▪ nystatine **</li> <li>▪ sulfure de sélénium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allylamines               <ul style="list-style-type: none"> <li>- terbinafine</li> </ul> </li> <li>▪ dérivés azoliques               <ul style="list-style-type: none"> <li>- fluconazole</li> <li>- itraconazole</li> <li>- (kétoconazole)</li> </ul> </li> </ul>

\* non disponible en Belgique

\*\* disponible en Belgique uniquement en préparation magistrale

#### 4.1. Tinea pedis

- Le tinea pedis réagit généralement bien à l'application locale d'antimycosiques.
- Pour obtenir une guérison mycologique, un *traitement local* par des dérivés azoliques ou des allylamines, avec un NNT de 2 à 3, est nettement plus efficace qu'un placebo. Il n'est pas prouvé qu'il existe des différences d'efficacité entre les dérivés azoliques à usage local, ni entre les allylamines à usage local. Les dérivés azoliques à usage local sont peut-être un peu moins efficaces que les allylamines à usage local. Un traitement local par la polyvidone iodée, la pommade de Whitfield et la griséofulvine n'a pas été suffisamment étudié.
- *Le traitement systémique* du tinea pedis n'est que rarement indiqué et a fait l'objet de peu d'études. Dans un nombre limité de petites études, l'itraconazole et la terbinafine sont apparus plus efficaces qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique. Il n'est pas prouvé que les dérivés azoliques oraux diffèrent entre-eux quant à leur efficacité. La terbinafine et l'itraconazole, administrés par voie orale, semblent aussi efficaces. Un traitement systémique par la griséofulvine semble moins efficace qu'un traitement systémique par la terbinafine. Les risques et les bénéfices d'un traitement systémique doivent toujours être mis en balance de manière rigoureuse.
- Il ressort d'un nombre limité d'études qu'il n'existe pas de différence d'efficacité entre le clotrimazole par voie locale et la terbinafine par voie orale.

#### A. Mesures d'hygiène

Aucune revue systématique ni RTC n'a été retrouvée concernant l'utilité de l'hygiène des pieds dans le traitement du tinea pedis. Dans les RCT sur le traitement médicamenteux du tinea pedis, des recommandations concernant l'hygiène des pieds sont généralement aussi données aux patients: laver et bien sécher les pieds tous les jours, mettre des bas propres chaque jour, changer régulièrement de chaussures. Le fait qu'un certain pourcentage de guérisons soit observé également dans les groupes placebo dans ces études, peut suggérer une certaine efficacité d'une meilleure hygiène des pieds<sup>7</sup>.

## B. Antimycosiques

### 4.1.1. ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

#### ◆ TRAITEMENT LOCAL DU TINEA PEDIS: ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

##### Allylamines

Un traitement local du tinea pedis par une allylamine (terbinafine, naftifine) est beaucoup plus efficace qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique, avec un NNT de 2 ou moins<sup>a,b,c</sup>. La naftifine n'est pas disponible en Belgique.

- a. Méta-analyse de 12 RCT portant sur un total de 1.433 patients. La durée du traitement variait de 1 à 4 semaines. Les médicaments étudiés étaient la naftifine et la terbinafine, chacune à une concentration de 1%. La mesure des résultats a été effectuée après 6 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 73% versus 20% (RR = 3,7; IC à 95% 3,2 à 4,4; NNT=2)<sup>7,8</sup>.
- b. Dans trois RCT complémentaires portant sur un total de 293 patients atteints de tinea pedis interdigital, la terbinafine à 1% (gel, crème ou solution) a été comparée au placebo pendant une semaine. Lors de la mesure des résultats après 7-8 semaines, les pourcentages de guérison mycologique dans 2 RCT étaient de 80-91% pour les groupes traités par la terbinafine par rapport à 33-37% pour les groupes placebo, ce qui différait chaque fois de manière significative. Dans la troisième RCT, les pourcentages de guérison combinés (guérison mycologique plus guérison clinique) étaient de 64% versus 4%<sup>7</sup>.
- c. Dans une quatrième RCT complémentaire, 60 patients atteints de tinea pedis du type mocassin ont été randomisés et ont reçu de la terbinafine crème à 1% pendant 2 semaines, de la buténafine crème à 1% pendant une semaine ou un placebo. Les pourcentages de guérison mycologique lors de l'évaluation après deux semaines étaient significativement plus élevés dans les groupes traités activement: 90% et 80% respectivement pour la médication active versus 10% pour le placebo<sup>7</sup>.

##### Dérivés azoliques

Le traitement local du tinea pedis par des dérivés azoliques s'avère nettement plus efficace qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique, avec un NNT de 3 ou moins<sup>a</sup>. Le bifonazole, le clotrimazole, le nitrate d'éconazole, le nitrate d'isocanazole, le kétoconazole, le nitrate de miconazole et le nitrate de sulconazole sont disponibles en Belgique.

- a. Méta-analyse de 17 RCT portant sur un total de 1.259 patients. Les produits étudiés étaient le bifonazole, le clotrimazole, le nitrate de sulconazole et le tioconazole. La concentration de ces produits était de 1%, sauf de 2% pour le miconazole. La durée du traitement variait de 4 à 6 semaines, les résultats étaient évalués après 6 à 10 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 71% pour les dérivés azoliques versus 39% pour le placebo (RR = 2,1; IC à 95% 1,85 à 2,3; NNT = 3)<sup>7,8</sup>.

## Divers

### - Griséofulvine

Les preuves quant à l'efficacité de la griséofulvine dans le traitement local de tinea pedis sont limitées<sup>a</sup>. La griséofulvine n'est efficace que contre les dermatophytes, pas contre le Candida.

- a. Dans une RCT 98 patients ont été traités par un spray de griséofulvine ou un placebo pendant 4 semaines. Lors de l'évaluation des résultats après 6 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 66% versus 19% (RR de non-guérison 0,29 [IC à 95% 0,16-0,54; NNT=2])<sup>8</sup>.

### - Pommade Whitfield

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée concernant les préparations Whitfield.

### - Polyvidone iodée

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée concernant la polyvidone iodée.

## ◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU TINEA PEDIS: ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

Le traitement systémique du tinea pedis n'a fait l'objet que de rares études. Il ressort des RCT disponibles que la terbinafine par voie orale<sup>a</sup> et l'itraconazole par voie orale<sup>b</sup> s'avèrent plus efficaces qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique. Aucune RCT n'a comparé la griséofulvine à un placebo.

- a. RCT portant sur 41 patients traités pendant 6 semaines par la terbinafine 250 mg/j ou par placebo. Lors de l'évaluation après 8 semaines, la terbinafine est apparue plus efficace que le placebo pour obtenir une guérison mycologique (65% versus 0%)<sup>9</sup>.
- b. RCT portant sur 72 patients traités pendant une semaine par l'itraconazole 2 x 200 mg/j ou par placebo. Lors de l'évaluation des résultats après 4 semaines, il ne semblait y avoir aucune différence entre les groupes. Lors de l'évaluation des résultats après 9 semaines, l'itraconazole était plus efficace que le placebo pour obtenir une guérison mycologique (56% versus 8%)<sup>9</sup>.

## 4.1.2. ETUDES COMPARATIVES

### ◆ TRAITEMENT LOCAL DU TINEA PEDIS: COMPARAISON DES PRODUITS ENTRE EUX

#### Comparaison des allylamines à usage local

Aucune différence entre les différentes allylamines n'a été démontrée<sup>a</sup>.

- a. Dans une RCT portant sur 60 patients, l'évaluation des résultats après 8 semaines n'a révélé aucune différence entre deux semaines de traitement par la naftifine et la terbinafine (pourcentage de guérison mycologique de 75% pour la naftifine versus 81% pour la terbinafine, ce qui ne diffère pas de manière significative<sup>7</sup>).

#### Comparaison des dérivés azoliques à usage local entre eux

Il n'est pas clairement prouvé que les dérivés azoliques diffèrent entre eux<sup>a,b,c</sup>.

- a. Revue systématique de 15 RCT portant sur un total de 618 patients. Durée de traitement de 3 à 7 semaines. Les produits étudiés étaient le bifinazole, le clotrimazole, l'éconazole, le micinazole, le sulconazole et le tioconazole. Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la plupart des comparaisons. Dans 3 RCT comparant le sulconazole et le miconazole, il semblait toutefois que le pourcentage de guérison mycologique était chaque fois moins élevé avec le sulconazole. Vu les larges intervalles de confiance et les différences dans le suivi, il est difficile de déterminer si les dérivés azoliques sont cliniquement équivalents<sup>7</sup>.
- b. Dans une RCT complémentaire d'une durée de 4 semaines, portant sur 100 patients, un traitement par le clotrimazole crème à 1% a été comparé au kétoconazole crème à 2%. Lors de l'évaluation des résultats après 8 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 84% versus 77%, ce qui ne différait pas de manière significative<sup>3</sup>.
- c. Dans des RCT réalisées à double aveugle, le fenticonazole, un dérivé azolique non disponible en Belgique, a montré un effet comparable au bifonazole, clotrimazole, éconazole et miconazole<sup>10</sup>.

