



HAL
open science

Mycoses superficielles et dermatophytes : situation épidémiologique basée sur 10 années d'observation (1986-1995) au CHU de Grenoble

Carine Boisier

► **To cite this version:**

Carine Boisier. Mycoses superficielles et dermatophytes : situation épidémiologique basée sur 10 années d'observation (1986-1995) au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01332316

HAL Id: dumas-01332316

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332316>

Submitted on 15 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D 115 018972 9

2^e exemplaire

UNIVERSITÉ Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNÉE 1997

N° D'ORDRE 7014

Mycoses superficielles et dermatophytes

Situation épidémiologique basée sur 10 années
d'observations (1986 - 1995)
au CHU de Grenoble

THESE

présentée à
l'université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Mademoiselle Carine BOISIER
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 Mai 1997 devant
Madame le Professeur R. GRILLOT, présidente du Jury
Monsieur le Professeur J.C. BEANI
Madame O. FAURE, pharmacien, directeur de thèse
Monsieur F. MULLER, pharmacien

UNIVERSITÉ Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNÉE 1997

N° D'ORDRE

Mycoses superficielles et dermatophytes

Situation épidémiologique basée sur 10 années
d'observations (1986 - 1995)
au CHU de Grenoble

THESE

présentée à

l'université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle Carine BOISIER

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 Mai 1997 devant
Madame R. GRILLOT, Présidente du Jury
Monsieur J.C. Béani
Madame O. FAURÉ
Monsieur F. Muller

REMERCIEMENTS

- à *Mme O. FAURE*, pour toute l'aide et le temps qu'elle m'a accordés, pour son accueil chaleureux, ainsi que pour sa constante disponibilité.

- à *Mme le Professeur R. GRILLOT*, pour ses conseils avisés et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

- à *Mr F. MULLER*, pour sa confiance et pour les connaissances qu'il m'a apportées durant toutes mes études.

- à *Mr le Professeur J.C. BEANI*, pour avoir consenti avec beaucoup de gentillesse à faire partie du jury.

- à *mes parents* pour m'avoir soutenue tout au long de ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION 10

**I - LES DIFFERENTS TYPES DE MYCOSES DE LA PEAU ET
DES PHANERES**.....13

A - **LES DERMATOPHYTIES** 15

1 - Définition 15

2 - Les agents pathogènes 15

a - Présentation des dermatophytes 15

b - Classification des dermatophytes 16

c - Epidémiologie 17

d - Remarque : Les contaminants 23

3 - Physiopathologie : Le mode d'invasion 23

4 - Les principaux aspects cliniques 25

a - Les teignes 25

b - Les épidermophyties 28

c - Les onyxis 30

d - Les manifestations allergiques au cours des
dermatophyties 31

5 - Le diagnostic 31

a - Les éléments d'orientation 31

b - Le prélèvement 32

c - L'examen microscopique direct 32

d - La culture 32

e - L'identification 33

B - <u>LES MYCOSES CUTANÉES DUES AUX LEVURES</u>	34
1 - Les Candidoses et <i>Candida albicans</i>	34
a - L'agent pathogène	34
b - Les signes cliniques	35
c - Le diagnostic	36
2 - Le Pytiriasis versicolor et <i>Malassezia furfur</i>	38
a - L'agent pathogène	38
b - Les signes cliniques	38
c - Les facteurs favorisants	38
d - Le diagnostic	39
e - Prophylaxie et traitement	39
C - <u>LES CAS PARTICULIERS</u>	41
1 - Mycoses cutanées du sidéen	41
a - La dermite séborrhéique	41
b - Les dermatophyties	42
2 - Mycoses cutanées de l'enfant	44
a - Variations en fonction de l'âge et du terrain	44
b - Les dermatophyties	44
c - Le Pytiriasis versicolor	45
d - Conclusion	45

II - <u>SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE</u>	46
A - <u>METHODE DE TRAVAIL</u>	48
B - <u>REPARTITION DES PRELEVEMENTS</u>	50
C - <u>DIFFERENTS AGENTS PATHOGENES ISOLES</u>	52
1 - Particularités de <i>Malassezia furfur</i>	52
a - Bases du diagnostic	52
b - Résultats	52
2 - Les moisissures : <i>Scopulariopsis sp</i> , <i>Fusarium sp</i> et <i>Acremonium sp</i>	53
3 - Les levures : <i>Candida albicans</i> et <i>Candida parapsilosis</i>	54
4 - Les dermatophytes	55
D - <u>REPARTITION SELON LES LOCALISATIONS</u>	60
E - <u>LES DERMATOPHYTES ISOLES</u>	61
1 - Origine épidémiologique	61
2 - Principales espèces rencontrées	61

F - <u>LOCALISATION PREFERENTIELLE DES CHAMPIGNONS</u>	
<u>PATHOGENES</u>	66
1 - Les onyxis	66
a - Onychomycoses des pieds	66
b - Onychomycoses des mains	67
2 - La peau glabre	67
3 - Les intertrigos interdigitoplantaires	67
4 - Les intertrigos des grands plis	68
5 - Les cheveux et les poils	69
G - <u>ASSOCIATIONS FONGIQUES ET MYCOSES MULTIPLES CHEZ</u>	
<u>UNPATIENT</u>	71
1 - Les mycoses multiples	71
a - Une ou plusieurs espèces ?	71
b - Les principales mycoses engendrées	71
2 - Nature fongique des associations	72
H - <u>FACTEURS PREDISPOSANTS A L'APPARITION D'UNE</u>	
<u>DERMATOPHYTIE</u>	74
1 - Influence du sexe	74
a - Chez les femmes	75
b - Chez les hommes	75
2 - Le mode de vie	76
I - <u>INCIDENCE DES RECIDIVES</u>	78

III - <u>DISCUSSION</u>	79
IV - <u>TRAITEMENT DES DERMATOPHYTIES</u>	90
A - <u>HISTORIQUE DES TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES</u>	92
B - <u>LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES</u>	93
1 - La griséofulvine - Griséofuline ^R , Fulcine ^R	93
a - Origine et structure	93
b - Mécanisme d'action	94
c - Spectre et indications	94
d - Pharmacocinétique	94
e - Effets indésirables	95
f - Interactions médicamenteuses	95
g - Contre-indications	95
h - Posologie et mode d'emploi	95
2 - Le kétoconazole - Nizoral ^R	96
a - Structure	96
b - Mécanisme d'action	96
c - Spectre et indications	97
d - Pharmacocinétique	97
e - Effets indésirables	97
f - Interactions médicamenteuses	98
g - Contre-indications	98
h - Posologie	98

3 - La terbinafine - Lamisil ^R	100
a - Structure et origine	100
b - Mécanisme d'action	100
c - Spectre et indications	101
d - Les effets indésirables	101
e - Contre-indications	102
f - Posologie et résultats	102
g - Conclusion : Vers une extension de son AMM	102
C - <u>LES ANTIFONGIQUES LOCAUX</u>	104
1 - Présentation et utilisation	104
2 - Les imidazolés	105
3 - Le tolfonate - Sporiline ^R	107
4 - La ciclopiroxolamine - Mycooster ^R	107
D - <u>TRAITEMENT DES ONYCHOMYCOSES</u>	109
1 - Anatomie de l'ongle	110
2 - La terbinafine - Lamisil ^R	112
a - Sa pharmacocinétique adaptée au traitement des onyxis	112
b - En pratique	113
3 - Les nouvelles formes galéniques : les solutions filmogènes	113
a - Les solutions filmogènes : vernis	114
b - L'amorolfine - Locéryl ^R	115
c - La ciclopiroxolamine - Mycooster ^R	116

4 - Les avulsions unguéales	117
a - L'avulsion chimique	117
b - L'avulsion chirurgicale	117
c - Les meulages	118
d - L'association à un antifongique	118
5 - Les modalités de traitement des onychomycoses	118
a - Le traitement systémique	118
b - Le traitement local	119
c - Evolution sous traitement	119
E - <u>PERSPECTIVES</u>	122
1 - L'itraconazole dans le traitement des onyxis	122
a - Ses propriétés nouvelles	122
b - Posologie	123
2 - Une nouvelle possibilité de traitement révolutionnaire : les traitements séquentiels	125
<u>CONCLUSION</u>	126
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	130
<u>ANNEXES</u>	137

Introduction

Les affections mycologiques touchent des millions de personnes dans le monde.

Elles sont provoquées par des champignons parasites microscopiques et se répartissent en :

- mycoses superficielles (= cutanéomuqueuses), les plus fréquentes dans la pratique médicale courante métropolitaine,
- mycoses profondes, avec une atteinte systémique et très souvent des lésions cutanées associées.

Les mycoses cutanées qui, seules, feront l'objet de notre étude, sont en général considérées comme banales et sans importance, à cause, sans doute, de leur bénignité, et par conséquent ne sont pas toujours traitées.

Cependant, elles affectent souvent la qualité de vie des personnes atteintes et leur productivité, causant, entre autre, un inconfort et une frustration.

Actuellement, notre attention est attirée par l'augmentation de l'incidence de ces pathologies fongiques superficielles, malgré les progrès constants réalisés dans les domaines du diagnostic et du traitement.

Cette augmentation est certainement à mettre en relation avec le nombre croissant de personnes immunodéprimées et de personnes participant à des loisirs qui favorisent l'apparition de ces mycoses (piscines communes, vêtements occlusifs par exemple).

D'où l'intérêt de faire une mise au point sur ces pathologies et leurs agents responsables, ainsi que sur les traitements actuels dont nous disposons.

Ainsi, les différents types de mycoses cutanées rencontrées et leur aspect clinique sera rappelé, de même que les champignons inducteurs.

Un accent sera mis sur les originalités de ces affections survenant sur des terrains particuliers, tels que les sidéens ou les enfants.

Puis, l'enquête épidémiologique, basée sur le recueil des examens mycologiques pratiqués au CHU de Grenoble pendant les 10 dernières années, permettra une approche concrète de la fréquence, de la localisation, de l'évolution et des tendances actuelles des mycoses en fonction des espèces ainsi que du rôle joué par chaque champignon, en insistant sur les facteurs favorisants.

Ces résultats seront, dans un deuxième temps, comparés avec ceux obtenus lors d'autres études, réalisées dans des pays ou régions différents.

Enfin, les traitements systémique et topique des dermatophyties seront abordés, avec une réactualisation de la prise en charge des onychomycoses qui a connu, ces dernières années, un bouleversement exceptionnel.

De nouvelles modalités thérapeutiques, mises en place, avec succès, dans d'autres pays, constitueront, pour conclure, des perspectives intéressantes.

I

Les différents types de mycoses de la peau et des phanères

Les mycoses ou infections fongiques sont des maladies provoquées par des champignons microscopiques.

Ces champignons sont des végétaux dépourvus de chlorophylle, devant trouver leur carbone dans les composés organiques, ce qui conditionne, suivant les circonstances, leur vie saprophytique ou parasitaire.

Le nombre des pathogènes est estimé à moins de 200 mais il s'élève chaque année car de plus en plus d'espèces considérées comme saprophytes, deviennent capables de provoquer une infection à l'occasion de modifications du terrain de l'hôte.

On distingue, selon la morphologie de leur thalle végétatif (ou mycélium) :

- les dermatophytes, avec un thalle filamenteux
- les levures, présentant un thalle unicellulaire.

Les mycoses engendrées par ces deux types de champignons sont différentes et vont donc être décrites séparément.

Certaines de ces infections telles les candidoses ou les dermatophyties sont cosmopolites bien que la nature des espèces responsables d'une même affection puisse varier selon les régions.

Enfin, les dermatomycoses survenant sur des terrains particuliers comme chez les sidéens ou les enfants, prennent des aspects spécifiques qu'il sera intéressant de détailler.

A - Les dermatophyties

1 - Définition

Les dermatophyties ou dermatophytoses correspondent à l'ensemble des mycoses superficielles provoquées par des champignons filamenteux qui ont une très grande affinité pour la kératine de la couche cornée, protéine complexe entrant dans la composition de la peau, des cheveux, des poils et des ongles.

Ces champignons kératinophiles sont appelés **dermatophytes** et ils envahissent spécifiquement l'épiderme et les phanères pour provoquer :

- des mycoses cutanées : les **épidermophyties**
- des mycoses des cheveux : les **teignes**
- des mycoses des ongles : les **onyxis**.

2 - Les agents pathogènes

a - Présentation des dermatophytes

Ce sont des champignons filamenteux à mycélium cloisonné et ramifié, appartenant aux Ascomycètes.

Ces espèces sont très nombreuses dans le monde (une quarantaine connue) et constituent ainsi une flore importante et variée mais seulement une douzaine d'entre elles est habituellement retrouvée dans notre pays.

En effet, plusieurs sont spécifiques de certaines régions du globe, comme *Trichophyton soudanense* présent en Afrique Noire; cependant, elles ont tendance à s'implanter progressivement en France et sont alors mises en évidence à la suite d'un récent voyage dans ces pays.

Plusieurs critères les définissent :

- * leur **parasitisme de la kératine humaine et animale**
- * leur multiplication asexuée produisant des spores diverses :
 - des microconidies ou des macroconidies correspondant aux fructifications qui vont permettre de les différencier
 - des chlamydospores qui sont des spores de résistance
 - des arthrospores
- * une culture aisée sur le milieu Sabouraud

b - Classification des dermatophytes

Les dermatophytes sont divisés en trois genres selon l'aspect, la présence ou l'absence des conidies. (macro. ou micro.)

* Genre *Epidermophyton*

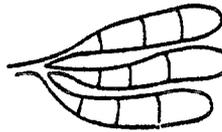
Il est caractérisé par la présence de macroconidies en massue, à paroi et cloisons minces, non échinulées. Les microconidies sont toujours absentes.

Ce genre possède un fort tropisme pour la peau.

Ainsi, *Epidermophyton floccosum*, la seule espèce d'intérêt médical, n'attaquera jamais les cheveux.

Exemple : Figure 1

Macroconidies groupées
d'*Epidermophyton floccosum*
en "régime de bananes" (3)



* Genre *Microsporum*

Il est caractérisé par des macroconidies souvent de grande taille, à paroi plus ou moins épaisse, à surface toujours échinulée, et des microconidies piriformes.

Selon les espèces, il a un tropisme pour la peau, les cheveux ou les poils.

Exemples : Figure 2

(3)

Macroconidies de

Microsporium canis (2a)

Microsporium gypseum (2b)



* Genre *Trichophyton*

Il est caractérisé par des macroconidies en massue, à paroi mince, non échinulées, à cloisons peu nombreuses, et des microconidies rondes ou piriformes.

Les champignons de ce genre peuvent, eux, attaquer la peau, les ongles, les cheveux et les poils.

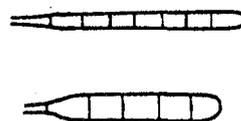
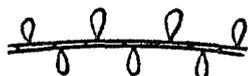
Exemples : Figure 3

(3)

Trichophyton rubrum

Microconidies piriformes (3a)

Macroconidies (3b)



c - Epidémiologie

Les dermatophytes sont répartis en trois groupes selon leur réservoir et leur mode de transmission : (voir tableau I)

- espèces anthropophiles
- espèces zoophiles
- espèces telluriques.

	Anthropophiles	Zoophiles	Telluriques
Genre <i>Microsporium</i>	<i>M. audouini</i> <i>M. langeronii</i> <i>M. rivalieri</i> <i>M. ferrugineum</i>	<i>M. canis</i> <i>M. persicolor</i> <i>M. praecox</i> <i>M. distortum</i> <i>M. obesum</i> <i>M. equinum</i> <i>M. nanum</i>	<i>M. gypseum</i> <i>M. persicolor</i> <i>M. praecox</i> <i>M. fulvum</i> <i>M. nanum</i>
Genre <i>Trichophyton</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> <i>T. violaceum</i> <i>T. soudanense</i> <i>T. schoenleinii</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. megninii</i> <i>T. concentricum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. erinacei</i> <i>T. equinum</i> <i>T. verrucosum</i> <i>T. simii</i> <i>T. gallinae</i> <i>T. quinckeanum</i> <i>T. terrestre</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. terrestre</i> <i>T. simii</i>
Genre <i>Epidermophyton</i>	<i>E. floccosum</i>		

Tableau 1 - Les différentes espèces de dermatophytes et leur épidémiologie
(d'après CHABASSE) (10)

En fait, le cheminement sol-animal-homme semble être l'évolution habituelle de ces champignons qui représentent donc un modèle d'adaptation parasitaire. (10)

C'est pourquoi, leur statut épidémiologique est loin d'être fixe et définitif.

(cf figure 4)

A noter qu'il n'existe pas de kératinophiles à la fois zoophiles et anthropophiles.

* les espèces anthropophiles

Ce sont des parasites exclusivement humains.

La transmission est donc inter-humaine :

- soit directement par contact entre deux personnes (situation assez rare),
- soit indirectement (mode le plus fréquent), par l'intermédiaire des spores souillant le linge, les vêtements et surtout, les sols de piscines, de douches, les plages, les tapis de sport, les vestiaires, expliquant ainsi la fréquence, en milieu sportif, des dermatophyties localisées aux pieds.

L'isolement d'une telle espèce nécessite la prise de mesures prophylactiques et thérapeutiques immédiates étant donné le risque de contagiosité.

(surtout dans le cas des teignes)

Exemples d'espèces antropophiles :

- *Trichophyton rubrum*
- *Trichophyton interdigitale*
- *Epidermophyton floccosum*
- des agents de teignes comme *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum langeronii*

*** les espèces zoophiles**

Elles se transmettent à l'homme lors de contacts directs, répétés avec un animal contaminé ou par l'intermédiaire de ses poils parasités ou encore via l'environnement souillé (sols, canapés, couvertures...) par des spores, viables des mois voire des années.

Actuellement, par le développement des sports équestres et l'augmentation du nombre d'animaux de compagnie, les possibilités de contact et donc de transmission de mycoses à l'homme se sont accrues.

Le comportement de l'homme vis-à-vis de l'animal est déterminant.

Ainsi, en ville, on observe fréquemment des lésions au niveau du visage, du cou, des bras ou des genoux qui sont les zones de contact privilégiées entre l'animal et son maître.

Dans le monde rural, ce sont avant tout, les professionnels de l'élevage (éleveurs, maquignons, vétérinaires) qui s'infectent au contact de l'animal de ferme.

Il faut cependant noter qu'une personne atteinte n'est pas contaminante pour un autre individu : la diffusion inter-humaine est, en effet, nulle.

Les animaux constituent donc le réservoir de germes; certaines espèces très répandues vont coloniser des kératines variées, alors que d'autres, au contraire, se fixent sur quelques animaux privilégiés. (cf tableau II)

Dermatophytes potentiellement pathogènes	chien	chat	bovin	ovin caprin	cheval	porc	cobaye lapin souris	petits mammifères sauvages	oiseau volaille
Habituellement rencontrés									
<i>Microsporum canis</i>	++	+++	-+	-+	-+	-+	+	-+	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	++	+	++	++	+	+	++	++ (mulot)	+
<i>Trichophyton verrucosum</i>	-+	-+	+++	++	-+	-+			0
<i>Microsporum persicolor</i>	+	-+						+++ (campagnol)	
Plus rarement rencontrés									
<i>Microsporum gypseum</i>	+	+	-+	+	+	+	+	+	
<i>Trichophyton erinacei</i>	+	+						+++ (hérisson)	
<i>Trichophyton equinum</i>	-+	-+	-+		++			-+	
<i>Microsporum praecox</i>	-+	-+			++				
Exceptionnellement rencontrés									
<i>Microsporum equinum</i>					+++				
<i>Trichophyton gallinae</i>	-+	-+							+++
<i>Trichophyton quickeaneum</i>							++ (souris)		
<i>Microsporum nanum</i>						+++			

+++ : ce signe représente, pour le dermatophyte considéré, l'hôte préférentiel.

Tableau II - Source de contamination habituelle des dermatophytes zoophiles
d'après CHABASSE

Exemples d'espèces zoophiles :

- *Microsporium canis* surtout chez le chat mais aussi chez le chien, le lapin, le cobaye, la souris.

Le comportement familier de l'homme avec son animal de compagnie explique aisément la contamination.

- *Trichophyton mentagrophytes* chez le chien, les bovins et ovins, les petits rongeurs (sauvages ou de laboratoire), le mulot.

- *Trichophyton verrucosum*, essentiellement sur les bovins, représente l'exemple type d'une contamination humaine en milieu d'élevage.

Cette espèce sévit surtout dans les régions où le climat rigoureux oblige le bétail à passer l'hiver à l'abri; c'est dans une atmosphère confinée que les animaux à l'étroit dans les étables, se contaminent.

L'homme s'infecte à leur contact au moment de la traite et des soins ou indirectement au contact du sol, litières, murs, harnais... souillés.

Si la transmission se fait avec une plus grande fréquence l'hiver, elle diminue nettement en été, quand les animaux vivent à l'extérieur.

- *Microsporium persicolor* sur les petits mammifères sauvages tels les campagnols.

Ce dermatophyte a peu de chances de rencontrer l'homme, compte tenu des rares contacts directs avec ces animaux.

La contamination sera avant tout indirecte : blessure tellurique ou à partir de végétaux.

De même, l'animal de compagnie (chien), en chassant dans le territoire de ces mammifères, peut se contaminer et ramener les spores virulentes au domicile de son maître.

*** les espèces telluriques**

Elles sont capables de persister dans le sol et de parasiter un individu accidentellement par contact direct notamment lors de pratiques agricoles.
(traumatisme, plaie...)

Exemple : *Microsporium gypseum*

il est retrouvé dans les terrains riches en matière organique (cours de ferme, prairies d'élevage, clubs hippiques...), mais jamais en milieu urbain.

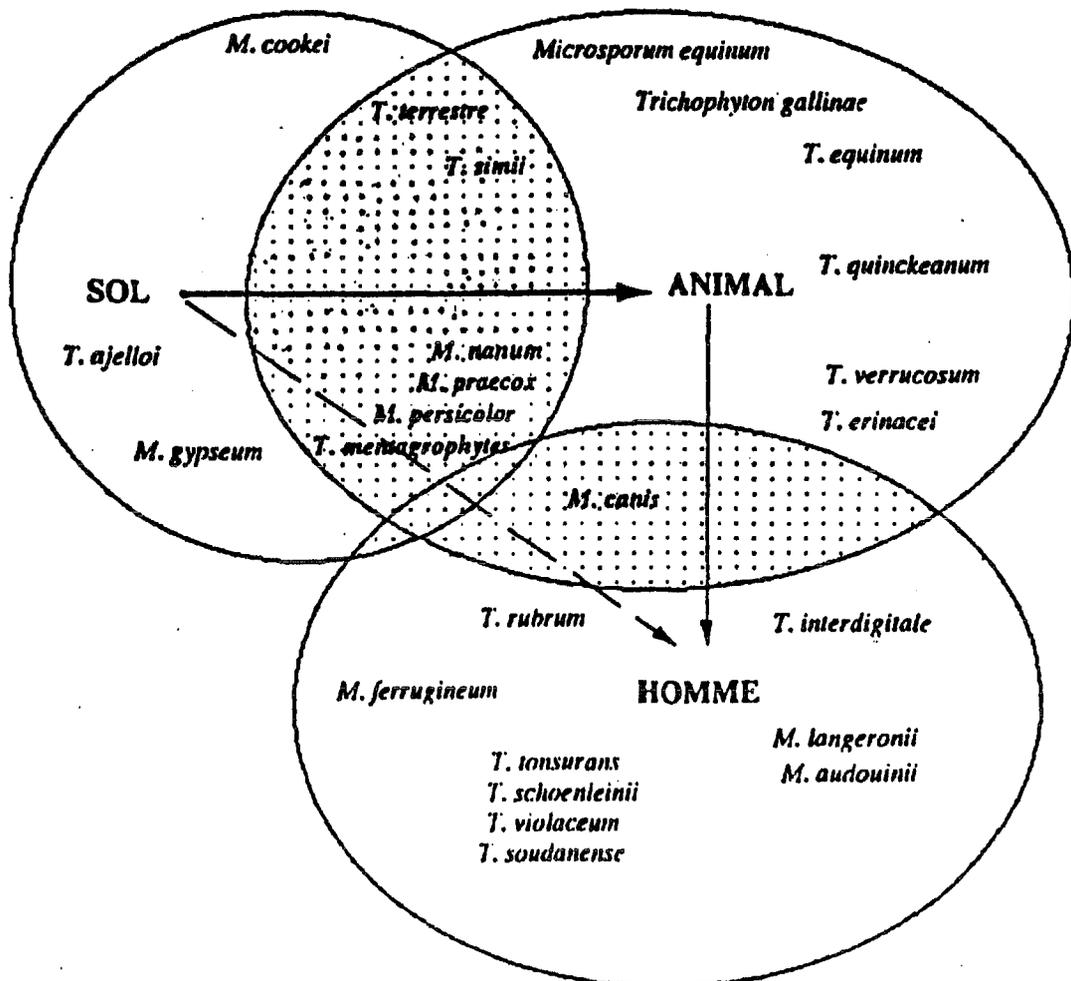
Certaines espèces sont à la fois zoophiles et telluriques, donc elles pourront contaminer un animal qui sera alors susceptible de transmettre cette zoonose fongique à l'homme.

Exemples :

- *Trichophyton mentagrophytes* présent sur des petits mammifères sauvages surtout les mulots et pouvant être transmis à l'homme par l'intermédiaire d'un animal relais tel que le chien.

- *Microsporium praecox* a des liens étroits avec l'environnement du cheval; il est considéré comme un kératinophile saprophyte de cet animal.

Figure 4 : Evolution vers le parasitisme des champignons kératinophiles (d'après D. Chabasse) (10)



d - Remarque : Les contaminants

D'autres moisissures, telles *Scopulariopsis sp*, *Fusarium sp*, *Acremonium sp*, *Aspergillus sp* habituellement non pathogènes, s'attaquent parfois primitivement ou secondairement à la kératine des ongles, induisant des onyxis :

ce sont les **contaminants** ou "pseudo-dermatophytes".

En général, ils ne poussent pratiquement que sur des tissus primitivement lésés, par traumatisme par exemple, ou sur des ongles malades (psoriasis...), d'où le nom d'opportunistes qu'on leur attribue également.

Par contre, ils ne touchent que très rarement les poils et la peau.

Ainsi, *Fusarium sp* est un genre très répandu que l'on rencontre presque partout, dans l'eau, l'air et le sol; en fait, il s'agit d'un agent pathogène des plantes.

C'est aussi un saprophyte de la peau qui peut se révéler opportuniste suite à une introduction traumatique chez des personnes immunodéprimées mais plus rarement pathogène chez des individus sains .

Le problème repose sur la difficulté de traitement d'une fusariose étant donné l'inefficacité des antifongiques qui peut entraîner des récives.

Scopulariopsis sp, quant à lui, est la plupart du temps identifié d'emblée car il fournit des filaments et des spores de taille et de morphologie caractéristiques.

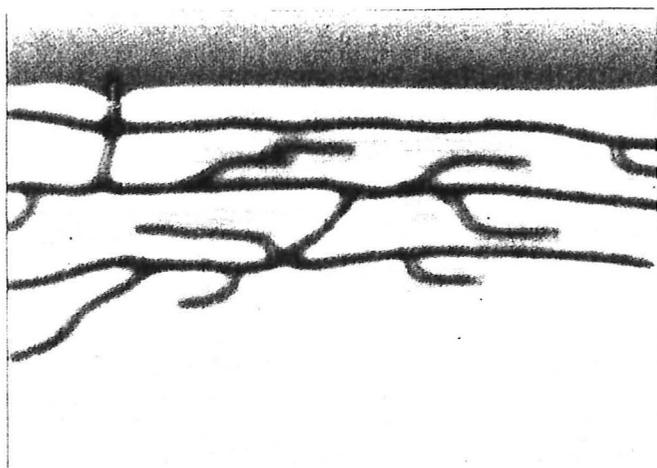
Mais, souvent, il ne fait que se loger dans les excavations résultant de l'attaque des dermatophytes responsables de l'affection unguéale, d'où la nécessité de toujours faire plusieurs prélèvements successifs.

3 - Physiopathologie : le mode d'invasion

Le mode d'invasion de la kératine donne un aspect clinique très caractéristique permettant parfois la détermination de l'espèce (cas des teignes).

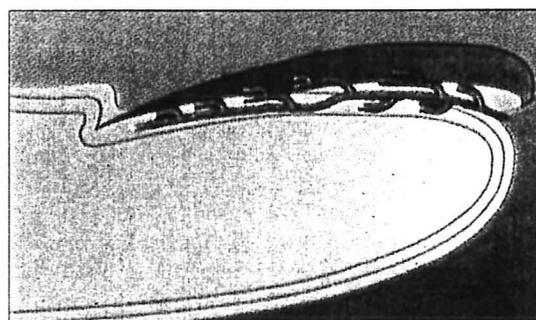
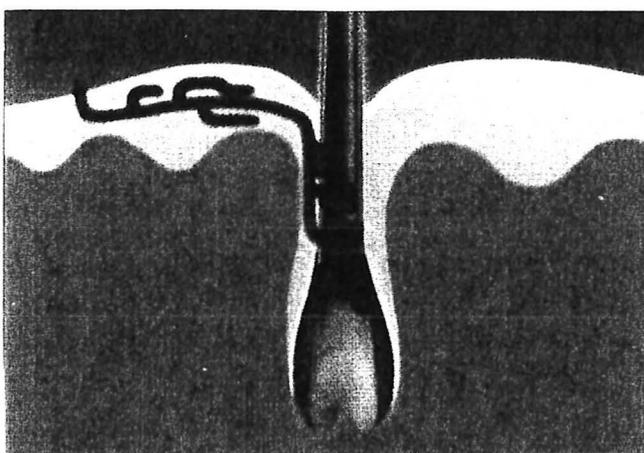
Tout dermatophyte isolé à partir d'une lésion doit être considéré comme pathogène, car il n'existe pas d'espèce saprophyte chez l'homme.

Figure 5 : Les 3 modes d'invasion de la kératine (20)



5a - Envahissement de la
peau glabre

5b - Envahissement pileaire



5c - Envahissement unguéal

Cependant, les réactions de l'hôte sont assez bien corrélées avec le degré d'adaptation parasitaire : ainsi, les champignons anthropophiles donnent des lésions sèches, squameuses (tolérance plutôt bonne), tandis que les espèces peu adaptées à l'homme entraînent un parasitisme plus bruyant avec des aspects très inflammatoires.

En fait, le parasitisme débute toujours par la germination d'une spore, ou par le développement d'un fragment de mycélium posé par hasard sur la peau.

Les filaments mycéliens formés, aidés par la production d'enzymes lytiques, vont ensuite pénétrer dans la kératine superficielle, et induire, selon le lieu où ils se trouvent, les trois types de dermatophyties pré-citées : (figure 5)

* Sur la peau, le dermatophyte, s'enfonce dans la couche cornée à la faveur d'une excoriation.

Son extension est centrifuge par une multiplication dichotomique, formant ainsi, au bout d'une semaine, un cercle bordé d'une couronne de vésicules et de squames. En effet, au front d'avance du champignon, a lieu une réaction inflammatoire érythémateuse et prurigineuse.

La lésion typique la plus fréquente est l'**herpès circiné**.

* Si un orifice pileaire se trouve sur le trajet d'un filament mycélien, celui-ci s'y introduit, progresse vers le bulbe et envahit le poil ou le cheveu.

Il en résulte, en cas d'intense parasitisme pileaire, un cheveu fragilisé qui casse, et la lésion prend alors l'aspect d'une alopecie squameuse circulaire, caractéristique des **teignes tondantes**.

* Enfin, au niveau de l'ongle, l'attaque du dermatophyte se fait à partir du bord libre en direction de la matrice, contrairement aux levures, notamment *Candida albicans*.

Il va progresser à contre courant de la pousse de l'ongle ce qui est typique d'un **onyxis sous unguéal distal**.

4 - Les principaux aspects cliniques

a - Les teignes

Il s'agit d'une atteinte du cuir chevelu (des cheveux) et des poils.

On distingue trois types de teignes selon la nature de la lésion :

- les teignes tondantes
- les teignes suppurées ou inflammatoires
- le favus.

*** Les teignes tondantes sèches**

= scolaires, infantiles

Elles touchent essentiellement les enfants d'âge scolaire, rarement les adultes qui sont protégés du fait de leur statut hormonal.

Les cheveux vont être fragilisés, se casser en entraînant la formation d'une plaque d'alopecie. Par contre, le bulbe n'est jamais atteint.

Le mode de multiplication du dermatophyte dans le cheveu va déterminer le parasitisme pileaire qui peut être de deux types :

- **endothrix** = teigne **trichophytique**

Le développement se fait uniquement à l'intérieur du cheveu.

- **endo-ectothrix** = teigne **microsporique**

avec un mycélium à l'intérieur du cheveu et une gaine de spores à l'extérieur.

D'autres différences aux niveaux clinique, biologique et géographique peuvent être retrouvées.

- Les teignes microsporiques

Elles sont caractérisées par la présence de grandes plaques d'alopecie, peu nombreuses avec des cheveux cassés courts mais pas ras.

En principe, elles débutent, une semaine auparavant, par un petit herpès circiné qui passe inaperçu.

Les dermatophytes responsables sont :

- zoophiles comme *Microsporum canis* qui détermine souvent une réaction inflammatoire ou
- anthropophiles tels *Microsporum langeronii*, *Microsporum audouinii* (originaires d'Afrique).

Sous la lampe de Wood (UV), ces agents donnent une fluorescence verte grâce à la gaine de spores externes.

- Les teignes trichophytiques : endothrix

Les plaques d'alopecie obtenues sont petites, multiples avec des cheveux cassés très ras et atteints de façon hétérogène.

Ces teignes sont exclusivement anthropophiles donc extrêmement contagieuses : leur découverte entraîne obligatoirement une éviction scolaire d'environ six semaines.

Les dermatophytes impliqués sont surtout d'origine africaine :

Trichophyton violaceum, *Trichophyton soudanense*

En effet, l'intense circulation intercontinentale des hommes favorise l'observation des mycoses d'importation dans des régions où elles n'existent pas normalement, et cet apport peut néanmoins modifier la flore fongique régionale.

*** Les teignes suppurées**

Elles se traduisent par une réaction inflammatoire brutale au niveau du follicule du cheveu ou du poil.

En général, on observe un macaron saillant, rouge, suintant, non douloureux sans fièvre ni adénopathie. La suppuration peut être provoquée par une surinfection.

Elles touchent :

- l'enfant et quelquefois la femme adulte sur le cuir chevelu ; la lésion est alors appelée kérion.

- l'homme au niveau de la barbe ; l'atteinte est un sycosis.

Les dermatophytes en cause sont zoophiles :

- *Trichophyton mentagrophytes* transmis par les rongeurs ou un autre animal vecteur, détermine des kériions aigus.

- *Trichophyton verrucosum* provenant des bovidés.

*** Le favus**

Pour être complet, il convient de citer cette teigne favique exceptionnelle en France, qui subsiste encore au Maghreb mais elle est en baisse constante.

Elle atteint aussi bien les enfants que les adultes et provoque une destruction irréversible du bulbe du cheveu : l'alopecie est donc définitive.

Elle est caractérisée par la présence d'un godet favique (dépression cupuliforme) entourant le cheveu, recouvert de croûtes molles et jaunes, d'odeur fétide.

Le favus est extrêmement contagieux car l'agent fongique responsable est anthropophile : *Trichophyton schoenleinii*.

b - Les épidermophyties

Elles correspondent à une atteinte de la peau glabre, au niveau des plis corporels ou pas.

* **L'herpès circiné** (anciennement appelé Roue de Sainte Catherine)

C'est la lésion élémentaire des dermatophytes sur la peau.

Cette lésion est pathognomonique et se caractérise par une plaque circulaire avec un bourrelet périphérique plus ou moins croûteux et inflammatoire tandis que le centre guérit, d'où l'aspect d'un anneau.

Elle siège en n'importe quel point de la peau et entraîne un prurit plus ou moins important.

Tous les champignons zoophiles, anthropophiles, telluriques sont capables d'induire cet herpès circiné, notamment *Microsporum canis*.

Selon l'espèce en cause et le point lésé, l'aspect clinique varie, avec une réaction inflammatoire plus ou moins intense :

- *Trichophyton mentagrophytes* et *Trichophyton ochraceum* induisent, en général, des herpès inflammatoires, d'assez grande taille et peu nombreux.

- Ceux de *Microsporum canis* sont de petite taille et très nombreux.

- *Microsporum praecox* détermine des lésions jambières évoquant plus un eczéma qu'une mycose.

* **Les intertrigos** : lésions des plis cutanés

- Intertrigos des grands plis

= Eczéma marginé de Hébra

Les différents plis du corps peuvent être atteints :

surtout les plis inguinaux, plus rarement les plis interfessiers, axillaires, sous-mammaires.

Au niveau du pli inguinal :

Les lésions sont des plaques rouges prurigineuses symétriques par rapport au fond du pli, à bord net, limité par un bourrelet érythémato-vésiculeux.

Ce placard peut s'étendre de façon centrifuge sur la face interne des cuisses et au niveau du pli interfessier; l'évolution est très chronique.

Les dermatophytes responsables sont anthropophiles et touchent surtout les hommes jeunes :

- *Trichophyton rubrum* déterminant une bordure franchement granulomateuse, avec un prurit intense.
- *Epidermophyton floccosum* provoquant des lésions plus squameuses mais également très prurigineuses.

Des facteurs favorisants peuvent être retrouvés :

la transpiration, le port de vêtements synthétiques, la communauté (sports, l'armée...), le manque d'hygiène.

- Intertrigos des petits plis (ou tinea pedis)
= principalement inter-digito-plantaires

Ils intéressent surtout les adultes.

Ils débutent généralement au niveau du troisième ou quatrième espace par un décollement du pli, symétrique avec douleur et prurit.

Parfois, les téguments se fissurent provoquant un suintement et une macération.

Les lésions sont souvent appelées **pied d'athlète**, mais le véritable pied d'athlète est caractérisé par une atteinte de tous les espaces interdigitaux.

Une extension sur le dos ou la plante du pied voire sur tout le pied peut s'observer, se traduisant par une hyperkératose et un prurit qui évoquent une dysidrose.

La transmission est directe ou indirecte par le sol souillé (plages, piscines, salles de bains).

Les champignons incriminés sont *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton interdigitale* entre autres.

Remarque : Les intertrigos palmaires ont fréquemment pour origine une levure : *Candida albicans*.

c - Les onyxis = lésions des ongles

Les dermatophytes sont responsables en général d'onyxis purs sans atteinte périphérique de l'ongle; ils touchent principalement les ongles des orteils.

Ces mycoses compliquent souvent l'évolution d'un intertrigo négligé.

Une atteinte secondaire des ongles des mains peut être observée mais rarement une atteinte isolée.

Les onychomycoses dermatophytiques diffèrent par leur siège, le nombre d'ongles touchés, la forme clinique, l'existence ou non d'une atteinte lunulaire (= région matricielle), l'ancienneté de la maladie et un éventuel état pathologique associé (immunodépression...).

Quatre types cliniques sont habituellement individualisés, en fonction du siège de l'attaque fongique : (figure 24b)

* **L'onychomycose unguéale distale**

Elle concerne la plupart des onyxis dermatophytiques débutant par une attaque du bord libre de l'ongle.

Une modification de la couleur (devient jaunâtre) et de la texture de l'ongle (épaississement puis poussière) est observée avec un aspect de " pierre ponce " .

En général, cette atteinte est caractérisée par une hyperkératose sous-unguéale responsable d'un décollement de la lame unguéale qui à un stade tardif, s'effrite.

* **L'onychomycose sous unguéale proximale**

uniquement vue chez les sidéens ou si l'agent pathogène est une levure.

La pénétration du pathogène se fait par la face inférieure du repli sous-unguéal et progresse vers l'extrémité distale.

* **La leuconychie superficielle**

se traduisant par des tâches blanches après une attaque directe de la tablette unguéale superficielle (plus rare).

* **L'onychodystrophie unguéale distale**

C'est l'aboutissement des mycoses non ou mal traitées : l'ongle tombe.

d - Les manifestations allergiques au cours des dermatophyties

Les dermatophytes peuvent être responsables de manifestations allergiques, fréquentes, polymorphes et par définition vierges de tout parasite : le diagnostic sera négatif.

Elles surviennent à distance du foyer infectieux et guérissent avec la disparition de ce foyer.

En général, l'aspect clinique principal est une dysidrose palmaire ou plantaire : il s'agit d'une dermatose vésiculeuse siégeant de façon symétrique aux paumes, aux plantes, aux faces latérales des doigts et des orteils, secondaire le plus souvent à un intertrigo interdigital.

5 - Le diagnostic

Bien que les symptômes et les signes cliniques soient extrêmement évocateurs des mycoses superficielles, la base du diagnostic des infections à dermatophytes reste l'examen mycologique avec pour objectifs :

- de confirmer une suspicion clinique : être sûr que l'on a affaire à un dermatophyte
- d'identifier l'espèce responsable dans un but thérapeutique mais aussi prophylactique.

Pour cela, quatre étapes successives sont nécessaires :

le prélèvement, l'examen microscopique direct, la culture et enfin, l'identification finale.

a - Les éléments d'orientation

- la topographie des lésions
- l'aspect sec ou inflammatoire
- les facteurs épidémiologiques, favorisants comme la possession d'un animal, les loisirs, la vie en milieu rural...
peuvent faire suspecter une dermatophytie.

b - Le prélèvement

Cette première étape est primordiale : il est essentiel de prélever là où le champignon est encore vivant et en activité, au niveau de l'ensemble des lésions. L'absence de tout traitement les jours précédents, est fortement recommandée.

Tous les points de prélèvements sont passés sous la lampe de Wood, à la recherche de la fluorescence verte de certains poils parasités par une teigne ou de la fluorescence rouge de la bactérie *Erythrasma sp* dans les plis.

- Sur une atteinte de la peau, il est capital de prélever des squames à la périphérie du cercle.

- Par contre, pour les onyxis, le grattage doit être sous-unguéal pour essayer d'arriver au contact du tissu sain : il ne faut pas se contenter de couper les ongles!

- Pour les teignes, le prélèvement s'effectue par arrachage, à la pince, des cheveux cassés (teigne microsporique), ou grattage des "comédons" (teigne trichophytique), ou encore par raclage des squames qui ramènent les cheveux cassés (pour les deux).

c - L'examen microscopique direct

Il est essentiel car il permet d'affirmer l'origine mycosique de la lésion par visualisation des filaments mycéliens après l'ajout d'agents éclaircissants (KOH).