#### Comparaison des allylamines à usage local et des dérivés azoliques à usage local

Les dérivés azoliques à usage local sont peut-être un peu moins efficaces que les allylamines par voie locale dans le traitement du tinea pedis. Les études comparatives ne sont pas univoques<sup>a,b</sup>.

- a. Méta-analyse de 12 RCT portant sur un total de 1.487 patients atteints de tinea pedis. La durée du traitement par allylamines (naftifine, terbinafine) était de 1 à 6 semaines, et le traitement par dérivés azoliques (bifonazole, clotrimazole, miconazole) était d'au moins 4 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique lors de l'évaluation après 3 à 12 semaines étaient de 81% versus 69%, ce qui diffère de manière significative, à l'avantage des allylamines. (RR=2,6; IC à 95% 2,3 à 2,9; NNT=8)<sup>7</sup>.

- b. Dans trois RCT complémentaires, aucune différence n'a été retrouvée quant à l'efficacité de la terbinafine et d'un dérivé azolique. Dans la première RCT (n=429), un traitement par la terbinafine 1% pendant une semaine a été comparé à un traitement par le clotrimazole 1% pendant 4 semaines. Les résultats ont été évalués après 8 semaines et les pourcentages de guérison mycologique ne différaient pas de manière significative (73% versus 72%). Dans la deuxième RCT portant sur 48 patients, l'évaluation des résultats après 10 semaines n'a non plus montré de différence entre un traitement d'une semaine par la terbinafine (crème à 1%) et un traitement de 4 semaines par le clotrimazole (crème à 2%) (53% versus 55%). Dans la troisième RCT (n=78), aucune différence n'a été retrouvée entre deux semaines de traitement par la terbinafine (crème à 1%) et deux semaines de traitement par le bifonazole (crème à 1%). Lors de l'évaluation des résultats après 8 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient respectivement de 83% versus 63%, ce qui ne différait pas de manière significative<sup>7</sup>.

### **Whitfield crème/pommade versus dérivés azoliques à usage local**

Les résultats d'études comparant l'efficacité d'un dérivé azolique à une préparation Whitfield ne sont pas univoques: quelques études montrent que le dérivé azolique est plus efficace que la préparation Whitfield, et d'autres études ne montrent pas de différence entre les deux préparations<sup>6</sup>. Les préparations Whitfield ne peuvent être obtenues en Belgique que sous forme de prescription magistrale.

### **Associations à des corticostéroïdes à usage local**

Les associations d'un antimycosique à usage local à un corticostéroïde à usage local ne sont pas recommandés en routine, bien qu'un traitement de courte durée par des corticostéroïdes puisse entraîner un soulagement rapide des symptômes en cas d'inflammation sévère<sup>3</sup>. Une telle association permet de diminuer les symptômes inflammatoires plus rapidement mais n'accélère pas la guérison totale<sup>a</sup>. Sous l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde, les lésions peuvent sembler guéries sans que l'infection mycosique n'ait pour autant disparu<sup>11</sup>. Les corticostéroïdes à usage local ne peuvent jamais être utilisés seuls dans le tinea pedis.

- a. Deux études randomisées en double aveugle ont été retrouvées concernant la valeur d'associations à usage local de miconazole et d'un corticostéroïde dans le traitement de dermatomycoses associées à des symptômes inflammatoires. Dans les deux études, les groupes de patients étaient hétérogènes: aussi bien des champignons que des levures et des bactéries ont été retrouvés à la culture des affections dermatologiques. Dans la première étude (n=63), l'association a été comparée à chacun des principes actifs utilisés séparément. Après 1 semaine, les plaintes des patients traités par l'association avaient fortement diminué par rapport aux deux autres groupes; à la fin de l'étude, après 4 semaines de traitement, le pourcentage de guérison dans le premier groupe était de 86%, avec le miconazole seul de 40%, et avec l'hydrocortisone seul de 4%. Dans l'autre étude plus récente (n=214) l'association a été comparée avec le miconazole seul. Ici aussi, les plaintes des patients traités par l'association avaient fortement diminué après une semaine, mais les pourcentages de guérison après 4 semaines étaient presque identiques (82% versus 83%)<sup>6</sup>.

## ◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU TINEA PEDIS: ETUDES COMPARATIVES

### **Comparaison des allylamines par voie systémique entre elles**

Aucune RCT comparant les allylamines par voie orale entre elles n'a été retrouvée dans le traitement du tinea pedis.

### **Comparaison des dérivés azoliques par voie systémique entre eux**

Il n'existe aucune preuve de différence d'efficacité entre les différents dérivés azoliques par voie orale dans le traitement du tinea pedis<sup>a</sup>.

- a. Dans une petite RCT, 35 patients ont été traités par l'itraconazole 100 mg/j ou par le fluconazole 50 mg/j pendant 30 jours. Dans une autre RCT, 53 patients ont été traités par le fluconazole 50 mg/j ou par le kétoconazole 200 mg/j pendant 4 semaines. Les deux études ont rapporté des pourcentages de guérison mycologique comparables (environ 90%) avec les trois médicaments. Ces études n'ayant pas inclus un nombre suffisant de patients ne permettent pas de déterminer des différences significatives<sup>9</sup>.

### **Traitement systémique : allylamines versus dérivés azoliques**

La terbinafine par voie orale et l'itraconazole par voie orale semblent avoir une efficacité comparable dans le traitement du tinea pedis<sup>a</sup>. D'autres allylamines et dérivés azoliques n'ont pas été étudiés dans cette indication.

- a. Méta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 339 patients. La terbinafine 250 mg p/j pendant 2 semaines a été comparée à l'itraconazole 100 mg/j pendant 2 à 4 semaines. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes traités lors de l'évaluation des résultats mycologiques jusqu'à 12 semaines (78% versus 69%)<sup>9</sup>.

### **Griséofulvine par voie orale versus allylamines/dérivés azoliques par voie orale**

La griséofulvine par voie systémique semble moins efficace que la terbinafine par voie systémique dans le traitement du tinea pedis<sup>a</sup>. La griséofulvine n'a quasiment pas été comparée aux dérivés azoliques par voie orale dans cette indication<sup>b</sup>.

- a. Dans deux petites RCT portant sur un total de 71 patients, un traitement par la griséofulvine 500 mg/j semblait chaque fois moins efficace que la terbinafine 250 mg/j pendant 4 à 6 semaines. Dans l'étude de 4 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 86% versus 33%. Dans l'étude de 6 semaines, les pourcentages de guérison étaient de 100% versus 50%<sup>9</sup>.
- b. Une RCT portant sur 29 patients n'a montré aucune différence entre 4 semaines de traitement par la griséofulvine 1000 mg/j et le kétoconazole 200 mg/j. Cette étude était, vu le nombre limité de patients, trop faible pour pouvoir déterminer des différences significatives<sup>9</sup>.

#### ◆ TRAITEMENT LOCAL VERSUS TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU TINEA PEDIS

Il n'existe aucune preuve qu'un traitement systémique du tinea pedis soit plus efficace qu'un traitement local. Peu d'études ont été réalisées à ce sujet<sup>a</sup>.

- a. Une RCT portant sur 137 patients a comparé un traitement oral par terbinafine 250 mg/j pendant une semaine au clotrimazole crème à 1% pendant 4 semaines. Lors de l'évaluation après 4 semaines, aucune différence en ce qui concerne la guérison mycologique n'a été retrouvée (72% versus 71%)<sup>3</sup>.