Ainsi, un diagnostic différentiel avec une atteinte par des levures, essentiellement *Candida albicans*, ou avec un *Pytiriasis versicolor* peut être établi .

D'autre part, dans les cas d'atteintes des cheveux, cet examen apporte des renseignements plus précis : en effet, le type de la teigne, microsporique ou trichophytique, peut être déterminé.

Ceci est capital si le champignon est anthropophile afin de prendre des mesures prophylactiques immédiates.

d - La culture

Elle doit être systématiquement réalisée devant une suspicion de dermatophyte car il serait imprudent de se contenter de l'examen direct.

Elle permet l'identification de l'espèce responsable.

Pour cela, on utilise des milieux spéciaux adaptés aux champignons : milieu Sabouraud contenant des sources de Carbone (Glucose) et des sources d'Azote (acides aminés, peptone).

En général, on y ajoute des antibiotiques (chloramphénicol) pour inhiber la croissance des bactéries, et des antiseptiques (actidione) pour empêcher la pousse des moisissures non pathogènes.

La culture aérobie s'effectue à 26° C et en tubes en raison du délai important de pousse de une à trois semaines; en effet, la croissance des dermatophytes est très lente.

En pratique courante, il est suffisant d'observer l'éventuelle apparition d'un champignon deux fois par semaine et une culture négative ne sera rendue qu'après un mois d'incubation.

e - L'identification

La reconnaissance d'un dermatophyte va se faire sur :

- la précocité de la pousse, c'est à dire sa vitesse de croissance (un contaminant apparaît généralement en 48 heures)
- la morphologie macroscopique de la culture qui étudie l'aspect (duveteux, poudreux...), la pigmentation souvent intense (rouge, orange...) et l'éventuelle coloration de l'envers de la colonie par la production d'un pigment diffusible ou non.
- l'aspect microscopique notamment en observant la forme des filaments mycéliens, des fructifications (macro et microconidies) et des ornementsations.

Remarque : Une fois le dermatophyte identifié, sa sensibilité aux antifongiques peut être testée, uniquement dans le cas d'un traitement difficile ou prolongé.

Sinon, ce test est rarement pratiqué car, en général, les concentrations en antifongiques dans les topiques sont très importantes et il n'existe donc pas de résistance à ces doses.

B - Les mycoses cutanées dues aux levures

Actuellement, les levures sont définies très simplement comme le stade unicellulaire des champignons, se multipliant par bourgeonnement d'une cellule mère.

L'aspect de leur colonie est crémeux, plus ou moins visqueux, de couleur le plus souvent blanche.

1 - Les Candidoses et *Candida albicans*

Les candidoses définissent l'ensemble des symptômes provoqués par des levures saprophytes du tube digestif, des voies respiratoires supérieures et de la peau (origine endogène) : les *Candida sp.*

De nombreuses espèces existent dans la nature mais seulement quelques unes d'entre elles intéressent la mycologie médicale dont *Candida albicans* qui est l'espèce la plus fréquemment rencontrée. Cette dernière est en fait un saprophyte banal des muqueuses notamment de la muqueuse digestive.

Trois sortes de candidoses peuvent être observées selon le terrain de la personne (sain, immunodéprimé ou sidéen) mais nous ne nous intéresserons qu'aux candidoses cutanéomuqueuses, bénignes survenant principalement chez un sujet sain, à l'occasion de facteurs favorisants (antibiothérapie générale, diabète...).

a - L'agent pathogène

Il faut distinguer *Candida albicans* qui occupe une place à part des autres espèces.

* *Candida albicans*

Cette levure est un saprophyte typique du tube digestif de l'homme (retrouvée chez un individu sur deux); par contre, elle reste exceptionnelle chez l'animal.

Du point de vue morphologique, elle est caractérisée par un polymorphisme qui dépend des conditions environnementales : ainsi, dans un milieu protéique, un germe tube caractéristique va se former et conditionner sa pathogénicité.

En fait, *Candida albicans* peut proliférer quand la flore endogène est réduite par les antibiotiques car, d'habitude, elle agit par compétition avec ces autres bactéries en accaparant les nutriments. D'autre part, c'est la seule espèce capable de neutraliser les IgA.

Enfin, il est très important de noter que, comme les dermatophytes, *Candida albicans* est toujours pathogène sur la peau.

* **Les autres espèces de *Candida*** : *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*...

Ce sont aussi des saprophytes des muqueuses humaines au niveau digestif, respiratoire mais aussi au niveau de la peau : ainsi, ces levures n'entraîneront des atteintes cutanées qu'en cas de multiplication anormalement abondante.

Ces espèces sont donc opportunistes avec une invasion et une prolifération dans les tissus rendues possibles, par des modifications générales ou locales du terrain de l'hôte.

On peut également les retrouver dans la nature.

Leur morphologie, par contre, est typique des levures, à savoir ovale et bourgeonnante.

b - Les signes cliniques

Chez toute personne saine, une candidose superficielle est banale, bénigne et constitue plutôt un "accident de parcours".

Elle se traduit généralement par des intertrigos et des onyxis avec périonyxis.

* Les intertrigos

Les lésions sont érythémateuses, suintantes, à bord mal délimité.

Tous les grands plis peuvent être atteints avec en général, un fond du pli blanc fissuré.

L'obésité, le diabète, la macération et le manque d'hygiène en sont les facteurs favorisants les plus classiques.

Les intertrigos interdigitaux montrent une couche cornée épaissie, blanchâtre.

Ils sont favorisés par la macération, le contact prolongé avec l'eau, les produits détergents, le port des gants en caoutchouc.

Aux mains, ils sont habituels chez le diabétique ou chez les sujets travaillant dans l'alimentation et manipulant des denrées sucrées.

* Les onyxis et périonyxis

Contrairement aux dermatophytes, l'atteinte est généralement un onyxis unguéal proximal qui débute par un périonyxis douloureux, inflammatoire.

En effet, la lésion initiale est un bourrelet de pus situé à la base de l'ongle et l'infection s'étend à l'ongle lui-même en progressant dans le sens de la pousse de l'ongle.

Cette atteinte doit faire rechercher un facteur favorisant (travail dans l'humidité ou l'alimentation, diabète...).

c - Le diagnostic

Il repose sur la succession des mêmes étapes que dans le diagnostic des dermatophyties.

- Le prélèvement doit s'effectuer dans des conditions stériles, par écouvillonnage et raclage.
- L'examen microscopique direct met en évidence des levures ovales et bourgeonnantes.

Il permet de préjuger du caractère pathogène de la souche en appréciant leur quantité.

- La culture s'effectue sur milieu Sabouraud additionné d'antibiotiques, dans deux tubes, avec et sans actidione car les levures sont sensibles à cet antiseptique, sauf *Candida albicans*.

L'incubation se fait à 27 ° C pendant deux à trois jours (mêmes conditions que pour les dermatophytes, car initialement, on ne sait pas à quel champignon pathogène on est confronté).

Les colonies obtenues sont blanchâtres, crémeuses.

- L'identification nécessite deux temps : déterminer s'il s'agit de *Candida albicans* (qui est pathogène dans 80 % des cas), puis dans le cas contraire, déterminer l'espèce responsable.

En fait, l'identification de *C. albicans* repose sur sa polymorphologie qu'elle adopte en fonction du milieu de culture :

Dans un milieu riche, elle forme un tube de germination : test au sérum.

Dans un milieu pauvre (RAT, PCB), des spores de résistance ou chlamydospores vont apparaître.

Actuellement, la méthode la plus rapide (15 mn) est un test au latex utilisant des anticorps monoclonaux.

Une détection sélective est possible en incorporant au milieu de culture un substrat chromogénique ou fluorogénique d'une enzyme spécifique de *C. albicans*; l'hydrolyse de celui-ci induit une coloration ou une fluorescence de la colonie et signe la présence de cette espèce.

L'interprétation doit toujours reposer sur l'abondance de la culture : en cas de levures en grande quantité, la pathogénicité remplace le saprophytisme.

2 - Le pytiriasis versicolor et *Malassezia furfur*

a - L'agent pathogène

Malassezia furfur est une levure lipophile, saprophyte de la peau ; elle se développe surtout sur les peaux grasses, en présence d'acides gras à longue chaîne.

Le stade saprophyte correspond à une levure bourgeonnante avec en particulier une petite collerette présente au niveau du bourgeonnement.

La forme pathogène est caractérisée à la fois par des levures en paquets et des filaments mycéliens plus ou moins longs et coudés.

b - Les signes cliniques

Malassezia furfur provoque surtout le Pytiriasis versicolor au niveau de la peau (torse, tronc...), qui pose des problèmes esthétiques, mais aussi un pytiriasis du cuir chevelu ou une dermite séborrhéique située sur le visage.

Le Pytiriasis versicolor est une affection très banale, d'évolution chronique, qui touche les adolescents et les adultes jeunes. Elle est sans gravité et n'occasionne aucune gêne fonctionnelle.

Les lésions cutanées sont caractérisées par des troubles de la pigmentation :

- en effet, de petites macules assez irrégulières apparaissent en général sur le torse et le dos; elles sont légèrement colorées " café au lait " sur peau claire ou forment des tâches claires sur une peau pigmentée.
- le plus souvent, ces lésions ne sont pas prurigineuses.

c - Les facteurs favorisants

Certaines personnes ont tendance à faire constamment des récurrences, ceci étant lié à une sensibilité individuelle :

- des facteurs hormonaux car cette mycose atteint surtout les adultes jeunes mais elle ne touche jamais les enfants.
- la nutrition lipophile des personnes âgées à l'hôpital
- le soleil
- le ph de la peau
- les vêtements synthétiques...

Etant donné qu'aucune prophylaxie n'existe à l'heure actuelle, il est conseillé aux personnes sensibles de faire un traitement systématique "antipytriasis" au printemps : Kétoderm monodose^R.

d - Le diagnostic

Il est facile et s'appuie essentiellement sur la clinique.

Ainsi, le Pytriasis versicolor est identifié par " le signe du copeau " : cela consiste à gratter avec l'ongle une macule qui se décolle en s'enroulant comme un copeau; ce signe est pathognomonique.

Dans les formes atypiques ou anciennes qui ont déjà été traitées avec des rechutes, il est nécessaire d'effectuer un diagnostic biologique :

- une observation directe au microscope après coloration permet de visualiser les associations de bouquets de levures avec les filaments.
- la culture a lieu sur le milieu de Dixon contenant de la bile de boeuf, du monooléate de glycérol, du malt mais elle est délicate. Le milieu n'étant pas commercialisé, elle est rarement effectuée; de plus, elle est d'intérêt secondaire puisque le diagnostic est basé principalement sur l'examen microscopique des squames.

e - Prophylaxie et traitement

* Il existe une certaine sensibilité individuelle au Pytriasis versicolor (peut-être d'origine génétique) qui entraîne des récives périodiques.

Ainsi, afin de palier ces troubles, il est conseillé d'éviter les facteurs favorisant la survenue de cette mycose, à savoir les sous-vêtements synthétiques, les endroits chauds et humides comme les saunas, les cosmétiques gras ou le soleil car *Malassezia furfur* a une propension à se développer dans les environnements comportant chaleur, humidité, acides gras ou encore sudation.

* L'éradication de *Malassezia furfur* repose sur l'application d'antifongiques topiques, en insistant sur la nécessité de traiter l'ensemble du corps par des solutions ou des gels moussants.

Pour cela, il est possible d'utiliser :

- des dérivés soufrés : sulfure de sélénium - Selsun R

Ses inconvénients (irritation de la peau, odeur très désagréable) sont souvent à l'origine d'une mauvaise observance.

- des pyridones : ciclopiroxolamine - MycoSter R

qui obligent une durée de traitement plus longue.

- des imidazolés : kétoconazole - Kétoderm monodose R

le plus performant car il allie une efficacité remarquable et une application unique.

Toutefois, lorsque les rechutes sont fréquentes ou le Pytiriasis extensif, le recours à la voie orale peut être envisagé.

C - Les cas particuliers

1 - Mycoses cutanées du sidéen

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont fréquemment la cible d'affections cutanées.

a - La dermatite séborrhéique

L'atteinte la plus courante est la dermatite séborrhéique engendrée par *Malassezia furfur* avec une prévalence variant de 15 % chez les personnes asymptomatiques à 80 % au stade Sida. (27)

Certains facteurs sont susceptibles de favoriser le développement de cette levure :

une prédisposition génétique, une augmentation de la sécrétion de sébum, la présence de *Candida sp* et *Pytirosporium orbiculare* et l'immunodépression.

Chez ces individus, les lésions prennent un caractère inflammatoire et chronique et ont tendance à s'étendre à l'ensemble des téguments.

Les atteintes du visage sont plutôt de nature psoriasiforme et pseudolupique.

Enfin, cette dermatite séborrhéique résiste malheureusement souvent au traitement habituel (topiques antifongiques imidazolés) et nécessite alors l'emploi d'une corticothérapie locale.

Les autres affections dermatologiques habituelles sont les candidoses et la xérose (sècheresse de la peau).

b - Les dermatophyties

* Incidence

Les dermatophytoses sont, elles aussi, classées parmi les cinq infections dermatologiques des sidéens les plus rencontrées : 30 % des patients en seraient atteints. (19)

En fait, elles semblent plus fréquentes que dans la population normale.

* Causes

Les infections localisées à dermatophytes s'observent à tous les stades de la maladie. En effet, l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle prépondérant dans les mécanismes de défense au cours de ces mycoses notamment via les cellules de Langherans et les lymphocytes CD4 qui sont touchées par le VIH.

Par contre, les formes disséminées, rares, sont décrites chez les malades ayant moins de 200 CD4 / mm³ (stade SIDA).

* Aspects cliniques

Dans la plupart des cas, l'infection se traduit par un intertrigo interorteil érythémateux, desquamant, macéré et fissuré, par une hyperkératose plantaire, par une onychomycose des ongles des pieds ou par une atteinte des plis inguinaux.

Les lésions sont volontiers atypiques et trompeuses dans leur symptomatologie, leur siège et leur rapidité d'évolution.

Ainsi, la bordure inflammatoire typique peut être absente et la desquamation mineure.

Ces atteintes présentent habituellement un caractère extensif, tenace et récidivant.

- Au niveau du visage, l'aspect ressemble à une dermite séborrhéique (érythème et desquamation), ou à un psoriasis (squames micacées adhérentes).
- Des teignes du cuir chevelu, en particulier à *Microsporum canis*, qui sont habituellement l'apanage des enfants peuvent être retrouvées chez des adultes VIH positif de sexe masculin.

* Particularités du parasitisme des ongles chez les sidéens

Il est fréquent, intense et d'évolution rapide.

Il prend généralement une forme inhabituelle : l'onychomycose proximale.

Ainsi, chez les patients VIH positifs, l'onyxis débute par une leuconychie sous-unguéale proximale comme pour d'autres immunodéprimés. L'extension est très rapide, en quelques semaines, et sans hyperkératose sous-unguéale associée.

Il n'est pas rare d'observer des perforations, c'est-à-dire de véritables "trous" dans l'ongle.

L'existence d'une kératodermie plantaire parasitée associée est assez fréquente.

Enfin, le plus souvent, plusieurs ongles sont atteints.

* Les dermatophytes responsables

Ce sont les mêmes que dans la population normale mais il faut noter que le biparasitisme est plus fréquemment retrouvé.

Cependant, étant donné le terrain immunitaire propice, certains champignons réputés peu pathogènes comme *Microsporum gypseum* peuvent devenir opportunistes et donner lieu à des manifestations particulièrement étendues.

* Le traitement

Des particularités doivent être soulignées.

En effet, bien que les antifongiques usuels soient efficaces, une thérapie systémique, prolongée, à forte dose s'avère souvent nécessaire, même dans les formes localisées afin d'éviter les très fréquentes rechutes.

Par contre, le traitement des onychomycoses présente des difficultés :

il est toujours délicat de prescrire un médicament par voie orale chez ces personnes polymédicamentées; cependant, les antifongiques locaux sont inactifs s'ils ne pénètrent pas dans la kératine de l'ongle.

D'où la nécessité d'utiliser une solution filmogène, récemment mise sur le marché, permettant une efficacité supérieure en réduisant les effets nocifs.

2 - Mycoses cutanées de l'enfant

a - Variations en fonction de l'âge et du terrain

Les agents des dermatomycoses de l'enfant et leurs aspects cliniques varient en fonction de l'âge de l'enfant :

les teignes et les atteintes de la peau glabre atteignent plutôt le jeune enfant alors que les intertrigos, les onychomycoses et le pityriasis versicolor s'observent surtout chez l'adolescent.

D'autre part, l'augmentation actuelle du nombre d'enfants immunodéprimés est responsable de l'apparition de dermatophyties atypiques, parfois rebelles au traitement.

b - Les dermatophyties

En fait, elles constituent le motif de consultation dermatologique le plus fréquent chez l'enfant.

Elles s'observent essentiellement chez le garçon âgé de 2 à 12 ans. (18)

- Chez le jeune enfant (environ 6 ans), la forme clinique prédominante est l'atteinte du cuir chevelu. (8)

Les teignes d'origine africaine à transmission anthropophile sont prépondérantes et responsables de petites épidémies familiales, plus rarement d'épidémies scolaires.

En fait, le problème réside surtout dans le portage asymptomatique des mères africaines qu'il est nécessaire de prendre en charge afin d'enrayer la contamination. (8)

Par contre, dans certaines régions du monde (Brésil), *Microsporum canis* est le principal agent des teignes; on a alors pu remarquer que les enfants exposés à des chats et à des chiens avaient des risques supérieurs d'être atteints. (18)

- A Paris, les dermatophyties de la peau glabre sont le plus souvent provoquées par *Trichophyton rubrum* et *Microsporum canis*; les lésions sont en général peu nombreuses. (8)

En Espagne, le champignon zoophile prédominant est *Trichophyton mentagrophytes* avec une transmission induite par les chiens en ville et par les lapins à la campagne. (18)

- Les intertrigos interdigitoplantaires sont peu courants chez l'enfant et sont caractérisés par des lésions bulleuses.

Dans la plupart des cas, ils surviennent après 10 ans (entre 10 et 13 ans) et sont majoritaires chez le sexe masculin. (8)

Trichophyton rubrum est en général le champignon responsable.

- Enfin, les onychomycoses sont exceptionnelles avant l'âge de 4 ans; elles apparaissent entre 4 et 11 ans et progressent surtout à l'âge prépubertaire. En près de 30 ans, Badillet n'a diagnostiqué que 110 cas de dermatophyties des ongles chez des enfants parisiens de moins de 10 ans. (28)

Cependant, il faut souligner que les dermatophyties plantaires, les intertrigos et les onyxis peuvent se manifester à tout âge, notamment chez de très jeunes enfants.

Il en est de même des teignes qui peuvent atteindre le nouveau-né dans un contexte d'épidémie familiale.

c - Le Pytiriasis versicolor

Il s'observe classiquement sur l'adulte jeune et rarement chez le petit enfant.

Néanmoins, *Malassezia furfur* peut coloniser le visage du nouveau-né du fait de l'hyperséborrhée de cette région à cet âge. (8)

d - Conclusion

Ainsi, actuellement, les dermatomycoses en pédiatrie sont caractérisées par une forte prévalence des dermatophytes anthropophiles d'origine africaine et par une rareté des atteintes des plis et des ongles.

II

Situation

épidémiologique

L'enquête effectuée dans le service de Parasitologie - Mycologie du CHU de Grenoble entre 1986 et 1995, nous a conduit à une approche épidémiologique des épidermomycoses et des agents pathogènes en cause, notamment les dermatophytes.

Elle a permis d'étudier un nombre important de prélèvements (plus de 9000) et elle a ainsi mis en évidence la part prise par les différentes espèces fongiques (dermatophytes, levures, contaminants) dans ces atteintes cutanées.

Une attention particulière a été portée sur les dermatophytes avec l'étude de leur origine épidémiologique, la fréquence des principales espèces et leur répartition préférentielle au niveau de chaque localisation.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux associations fongiques et aux mycoses multiples survenant chez un même patient.

Un autre aspect de notre enquête repose sur l'analyse des facteurs pouvant influencer l'apparition de ces mycoses cutanées comme le sexe, les habitudes de vie, ceci afin de dégager des mesures prophylactiques intéressantes à mettre en oeuvre dans les cas croissants de récurrences.

Pour conclure, nous avons comparé nos résultats à ceux qui sont publiés par d'autres équipes, françaises ou étrangères, dans le but d'avoir une vision globale de l'incidence des dermatophyties et des principales espèces pathogènes responsables.

A - Méthode de travail

Avant toute chose, il est important de préciser brièvement les modalités qui ont présidé à cette enquête, pour éviter des interprétations faussées.

Les prélèvements cutanés effectués dans le service de Parasitologie - Mycologie ont été pris en compte sur dix années, entre le 1^{er} Janvier 1986 et le 31 Décembre 1995.

Leur provenance était diverse :

- prélèvements effectués sur des patients hospitalisés dans d'autres services, par le personnel de la place, et envoyés en Parasitologie
- prélèvements par le service de Parasitologie sur des sujets en consultation
- prélèvements issus du service de Dermatologie
- envois par des laboratoires ou des médecins extérieurs au CHU de Grenoble .