## 4.2. Onychomycose

- Seulement l'onychomycose du pied a fait l'objet d'études rigoureuses.
- Il est conseillé de confirmer le diagnostic d'onychomycose par un examen mycologique, avant d'instaurer le traitement.
- En ce qui concerne le traitement local de l'onychomycose, on ne dispose d'études contrôlées que pour le ciclopirox. Ce produit non disponible en Belgique est un peu plus efficace qu'un placebo.
- Un traitement systémique par itraconazole, fluconazole ou terbinafine est plus efficace qu'un placebo.
- Aucune revue systématique ou RCT comparant des dérivés azoliques à usage oral entre eux ou les allylamines à usage oral entre elles n'a été retrouvée. En raison de son hépatotoxicité, le kétoconazole n'est utilisé que dans les infections systémiques graves, et n'est donc pas utilisé dans le traitement de l'onychomycose.
- L'itraconazole par voie orale est un peu moins efficace que la terbinafine par voie orale dans le traitement de l'onychomycose des orteils. Cette différence ne dépend pas du schéma posologique utilisé (administration continue versus traitement intermittent). Aucune étude comparant la terbinafine à d'autres dérivés azoliques n'a été retrouvée.
- L'itraconazole utilisé selon un schéma thérapeutique intermittent semble aussi efficace qu'une administration continue. En ce qui concerne la terbinafine, les résultats des études comparant l'administration continue et l'administration selon un schéma thérapeutique intermittent ne sont pas univoques.
- Il n'existe pas d'études randomisées ayant comparé un traitement local et un traitement systémique.
- Dans la moitié des cas, la guérison mycologique de l'ongle ne s'accompagne pas d'une guérison clinique et ne donne pas un résultat cosmétique satisfaisant: même après repousse complète, l'ongle peut être déformé ou coloré.
- Il n'existe que peu de données concernant la durée optimale du traitement.

L'onychomycose du pied a fait l'objet de la plupart des études. Les études concernant l'onychomycose de la main (le plus souvent infection à *Candida*) sont limitées. Une infection par non dermatophytes ("moulds") n'a pas fait l'objet d'études contrôlées rigoureuses.

#### 4.2.1. ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

Avant la description des différentes études, il est important de mentionner le fait que lorsqu'un critère combiné de guérison mycologique et clinique est utilisé, les pourcentages de guérison sont nettement moins élevés que ceux rapportés dans les résultats d'études qui n'utilisent que la guérison mycologique comme critère d'évaluation. Tout au plus un patient sur deux atteint ce résultat<sup>a,b</sup>.

- a. *Une revue systématique a étudié de manière spécifique les critères d'évaluation à long terme d'un traitement oral de l'onychomycose des orteils et a utilisé une échelle d'évaluation plus stricte que dans la plupart des autres études. Le critère de guérison était la combinaison d'un orteil cliniquement normal avec résultats négatifs à la microscopie et à la culture. Il n'y avait aucune donnée concernant le fluconazole. Avec l'itraconazole (3 RCT versus placebo) pendant 3 mois, un pourcentage de guérison d'environ 35% a été atteint, indépendamment du schéma d'administration (traitement continu ou intermittent). Avec la terbinafine (6 RCT versus placebo), des pourcentages de guérison de 40 à 50% ont été atteints<sup>12,13</sup>.*
- b. *Une RCT a randomisé 306 patients atteints d'onychomycose sévère du pied et a utilisé comme critère d'évaluation la « guérison clinique et mycologique des 10 orteils ». Un traitement de 3 mois par la terbinafine 250 mg/j en traitement continu a été comparé à un traitement intermittent (500 mg/semaine). Les résultats étaient évalués après 18 mois. Une guérison complète (clinique et mycologique) des 10 orteils a été constatée chez 25% des patients traités de façon continue et chez 15% des patients traités de façon intermittente<sup>14</sup>.*

#### ◆ TRAITEMENT LOCAL DE L'ONYCHOMYCOSE: ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

L'usage local d'allylamines, de dérivés azoliques et de vernis à ongle à base d'amorolfine n'a pas fait l'objet de RCT contrôlées par placebo. Il n'existe aucune étude contrôlée par placebo avec des tests statistiques sur le traitement local de l'onychomycose à *Candida*<sup>14</sup>. Seulement le ciclopirox, qui n'est pas disponible en Belgique, a été comparé au placebo.

##### **Ciclopirox**

Le traitement local par ciclopirox semble plus efficace qu'un placebo dans le traitement de l'onychomycose du pied<sup>a</sup>.

- a. Dans une RCT, 211 patients avec onychomycose du pied ont été traités pendant 48 semaines par un vernis à ongle à base de ciclopirox à 8% ou par un placebo. Le produit était appliqué quotidiennement. La surface de l'ongle ainsi que 5 mm de la peau péri-lésionnelle étaient couvertes. La couche était ôtée chaque semaine. Une évaluation a été faite après 14 mois. La guérison mycologique était de 34% avec le ciclopirox et de 10% avec le placebo, ce qui diffère de manière significative (NNT = 4)<sup>15</sup>.

#### ◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE L'ONYCHOMYCOSE: ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

##### **Dérivés azoliques par voie orale**

Un traitement systémique par fluconazole<sup>a</sup> et itraconazole<sup>b</sup> est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de l'onychomycose du pied, avec un NNT de 1 à 3.

- a. Revue systématique de 2 RCT. Dans la première RCT, 331 patients atteints d'onychomycose des orteils ont été traités pendant 16, 26 ou 39 semaines par le fluconazole 150 mg/semaine ou par un placebo. Les pourcentages de guérison mycologique après 16 semaines étaient respectivement de 31% versus 7%, après 26 semaines de 48% versus 7%, et après 39 semaines de 53% versus 7%. Dans la deuxième RCT, 361 patients ont été traités pendant maximum 12 mois par fluconazole 150, 300 ou 450 mg/semaine. Les pourcentages de guérison après un suivi maximal d'un an étaient chaque fois significativement différents et atteignaient 43% versus 13% pour la plus faible dose, 47% versus 13% avec la dose de 300 mg, et 51% versus 13% avec la dose la plus élevée<sup>15</sup>.
- b. Revue systématique de 3 RCT de courte durée. 433 patients atteints d'onychomycose du pied ont été traités pendant 12 semaines par l'itraconazole par voie orale 200 mg/j ou par un placebo. Lors de l'évaluation en fin de traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 63% versus 4%, une différence significative<sup>15</sup>.

##### **Terbinafine par voie orale**

Un traitement systémique par la terbinafine est plus efficace qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique de l'onychomycose du pied<sup>a</sup>.

- a. Revue systématique de 3 RCT portant sur un total de 337 patients atteints d'onychomycose des orteils. La terbinafine 250 mg/j a été comparée à un placebo pendant 12 semaines. Lors de l'évaluation en fin de traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 63% pour la terbinafine versus 20% pour le placebo, ce qui différait de manière significative. Dans deux RCT complémentaires, la terbinafine 250 mg/j pendant 12, 16 ou 24 semaines est apparue plus efficace que le placebo lors de l'évaluation des résultats après 48 ou 72 semaines. Ces différences étaient chaque fois statistiquement significatives<sup>15</sup>.

##### **Griséofulvine**

Aucune RCT comparant la griséofulvine par voie orale à un placebo n'a été retrouvée.

## 4.2.2. ETUDES COMPARATIVES

### ◆ TRAITEMENT LOCAL DE L'ONYCHOMYCOSE: ETUDES COMPARATIVES

Aucune RCT comparant des traitements locaux par des allylamines et des dérivés azoliques n'a été retrouvée. Il n'existe pas non plus d'études comparant les différents produits d'un même groupe<sup>15</sup>.

#### **Amorolfine**

L'amorolfine à 5% (la concentration commercialisée en Belgique) semble plus efficace que l'amorolfine à 2% en vernis à ongle<sup>a</sup>. Il n'existe aucune différence entre l'application de vernis à ongle à base d'amorolfine 1 ou 2 fois par semaine pour traiter l'onychomycose de la main ou du pied<sup>b</sup>.

- a. Une RCT a inclus 157 patients atteints d'onychomycose de la main ou du pied, dont l'atteinte de l'ongle n'atteignait pas plus de 80%. Les patients ont été traités pendant 6 mois 1 x par semaine par le vernis à ongle à base d'amorolfine à 2 ou 5%. Après 9 mois, la guérison clinique et mycologique combinée était de 12% pour la plus faible concentration, et de 38% pour la concentration la plus élevée, une différence significative<sup>14</sup>.
- b. Une autre RCT a comparé un traitement par l'amorolfine à 5% 1 ou 2 fois par semaine pendant 6 mois chez 373 patients atteints d'onychomycose de la main ou du pied. Les pourcentages de guérison mycologique après 9 mois étaient de 31% versus 42%, ce qui n'est pas significatif<sup>14,16</sup>. Un grand nombre d'abandons a été observé dans les deux RCT: seulement 59% des patients inclus ont pu être évalués<sup>16</sup>.

### ◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE L'ONYCHOMYCOSE: ETUDES COMPARATIVES

#### **Comparaison des dérivés azoliques par voie orale entre eux**

Aucune revue systématique (SR) ou RCT comparant différents dérivés azoliques oraux entre eux pour la prise en charge de l'onychomycose n'a été retrouvée.

#### **Comparaison des allylamines par voie orale entre elles**

Aucune revue systématique ou RCT comparant les différentes allylamines à usage oral entre elles dans le traitement de l'onychomycose n'a été retrouvée.

#### **Dérivés azoliques par voie systémique versus allylamines par voie systémique**

L'itraconazole par voie orale est moins efficace que la terbinafine par voie orale dans le traitement de l'onychomycose des orteils, avec un NNT de 4 à 5. Cette différence ne dépend pas du schéma posologique utilisé (schéma continu versus schéma intermittent)<sup>a</sup>. Aucune étude comparant la terbinafine à d'autres dérivés azoliques par voie orale n'a été retrouvée.

- a. Une revue systématique a trouvé 4 RCT comparant l'itraconazole et la terbinafine chez des patients atteints d'onychomycose du pied<sup>15</sup>. Aucune RCT sur d'autres dérivés azoliques n'a été retrouvée. Les deux premières RCT ont inclus un total de 501 patients traités pendant 12 semaines par l'itraconazole 200 mg/j ou par la terbinafine 250 mg/j. Lors de l'évaluation des résultats après un an, les pourcentages de guérison mycologiques étaient respectivement de 48% versus 69%, une différence significative à l'avantage de la terbinafine. La troisième RCT, une étude ouverte ayant inclus 60 patients, a comparé trois traitements administrés pendant 16 semaines. L'évaluation des résultats s'effectuait après 43 semaines. L'itraconazole en traitement intermittent (400 mg/j pendant 1 semaine, toutes les 4 semaines) a été comparé à la terbinafine en traitement intermittent (500 mg/j pendant 1 semaine, toutes les 4 semaines) et à la terbinafine en traitement continu (250 mg/j pendant 16 semaines). Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 94% dans le groupe sous traitement continu par la terbinafine, de 80% dans le groupe sous traitement intermittent par la terbinafine et de 75% dans le groupe traité par l'itraconazole. Ces différences n'étaient pas significatives. La quatrième RCT portant sur 496 patients, a comparé quatre régimes de traitement. L'itraconazole en traitement intermittent pendant 12 ou 16 semaines (400 mg/j pendant 1 semaine, toutes les 4 semaines) a été comparé à un traitement continu par la terbinafine (250 mg/j pendant 12 ou 16 semaines). L'évaluation des résultats s'effectuait à 72 semaines. Indépendamment de la durée du traitement, le pourcentage de guérison mycologique dans les groupes traités par la terbinafine semblait chaque fois plus élevé (12 semaines de traitement : 33% pour l'itraconazole versus 65% pour la terbinafine; 16 semaines de traitement : 53% versus 80%)<sup>15</sup>.

### Comparaison entre un traitement continu et un traitement intermittent dans l'onychomycose du pied

L'itraconazole selon un schéma thérapeutique intermittent semble aussi efficace qu'une administration continue<sup>a</sup>. En ce qui concerne les études comparant un traitement continu et un traitement intermittent par la terbinafine, les résultats ne sont pas univoques; le traitement intermittent ne semble jamais supérieur<sup>b,c</sup>. Aucune RCT sur les différents schémas posologiques du fluconazole n'a été retrouvée.

- a. Une revue systématique a trouvé 2 RCT comparant un traitement continu par l'itraconazole et un traitement intermittent chez des patients atteints d'onychomycose du pied. La première RCT, portant sur 121 patients, a comparé de traitement continu de 12 semaines par l'itraconazole à raison de 200 mg par jour et un traitement intermittent (400 mg/j pendant 1 semaine, toutes les 4 semaines). L'évaluation des résultats mycologiques après 52 semaines n'a pas montré de différences significatives dans les pourcentages de guérison (66% versus 69%). La deuxième RCT, portant sur 64 patients, a comparé 12 ou 16 semaines de traitement par l'itraconazole à raison de 200 mg par jour à l'itraconazole en traitement intermittent (400 mg/j pendant 1 semaine, toutes les 4 semaines). Lors de la mesure des résultats mycologiques après 48 semaines, les pourcentages de guérison n'étaient pas différents de manière significative (12 semaines de traitement : 68% versus 50%; 16 semaines de traitement : 64% versus 64%)<sup>15</sup>.

- b. Une petite RCT a étudié différents schémas posologiques de la terbinafine. Soixante patients atteints d'onychomycose du pied ont été randomisés et ont reçu soit un traitement quotidien par la terbinafine 250 mg/j pendant 3 mois soit un traitement intermittent (500 mg/j pendant 7 jours, chaque première semaine du mois). Lors de l'évaluation des résultats après 48 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 79% dans le groupe traité de manière continue et de 74% dans le groupe traité de manière intermittente. Cette différence n'était pas significative<sup>17</sup>.
- c. Dans une RCT, 306 patients atteints d'onychomycose sévère du pied ont été randomisés. Un traitement pendant 3 mois par administration continue de terbinafine 250 mg/j a été comparé à un traitement intermittent (500 mg/j pendant 1 semaine). Les résultats ont été évalués après 18 mois. Une guérison de l'ongle atteint a été obtenue chez 71% dans le groupe sous traitement continu et chez 59% dans le groupe sous traitement intermittent (RR= 1,21; IC à 95% 1,02 à 1,4). La guérison clinique a été obtenue après respectivement 45% versus 29% (RR= 1,52; IC à 95% 1,11 à 2,07). Une guérison complète, définie comme une guérison clinique et mycologique, a été obtenue chez 41% dans le groupe traité de manière continue par rapport à 28% dans le groupe traité de manière intermittente. (RR=1,45; IC à 95% 1,04 à 2,01). Ces différences sont chaque fois significatives en faveur du traitement continu. Une guérison totale (clinique et mycologique) des 10 orteils a été retrouvée chez seulement 25% des patients traités de manière continue et chez 15% des patients sous traitement intermittent<sup>14</sup>.

### **Griséofulvine par voie orale versus allylamines par voie orale**

Un traitement systémique par la griséofulvine est moins efficace qu'un traitement par la terbinafine par voie orale pour obtenir une guérison mycologique de l'onychomycose du pied<sup>a</sup>.

- a. Une revue systématique a retrouvé 3 RCT. Dans la première RCT 120 patients ont été traités pendant 52 semaines par la griséofulvine 1000 mg/j ou par la terbinafine 250 mg/j. Lors de l'évaluation à la fin du traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 63% versus 75%, une différence significative en faveur de la terbinafine. Dans une deuxième RCT, 171 patients ont été traités pendant 24 semaines par la griséofulvine 1000 mg/j ou par la terbinafine 250 mg/j. Lors de l'évaluation des résultats après 72 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 47% versus 62%, une différence significative en faveur de la terbinafine. Une troisième RCT ayant inclus 84 patients a comparé 52 semaines de traitement par la griséofulvine 500 mg/j et 16 semaines de traitement par la terbinafine 250 mg/j. Les pourcentages de guérison mycologique lors de l'évaluation des résultats après 52 semaines étaient de 46% versus 84%, une différence significative en faveur de la terbinafine<sup>15</sup>.

### Griséofulvine par voie orale versus dérivés azoliques par voie orale

Un traitement systémique par la griséofulvine est aussi peu efficace que l'itraconazole<sup>a</sup> ou le kétoconazole (à faibles doses)<sup>b</sup> pour obtenir une guérison mycologique de l'onychomycose du pied. Aucune RCT comparant la griséofulvine au fluconazole n'a été retrouvée.

- a. Une revue systématique a inclus 3 RCT. Dans la première RCT portant sur 19 patients, la griséofulvine 500 mg/j a été comparée à l'itraconazole par voie orale 100 mg/j pendant 24 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 0% versus 0%. La deuxième RCT portant sur 61 patients a comparé la griséofulvine 500 mg/j à l'itraconazole 100 mg/j pendant 24-36 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 30% versus 37%. La troisième RCT portant sur 108 patients a comparé la griséofulvine 660 ou 990 mg/j à l'itraconazole 100 mg/j pendant 72 semaines. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 6% versus 8%<sup>15</sup>.
- b. Une revue systématique a inclus deux petites RCT qui ne semblaient pas montrer de différence significative quant à l'efficacité. Dans la première RCT, 16 patients ont été traités pendant 49 semaines par la griséofulvine ou le kétoconazole (dose non spécifiée). Les pourcentages de guérison mycologique étaient respectivement de 0% versus 11%. Dans la deuxième RCT, 26 patients ont été traités pendant 24 semaines par la griséofulvine 1000 mg/j ou par le kétoconazole 200 mg/j. Les pourcentages de guérison mycologique étaient de 42% versus 36%<sup>15</sup>.

### ◆ TRAITEMENT PAR VOIE LOCALE VERSUS TRAITEMENT PAR VOIE ORALE DANS L'ONYCHOMYCOSE

Aucune RCT comparant un traitement local à un traitement par voie orale n'a été retrouvée.