Ils étaient en premier lieu soumis à un examen microscopique direct dans le service de Parasitologie puis mis en culture. L'évolution de celle-ci était observée chaque semaine, avec un résultat final au bout de la troisième.

Nos décomptes, effectués manuellement, ont reposés sur les "relevés de pailleasse" qui comportaient :

- l'identité de la personne (nom et prénom)
- la localisation de la lésion
- ainsi que, bien entendu, les résultats de l'examen microscopique direct (à J0) et de la mise en culture (successivement à J7, J14, J21).

En cas de recherche positive, l'espèce responsable était mentionnée.

Ces données, encore répertoriées manuscritement sur des registres les premières années, ont par la suite été centralisées sur informatique.

Les critères de positivité diffèrent en fonction des espèces :

- un dermatophyte retrouvé sur la peau ou les phanères est toujours pathogène, de même que *C. albicans*
- pour les contaminants, il faut se référer à la localisation (atteinte des pieds en général), à la positivité du direct et à l'aspect quantitatif
- enfin, *C. parapsilosis* est pathogène si ses colonies sont très abondantes (aspect quantitatif surtout).

Ont été exclues de cette étude :

- les mycoses siégeant sur les muqueuses ou les semi-muqueuses (telles les régions péribuccale et périanale).
- les levures autres que *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* et les moisissures *Aspergillus sp*, *Penicillium sp* dont l'isolement au niveau cutané est toujours délicat à interpréter, surtout quand l'aspect quantitatif n'est pas parlant.

Précisons dès maintenant, que *Malassezia furfur* n'a pas été intégrée à notre décompte des levures, étant donné ses caractéristiques très spécifiques. Son cas sera donc, exposé individuellement.

Les atteintes de la "peau glabre" regrouperont toutes les mycoses localisées sur la peau à l'exclusion des plis, et les teignes concerneront les agents fongiques qui se sont aussi bien attaqués aux cheveux qu'aux poils.

Le pli de l'aîne et le pli interfessier, les aisselles, la région sous-mammaire seront réunis sous la dénomination "grands plis".

B - Répartition des prélèvements

Pour revenir aux résultats proprement dits de l'enquête, ils s'appuient sur l'analyse de plus de 9000 prélèvements cutanés (9307 exactement), ceci pouvant être considéré comme un échantillonnage représentatif des épidermomycoses.

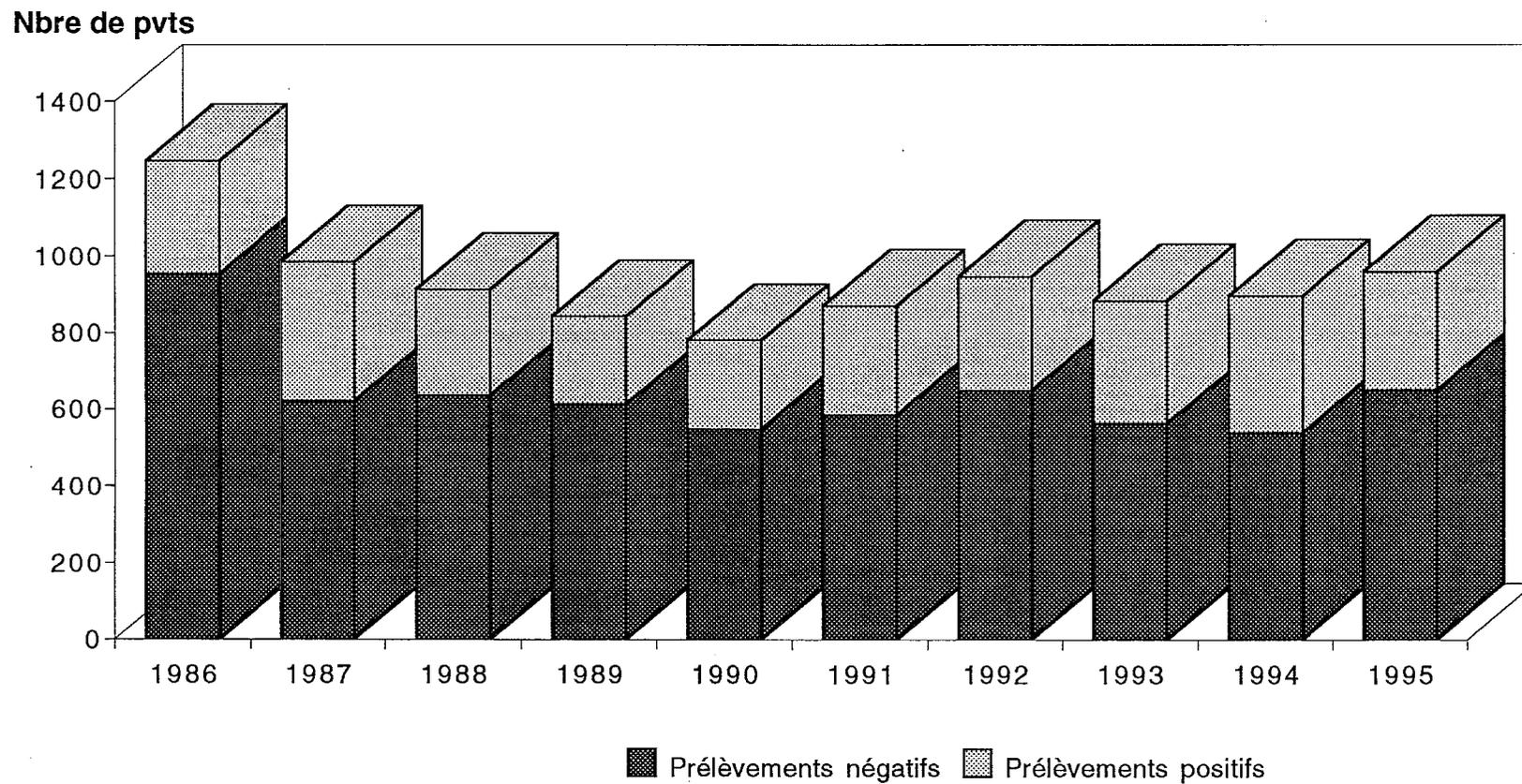
A noter que le nombre d'examens pratiqués chaque année au service de Parasitologie - Mycologie oscille entre 800 et 1000. (figure 6)

En moyenne, l'incidence des atteintes fongiques reconnues au niveau de la peau par rapport au nombre total de prélèvements est proche de 1/3 (31,8 % sur les 10 ans) (figure 2); il s'agit d'une bonne performance du diagnostic biologique comparativement aux autres pays :

Finlande (18 %), Italie (20,3 %), Pologne (30,7% et 38,9 %).(32)(35)(37)(38)

Ce pourcentage d'examens positifs est plus faible au début de la période considérée (25 à 30 %), mais ces cinq dernières années, il dépasse les 31 % (avec une pointe à 39,9 % en 1994), ce qui peut être corrélé avec les progrès mis en oeuvre au laboratoire (performance de l'examen direct, prélèvements améliorés plus ciblés...).

Figure 6 : REPARTITION DES PRELEVEMENTS



C - Différents agents pathogènes isolés

Largement en tête, les dermatophytes sont isolés dans 62 % des mycoses superficielles.

Avec une fréquence d'isolement deux fois plus faible, il convient de citer ensuite les levures, *Candida albicans* et *Candida parapsilosis* (30,2 %).

Enfin, les contaminants, *Scopulariopsis sp*, *Fusarium sp* et *Acremonium sp* figurent en troisième et dernière position avec une implication de l'ordre de 7 %. (figure 7)

1 - Particularités de *Malassezia furfur*

a - Bases du diagnostic

Malassezia furfur est une levure dont la pathogénicité ne s'exerce que sur la peau glabre (elle n'attaque ni les cheveux, ni les ongles).

Sa mise en évidence est assez délicate étant donné que son diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique et que sa culture, longue et difficile, est souvent négative. Voilà pourquoi, le nombre de Pytiriasis risque d'être sous-estimé : l'examen mycologique n'est effectué que dans les cas cliniquement peu parlants où plane une indécision et, en général, la conclusion est rendue en s'appuyant sur l'examen quantitatif direct au microscope (le résultat dépend donc de l'interprétation subjective du manipulateur).

b - Résultats

D'après notre enquête, la part occupée par *Malassezia furfur* dans les mycoses cutanées est de 8,4%, ce qui correspond à 273 isollements.

Elle tend surtout à s'implanter au niveau du tronc (thorax et dos : 36,3 %) et du visage (1/4 des cas).

Elle occasionne aussi des atteintes du cuir chevelu et des membres mais de façon moins fréquente (11 % et 9 %).

2 - Les moisissures : *Scopulariopsis sp*, *Fusarium sp* et *Acremonium sp*

* Les trois contaminants pris en compte lors de notre enquête, jouent un rôle non négligeable dans l'étiologie des mycoses phanériennes, en intervenant dans 7,8 % des cas.

Leur fréquence est ici bien plus faible qu'en ce qui concerne les infections fongiques opportunistes, notamment des atteintes profondes, voire disséminées, observées chez les patients immunodéprimés, mais elle est probablement parfois sous-estimée (à cause de leur plus ou moins grande facilité d'identification et de leur saprothitisme chez les êtres humains).

Leur incidence assez conséquente jusqu'en 1993, avoisinait les 10 %; une chute spectaculaire a réduit leur taux de moitié ces deux dernières années (surtout diminution de *Scopulariopsis sp*).

Du point de vue de leur incidence, *Scopulariopsis sp* (6 %) devance largement les deux autres espèces dont l'isolement reste occasionnel (1,1 % pour *Acremonium sp* et 0,7 % pour *Fusarium sp*).

Cependant, une inversion des fréquences a pu être notée entre les fusarioses qui tendent à occuper une place croissante dans ces pathologies au détriment d'*Acremonium sp* relégué en troisième position; la dissémination systémique de *Fusarium sp* dans les cas de plus en plus nombreux d'immunodépression pourrait en être la cause.

* Ces moisissures se localisent essentiellement au niveau des ongles des pieds qui constituent leur cible de prédilection (*Scopulariopsis sp* : 58,2 % - *Acremonium sp* : 60,6 % - *Fusarium sp* : 50 %).

En second lieu, elles s'attaquent aux intertrigos des pieds (entre 10 et 30 %), qui correspondent certainement à une extension des onyxis. (figures 8 à 17)

Il importe donc, de rester vigilant dans la prise en charge de ces onychomycoses, pour plusieurs raisons :

- les signes cliniques sont souvent évocateurs (périonyxis ou leuconychie), mais parfois absents;
- les échecs thérapeutiques sont courants;
- enfin, ces atteintes cutanées sont susceptibles de réaliser une porte d'entrée à de graves infections disséminées chez les personnes immunodéprimées.

3 - Les levures : *Candida albicans* et *Candida parapsilosis*

* Les levures, au regard de nos résultats, sont responsables d'environ un tiers des épidermomycoses, avec une nette prédominance pour *Candida albicans* (24,6 % contre 5,6 % pour *Candida parapsilosis*).

Cependant, au cours des huit premières années, nous avons pu assister à une diminution du nombre de levures isolées, qui ont atteint leur taux le plus bas en 1993 (seulement 14,3%), alors qu'elles concernaient quasiment la moitié des mycoses en 1988; actuellement, la tendance semble s'orienter vers une sensible augmentation de leur isolement.

* Du point de vue de leurs sites d'implantation, elles semblent avoir des préférences assez différentes. Néanmoins, nous pouvons dégager une attirance commune pour les ongles des mains (*C. albicans* : 13,6 % - *C. parapsilosis* : 39,5%), car les levures constituent la principale cause de ces onyxis.

Pour sa part, *C. albicans* attaque également avec prédilection les plis inguinaux (31,1 %) et la peau glabre (20,9 %).

C. parapsilosis, quant à elle, occasionne essentiellement des onyxis (des mains et des pieds pour 22,2 %), ainsi que, mais à un degré moindre, des intertrigos interdigitoplantaires (15,4 %).

(figures 8 à 17)

4 - Les dermatophytes

* Ils prédominent nettement en étant identifiés dans plus de 60 % des prélèvements cutanés positifs à l'examen direct, et constituent donc la principale origine des épidermomycoses.

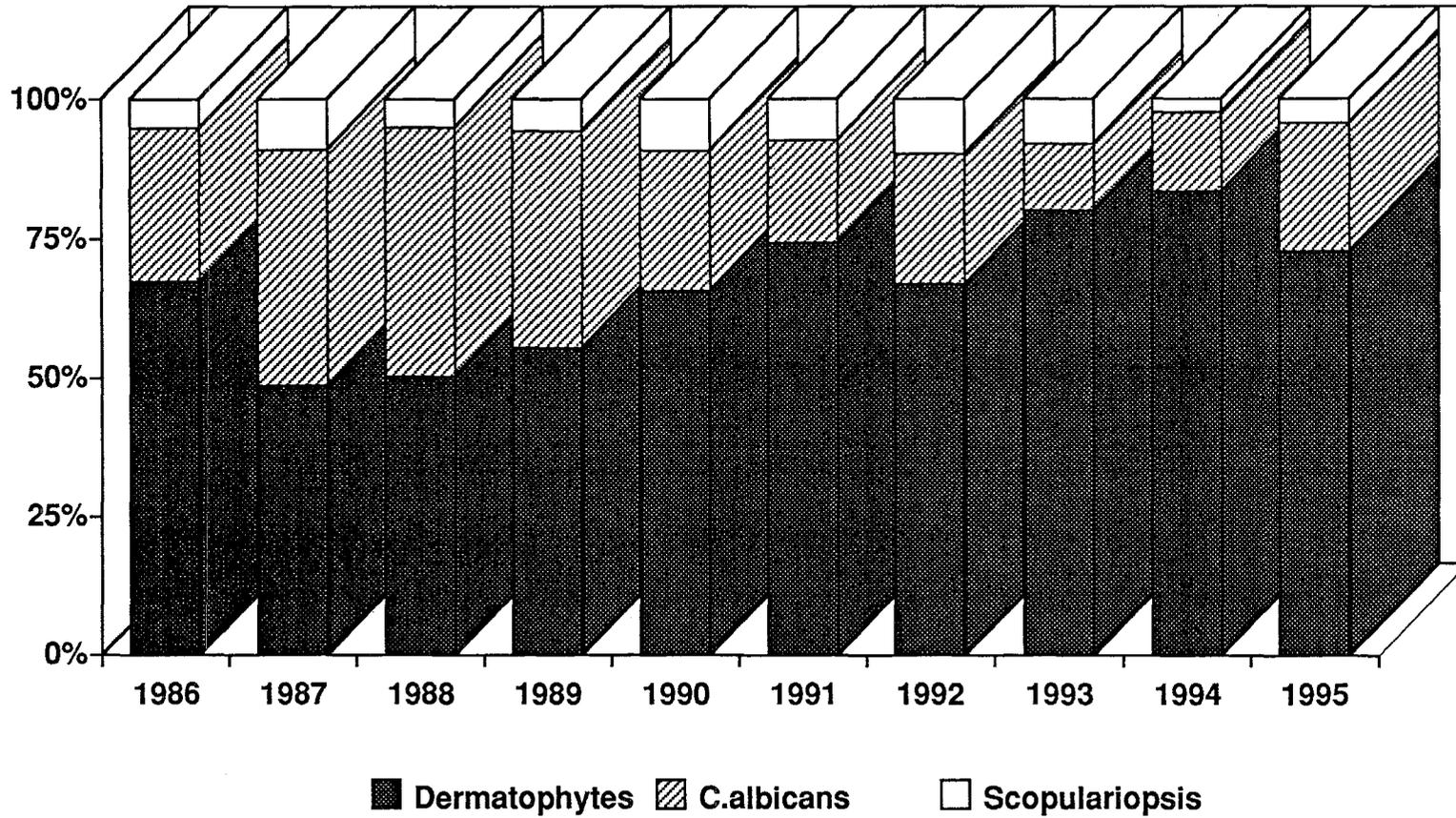
Leur rôle n'a cessé de croître au cours de ces années, pour plafonner autour des 75 % (en 1993 et 1994), alors qu'initialement, levures et dermatophytes faisaient presque part égale au niveau de ces localisations.

Signalons qu'en 1995 une baisse sensible de leur isolement a été perçue, au profit des levures; cette orientation sera à confirmer dans l'avenir.

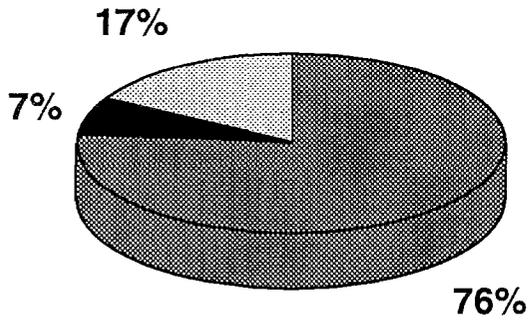
* Leur localisation préférentielle est le pied : en effet, ils sont nettement majoritaires au niveau des intertrigos interdigitoplantaires (83,7 %) et des onyxis (77,5 %). Mais, ils sont aussi susceptibles d'occasionner des atteintes de la peau glabre avec une fréquence non négligeable (56,8 %).

Il ne faut cependant pas oublier que chaque espèce, en fonction de son origine épidémiologique, présente un tropisme particulier pour la peau, les ongles ou les cheveux et, par conséquent, ce classement ne sera pas le reflet de tous les dermatophytes.

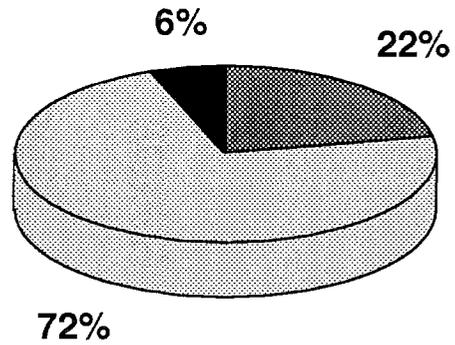
Figure 7 : Répartition globale des différents agents pathogènes pour l'ensemble des mycoses



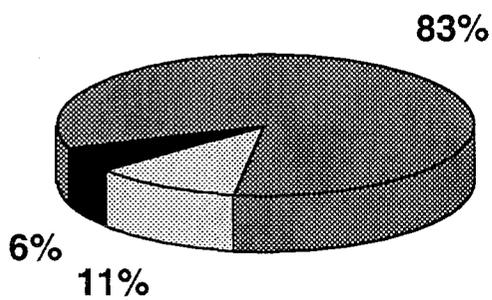
ONGLES PIEDS



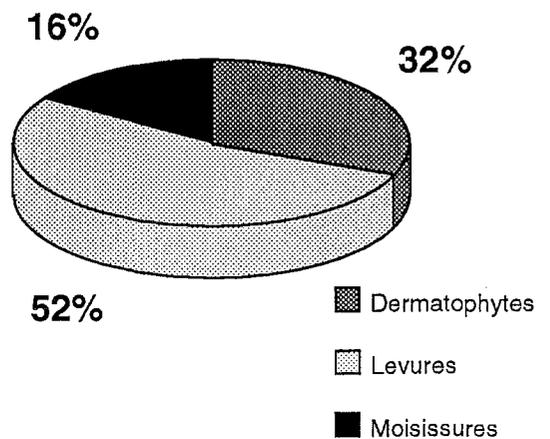
ONGLES MAINS



INTERTRIGO DES PIEDS



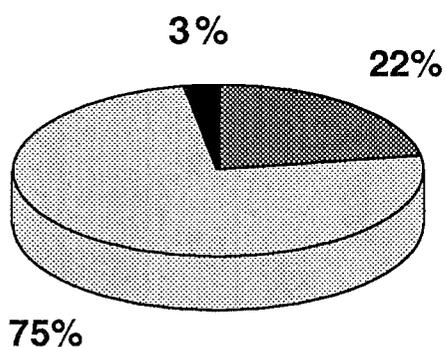
INTERTRIGO DES MAINS



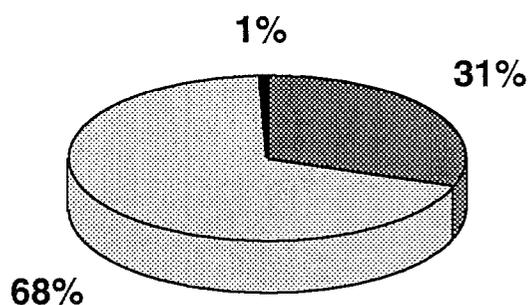
Dermatophytes
 Levures
 Moisissures

Figures 8 à 11 : **REPARTITION DES ESPECES SELON LES LOCALISATIONS (I)**

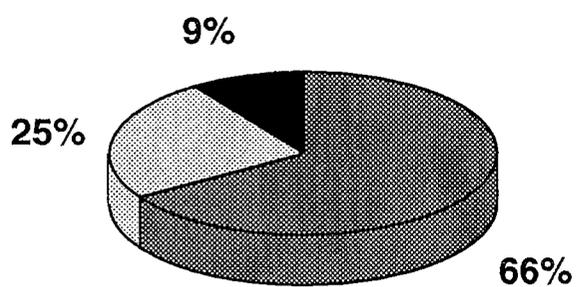
PLIS AXILLAIRES ET SOUS MAMMAIRES



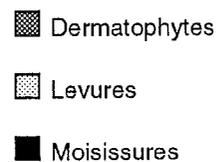
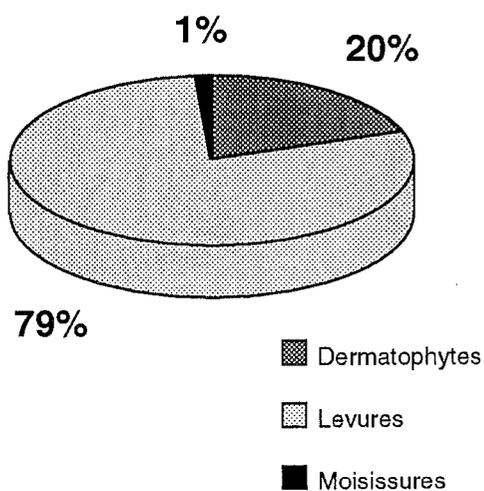
PLIS INGUINAUX ET INTERFESSIERS