### ◆ ASSOCIATION D'UN TRAITEMENT LOCAL ET D'UN TRAITEMENT SYSTEMIQUE DANS L'ONYCHOMYCOSE

Il n'existe que peu de preuves que l'association d'un traitement local et d'un traitement systémique de l'onychomycose du pied soit plus efficace qu'un traitement systémique seul<sup>a</sup>. Pour le traitement de l'onychomycose à *Candida* de la main, l'association d'un traitement systémique et d'un traitement local un ne semble pas apporter de bénéfice<sup>b</sup>.

- a. Dans deux RCT ouvertes, l'association d'un traitement systémique et d'un traitement local a été étudiée chez des patients atteints d'une onychomycose de l'orteil. L'association de terbinafine par voie orale et de vernis à ongle à base d'amorolfine et l'association d'itraconazole per os et de vernis à ongle à base d'amorolfine semblaient donner de meilleurs résultats qu'un traitement administré uniquement par voie orale<sup>14</sup>.

- b. Une RCT a inclus 90 patients atteints d'une onychomycose à *Candida* de la main de gravité modérée à sévère. Un traitement combiné (itraconazole en traitement intermittent pendant 2 mois et vernis à ongle à base d'amorolfine pendant 6 mois) a été comparé à un traitement systémique seul (traitement intermittent par l'itraconazole pendant 3 mois). Lors de l'évaluation après 9 mois, le pourcentage de guérison clinique et mycologique était de 93% dans le groupe traité par l'association par rapport à 81% dans le groupe traité par une monothérapie, une différence non significative<sup>14</sup>.

### 4.3. Tinea cruris et tinea corporis

- Un traitement local par des allylamines ou des dérivés azoliques est plus efficace qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique du tinea corporis et tinea cruris.
- Il n'y a pas d'arguments permettant de préférer un traitement local à un autre.
- Un traitement systémique par allylamines et dérivés azoliques n'a fait l'objet que de rares études contrôlées par placebo.
- Il n'y a pas d'arguments permettant de faire un choix entre les allylamines par voie orale et les dérivés azoliques par voie orale.
- Les dérivés azoliques par voie orale et par voie locale semblent aussi efficaces dans le traitement du tinea corporis et du tinea cruris.

#### 4.3.1. ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

##### ◆ TRAITEMENT LOCAL DU TINEA CORPORIS ET DU TINEA CRURIS

#### Allylamines

Un traitement local par la terbinafine est plus efficace qu'un placebo pour obtenir une guérison mycologique du tinea corporis et du tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Trois RCT ont comparé un traitement local par la terbinafine et un placebo. Dans la première RCT, 66 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été traités par la terbinafine solution à 1% ou par un placebo pendant 1 semaine. Après 4 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 65% versus 8%. Dans une deuxième RCT, 117 patients ont été traités pendant 1 semaine par la terbinafine crème à 1% ou par un placebo. Après 8 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 84% versus 23%. Dans une troisième RCT, 83 patients atteints de tinea cruris ou tinea corporis ont été traités pendant 1 semaine par la terbinafine gel à 1% ou par un placebo. Après 8 semaines, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 83% versus 27%. Ces différences étaient chaque fois significatives<sup>3</sup>.

## Dérivés azoliques

Le clotrimazole est plus efficace qu'un placebo pour le traitement de diverses formes de dermatomycose<sup>a</sup>. D'autres dérivés azoliques à usage local n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées par placebo.

- a. Dans 2 RCT portant sur un total de 1.361 patients, le clotrimazole crème ou solution à 1% a été comparé aux placebos respectifs pendant 4 à 6 semaines. Les patients étaient atteints de tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pityriasis versicolor ou intertrigo à Candida. Les deux formes de clotrimazole étaient significativement plus efficaces que le placebo pour obtenir une guérison mycologique ou une amélioration clinique<sup>3</sup>.

### ◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU TINEA CORPORIS ET DU TINEA CRURIS

#### Allylamines

Aucune RCT n'a été retrouvée sur le traitement systémique du tinea corporis ou du tinea cruris par des allylamines.

#### Dérivés azoliques

Les preuves qu'un traitement systémique par itraconazole est plus efficace qu'un placebo dans la prise en charge du tinea corporis ou du tinea cruris<sup>a</sup> sont limitées.

- a. Dans une RCT, 67 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été traités par l'itraconazole 100 mg/j ou par un placebo pendant 2 semaines. Lors de l'évaluation en fin de traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 57% versus 17%, une différence significative<sup>3</sup>.

### 4.3.2. ETUDES COMPARATIVES DANS LE TINEA CORPORIS ET LE TINEA CRURIS

#### ◆ TRAITEMENT LOCAL DU TINEA CORPORIS ET DU TINEA CRURIS: ETUDES COMPARATIVES

#### Dérivés azoliques à usage local entre eux

Il n'y a pas d'arguments en faveur de différences entre les différents dérivés azoliques à usage local<sup>a</sup>, mais les études à ce sujet sont très rares.

- a. Une RCT a inclus 94 patients atteints de tinea pedis, tinea corporis ou tinea cruris. Le traitement consistait en une crème de nitrate de sulconazole à 1% ou une crème de miconazole à 2% pendant 3 semaines. Au cours de la troisième semaine, les pourcentages de guérison n'étaient pas significativement différents chez les patients atteints de tinea corporis et chez ceux atteints de tinea cruris<sup>3</sup>.

### **Allylamines à usage local entre elles**

Aucune RCT comparant les allylamines entre elles n'a été retrouvée.

### **Allylamines à usage local versus dérivés azoliques à usage local**

Il existe très peu d'études comparatives entre les allylamines à usage local et les dérivés azoliques à usage local. Les résultats des études disponibles ne sont pas univoques<sup>a,b</sup>.

- a. Dans une RCT ouverte, 65 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été traités pendant 1 semaine par la terbinafine gel à 1%, ou pendant 2 semaines par le kétoconazole crème à 2%. A la fin des 2 semaines, le pourcentage de guérison mycologique était de 94% dans le groupe traité par la terbinafine par rapport à 69% dans le groupe traité par le kétoconazole, une différence significative<sup>3</sup>.
- b. Dans une deuxième RCT en double aveugle, 104 patients atteints de tinea cruris ou de tinea corporis ont été randomisés et ont été traités par la naftifine crème à 1% ou par l'éconazole crème à 1% pendant 4 semaines. Après une semaine de traitement, la naftifine semblait plus efficace. Lors d'une évaluation à la sixième semaine, les pourcentages de guérison mycologique n'étaient pas significativement différents (80% versus 79%)<sup>3</sup>.

### **Antiseptiques: polyvidone iodée**

Les antiseptiques locaux à base de polyvidone iodée sont conseillés dans le traitement des dermatomycoses. Aucune étude contrôlée par placebo ou étude comparative n'a toutefois été retrouvée avec le polyvidone iodée.

## **◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU TINEA CORPORIS ET DU TINEA CRURIS: ETUDES COMPARATIVES**

### **Allylamines versus dérivés azoliques**

Des données limitées indiquent que la terbinafine par voie orale et le fluconazole par voie orale ne diffèrent pas quant à leur efficacité dans le traitement du tinea corporis ou du tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Une petite RCT a inclus 40 patients atteints de tinea pedis, tinea corporis ou tinea cruris. Le fluconazole 100 mg/j a été comparé à la terbinafine 250 mg/j pendant 2 à 6 semaines. Lors d'une évaluation à 8 semaines, la guérison mycologique atteignait 87% dans le groupe traité par fluconazole, par rapport à 73% dans le groupe traité par la terbinafine, ce qui ne différait pas de manière significative<sup>3</sup>.

### **Allylamines par voie orale versus griséofulvine par voie orale**

Des études comparatives limitées suggèrent qu'un traitement de courte durée par la terbinafine par voie orale est plus efficace que la griséofulvine par voie orale<sup>a</sup>; aucune différence n'a été retrouvée entre les deux produits lors d'un traitement de plus longue durée<sup>b</sup>.

- a. Dans une RCT, 64 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été randomisés et traités par la terbinafine 250 mg/lj ou par la griséofulvine 500 mg/lj, pendant 2 semaines. L'évaluation des résultats après 6 semaines a montré une guérison mycologique chez 87% des patients du groupe traité par la terbinafine, par rapport à 54% des patients traités par la griséofulvine, une différence significative<sup>3</sup>.
- b. Dans une deuxième RCT; 92 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été traités par la terbinafine 2 x 125 mg/lj ou par la griséofulvine 2 x 500 mg/lj, pendant 6 semaines. L'évaluation 8 semaines après la fin du traitement n'a pas montré de différences significatives entre les pourcentages de guérison mycologique (95% versus 93%)<sup>3</sup>.

### **Dérivés azoliques par voie orale versus griséofulvine par voie orale**

Le fluconazole par voie orale semble aussi efficace que la griséofulvine par voie orale dans le traitement du tinea cruris et du tinea corporis<sup>a</sup>. En ce qui concerne la comparaison d'itraconazole par voie orale et de griséofulvine par voie orale, les résultats ne sont pas univoques<sup>b,c</sup>.

- a. Une RCT portant sur 230 patients a comparé la griséofulvine 250 mg/lj et le fluconazole 150 mg/semaine pendant 4 à 6 semaines chez des patients atteints de tinea cruris ou de tinea corporis. A 6 semaines, les pourcentages de guérison clinique ne différaient pas de manière significative (74% versus 62%)<sup>3</sup>.
- b. Dans une petite RCT, 40 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris ont été traités par l'itraconazole 100 mg/lj ou par la griséofulvine 500 mg/lj pendant 15 jours. Deux semaines après la fin du traitement, aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne la guérison mycologique (88% versus 76%)<sup>3</sup>.
- c. Une troisième RCT portant sur 78 patients atteints de tinea corporis ou de tinea cruris a comparé un traitement par l'itraconazole 100 mg/lj ou par la griséofulvine 500 mg/lj pendant 15 jours. Lors d'une évaluation deux semaines après la fin du traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 87% versus 57%, une différence significative en faveur de l'itraconazole<sup>3</sup>.

### **◆ TRAITEMENT SYSTEMIQUE VERSUS TRAITEMENT LOCAL DU TINEA CRURIS ET DU TINEA CORPORIS**

Aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre le fluconazole par voie orale et le clotrimazole par voie locale dans le traitement du tinea corporis en tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Une RCT portant sur 391 patients atteints de tinea cruris, tinea corporis, tinea pedis ou intertrigo. Traitement par le fluconazole par voie orale 150 mg 1 x/semaine ou le clotrimazole crème à 1%. La durée du traitement était de 2 à 4 semaines pour le tinea corporis, tinea cruris ou intertrigo et de 6 semaines pour le tinea pedis. Les pourcentages de guérison mycologique à la fin du traitement étaient pour le tinea corporis de 75% versus 80%, pour le tinea cruris de 90% versus 100%, différences non significatives<sup>3</sup>.

## 4.4. Dermatomycoses provoquées par des levures

### 4.4.1. INTERTRIGO A CANDIDA

Le traitement de l'intertrigo à Candida n'a été que peu étudié. Les dérivés azoliques à usage local sont efficaces; aucun argument ne permet de suggérer qu'ils diffèrent entre eux quant à leur efficacité. Les allylamines n'ont pas fait l'objet d'études. La nystatine n'a pas été comparée à un placebo ni aux dérivés azoliques. Le traitement systémique de l'intertrigo à Candida n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.

#### ◆ ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO DANS L'INTERTRIGO A CANDIDA

##### **Allylamines à usage local**

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée concernant les allylamines à usage local dans le traitement de l'intertrigo à Candida.

##### **Dérivés azoliques à usage local**

Les dérivés azoliques à usage local semblent plus efficaces qu'un placebo dans le traitement de l'intertrigo à Candida<sup>a,b</sup>.

- a. Dans 2 RCT portant sur un total de 1.361 patients atteints de tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pityriasis versicolor ou intertrigo à Candida, le clotrimazole crème ou solution à 1% a été comparé aux placebos respectifs pendant 4 à 6 semaines. Les deux formes de clotrimazole étaient significativement plus efficaces que le placebo en ce qui concerne la guérison mycologique et l'amélioration clinique<sup>4</sup>.
- b. Dans une petite RCT, 30 patients atteints d'intertrigo à Candida ont reçu du miconazole crème à 2% ou un placebo pendant 2 semaines. A la fin du traitement, une guérison mycologique a été constatée chez 13 des 15 patients du groupe traité par le miconazole tandis qu'aucune guérison mycologique n'a été retrouvée dans le groupe placebo<sup>4</sup>.

##### **Nystatine**

Aucune étude contrôlée par placebo concernant la nystatine n'a été retrouvée pour le traitement de l'intertrigo à Candida. Il n'existe actuellement plus de spécialité en Belgique contenant uniquement de la nystatine; celle-ci peut toutefois être prescrite en magistrale<sup>11</sup>.

##### **Traitement systémique**

Le traitement systémique de l'intertrigo à Candida n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.

## ◆ ETUDES COMPARATIVES DANS L'INTERTRIGO A CANDIDA

### Dérivés azoliques entre eux

On ignore si les différents dérivés azoliques sont aussi actifs dans le traitement de l'intertrigo à Candida<sup>a</sup>.

- a. Une RCT portant sur 391 patients dont seulement 14 patients étaient atteints d'intertrigo à Candida. Les patients étaient traités par le fluconazole par voie orale 150 mg 1 x/semaine ou par le clotrimazole crème à 1% pendant 2 à 4 semaines. A la fin du traitement, les pourcentages de guérison mycologique étaient de 100% versus 71%, ce qui n'est pas significativement différent; mais il ne s'agit ici que de 14 patients présentant cette indication, ce qui limite le niveau de preuve de l'étude<sup>4</sup>.

### Les allylamines à usage local entre elles et versus les dérivés azoliques

n'ont pas fait l'objet d'études randomisées.

### Nystatine

Des données limitées indiquent qu'un traitement local de l'intertrigo à Candida par la nystatine est aussi efficace qu'un traitement local par la flucytosine<sup>a</sup> (un autre type d'antimycosique). Ces produits ne sont pas disponibles comme spécialité en Belgique. Aucune étude comparant la nystatine aux allylamines et aux dérivés azoliques n'a été retrouvée.

- a. Dans une RCT à simple aveugle, 30 patients atteints d'intertrigo à Candida ont été traités par la 5-fluorocytosine ou par la nystatine crème pendant 2 semaines. A la fin du traitement, une guérison mycologique a été obtenue chez tous les patients<sup>4</sup>.

## 4.4.2. PITYRIASIS VERSICOLOR

Tant un traitement local qu'un traitement oral ont donné dans le pityriasis versicolor des résultats favorables à court terme. Un traitement local est à préférer, certainement chez les enfants<sup>18</sup>. Un traitement local par l'itraconazole, par le kétaconazole et par la terbinafine a fait l'objet d'études contrôlées par placebo; l'itraconazole et le kétoconazole ont été comparés au sulfure de sélénium. Les traitements locaux diffèrent peu entre eux quant à leur efficacité et le risque de récurrences<sup>6</sup>.

Si, en cas de pityriasis versicolor étendu, il est décidé d'opter pour un traitement par voie orale, des dérivés azoliques peuvent être administrés<sup>18,19</sup>. Une guérison mycologique n'est pas toujours accompagnée d'une normalisation complète de la pigmentation<sup>18</sup>.

## 5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

Effets indésirables	Contre-indications	Interactions
<p><b>fluconazole</b></p> <p><b>Souvent ((1-10%):</b>  - céphalées  - maux de ventre, diarrhée, nausées, vomissements, éruptions cutanées</p> <p><b>Parfois (0,1-1%):</b>  - flatulence, dyspepsie  - vertiges  - élévation des enzymes hépatiques</p> <p><b>Rare (0,01-0,1%) mais grave :</b>  - réactions anaphylactiques  - hépatotoxicité, parfois fatale</p>	<p>- Grossesse : déconseillée  - Lactation : utilisation prolongée déconseillée  - Hypersensibilité aux dérivés azoliques</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques, e.a. de phénytoïne, warfarine, cisapride, sulfamidés hypoglycémisants, phénytoïne, zidovudine, benzodiazépines, tacrolimus (néphrotoxicité) et bosentan par inhibition du CYP2C9 et CYP3A4</p>
<p><b>itraconazole</b></p> <p><b>Souvent:</b>  - troubles gastro-intestinaux  - céphalées  - vertiges</p> <p><b>Parfois:</b>  - élévation passagère des enzymes hépatiques  - oedèmes  - réactions allergiques</p> <p><b>Très rarement:</b>  - hépatotoxicité grave</p>	<p>- Grossesse et lactation : déconseillées  - Affection hépatique préexistante ou toxicité hépatique après la prise d'autres médicaments.  - Insuffisance rénale  - Hypersensibilité aux dérivés azoliques  - La prudence s'impose en cas d'insuffisance cardiaque ou d'antécédents d'insuffisance cardiaque  - L'emploi chez les enfants est déconseillé en raison des données limitées.</p>	<p>- Augmentation des concentrations plasmatiques, e.a. des anti-arythmiques, antagonistes du calcium, statines, ciclosporine, ergotamine, cisapride, (méthyl)prédnisolone, sildénafil, benzodiazépines, aripiprazole par inhibition du CYP3A4.  - Diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole par inducteurs du CYP3A4, e.a. rifabutine, rifampicine, phénytoïne, isoniazide, carbamazépine, barbiturates, millepertuis  - Augmentation des concentrations plasmatiques de l'itraconazole par inhibiteurs du CYP3A4, e.a. ritonavir, indinavir, clarithromycine et érythromycine  - Diminution de l'absorption de l'itraconazole par antihistaminiques H<sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à protons  - Augmentation des concentrations plasmatiques des anticoagulants coumariniques et de la digoxine</p>