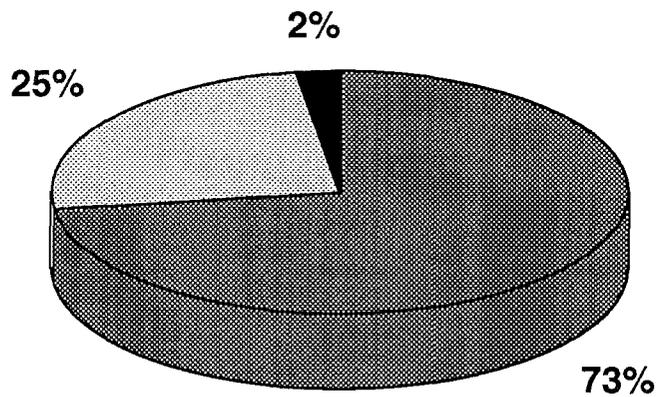
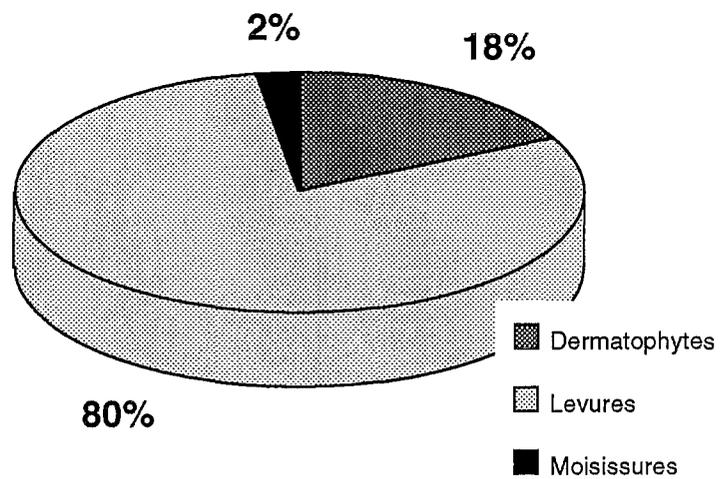
MEMBRES



CORPS



Figures 12 à 15 : **REPARTITION DES ESPECES SELON LES LOCALISATIONS (II)**

CUIR CHEVELU**VISAGE**

Figures 16 à 17 : **REPARTITION DES ESPECES SELON LES LOCALISATIONS (III)**

D - Répartition selon les localisations

* L'enseignement essentiel révélé par l'enquête est l'impressionnante prédominance des mycoses touchant les **pieds**. (figure 20)

Près de la moitié des atteintes fongiques répertoriées (49,1 %) se situent à ce niveau.

Elles sont réparties de cette manière :

- **onyxis** : 27,5 %

- **intertrigos** : 21,6 %

classés respectivement en première et troisième positions.

Cette localisation est avec certitude la conséquence du changement de nos habitudes vestimentaires (port de baskets) et de notre mode de vie (vogue croissante des loisirs sportifs communautaires comme les activités nautiques).

* La **peau glabre**, avec 22,3 %, est la seconde cible des attaques fongiques, que ce soit le visage, le corps ou les membres,

* Puis, par ordre de fréquence décroissante, nous trouvons :

- les mycoses des **grands plis** : 16,1 %

réparties en plis inguinaux (12,6 %), plis interfessiers (2,4 %),
plis sous-mammaires (0,6 %) et aisselles (0,5 %).

- les onyxis des mains : 7,7 %

- les teignes : 3,1 %

- les périonyxis : 1,7%

E - Les dermatophytes isolés

1 - Origine épidémiologique (figure 18)

Les dermatophytes sont incontestablement les agents pathogènes de la peau et des phanères les plus répandus et, pour une écrasante majorité, ils ont une origine anthropophile (89,4 %).

Cette domination a toujours existé : elle s'est amplifiée régulièrement jusqu'en 1991 (97 %) puis s'est stabilisée aux alentours des 90 %; elle est certainement à mettre en relation avec l'évolution des loisirs (piscine ou sports collectifs par exemple), qui sont très favorables à la propagation inter-humaine de ces espèces.

La transmission *via* les animaux est beaucoup plus rare; quant aux espèces telluriques, leur identification relève plutôt de l'anecdote annuelle (0,5 % en moyenne).

En fait, les dermatophytes zoophiles jouaient encore un rôle non négligeable jusqu'à la fin des années 80 (entre 10 et 20 %), mais, depuis, leur pourcentage d'isolement est généralement inférieur à 5 %.

2 - Principales espèces rencontrées (figure 19)

* Le dermatophyte qui ressort de notre étude est *Trichophyton rubrum*; sa domination, sans partage, est à l'origine de la suprématie des espèces kératinophiles anthropophiles.

En fait, *Trichophyton rubrum* représente 69,5 % des dermatophytes isolés et parmi eux, 77,7 % des espèces à transmission inter-humaine. Son évolution a été fulgurante car il n'était retrouvé que rarement au lendemain de la deuxième guerre mondiale.

Ces cinq dernières années, sa proportion parmi les dermatophytes s'est stabilisée autour des 75 %, mais en 1995, il a brusquement baissé (66 %), d'où la question : s'agit-il d'une tendance qui va se confirmer dans les décennies à venir et s'effectue-t-elle en faveur d'une autre espèce anthropophile comme *Trichophyton interdigitale*?

* Le second dermatophyte le plus répandu est sans conteste *Trichophyton interdigitale* avec 13,9 %.

Ses isollements ont connu une croissance régulière depuis 1988, alors qu'auparavant ils étaient assez rares; mais il faut tempérer ce résultat car il est fort probable qu'avant cette année charnière, les *Trichophyton interdigitale* étaient rendus comme des *Trichophyton mentagrophytes*.

En effet, *T. interdigitale* est une variété cotonneuse de *T. mentagrophytes* adaptée à l'homme. Leurs caractères macroscopiques (colonies blanc crème, poudreuses à granuleuses) et microscopiques sont identiques, si ce n'est une quantité de fructifications plus réduite chez *T. interdigitale*.

Le diagnostic différentiel est donc très délicat.

En fait, selon Badillet, l'identification doit aussi s'appuyer sur la localisation et l'aspect clinique des sites infectés :

T. mentagrophytes se retrouve essentiellement sur les parties découvertes du corps et au niveau des poils / cheveux; par contre, toute atteinte d'un ongle ou un intertrigo interdigitoplantaire signe la présence de *T. interdigitale*.

En 1987, dans le service de Parasitologie du CHU de Grenoble, s'est effectué un changement d'équipe qui est susceptible, semble-t-il, d'expliquer les résultats discordants obtenus avant et après cette année.

En effet, 1986 et 1987 voient une importante proportion de prélèvements positifs à *T. mentagrophytes* alors que *T. interdigitale* semble faiblement isolé.

Cependant, après examen des localisations concernées, nous nous sommes aperçus que la majorité de ces *T. mentagrophytes* provenait de lésions des pieds :

en 1986, pour 32 isollements, il y a 7 localisations unguéales et 13 intertrigos - soit 2/3

en 1987, pour 34 isollements, il y a 7 localisations unguéales et 19 intertrigos - soit 3/4

Donc, selon toute vraisemblance, ces dermatophytes "étiquetés" *T. mentagrophytes* étaient en fait des *T. interdigitale*.

Mais, pour notre enquête, nous avons choisi d'exploiter rigoureusement les résultats obtenus sans chercher à les modifier, d'où les écarts avec les années suivantes.

Les relevés ultérieurs sont ainsi plus conformes avec l'épidémiologie des espèces et l'identification selon Badillet : le diagnostic mycologique a donc été précisé.

* Avec certes des fréquences plus faibles, *T. mentagrophytes* (5,7 %) et *Microsporium canis* (4,1 %) constituent des espèces à prendre en compte.

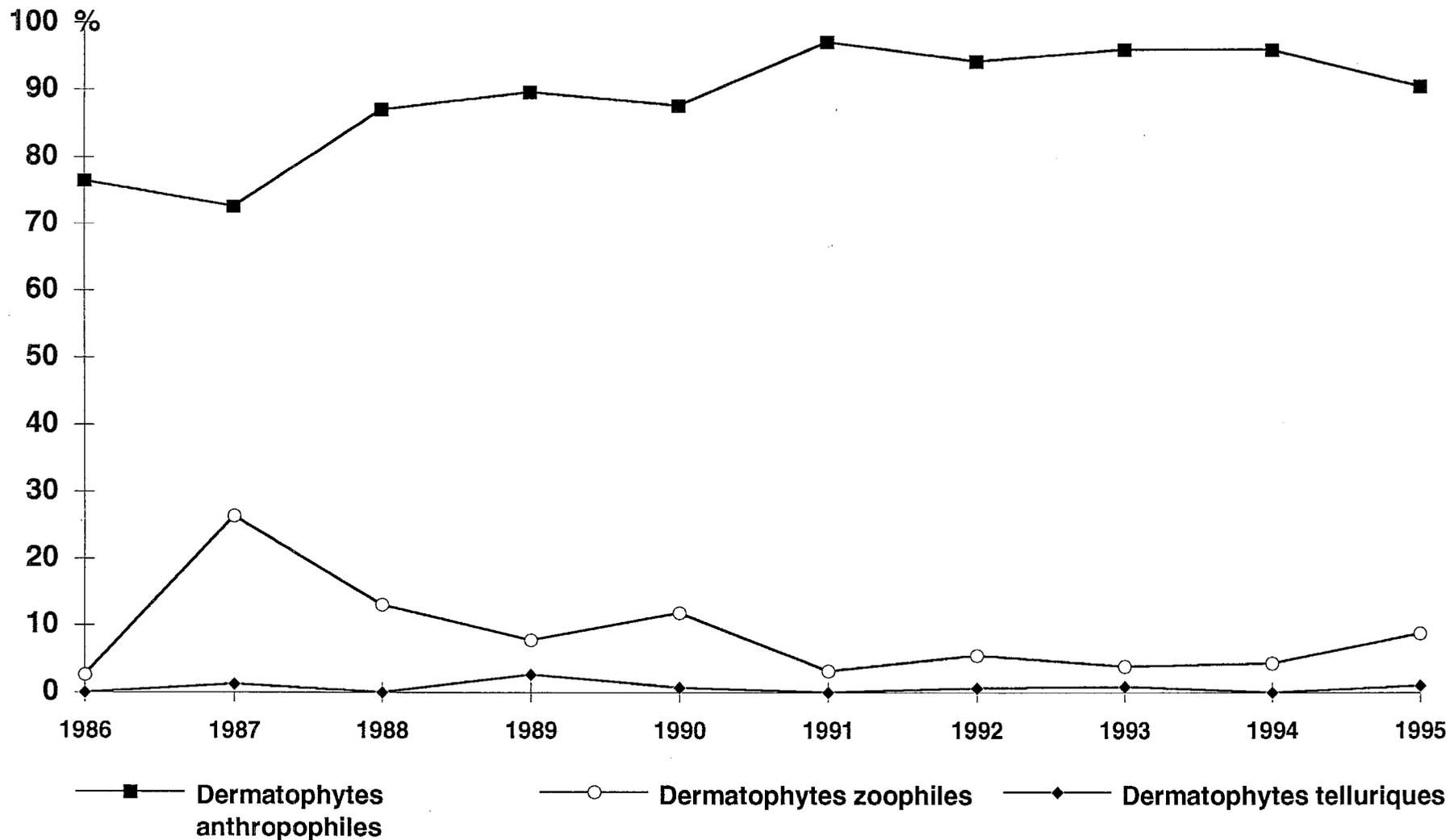
* Enfin, trois autres dermatophytes méritent d'être cités : *Epidermophyton floccosum* (2,4 %), *Trichophyton soudanense* (1,5 %) et *Microsporium audouinii* (1,2 %).

A ce stade, il est primordial d'insister sur l'émergence, en France, de ces deux teignes anthropophiles d'origine africaine.

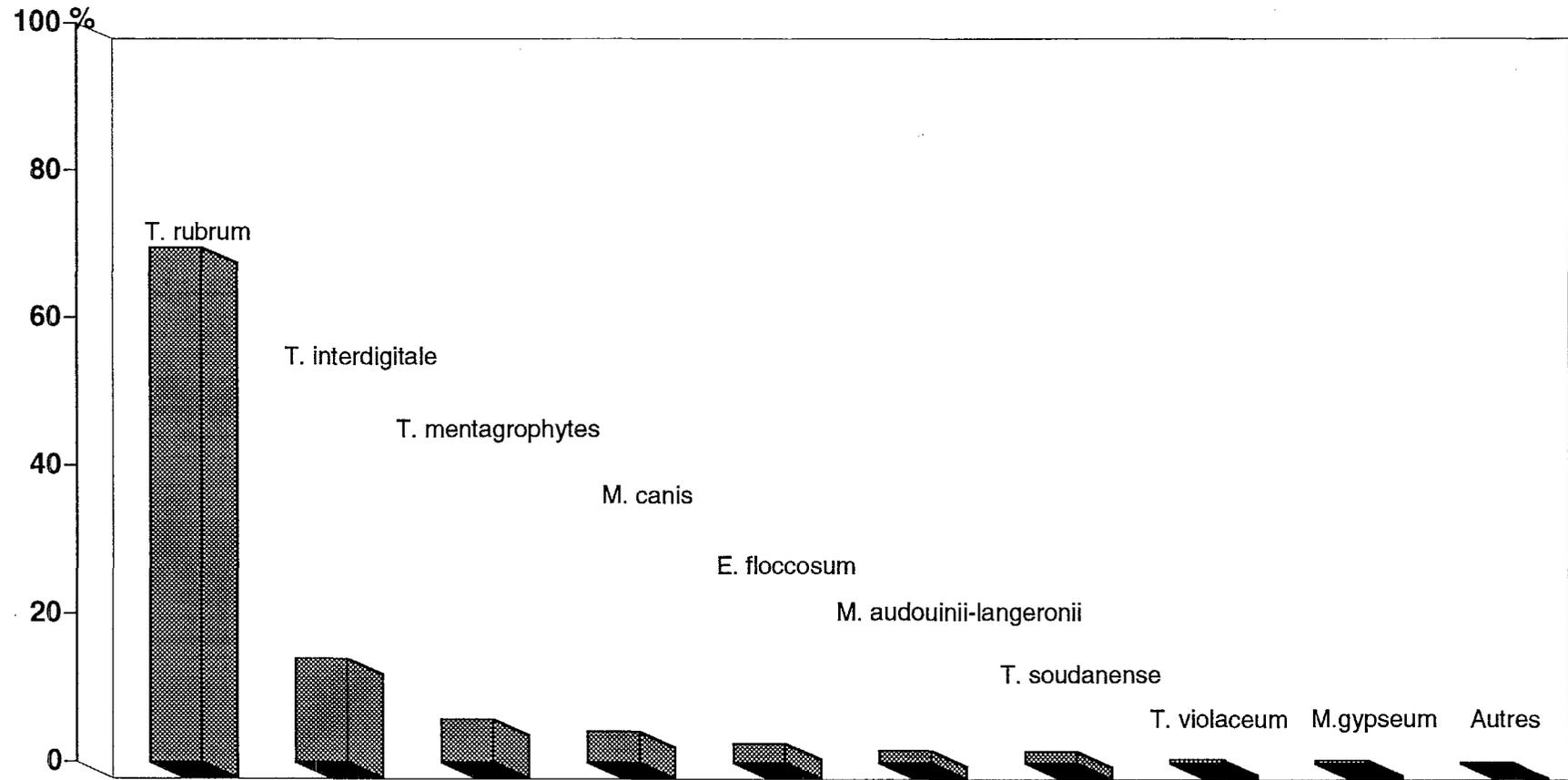
* En dernier lieu, citons les autres dermatophytes isolés de manière plus occasionnelle durant ces 10 ans :

- 9 isolements : *Trichophyton violaceum*
- 8 isolements : *Microsporium gypseum*
- 6 isolements : *Microsporium langeronii*
- 2 isolements : *Microsporium persicolor*
Trichophyton schoenleinii
Trichophyton verrucosum
- 1 isolement : *Microsporium rivalieri*

Figure 18 : ORIGINE EPIDEMIOLOGIQUE DES DERMATOPHYTES



**Figure 19 : FREQUENCE DES DIFFERENTS DERMATOPHYTES
ISOLES SUR LES 10 ANNEES**



F - Localisation préférentielle des champignons pathogènes

Après avoir étudié l'incidence des différentes mycoses, il est indispensable d'évoquer la part respective prise par chaque espèce selon le siège de l'atteinte.

Sans *Malassezia furfur*, il reste donc à prendre en compte les dermatophytes, les levures *Candida albicans* et *Candida parapsilosis*, ainsi que les moisissures *Fusarium sp*, *Acremonium sp*, *Scopulariopsis sp* qui réalisent un total de 2958 infections (31,8 %).

(figure 20)

1 - Les onyxis

Les ongles des mains hébergent une flore fongique totalement différente de celle des ongles des pieds.

a - Onychomycoses des pieds

Elles sont principalement la conséquence d'une attaque d'un dermatophyte, voire d'une moisissure.

Trichophyton rubrum arrive en tête (63,1 %), devançant largement les autres agents qui jouent un rôle plus accessoire :

Scopulariopsis sp (12,8 %) et *Trichophyton interdigitale* (11,7%).

A noter tout de même la propension des contaminants à venir bouleverser ce classement, avec une pathogénicité qui s'exerce presque exclusivement au niveau de ces ongles.

b - Onychomycoses des mains

Pour leur part, ces atteintes sont plutôt le fait des levures, mises en cause dans plus de 70 % des cas.

L'envahissement proximal de l'ongle par *Candida albicans* (43,8 %) et *Candida parapsilosis* (28,3 %) est le plus souvent secondaire à un périonyxis. L'origine de celui-ci est levurique dans 73,5 % des cas.

Trichophyton rubrum est aussi susceptible d'occasionner de telles lésions mais dans une proportion moindre (20,8 %).

2 - La peau glabre

Les mycoses cutanées correspondent à un éventail fongique plus large, étant donné que tous les champignons sont capables d'envahir la peau.

Deux espèces sont impliquées majoritairement et à part égale, réalisant à elles seules plus des 2/3 de ces affections. Il s'agit de :

Trichophyton rubrum (35,3 %) et *Candida albicans* (34,1 %).

Cependant, leur site d'action diffère nettement, car nous retrouvons *T. rubrum* plutôt sur les membres (50,4 %) et sur les pieds en particulier, alors que *C. albicans* a une préférence pour le visage (= certainement le pourtour de la bouche) (52,5 %) et le corps (69,7 %).

La présence presque exclusive de *T. rubrum* au niveau des pieds pourrait induire une extension sur les jambes et expliquer ce tableau.

Enfin, les variations observées entre ces deux agents sont à prendre en compte. En effet, de 1986 à 1988, *C. albicans* a vu son incidence croître jusqu'à 72,1 %; puis la situation s'est inversée, et *T. rubrum* est devenu le principal dermatophyte pathogène de la peau glabre. En 1995, leur pourcentage d'isolement est voisin de 30.

3 - Les intertrigos interdigitoplantaires

Les intertrigos interdigitopalmaires ont été quasiment inexistantes en dix ans d'étude; inversement, les intertrigos survenant sur les pieds ont été très abondants.

En fait, il ressort que, quel que soit le site atteint, les agents inducteurs sont identiques à ceux occasionnant les onychomycoses, et ceci, dans des proportions semblables, à une exception près : les contaminants ne jouent ici qu'un rôle infime.

Il est donc évident que *Trichophyton rubrum* prévaut au niveau des pieds à 56,6 %, puis suit *Trichophyton interdigitale* (18,2 %) : ce sont les deux dermatophytes majeurs.

Nous pouvons encore citer, bien que leur importance soit beaucoup plus faible, *Trichophyton mentagrophytes* (6,2 %) et *Candida albicans* (6,8 %).

4 - Les intertrigos des grands plis

* L'atteinte du **pli inguinal** constitue, et de loin, la mycose des grands plis la plus fréquente.

Elle est dominée par une levure *Candida albicans* à 61,6 %.

Deux dermatophytes sont aussi susceptibles d'être impliqués :

- *Trichophyton rubrum* (27,5 %)

- *Epidermophyton floccosum* (5,2 %)

ils provoquent alors un **eczéma marginé de Hébra**.