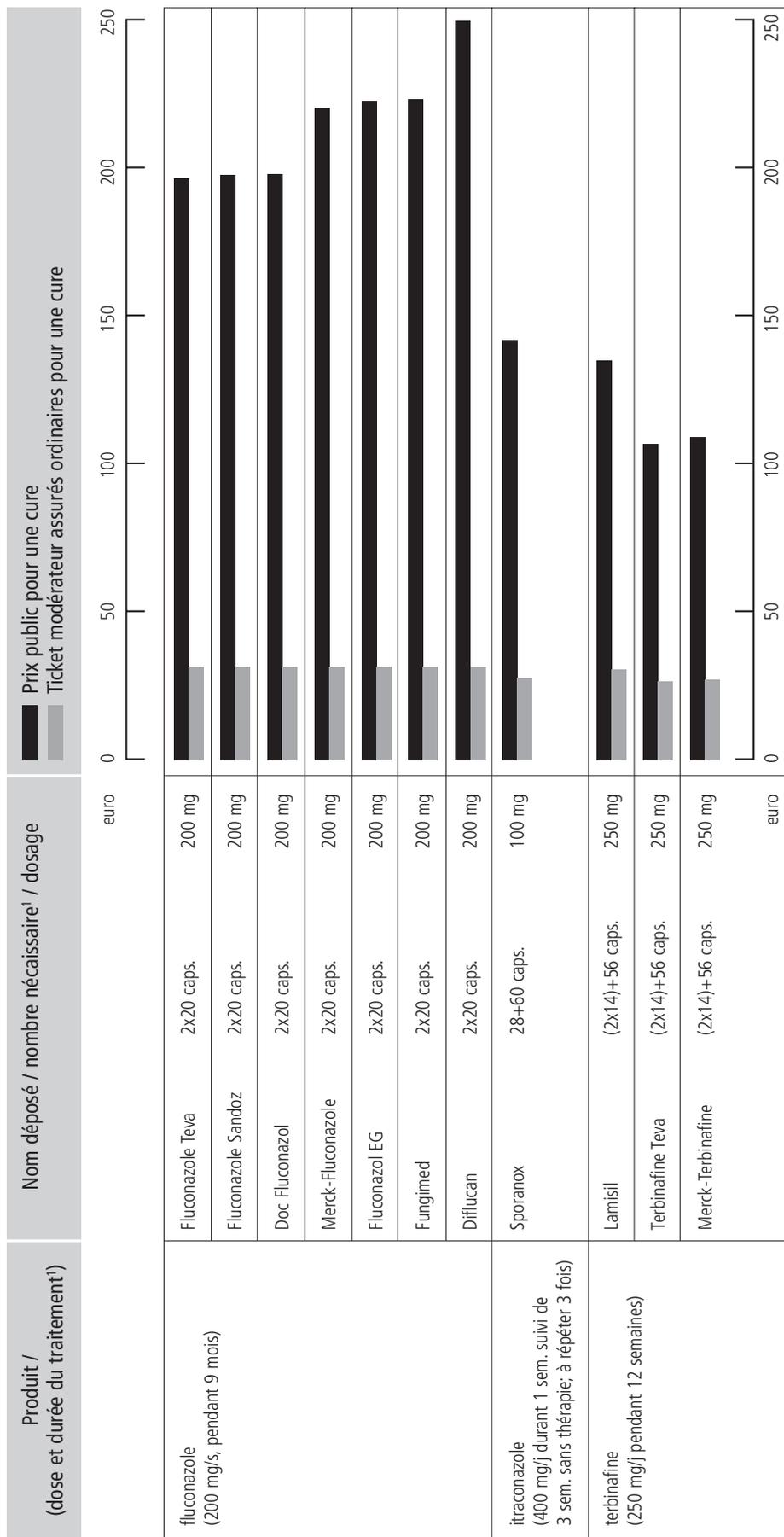
### Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes (suite)

Effets indésirables	Contre-indications	Interactions
<b>terbinafine</b> <b>Souvent:</b> - troubles gastro-intestinaux - arthralgies, myalgies - réactions cutanées <b>Parfois:</b> dysgueusie <b>Rarement mais grave:</b> - élévation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques, avec rarement atteintes hépatiques - quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson - atteintes hématologiques sévères	- Grossesse et lactation : déconseillées - Diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère	- Augmentation des concentrations plasmatiques de l'amitriptyline, carvedilol, codéine, halopéridol, métoprolol, nortriptyline et timolol par inhibition du CYP2D6. - Elimination ralentie par la cimétidine, élimination accélérée par la rifampicine
<b>kétoconazole</b> Vu son hépatotoxicité, le kétoconazole n'est plus utilisé qu'exceptionnellement, à savoir dans les infections systémiques graves		
<b>Traitement local</b> L'absorption des médicaments locaux peut atteindre jusqu'à 10 %, ce qui peut mener à des effets indésirables systémiques. L'emploi de dérivés azoliques et de terbinafine est contre-indiqué pendant la grossesse en raison du manque de données.		

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents ou sévères. Pour les listes plus détaillées, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.  
 Sources : notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary.

## 6. Comparaison des prix

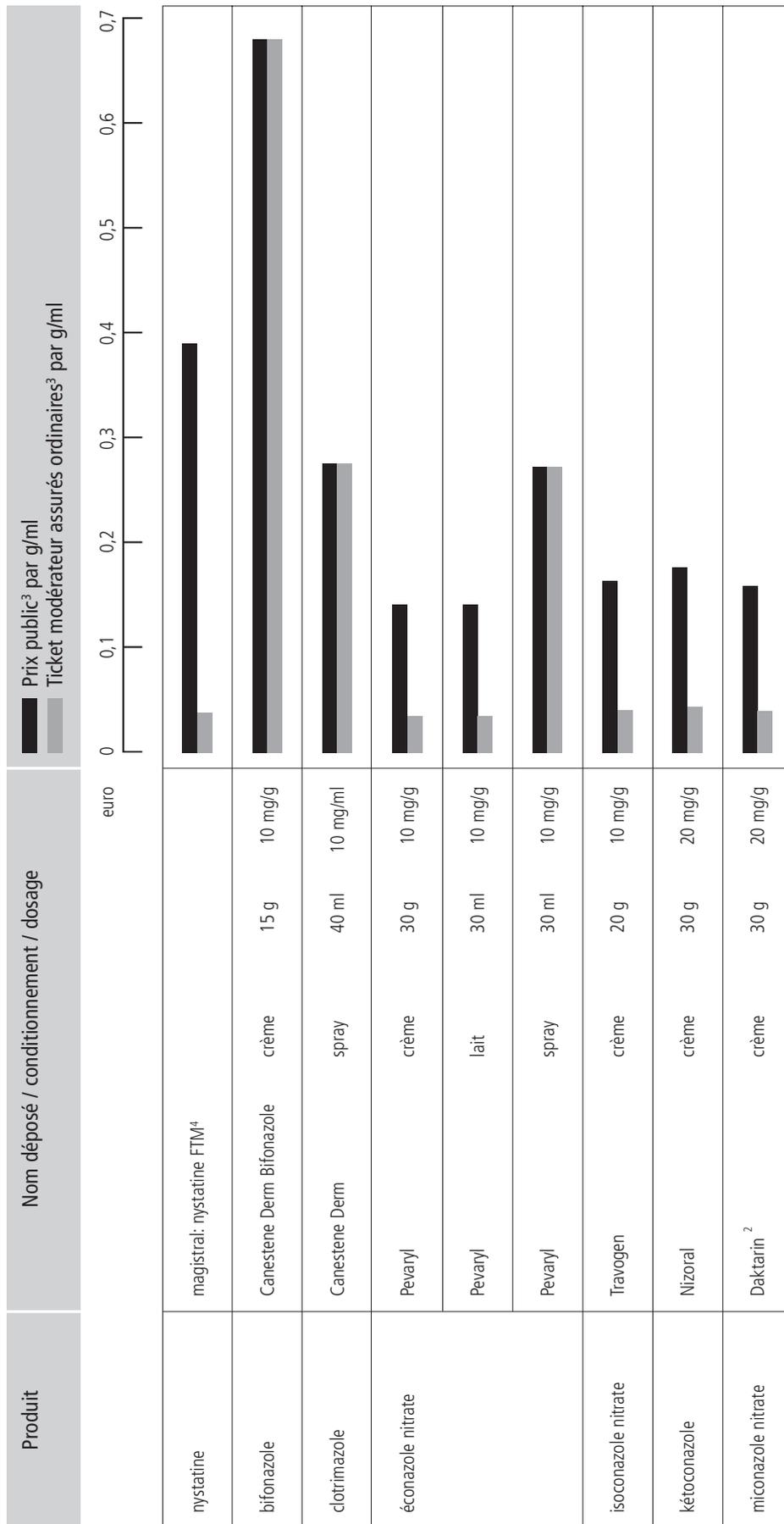
### Traitement de l'onychomycose



1. Dose et durée recommandées dans le traitement de l'onychomycose du pied. Sources: notices scientifiques et site web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be); prix novembre 2006); le nombre de capsules requises est mentionné en fonction de ces dernières.