* Au niveau du **pli interfessier**, c'est aussi *Candida albicans* qui détermine le plus grand nombre de lésions (84,1 %) : il est fort probable qu'elles correspondent à une extension de l'intertrigo du pli de l'aîne ou à une mycose digestive.

Trichophyton rubrum survient moins fréquemment : 14,5 %.

* D'après nos résultats, l'atteinte du **pli sous-mammaire** n'est occasionnée que par les levures *Candida albicans* et *Candida parapsilosis* (rôle des facteurs favorisants telle l'obésité).

Aucun dermatophyte n'a été isolé à cet endroit.

* Enfin, aux **aisselles**, *Candida albicans* et *Trichophyton rubrum* interviennent respectivement dans 43,8 % et 31,3 % des cas.

5 - Les cheveux et les poils

Les teignes, qui sont de plus en plus occasionnelles, sont quasiment toutes localisées au niveau du cuir chevelu, car seulement 3 invasions de poils ont été répertoriées sur un total de 90.

Les principaux champignons responsables se rencontrent à des fréquences très proches :

Microsporum canis (28,9 %), *Trichophyton soudanense* (23,3 %) et *Microsporum audouinii* (22,6 %).

Il est étonnant de totaliser une telle proportion (45,9 %) de teignes originaires d'Afrique du Nord, alors que *Microsporum canis*, qui est transmis par les chats, les chiens ou certains animaux familiers dont le nombre va croissant en France, a sensiblement les mêmes taux d'isolement; cela ressemble fort à une invasion progressive de ces agents fongiques évoluant sur un autre continent.

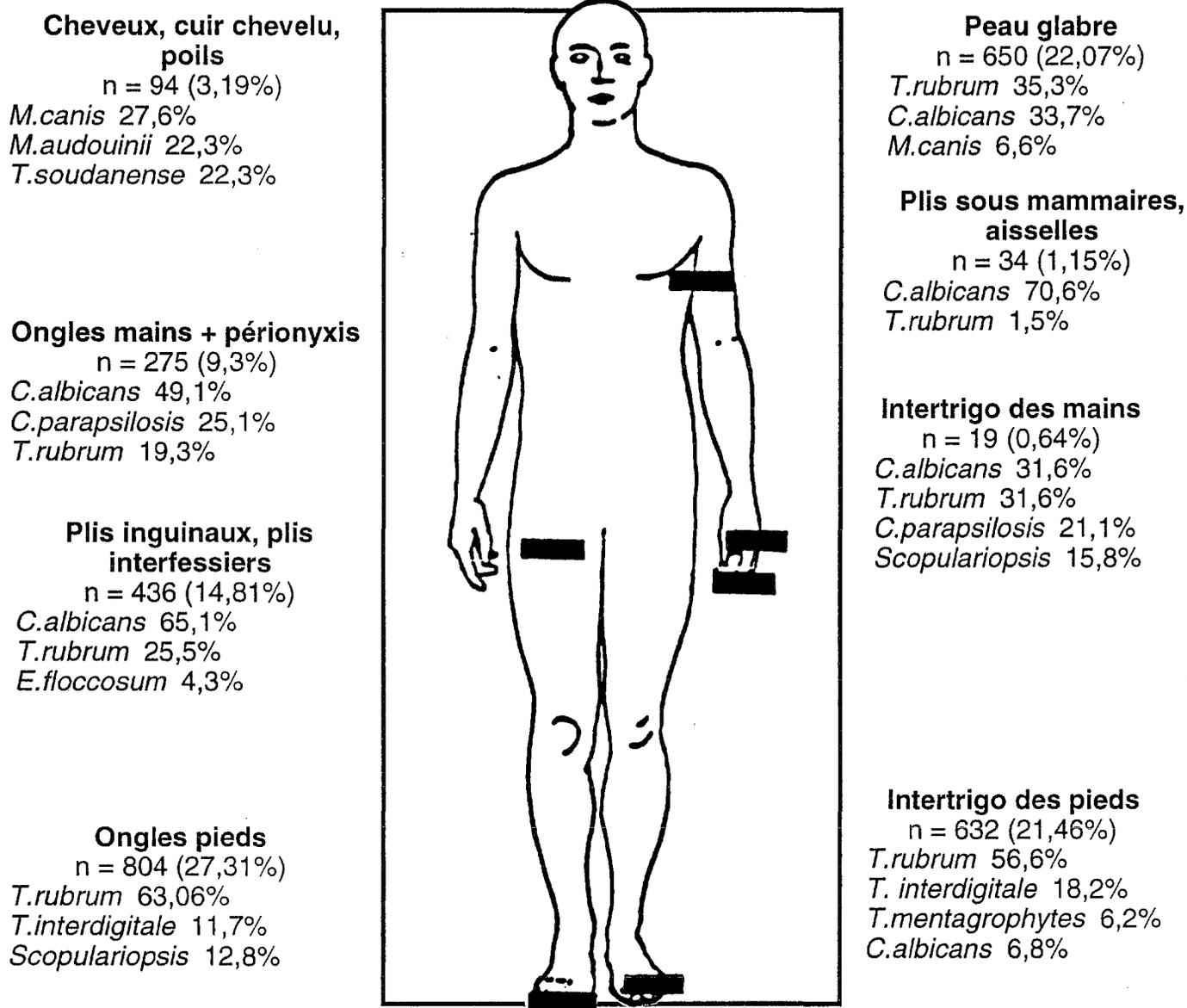
En effet, la catégorie de personnes la plus exposée est généralement constituée par les enfants, soit africains, soit français mais revenant de vacances passées en Afrique ou en contact avec des sujets originaires d'Afrique.

Le plus souvent, elles prennent la forme d'épidémies familiales, avec une recrudescence à la fin de l'été.

Néanmoins, de récents articles (34) témoignent de la possibilité d'une contamination en métropole, sans qu'il y ait jamais eu contact avec une personne cliniquement atteinte.

Cette évolution insidieuse, préoccupante, suggère une éventuelle et récente adaptation de ces dermatophytes au continent européen.

Figure 20 : REPARTITION DES DERMATOPHYTES ET FREQUENCE DES DIFFERENTES ESPECES EN FONCTION DE LA LOCALISATION



G - Associations fongiques et mycoses multiples chez un même patient

1 - Les mycoses multiples

a - Une ou plusieurs espèces ?

De manière générale, 15 à 20% des personnes développant une mycose cutanée, présentent au minimum deux lésions sur l'ensemble du corps.

Au cours de notre enquête grenobloise, 562 cas ont été dénombrés, ce qui correspond à un pourcentage de 19%.

Cette aggravation survient soit suite à l'extension d'un champignon, soit lors de l'attaque d'un autre agent à un endroit différent.

La première hypothèse semble être la plus probable car chez 84,5% de ces patients, on retrouve la même espèce au niveau de chacune des lésions.

Cependant, malgré son taux très inférieur (87 cas soit 15,5%), la découverte de deux ou plusieurs agents doit faire évoquer la notion de facteurs favorisants.

b - Les mycoses engendrées

Il apparaît, au regard de nos résultats, que ces invasions massives concernent de façon prépondérante les pieds (78,3%), en faisant logiquement intervenir le dermatophyte dominant, à savoir *Trichophyton rubrum* (62,1%).

En effet, la quasi-totalité des atteintes multiples fait suite à une extension d'un intertrigo interdigitoplantaire, voire d'une onychomycose, à l'ensemble des orteils, ou au niveau de la plante, du coup, des faces internes et externes du pied.

La combinaison des deux atteintes initiales est aussi très fréquente.

Enfin, selon toute évidence, un pied atteint a de fortes propensions à contaminer son homologue, d'où l'importance de ce double handicap.

Presque systématiquement, une mycose située sur un pli inguinal s'étend au pli opposé, afin de déterminer un eczéma marginé de Hébra. Celui-ci, lorsqu'il n'est pas traité, a tendance à envahir des territoires annexes, tel le pli interfessier, les fesses ou les cuisses.

La dernière éventualité quant à une multiplicité des lésions, est l'atteinte de la peau glabre, susceptible, souvent, de se répartir sur toutes les parties du corps, notamment en occasionnant plusieurs herpès circinés.

En conclusion, il est judicieux de rappeler que n'importe quelle mycose peut cohabiter avec une autre (par exemple un onyxis du pied avec un eczéma marginé de Hébra ou encore des onychomycoses des mains et des pieds...), car l'autocontamination des personnes par grattage ou simple toucher, est extrêmement aisée.

2 - Nature fongique des associations

Il est assez occasionnel de rencontrer plus d'un champignon au sein d'une même lésion : seulement 100 cas ont été dénombrés, soit 3,4 % des prélèvements positifs.

La détermination de leur nature a révélé la prédominance incontestable des dermatophytes (52,7 %), non pas "mariés" entre eux, mais plutôt avec des agents fongiques différents.

Ainsi, l'association **dermatophyte / contaminant** l'emporte assez facilement avec 30,3 % puis nous retrouvons le couple **dermatophyte / levure** (22,4 %) et avec une incidence voisine, les **levures** retrouvées associées au sein d'une même lésion (21,7 %).

Les autres "unions" sont secondaires et obéissent à cet ordre de fréquence :

- levure / contaminant : 15,8 %
- dermatophyte / dermatophyte : 9,8 %.

En fait, la première place est en relation, très probablement, avec la tendance qu'ont les moisissures à coloniser les onyxis consécutifs à une attaque dermatophytique, onyxis en constante augmentation.

Signalons que ces associations se localisent principalement au niveau des pieds (intertrigos ou onyxis) et des ongles (pieds et mains), parfois des plis inguinaux (surtout pour les levures) ou encore sur la peau.

H - Facteurs prédisposants à l'apparition d'une dermatophytie

Les dermatophyties sont des affections qui surviennent sur un terrain favorable à leur développement.

Nous allons donc nous intéresser aux facteurs susceptibles d'augmenter ce risque, en nous appuyant sur une étude menée au laboratoire de Parasitologie.

En parallèle, nous nous intéresserons à l'influence du sexe sur la survenue de ces mycoses, sur leur localisation préférentielle, ainsi que sur les espèces responsables.

1 - Influence du sexe

La détermination du sexe des personnes a été basée sur leur prénom.

Bien que ce procédé puisse paraître subjectif, il était le seul réalisable étant donné les éléments dont nous disposions et toute ambiguïté a entraîné l'élimination du cas considéré.

Sur près de 2900 prélèvements exploitables (2888 exactement), les hommes se révèlent être la cible principale des attaques fongiques avec 53,5 % contre 46,5 % pour les femmes.

La découverte de récepteurs à la progestérone sur les dermatophytes corrobore cette constatation : la relative résistance du sexe féminin aux dermatophyties découlerait du rôle antagoniste de cette hormone vis-à-vis de ces infections.

Deux tableaux lésionnels bien distincts se dégagent selon le sexe du patient :

a - Chez les femmes

La notion qui ressort de notre étude est leur propension à déclarer des mycoses au niveau des mains, que ce soit des onyxis (61,9 %), des périonyxis (79,6 %) ou encore des intertrigos (58,8 %).

Bien évidemment, les champignons en cause sont les levures, *Candida albicans* et *Candida parapsilosis*, retrouvés chez 56 % et 53,5 % des femmes.

Candida albicans est aussi responsable de la plupart des atteintes du pli de l'aîne.

Malgré sa protection hormonale envers les kératinophiles, le sexe féminin est plus exposé à *Microsporum canis* (62 %), probablement à cause des contacts plus nombreux et plus intimes (visage, bras) avec les animaux domestiques. (16)(21)

Signalons enfin que leur visage est fréquemment visé (57,6 %), notamment par les levures.

b - Chez les hommes

De son côté, "l'atteinte type" de l'homme est une mycose localisée soit sur un pied, soit dans un grand pli, la plus caractéristique étant l'eczéma marginé de Hébra .

Schématiquement, les hommes déclarent plus volontiers des dermatophyties au niveau :

- des plis inguinaux : 64,5 %
- des aisselles : 62,5 %
- de la peau glabre du corps : 60,1 %
- des intertrigos interdigitoplantaires : 57,4 %
- des onyxis des pieds : 55 %

La nature des espèces coïncide avec l'emplacement des atteintes, et donc, à l'inverse des femmes, les dermatophytes sont généralement impliqués.

Le plus important est *Epidermophyton floccosum* (79,5 %), qui occasionne essentiellement des lésions inguinales, mais aussi des intertrigos des pieds.

D'autre part, étant donné la pathologie pédestre notable, *Trichophyton rubrum* (58 %), *Trichophyton interdigitale* (54,4 %) et les moisissures *Scopulariopsis sp* (62,2 %), *Acremonium sp* (63,6 %), *Fusarium sp* (54,5 %) sont "plutôt masculins".

La dernière espèce, *Trichophyton mentagrophytes* (59,6 %) intervient surtout au niveau des pieds d'athlète et de la peau glabre des membres.

Remarquons finalement la préférence de *Malassezia furfur* pour le sexe masculin (56,8 %).

2 - Le mode de vie

A ce sujet, un recueil d'informations a été tenté depuis juillet 1990, lors de chaque prélèvement effectué dans le service de Parasitologie - Mycologie de Grenoble.

Il consistait en un questionnaire soumis aux patients et rempli par le personnel médical, évoquant à la fois, l'aspect de la lésion et les facteurs ayant pu l'occasionner : autres cas familiaux, possession d'un animal, jardinage, pratique d'un sport, profession ou pathologie sous-jacente.

Au total, 367 fiches ont été récupérées dont 245 seulement étaient exploitables; les 122 autres concernaient des analyses négatives.

Malheureusement, nous n'avons pas obtenu la contribution escomptée.

En effet, rares ont été les résultats valables car beaucoup n'étaient pas en relation directe avec l'épidémiologie de l'espèce identifiée.

Néanmoins, quelques particularités sont ressorties de cette étude, dans la continuité des données classiques.

* Le premier facteur de risque de développer une mycose anthropophile (à *T. rubrum* ou *T. interdigitale*) est de pratiquer un sport.

Pour être plus précis, aller à la piscine constitue la problématique majeure, mais d'autres activités interviennent également : la gymnastique, les sports d'équipe (foot, volley...), le tennis, les séances d'hammam...

En fait, 78 sportifs ont présenté une dermatophytie dont la plupart était située au niveau du pied (onyxis ou intertrigo).

* En second lieu, mais de manière moins significative, la présence d'un animal (chat ou chien) dans l'entourage immédiat influence l'apparition d'une teigne à *Microsporum canis*.

* Nous avons remarqué que les teignes anthropophiles d'origine africaine (*T. soudanense* et *M. audouinii*) se répandent facilement au sein d'une fratrie (plusieurs frères et soeurs), de même que les onyxis ou intertrigos des pieds résultants de dermatophytes à contamination interhumaine (*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*).

En fait, l'invasion des champignons est favorisée par toute agression :

- faisant basculer l'équilibre de la flore commensale de la peau :

les modes vestimentaires, les dermocorticoïdes, les maladies auto-immunes, les immunodépressions

les antibiotiques et antiseptiques qui avantagent la colonisation des *Candida sp.*

- compromettant l'intégrité épithéliale (= rupture de la barrière cutanée) :

l'humidité excessive, la chaleur par exemple

Ainsi, des excoriations minimales peuvent aisément induire une mycose superficielle.

Tout contact avec son environnement conditionne l'infestation de l'homme.

Le comportement humain, les pratiques agricoles, l'élevage d'animaux de rente ou de loisirs ou encore de compagnie seront prédisposants et devront être pris en compte afin d'élaborer une prophylaxie efficace.

I - Incidence des récides

Les dermatophytoses ne posent habituellement pas ou peu de problèmes thérapeutiques. Mais parfois, certaines répondent mal ou pas du tout aux traitements antifongiques, que celui-ci soit local ou général, et conduisent à une maladie chronique entrecoupée de quelques rémissions.

Les résultats de notre enquête montrent qu'une proportion conséquente de patients (20 %) est affectée par des récides .

Ce taux est conforme à celui retrouvé dans la littérature (voisin des 30 %) (12)(21), à savoir :

- d'une part, les rechutes surviennent majoritairement au niveau des pieds (61,2 %) : onyxis (32,6 %) et intertrigos (28,6 %)
- d'autre part, elles concernent les dermatophytes anthropophiles (*T. rubrum* 73,5 % et *T. interdigitale*).

III

Discussion

Tout au long de notre enquête sur l'épidémiologie des mycoses cutanées, nous avons pu constater l'importance prise par les dermatophytes (62 %), au dépend des levures (30,2 %) et des moisissures (7,8 %).

Un tel classement avait été retrouvé lors d'une précédente étude menée aussi dans le service de Parasitologie - Mycologie du CHU de Grenoble, entre 1980 et 1986, mais avec des incidences différentes (dermatophytes 76 %, levures 16,8 % et moisissures 7,2 %) (49). Aucune conclusion quant à une éventuelle évolution ne peut cependant être tirée, étant donné qu'à l'époque, seules *Candida albicans* et *Scopulariopsis sp.* avaient été recensées respectivement, chez les levures et les contaminants et que les teignes n'étaient pas prises en compte..

En fait, l'émergence de ces espèces kératinophiles semble être généralisée, car elle est mentionnée aussi bien au Sénégal (36) qu'en Pologne (37)(38) qui isolent respectivement 51,6 % et 54,5 % voire 60,6 % de dermatophytes.

Une exception à Turin (21) où les levures sont isolées dans 60 % des atteintes de la peau et des phanères, cette différence pouvant s'expliquer par une probable contamination des prélèvements ou des cultures. (21)

A Grenoble, les principaux dermatophytes impliqués sont globalement ceux qui sont cités le plus souvent dans la littérature (21)(32)(35)(37)(38)(47)(49) :

Trichophyton rubrum (69,5 %), *Trichophyton interdigitale* (13,8 %), *Trichophyton mentagrophytes* (5,7 %), *Microsporum canis* (4,1 %) et *Epidermophyton floccosum* (2,4 %).

Ainsi, pour de nombreux auteurs, *Trichophyton rubrum* est apparu comme étant l'agent fongique incontournable de cette fin de siècle (32). Présent au niveau de tous les types de mycoses cutanées, il est responsable de plus de la moitié des atteintes des pieds (onyxis et intertrigos) et de un tiers des invasions de la peau glabre.

La croissance de son incidence a été spectaculaire et il est actuellement le dermatophyte le plus communément rencontré, possédant à la fois, une distribution mondiale et une répartition universelle au sein de toutes les populations et ethnies. (21)

De nombreuses études l'ont aussi placé en tête des espèces pathogènes de la peau, que ce soit en Europe (France dont Aix-en-Provence, Grèce, Finlande, Danemark) ou ailleurs (Sénégal, Brésil, Afrique du Sud, Chicago, Singapour, Lybie). (7) (32) (35) (36) (38) (42)

Une des principales raisons avancée pour expliquer son extension est l'introduction des chaussures en matière synthétique après la deuxième guerre mondiale, qui aurait changé l'environnement microclimatique des pieds. (21) (32)

Trichophyton rubrum aurait touché d'abord les pays développés puis se serait "exporté" dans tous les pays, grâce d'une part à sa transmission inter-humaine, et d'autre part, au développement des loisirs communautaires ainsi qu'à la banalisation des voyages. (21)

En fait, de nombreux facteurs sont susceptibles de favoriser l'implantation de ce dermatophyte anthropophile, qu'ils soient locaux ou, au contraire, externes :

* **Chaleur et humidité** favorisent l'invasion fongique de la peau et des phanères. Ces deux conditions sont pleinement remplies en cas de transpiration ou macération, ainsi qu'à l'occasion de séjours prolongés dans l'eau : piscine, saunas, bains publics (hammams).

* **Autres facteurs de risque, l'hygiène et les habitudes vestimentaires.**

En effet, le port de vêtements occlusifs tels les baskets, les bottes ou les gants en caoutchouc, les pantalons serrés, les chaussettes en tissu synthétique prédisposent à la sueur. Par exemple, *T. rubrum* a une préférence pour les sites corporels les moins exposés et ayant un environnement humide : il a donc un pic de prévalence à la fin de l'hiver car les personnes sont alors trop habillées et s'exposent peu à l'air. (21)

Une hygiène corporelle incomplète comme une absence de sèche après la toilette, est susceptible de précipiter la survenue d'une mycose.

* **Le pH cutané**, qui se déplace vers la zone alcaline, contribue à l'implantation des dermatophytes, alors que le pH acide est favorable aux levures.

* **Tout microtraumatisme**, représenté par une excoriation de la peau, un arrachage des cuticules, est également prédisposant, en créant une porte d'entrée.

* **La pratique d'un sport** détermine les conditions idéales au développement des dermatophytes, en alliant chaleur et humidité, résultant du port de vêtements étanches (baskets).

La fréquentation des locaux et des équipements étant assidue, leur hygiène (sols de piscines, tapis de sport, douches, vestiaires, carrelage) est plus ou moins négligée et n'élimine pas les squames issues des champignons anthropophiles, qui peuvent alors contaminer des personnes saines, notamment au niveau des pieds.

Le nombre croissant de personnes pratiquant un sport pourrait être l'une des raisons de la domination des dermatophytes à transmission inter-humaine.

* La présence d'autres cas familiaux

Ce facteur intéresse les dermatophytes anthropophiles.

Toute cohabitation, notamment lorsque les conditions sociales ou l'hygiène sont déficientes, favorise la transmission des mycoses situées aux pieds.

Sont à prendre en compte, entre autres, le nombre de personnes vivant dans le même environnement (salle de bains, douches, lits communs...), l'échange des vêtements.

Ainsi, mari et femme, frère et soeur sont souvent contaminés conjointement.

A l'inverse, un pays européen se distingue nettement de cette prédominance trichophytique : l'Italie. Aussi bien à Rome, qu'à Milan, Turin ou en Sardaigne, *Microsporum canis* est le dermatophyte le plus fréquemment isolé (entre 30 et 50 % contre 4,1 % en France) (21)(32)(35)(47).

Cette première position serait attribuée à la tendance qu'ont les espèces zoophiles de s'imposer dans les endroits où les champignons anthropophiles ont disparu ou sont sur le déclin (phénomène identique en Asie de l'ouest, Amérique du sud, Australie, Nouvelle-Zélande mais initialement observé dans les pays méditerranéens et de l'Europe du sud puis étendu vers l'Europe du nord). (21)(38)

Les autres raisons invoquées pour justifier ce taux d'isolement, notamment dans les grandes villes, sont le nombre élevé d'animaux errants et la vogue des races à longs poils.(35)(47)

Intervient aussi le climat qui, s'il est tempéré, favorise *Microsporum canis* alors que dans les zones tropicales ou à l'opposé trop froides (hivers finlandais longs et rigoureux par exemple), cette espèce est beaucoup plus occasionnelle. (32)

Les femmes et les enfants sont particulièrement touchés par ce dermatophyte étant donné le comportement très familier qu'ils instaurent avec leur chat ou leur chien. En effet, il est reconnu que les femmes développent plus facilement des herpès circinés que les hommes, tout comme les enfants par rapport aux adultes (promiscuité plus ou moins importante avec ces animaux familiers). (21)

Néanmoins, un contact indirect avec simplement un tapis contaminé suffit à la transmission de *Microsporum canis*.

En Pologne, une situation plus rare est observée, car l'agent pathogène qui arrive en tête est *Trichophyton mentagrophytes* (non différencié de *Trichophyton interdigitale*), isolé dans un peu plus de 40 % des cas. (37) (38)

En général, dans la plupart des pays européens, aux Etats-Unis, à Mexico, il est moins répandu que *Trichophyton rubrum* ou que *Microsporum canis*, contrairement à l'époque des années 30; la diminution de ses identifications pourrait être en relation avec l'augmentation de *Trichophyton rubrum*. (21) (30) (38)

Le dernier dermatophyte qui a subi des variations notables de son incidence est *Epidermophyton floccosum*.

Actuellement, son taux d'isolement n'est que de 2,4 % (le plus bas d'Europe : Pologne 12%, Italie 9%, Finlande 6%), alors qu'il dépassait les 12 % en 1987. (21) (32) (35) (37) (38) (47) (49)

Ce récent changement irait lui aussi de pair avec l'émergence de *Trichophyton rubrum*.

A noter enfin la proportion croissante des teignes originaires d'Afrique (*Microsporum audouinii* et *Trichophyton soudanense*) chez les enfants examinés au CHU de Grenoble; au contraire, des résultats émanants de Montpellier suggèrent plutôt une nette domination de *Microsporum canis* (environ 50 % des isollements) et une progression de *Trichophyton violaceum*.

En Pologne, comme dans de nombreux autres pays (Australie, nord-ouest de l'Europe, Italie, Espagne, Koweït, Iran, Israël, Grèce, Hongrie...), *Microsporum canis* est aussi le principal agent des teignes.(38)

Par contre, aux Etats-Unis, il a été supplanté par *Trichophyton tonsurans*, ce qui pose un réel problème de santé publique, particulièrement chez les enfants noirs.(38)

En fait, les personnes montrent une sensibilité diverse aux mycoses en fonction de l'âge, et elles déclarent alors des pathologies distinctes.

Les teignes frappent les enfants entre 5 et 9 ans et disparaissent après la puberté (à Rome, ce sont des mycoses infantiles à 94 %, en Pologne, à 93,3%); elles sont d'ailleurs les seules dermatophyties des enfants avec les herpès circinés. (35)(38)(48)

Au delà de 50 ans, la sensibilité aux mycoses cutanées serait inférieure (9,1 % contre 19,5 % avant 50 ans - enquête à Turin). (21)

En Finlande, les espèces évoluent aussi en fonction du nombre d'années (32) : *Epidermophyton floccosum* aurait une affinité pour les patients de 21 à 25 ans, alors que *T. rubrum* et *T. mentagrophytes* apprécieraient plus la catégorie 41 à 45 ans.

Enfin, les mycoses touchant les pieds (96,8%), les ongles (87,5%) ou les plis inguinaux (81,8%) sont quasiment "réservées" à l'adulte. (38)

Cette étude a donc révélé la place écrasante de *Trichophyton rubrum*. D'autres équipes lui accordent aussi la tête de la liste des espèces fongiques pathogènes avec une mise en cause de l'ordre de 53% au Sénégal ou de 66% en Finlande. (32)(36)

L'étiologie des dermatophyties est donc en continuelle évolution en Europe et dans le monde.

En effet, l'origine et l'incidence des mycoses cutanées varient selon le lieu géographique, ceci étant en relation avec la diversité des habitudes de vie et des conditions climatiques.

Ainsi, les dermatophytes zoophiles préfèrent les zones tempérées (Italie, Grande-Bretagne) aux régions tropicales. (21)

Cependant, *Microsporium canis* est rare en Finlande. Le plus important réservoir en est le chat errant; or, dans ce pays, l'hiver étant long et très froid, ces animaux ne peuvent survivre à l'extérieur : voilà donc la raison indirecte de cette situation. (32)

Un phénomène similaire se produit pour les levures.

En effet, les candidoses cutanées sont peu nombreuses en Afrique, tout simplement car le climat tropical assèche la peau, ce qui est défavorable au développement des *Candida sp.* (36)

Le climat représente un facteur important, mais il ne peut en aucune façon expliquer à lui seul l'épidémiologie des dermatophyties.

Tout va aussi dépendre de la population concernée. Que ce soit la profession ou les loisirs, les pathologies ou les traitements médicamenteux, chacun peut se révéler être un facteur de risque :

* Le contact avec des animaux

Les contacts étroits et répétés avec les animaux, l'engouement actuel pour les animaux dits de "compagnie", le développement des sports équestres, le retour des citadins vers les campagnes en fin de semaine ou pendant les congés d'été, sont autant de facteurs favorisant les rencontres avec les dermatophytes zoophiles voire telluriques (*Microsporium gypseum*). (9)

Souvent, les contaminations des animaux sont inapparentes (simple grattage sans lésion) : il est donc difficile de dépister les bêtes infectées.

Le dermatophyte zoophile le plus connu est *Microsporium canis*, transmis essentiellement par les chats.

Trichophyton verrucosum a une incidence plus faible, mais il peut être à l'origine de petites épidémies rurales chez les éleveurs de bovins ou ovins (Finlande). (32)

La dernière espèce caractéristique, *Microsporium praecox*, est spécifique au secteur de l'équitation. On le retrouve dans la poussière des manèges, sur les chevaux sains ou les tapis de selles. Il atteint les parties cutanées en relation directe avec l'animal (poignet, genou, cheville...) et sa cible favorite est la femme jeune, de moins de 30 ans, ayant eu des contacts avec les chevaux. (14)

Ces exemples montrent clairement le rôle joué par la relation homme / animal (domestique ou d'élevage) quant au développement d'une dermatophytie.

* Le métier exercé

Il est évident qu'une profession nécessitant un contact quotidien avec les animaux ou la terre prédispose aux mycoses (fermier, équarisseur, palfrenier, agriculteur, jardinier...). (9)(10)(32)

Les personnes obligées de porter des vêtements de protection durant de nombreuses heures par jour sont aussi exposées (mineurs, ouvriers du bâtiment ...), tout comme celles évoluant dans un milieu communautaire favorable (maître nageur par exemple). (40)

Dans un ordre d'idée différent, les garderies représentent un lieu de contamination idéal pour les enfants : multiples contacts directs ou *via* les jouets.

* **Les loisirs**, tel le jardinage, peuvent générer un traumatisme ou une plaie, occasionnant un contact direct avec les champignons telluriques (*M. gypseum*).

* **Les pathologies sous-jacentes** induisent chez les patients une diminution de leur immunité, qui devient alors insuffisante pour résister aux attaques fongiques et gêne la guérison de l'infection.

Hypoprotidémie, diabète, taux de fer et de zinc sériques peuvent donc influencer l'établissement d'une mycose. (16)(36)

Dans les cas d'immunodépression notamment cellulaire, l'évolution conduit généralement à une forme sévère voire chronique (*T. ochraceum*).

A noter aussi l'attrait de *Fusarium sp* pour les brûlés. (11)

* Les traitements médicamenteux

Les corticoïdes ont une action dépressive sur le système immunitaire, favorisant toute infection, qu'elle soit fongique ou non.

Les antibiotiques sont aussi susceptibles de potentialiser la survenue d'une candidose en détruisant la flore commensale intestinale.

En envisageant maintenant la fréquence respective des dermatophyties, nous nous apercevons qu'un changement s'est opéré à ce niveau.

En effet, actuellement quasiment 30 % des personnes déclarant une mycose souffrent d'onyxis localisés aux pieds (en France et en Grande-Bretagne) (25)(31). En 1987, ce type d'atteinte se rencontrait avec une incidence de 13,9 % et ne se positionnait qu'à la quatrième place des sites les plus attaqués. (49)

Il est fort probable que cette évolution soit consécutive à l'amélioration des prélèvements et des analyses effectués au laboratoire.

Il ne faut cependant pas oublier que les pieds demeurent la cible privilégiée des espèces fongiques et sont touchés dans près de la moitié des cas à Grenoble (48,1 % en 1987 et 49,1 % en 1996), mais aussi en Finlande.(32)(49)

Les invasions de la peau glabre qui constituent moins de un quart des mycoses, interviennent de façon plus occasionnelle qu'en Italie, où la majeure partie des lésions correspond à des herpès circinés (que ce soit à Rome, à Turin 30,5 % ou à Milan 50 %) (21)(35)(47).

Des résultats identiques sont aussi décrits au Sénégal. (36)

Remarquons enfin le nombre important de teignes diagnostiqué en Italie (jusqu'à 18 % à Turin) contre nos 3,1 %.(21)

Ces deux phénomènes transalpins sont à mettre en relation avec l'espèce fongique dominante : *Microsporum canis* qui attaque préférentiellement la peau et les cheveux.

L'eczéma marginé de Hébra, bien qu'en baisse (15,2% en 1987), totalise encore 12,6 % des atteintes contre 4 % en Finlande, cette évolution résultant du changement de la mode vestimentaire au profit des pantalons plus larges. (32)(49)

Quant aux autres dermatophyties, les cas sont beaucoup plus sporadiques.

Des points particuliers méritent aussi qu'on leur prête attention, notamment l'affinité de certaines espèces fongiques pour une localisation.

Ainsi, conformément aux observations issues de différents pays, les levures attaquent avec prédilection les ongles des mains, les grands plis et la peau glabre.(6)

Par contre, les lésions des pieds sont presque exclusivement consécutives à une invasion dermatophytique voire une moisissure (dans le cas des onyxis).

La sensibilité aux mycoses n'est pas véritablement influencée par le sexe : homme et femme, en France comme en Finlande ou en Pologne, sont aussi touchés l'un que l'autre. Cependant, les lésions se développeront à des endroits variables en fonction des facteurs favorisants inhérents à chaque sexe. (32)(37)(38)

Les femmes déclarent le plus souvent des mycoses au niveau des mains.

Hormis leur statut en progestérone prédisposant à une invasion levurique plutôt que dermatophytique, la localisation favorite des agents fongiques est logique, car les femmes effectuent les travaux ménagers ce qui met leurs mains en contact avec des substances irritantes. (16)(36) La prévention devra les inciter à éviter tout contact direct avec ces produits de nettoyage.

Par contre, les hommes touchés par des intertrigos interdigitopalmaires révèlent plutôt la présence de *Trichophyton rubrum*, la contagion s'effectuant par exemple à l'occasion d'une poignée de mains.

Les atteintes les plus fréquentes chez le sexe masculin sont, par ordre décroissant :

les plis inguinaux, les aisselles, la peau glabre, les intertrigos interdigitopalmaires et les onyxis des pieds

Au regard de cette liste, un dénominateur causal commun semble jouer un rôle déterminant : la transpiration, beaucoup plus abondante chez l'homme que chez la femme.

Chacun de ces sites est, en vérité, sujet à la macération, facteur facilitant la génération d'une mycose, surtout lorsque la température augmente, ou que l'environnement vestimentaire (dont les chaussures) est hermétique.

Mais, il convient surtout d'insister sur la très large distribution des dermatophyties chez la population jeune et saine (qui représente donc la catégorie la plus exposée), dont les sujets les plus sensibles sont les étudiants, les travailleurs et les sportifs fréquentant gymnases ou piscines. (21)

En fait, il est nécessaire de connaître la distribution de ces agents pathogènes afin d'adapter le traitement et d'éviter les échecs thérapeutiques qui se soldent généralement par une récurrence.

Ces rechutes (20 % à Grenoble) sont principalement la conséquence d'une attaque de *Trichophyton rubrum* (73,5 %) et surviennent au niveau des pieds (61,2 %).

Il est toujours difficile, sans examen approfondi, de trancher sur l'origine de cette récurrence, qui est en rapport avec, soit une réinfection exogène, soit un défaut d'éradication complète du dermatophyte. (12)

Il semble fort probable que la deuxième hypothèse soit la bonne car, les absences de guérison sont constatées trop précocement après l'arrêt du médicament pour évoquer une recontamination.

De nombreux facteurs sont susceptibles d'expliquer ces rechutes classiques, comme la mauvaise observance du traitement du fait de sa longueur, l'oubli de certains sites infestés mais cliniquement peu apparents, ou encore l'absence de conseils prophylactiques.

Le traitement peut aussi être inefficace si la pharmacocinétique du produit est inadaptée à la physiologie de la personne (variation de l'absorption, de la pénétration dans le site cible tel l'ongle...).

En revanche, une résistance au médicament paraît peu vraisemblable. (12)

D'autres explications ont été avancées afin de comprendre les mécanismes qui engendrent de réelles mycoses chroniques, chez des sujets sains. (12)

Apparemment, une déficience de l'immunité cellulaire corrélée à une baisse de la réaction inflammatoire seraient à l'origine de ces problèmes, permettant au champignon de persister à la surface de la peau.

Cette atteinte correspondrait à la présence d'anticorps (IgE, qui exercent un léger effet inhibiteur sur la réaction immunitaire) ou de facteurs bloquants d'origine dermatophytique.

Il est délicat de préconiser une conduite à tenir, mais quelques conseils s'avèrent utiles pour obtenir une guérison rapide et totale :

- insister sur l'observance du traitement et encourager la personne à le mener à son terme
- il est primordial de traiter tous les sites infectés
- l'examen de l'entourage est souhaitable ainsi que sa prise en charge si besoin
- suivre les mesures prophylactiques de base est fortement conseillé.

Cela ne dispensera pas de déterminer systématiquement l'espèce responsable étant donné le coût élevé des traitements et l'inefficacité de certains antifongiques sur des champignons et dans des sites particuliers.

Enfin, ne jamais oublier de différencier une colonisation d'une infection.

Il est donc extrêmement difficile de faire un diagnostic immédiat : l'examen mycologique est toujours indispensable.

Enfin, n'oublions pas qu'une prévention efficace doit s'appuyer sur une évaluation préalable des risques spécifiques encourus par chaque patient et repose sur des règles d'hygiène élémentaires :

- prendre une douche journalière et nettoyer quotidiennement les pieds
- toujours effectuer un sèche soigneux
- éviter les vêtements trop hermétiques, les maillots de bains humides (risque d'eczéma marginé de Hébra)
- préférer le port de chaussettes en coton, plus absorbantes
- talquer les zones qui ont tendance à macérer afin d'assécher la transpiration (pli de l'aîne, entre les orteils)
- ne pas marcher pieds nus dans les lieux publics dits à risque (piscines par exemple)
- désinfecter l'environnement contaminé tels les tapis de bains, le linge de toilette
- traiter l'animal susceptible d'être à l'origine de la mycose (cas de *M. canis*)
- s'il existe une possibilité de rechute (fréquentation d'une piscine), ne pas hésiter à pulvériser régulièrement des poudres antifongiques sur les chaussettes et les chaussures.

III

Traitement

des dermatophyties

En général, le traitement d'une mycose cutanée pose peu de problèmes voire pas du tout étant donné qu'à l'heure actuelle, l'arsenal thérapeutique dispose de molécules très efficaces sur les dermatophytes.

Néanmoins, les récurrences sont relativement fréquentes, ce qui amène à penser que l'éradication du champignon n'a pas été totale.

En effet, le plus souvent, les patients ont une mauvaise observance au niveau de la durée du traitement : ils stoppent toute thérapeutique dès l'amélioration ou la disparition des symptômes alors qu'un minimum de trois semaines pour une dermatophytose cutanée simple est indispensable.

En fait, deux voies d'administration sont préconisées selon la localisation de l'atteinte et son ancienneté :

- la voie locale souvent suffisante
- la voie orale essentiellement pour les dermatophytes résistants, les teignes, les onyxis

Le choix de l'antifongique va reposer de préférence sur l'identification de l'agent pathogène isolé à partir des lésions. En principe, cet examen est à effectuer systématiquement avant de débiter un traitement par voie générale, et devant une lésion d'aspect inhabituel.

Mais la décision thérapeutique doit aussi tenir compte de la localisation des lésions, de leur étendue, de leur pluralité, de l'astreinte du traitement, de la mesure du risque d'un traitement antifongique systémique et parfois du coût.

Enfin, le cas particulier des onychomycoses sera abordé.

En effet, ces atteintes très réfractaires à la thérapeutique, nécessitent un traitement très long sur plusieurs mois, à cause de la lenteur de la pousse de l'ongle.

C'est pourquoi, depuis quelques années, la recherche s'est intensifiée dans ce domaine. Ainsi, de nouvelles molécules, des formes galéniques adaptées ont récemment vu le jour et permettent maintenant une efficacité supérieure.

A - Historique des traitements antifongiques

Pendant des centaines d'années, les infections fongiques de la peau ont été traitées par toutes sortes de médicaments populaires.

Par exemple, on a successivement préconisé, dans le cas des teignes, l'utilisation d'extraits de plantes mélangés à des produits animaliers puis au début du XX^{ème} siècle, du carbonate de Cuivre; on a pratiqué l'épilation des cheveux atteints ou de tout le cuir chevelu par des procédés traumatisants ou toxiques comme l'exposition aux rayons X. (39)

En fait, l'étude des infections fongiques a été principalement réalisée au XX^{ème} siècle car auparavant la mycologie était perçue comme un problème relevant exclusivement de la dermatologie.

Ainsi, la *griséofulvine*, toujours très largement utilisée, n'a été commercialisée qu'au début des années soixante.

Seulement, au cours des cinquante dernières années, les champignons pathogènes se sont révélés être potentiellement mortels en particulier sur les terrains immunodéprimés que l'on rencontre de plus en plus souvent (chimiothérapie, greffe).

C'est pourquoi, depuis trente ans, une augmentation massive du nombre d'agents antifongiques disponibles s'est produite.

Les tout premiers produits d'origine naturelle comme la *griséofulvine* restent encore largement utilisés mais la domination des antifongiques synthétiques ne fait aucun doute. Plus récemment, cet afflux de nouveaux composés a considérablement ralenti peut-être parce que les infections des dermatophytes répondent bien aux antifongiques actuels.

Mais ces dernières années, des signes anecdotiques de non-réponse laissent présager un besoin de nouvelles molécules.

D'où la nécessité d'un grand effort de recherche pour découvrir de nouveaux types d'agents fongistatiques et si possible fongicides qui apparemment à l'heure actuelle seraient des dérivés d'antibiotiques.

B - Les antifongiques systémiques

Cette voie est préférée en cas de teigne, d'onychis avec atteinte matricielle, ou de lésions multiples, anciennes et / ou récidivantes. (tableau V)

Trois composés seulement sont disponibles aujourd'hui :

- La *griséofulvine* : molécule principale
- Le *kétoconazole*
- La *terbinafine* : essentiellement pour le traitement des onychomycoses

1 - La griséofulvine (cf tableau III)

Spécialités : Griséofuline^R (comprimés à 250 ou 500 mg)

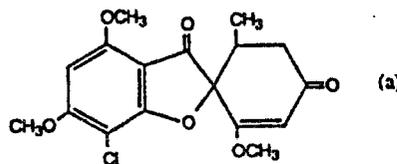
Liste I Fulcine^R (comprimés à 50 mg)

a - Origine et structure

Figure 21 :

Formule chimique
de la *griséofulvine*

(39)



La *griséofulvine*, métabolite de *Penicillium griseofulvum* et antibiotique, a été isolée en 1939 mais la preuve de son efficacité dans le traitement oral des infections à dermatophytes a été beaucoup plus tardive (1958). Son action antifongique topique est moindre.

Elle a alors provoqué une révolution de la thérapeutique de ces mycoses.

b - Mécanisme d'action

Elle possède une action inhibitrice sur la mitose des champignons sensibles, en interférant avec la protéine associée aux microtubules et en empêchant l'assemblage et la fonction normale du microtubule : arrêt de la division nucléaire en métaphase. Les conséquences sont une inhibition de la synthèse protéique et une altération de la paroi cellulaire fongique.