### Comparaison des prix (suite)

#### Traitement local de la dermatomycose<sup>1</sup>



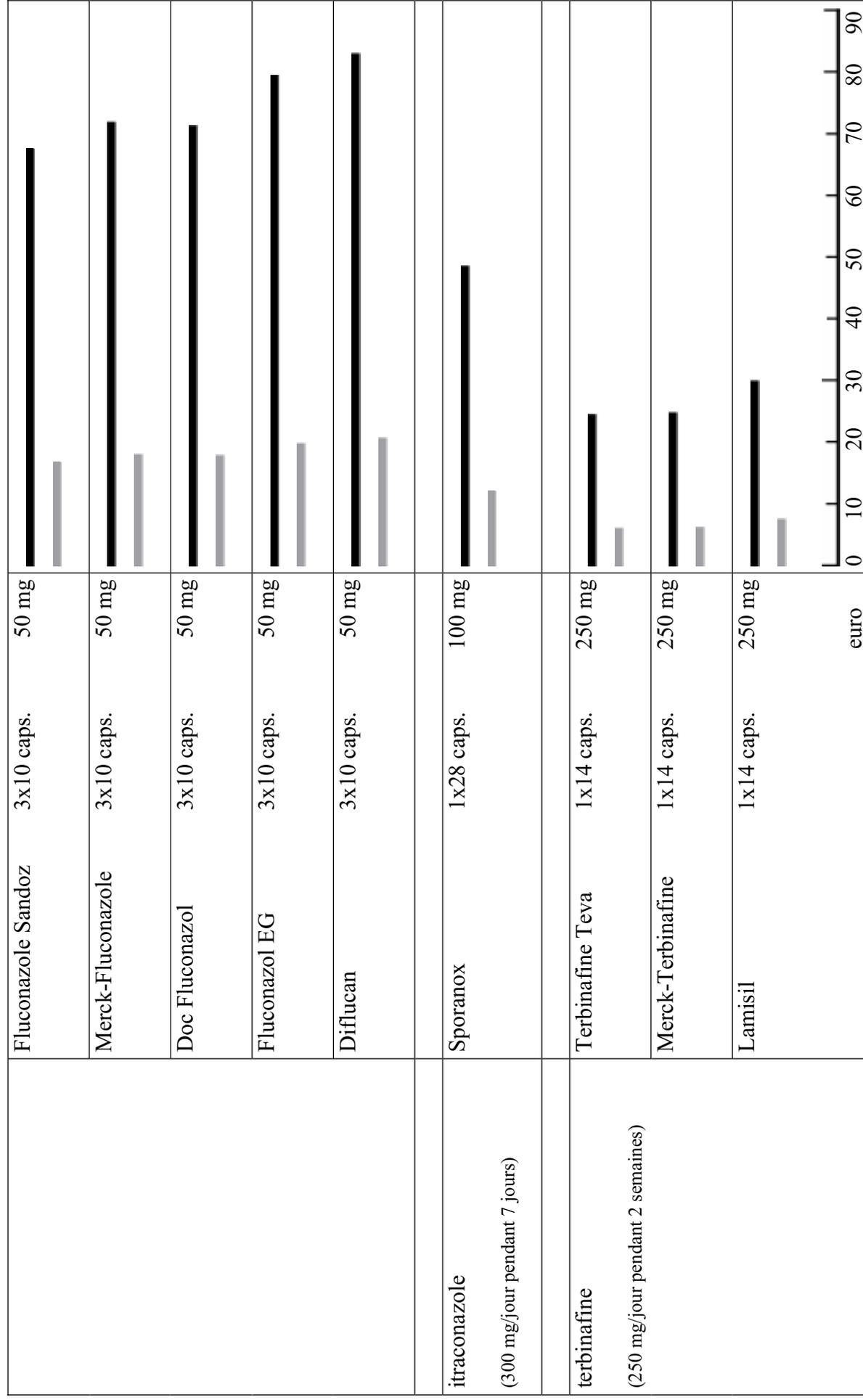
## Fiche de transparence DERMATOMYCOSE – JANVIER 2007

sulconazole nitrato	Myk I	crème	30 g	10 mg/g	
	Myk I	sol.	20 ml	10 mg/g	
terbinafine	Lamisil	crème	15 g	10 mg/g	
	Lamisil	spray	15 ml	10 mg/g	

1. Le traitement systémique des dermatomycoses n'est qu'exceptionnellement nécessaire et n'est dès lors pas repris dans cette comparaison des prix.
2. Selon la notice, la poudre et le spray Daktarin n'ont que l'indication « dermatomycose en association avec la crème Daktarin » et ne sont dès lors pas repris dans le tableau.
3. Source des prix: site web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be); prix novembre 2006) et Tarif de Préparations Magistrales de l'APB.
4. Formulaire Thérapeutique Magistral - 1<sup>o</sup> Ed. Médecins - 2003.

## Traitement systémique de la dermatomycose

Produit <sup>1</sup> / (base de calcul pour 1 traitement)	Nom déposé / nombre nécessaire <sup>1</sup> / dosage	Prix public par traitement Ticket modérateur pour assurés ordinaires
fluconazole en 'puls therapy' (150 mg/semaine pendant 4 semaines)	Fluconazole Teva 4x1 caps. 150 mg	
	Fluconazole Sandoz 4x1 caps. 150 mg	
	Merck-Fluconazole 4x1 caps. 150 mg	
	Doc Fluconazol 4x1 caps. 150 mg	
	Fluconazol EG 4x1 caps. 150 mg	
	Fungimed 4x1 caps. 150 mg	
	Diflucan 4x1 caps. 150 mg	
	fluconazole en traitement continu (50 mg/jour pendant 4 semaines)	Fluconazole Teva 3x10 caps. 50 mg



1. Dose et durée moyennes recommandées dans le traitement de la dermatomycose (source: notices scientifiques et CBIP); le nombre de capsules requises est mentionné en fonction de ces dernières.

## REFERENCES

1. Sillevius Smitt JH, van Everdingen JJ. De systemische behandeling van oppervlakkige huidmycosen. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:135-8.
2. Anonymous. Traitement des dermatomycoses. *Folia Pharmacotherapeutica* 1996;23:73-5.
3. Prodigy Guidance – Fungal (dermatophyte) skin infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
4. Prodigy Guidance – Candida – skin. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
5. Prodigy guidance - Fungal and candidal nail infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
6. De Kock CA, Duyvendak RJ, Jaspard AH, Krol SJ, Van Hoeve JA et al. NHG-Standaard Dermatomycosen. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M64/start.htm>
7. Crawford F. Athlete's foot. *Clin Evid* 2006;15:2202-6.
8. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001434. DOI: 10.1002/14651858.CD001434.
9. Bell-Syer SEM, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003584. DOI: 10.1002/14651858.CD003584.
10. Anonymous. Fenticonazole crème dermique. *La Revue Prescrire* 1997;17:10.
11. Répertoire Commenté des Médicaments 2006. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.
12. Anonymous. Fungal toenail infections; definition and results. *Bandolier* 1999;68:8.
13. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998;134:1551-4.
14. Prodigy Guidance – Fungal and candidal nail infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
15. Crawford F, Ferrari J. Fungal toenail infections. *Clin Evid* 2006;15:2212-20.
16. Anonymous. Locéryl. *La Revue Prescrire* 1992;12:345-7.
17. Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R et al. Oral treatments for toenail onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002;138:811-6.
18. Schwarz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;364:1173-82.
19. Ellis D, Watson A. Systemic antifungal agents for cutaneous fungal infections. *Austr Prescr* 1996;19:72-5.