En fait, la *griséofulvine* s'incorpore à la kératine jeune après une absorption par voie orale, et se concentre sélectivement dans la peau et les phanères.

Elle va ainsi protéger cette néo-kératine mais ne détruit pas les champignons infectants : son action est donc fongistatique et elle doit être administrée pendant tout le temps nécessaire au renouvellement complet de la couche cornée au site touché. D'où la nécessité de lui adjoindre un traitement de surface et d'effectuer une administration prolongée.

c - Spectre et Indications

Parmi les champignons pathogènes pour l'homme, la *griséofulvine* inhibe uniquement les dermatophytes c'est à dire les genres *Epidermophyton sp*, *Microsporum sp*, *Trichophyton sp*.

Il faut noter que les résistances sont rarissimes.

Elle constitue donc un traitement efficace exclusivement dans les dermatophyties cutanées et elle reste un agent utile et bon marché contre les teignes dans les pays défavorisés.

d - Pharmacocinétique

Son absorption digestive après administration orale est rapide; elle peut être améliorée par la prise au cours d'un repas riche en graisses.

La liaison aux protéines plasmatiques est assez forte mais sa diffusion tissulaire vers la peau et les phanères est bonne.

Elle est métabolisée au niveau du foie où elle exerce un effet inducteur enzymatique. Son excrétion est à la fois urinaire et fécale.

Enfin, il existe un passage transplacentaire qui la contre-indique en cas de grossesse à cause de sa tératogénicité.

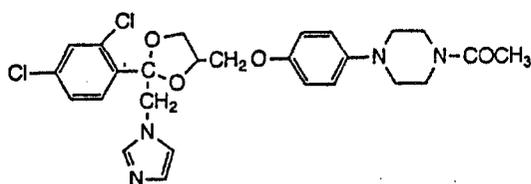
2 - Le kétoconazole (cf tableau III)

Spécialités : Nizoral^R - Liste I comprimés à 200 mg
suspension orale à 1 mg / goutte

a - Structure

Figure 22 :

Formule chimique
du kétoconazole
(39)



Le kétoconazole est un antifongique imidazolé synthétique possédant un radical azoté. Il est le premier azolé à avoir obtenu un effet antifongique par voie orale.

b - Mécanisme d'action

Le kétoconazole possède outre son activité fongistatique une activité anti-inflammatoire.

En fait, tous les azolés ont le même mode d'action fondamental à savoir une inhibition de l'enzyme 14-alpha déméthylase dépendante du cytochrome P 450 présent dans le champignon.

Cette enzyme est responsable de la synthèse de l'ergostérol, lipide essentiel de la membrane de la cellule fongique. (Figure 26, tableau VII)

Ainsi, en cas d'administration de ce médicament, les précurseurs de l'ergostérol vont s'accumuler et le nombre de molécules de ce lipide va décroître; ces anomalies vont entraîner des altérations membranaires (rupture de la structure de la membrane qui devient alors plus vulnérable), des perturbations enzymatiques (notamment celles intervenant dans le transport des nutriments à travers la membrane) et une anomalie dans la synthèse de la chitine présente au niveau de la paroi.

En cas de forte déplétion, on peut noter une interférence avec les "fonctions hormonales" de l'ergostérol, à savoir une croissance et une prolifération cellulaire altérées.

En bref, le *kétoconazole* est un agent toxique sur la cellule fongique.

c - Spectre et indications

En général, ce composé est un "anti-levures" actif sur *Candida sp* ou *Malassezia sp* par exemple, mais son action s'étend aussi aux mycoses dermatophytiques.

En fait, le *kétoconazole* sera surtout utilisé lors des mycoses superficielles résistant aux traitements habituels (onyxis).

d - Pharmacocinétique

Après une prise orale, la biodisponibilité du *kétoconazole* est variable; elle est augmentée si le pH est acide (prise au début du repas) et l'administration est concomitante avec l'absorption de graisses.

Sa fixation aux protéines plasmatiques est très forte et sa métabolisation est hépatique.

Elle diffuse bien dans les tissus, notamment dans les glandes sébacées ce qui explique son efficacité dans les mycoses cutanées.

e - Effets indésirables

Les principaux inconvénients à l'utilisation de ce médicament ont été les réactions indésirables liées à l'inhibition de la synthèse des stérols des mammifères et aussi à son hépatotoxicité.

Ce dernier effet, pouvant être très grave, est donc un facteur limitant à l'administration du *kétoconazole* à long terme. En effet, le risque d'hépatite toxique, cytolytique et cholestatique est estimé à 1 pour 17000 mais, en général, on n'observe qu'une augmentation des transaminases. (1) Cependant, une surveillance hépatique est pleinement justifiée. (de rares cas d'hépatotoxicités fatales ont été enregistrés)

Cette hépatotoxicité dépendrait de facteurs individuels et non de la dose.

Des troubles gastro-intestinaux, cutanés, neurologiques ou endocriniens sont aussi possibles.

En effet, au niveau des cellules des mammifères, les azolés exercent une inhibition sur les enzymes cytochrome P 450 dépendantes qui interviennent dans la synthèse des hormones stéroïdiennes. Ainsi, des effets secondaires endocriniens tels une déplétion en testostérone et en glucocorticoïdes peuvent s'observer, induisant une gynécomastie par exemple.

Cette dépression dans la synthèse des stéroïdes semble être dose dépendante et régresse à l'arrêt du traitement. (30)

f - Interactions médicamenteuses

- Eviter la *ciclosporine*, les médicaments hépatotoxiques (*griséofulvine*), les inducteurs enzymatiques, les anticoagulants

- Espacer les prises du Nizoral^R et des anti-acides ou des anti-H2 de deux heures

g - Contre-indications

- la grossesse et l'allaitement

- l'hypersensibilité aux imidazolés

h - Posologie

La posologie quotidienne, pour un adulte, est de 200 à 400 mg à prendre au cours des repas.

Pour un enfant, elle est fonction du poids (4 à 7 mg / kg / j).

Tableau III : Caractéristiques des antifongiques systémiques
(d'après Lancaster F.) (30)

	Griséofulvine	Kétoconazole
Mode d'action	Arrêt de la division nucléaire en empêchant l'assemblage des microtubules : Inhibition de la synthèse protéique et altération de la paroi fongique	Intéraction avec le Cyt P450 : Inhibition de la déméthylation du lanostérol, causant une déplétion d'ergostérol et une accumulation de stérols aberrants dans la membrane fongique
Pharmacocinétique	Absorption digestive variable, favorisée par les graisses Bonne diffusion dans tous les tissus (épiderme +++)	Molécule lipophile Absorption digestive sensible au Ph gastrique Forte liaison aux protéines sériques (84 %)
Toxicité Effets indésirables Précautions d'emploi	- Très faible toxicité - Diminution de l'efficacité des oestroprogestatifs et des anticoagulants oraux - Augmentation de l'hépatotoxicité de l'Isoniazide	- Toxicité hépatique : Surveillance régulière de la fonction hépatique - Interférences avec les stéroïdes surrénaliens et testiculaires - Intéractions avec la Ciclosporine, l'Isoniazide et la Rifampicine - Baisse d'absorption avec les antiacides et les anticholinergiques

3 - La terbinafine

Spécialités : Lamisil^R - Liste I comprimés à 250 mg
 AMM = 1993 crème à 1 %

La *terbinafine* possède des propriétés nettement supérieures aux antifongiques plus anciens qu'elle est en passe de remplacer :

une action fongicide, une diffusion rapide dans la kératine infectée à des taux nettement supérieurs aux Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI), une meilleure tolérance, une persistance dans la kératine permettant de raccourcir la durée de traitement.

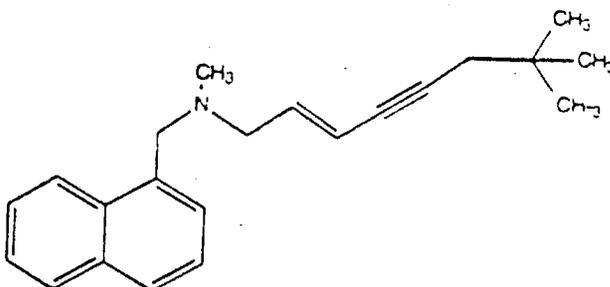
a - Structure et origine

La *terbinafine* appartient à une nouvelle classe d'antifongiques synthétiques : les allylamines.

Elle peut être administrée aussi bien par voie orale que par voie topique.

Figure 23 :

Structure chimique
 de la terbinafine
 (39)



b - Mécanisme d'action

Les allylamines constituent une nouvelle classe d'inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol au sein de la cellule fongique.

Toutefois, contrairement aux azolés, ces molécules inhibent la squalène époxydase responsable de la cyclisation du squalène en lanostérol; cette enzyme est constituée de deux composants : une oxydase et une réductase NADPH dépendante du cytochrome P 450. (figure 26, tableau VII)

L'inhibition spécifique de cette enzyme-clé des champignons est non compétitive et réversible.

Une accumulation de squalène va résulter de cette action et induire des troubles au niveau de la structure membranaire ainsi qu'au niveau de ses fonctions (notamment une baisse de l'apport des nutriments).

La *terbinafine* est donc un puissant inhibiteur de la synthèse des stérols et elle possède une forte activité fongicide initiale en s'accumulant dans la cellule fongique.

c - Spectre et indications

Le spectre antifongique de la terbinafine *in vitro* est très large : elle est active contre les levures (*Candida sp*) et de nombreuses moisissures et elle montre surtout une puissante activité sur les dermatophytes.

Néanmoins, *in vivo*, cette molécule est quasiment complètement inactive par voie orale dans les mycoses systémiques et seulement modérément efficace contre les infections superficielles à *Candida sp*

La raison de cet écart d'activité *in vitro* et *in vivo* est inconnue et constitue un paradoxe. (39)

Cependant, elle reste fongicide *in vivo* dans les dermatophytoses et notamment contre les onychomycoses qui constituent la cible majeure de ce médicament.

D'où ses indications en France :

- les onyxis dermatophytiques
- dans les mycoses cutanées, son utilisation par voie systémique est limitée "aux infections ne pouvant être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels".

d - Les effets indésirables

La tolérance de la *terbinafine* est satisfaisante.

Parmi ses effets secondaires mineurs : (25)(43)

- les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, observés chez 5 % des patients, avec nausées, ballonnements.

- une agueusie (trouble du goût) réversible ne nécessitant en général pas l'arrêt du traitement (0,1 %)
 - un urticaire sévère survient chez moins de 0,02 % des patients
 - de rares cas de syndrome de Stevens Johnson (érythème polymorphe, prurit, arthralgies, fièvre), d'exceptionnelles réactions cholestatiques symptomatiques réversibles nécessitent l'arrêt du Lamisil[®].
- Récemment, une neutropénie sévère et une pancytopénie réversibles ont été rapportées.

e - Contre-indications

Le Lamisil[®] est contre-indiqué en cas d'allergie.

f - Posologie et résultats

La posologie habituelle est de 250 mg / j = 1 comprimé / j en 1 prise avant ou à distance d'un repas, pendant 6 semaines à 2 ans dans le cas des onyxis.

Elle est aussi efficace comme topique (Lamisil[®] 1 % crème).

L'utilisation restreinte du Lamisil[®] par voie systémique dans les mycoses cutanées n'exclue pas sa très grande efficacité.

Ainsi, à la posologie de 250 mg / j pendant 2 semaines, on obtient environ 80 à 90 % de guérison des pieds d'athlète avec de très rares récurrences. (43)

Une semaine de traitement toujours à 250 mg / j permet un taux de guérison de 100 % dans les dermatophyties de la peau glabre (43).

g - Conclusion :

Vers une extension de son AMM

Cette molécule, utilisée essentiellement par voie systémique dans les onychomycoses, possède cependant une excellente activité sur les autres dermatophyties, par voie locale et par voie orale.

En effet, le Lamisil[®] 1 % crème, montre une grande efficacité dans le traitement des mycoses superficielles, avec des durées de thérapeutique inférieures à celles des autres antifongiques. (44)

De plus, une application / jour suffit, ce qui aide à l'observance du patient et minimise les possibilités de rechutes.

Au niveau de la voie systémique, la *terbinafine* permet aussi d'obtenir des taux de guérison élevés et durables, avec des durées de traitement courtes (deux semaines), dans de nombreux cas de dermatophytoses cutanées.

Il est reconnu que le risque d'échec du traitement topique est important dans les infections de la paume, de la plante des pieds, des ongles et du cuir chevelu, où la couche cornée est épaisse.

La *griséofulvine*, traditionnellement employée, n'est que fongistatique, et son administration doit être prolongée, parfois pendant six semaines, pour des résultats assez décevants. (43)

Ainsi, une étude a montré une efficacité de 100 % de la *terbinafine* après six semaines de traitement sur un pied d'athlète, alors que seulement 55 % des patients étaient guéris avec la *griséofulvine*, sur la même période. (43)

Lors du suivi à long terme, 30 % des personnes ayant reçu la *griséofulvine* ne présentaient pas de récurrence, alors qu'un seul cas de rechute a été noté dans le groupe de la *terbinafine*. (43)

D'autre part, des résultats préliminaires indiquent que des taux de guérison supérieurs à 70 % pourraient être atteints, avec seulement une semaine de traitement, dans le pied d'athlète. (43)

Ces taux passent à 100 % dans les dermatophyties de la peau glabre. (43)

C'est pourquoi, au Royaume-Uni, la *terbinafine* est aujourd'hui le médicament de choix des dermatophyties.

C - Les antifongiques locaux

1 - Présentation et utilisation

Cette administration topique est souvent suffisante à elle seule, essentiellement pour les mycoses de la peau glabre et des plis.

Mais, elle peut aussi être utilisée en complément d'un traitement par voie systémique lors d'atteinte des cheveux, pour détruire les spores et éviter l'extension de l'invasion, ou dans les onyxis. (tableau V)

Les spécialités disponibles sont nombreuses et appartiennent à des classes pharmacologiques différentes :

- les **imidazolés** (découverts à la fin des années 60) représentent la majorité (cf tableau IV)

- une **pyridone**, la *ciclopiroxolamine* - MycoSter^R disponible sous différentes formes galéniques

- le **tolfonate** Sporiline^R

- les **morpholines** : une nouvelle classe d'antifongiques représentée par l'*amorolfine* (Locéryl^R), molécule surtout utilisée pour traiter les onyxis.

La tolérance locale de tous ces antifongiques est en règle générale excellente.

La forme galénique est un critère important de choix :

crème, gel, pommade, poudre, lait, et depuis peu solution filmogène sont disponibles selon les spécialités.

Les crèmes et les pommades sont préférées sur les peaux sèches, hyperkératosiques.

Dans les intertrigos et pour les lésions suintantes, on utilise plutôt les gels et les poudres. (pour lutter contre la macération)

Enfin, les solutions filmogènes sont réservées aux onyxis sans atteinte matricielle.

La durée du traitement d'une dermatophytie dépend du site de l'infection :

- au minimum trois semaines pour un intertrigo simple ou une dermatophytie unique de la peau glabre
- six semaines en moyenne pour une teigne du cuir chevelu
- parfois douze mois pour une onychomycose des orteils.

2 - Les imidazolés

Ces molécules sont de grande valeur dans le traitement topique des dermatophyties, du Pytiriasis et des infections superficielles à *Candida albicans*, car leur spectre antifongique est très large.

La plupart ne peut être utilisée que comme topiques pour des raisons de solubilité et / ou de toxicité.

Leur mécanisme d'action est le même pour tous à savoir, comme précédemment cité, une inhibition des cytochromes P450 des champignons. (figure 26)

A noter qu'il existe un effet nocif direct sur les membranes fongiques à long terme car cette action ne se produit qu'à des concentrations très élevées des substances (avec fuite des sels minéraux, du glucose, des acides-aminés) : les imidazolés sont alors toxiques et fongicides.

Leurs effets indésirables sont essentiellement un eczéma de contact et une dermite irritative.

Les imidazolés locaux sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité ou lors de l'utilisation concomitante de savon à pH acide (anionique).

Le nombre important des représentants de cette classe et leur succès provient de leur efficacité et de leur innocuité impressionnantes.

Tableau IV : Principaux antifongiques topiques imidazolés

D C I et teneur en principe actif	Noms commerciaux et date de commercialisation	Présentation	Posologie (applications)
Bifonazole 1 %	AMYCOR 1987	Crème, Solution, Spray poudre	1 application / j
Clotrimazole 1 %	TRIMYSTEN 1978	Crème dermique	2 applications / j
Econazole 1 %	PEVARYL 1976	Crème, Lait dermique, Solution Spray poudre et lotion	2 applications / j
	DERMAZOLE 1993	Crème, Emulsion, Solution, Poudre	2 applications / j
	ECONAZOLE 1993 GNR	Crème, Emulsion, Poudre, Solution	2 applications / j
Fenticonazole 2 %	LOMEXIN 1991	Crème	1 application / j
Isoconazole 2 %	FAZOL 1979	Crème dermique, Poudre, Emulsion	2 applications / j
Kétoconazole 2 %	KETODERM 1987	Crème 1 %	1 à 2 applications / j
		Gel moussant 2 %	1 application unique
Miconazole 2 %	DAKTARIN 1974	Gel dermique, Lotion, Poudre	2 applications / j
	BRITANE 1993	Gel, Lotion, Poudre	2 applications / j
Omoconazole 1 %	FONGAMIL 1992	Crème, Spray poudre, et solution	1 à 2 applications / j
Oxiconazole 1 %	FONX 1994	Crème, Solution, Poudre	
Sulconazole 1 %	MYK 1989	Crème, Solution, Poudre	1 à 2 applications / j
Tioconazole 1 %	TROSYD 1986	Crème	2 applications / j

3 - Le tolfonate Sporiline ^R

Ce composé est un thiocarbamate dont le spectre d'activité est restreint aux dermatophytes.

Il agit en inhibant la squalène époxydase, enzyme intervenant dans la voie de synthèse de l'ergostérol. (figure 26)

4 - La ciclopiroxolamine Mycoster ^R

Il s'agit d'un antifongique appartenant à la famille des pyridones possédant un mécanisme d'action spécifique :

Aux concentrations fongistatiques, la molécule inhibe l'entrée dans la cellule d'ions métalliques, d'ions phosphates et de potassium.

Aux concentrations fongicides, elle agit sur la chaîne respiratoire de la cellule fongique par ses propriétés chélatantes.

En outre, la ciclopiroxolamine détient des propriétés antibactériennes.

Son spectre large comprend les dermatophytes mais aussi les levures et certaines moisissures.

Elle est active vis-à-vis des souches résistantes aux imidazolés (*Candida sp*) et elle possède une grande homogénéité d'action sur les souches fongiques avec une absence de résistance de celles-ci.

Ainsi, elle est utilisée dans toutes les dermatomycoses, y compris les onychomycoses.

Sa pénétration cutanée apparaît très progressive et une double application permet d'obtenir un effet cumulatif.

Son activité biologique se poursuit même 24 heures après l'application.

Tableau V : Schémas thérapeutiques des mycoses cutanées
(d'après Dorosz) (15)

Mycoses	En première intention	Alternative thérapeutique
Candidoses cutanées dues à <i>Candida albicans</i>	<p>Antifongique local :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amphotéricine B ou - Antifongique imidazolé ou - Ciclopiroxolamine ou - solution de Milian (colorant antiseptique) <p>pendant 2 à 3 semaines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Terbinafine per os 2 à 4 semaines - Kétoconazole per os 4 à 8 semaines
<p>Dermatophyties</p> <p>* peau glabre</p> <p>* teigne</p>	<p>Antifongique local :</p> <p>Antifongique imidazolé, Ciclopiroxolamine, Tolfonate, Griséofulvine, Terbinafine</p> <p>pendant 2 à 4 semaines</p> <p>Griséofulvine per os + Antifongique local imidazolé</p> <p>4 à 12 semaines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Terbinafine per os 2 à 6 semaines - Griséofulvine per os 2 à 12 semaines - Kétoconazole per os 4 à 8 semaines - Kétoconazole sous surveillance - Terbinafine

D - Traitement des onychomycoses

Les onychomycoses dermatophytiques sont des infections fréquentes (15 à 20 % des personnes âgées de 40 à 60 ans seraient touchées), résistantes et récidivantes qui engendrent une gêne fonctionnelle et esthétique. (25)

La déformation, l'épaississement des lames unguéales atteintes sont responsables de difficultés de chaussage, de douleurs, d'incarnation, de surinfection; elles peuvent, en effet, être la porte d'entrée d'une infection sévère, en particulier d'un érysipèle (*Streptocoque*). (25)

Ces mycoses des ongles doivent toujours être traitées car elles ne régressent jamais spontanément .

De plus, l'agent pathogène est difficile à éradiquer des piscines publiques où il se propage, protégé dans de petits fragments de kératine.

Donc, la baisse, grâce à un traitement efficace, du nombre d'individus infectés est vraisemblablement la seule façon de réduire ce réservoir de champignons. (43)

Seulement, le traitement des onyxis a posé de sérieux problèmes pendant des années, décourageant les médecins et les patients les plus assidus.

L'efficacité des traitements systémiques prolongés (*griséofulvine*, *kétoconazole*) était insuffisante (30 % de guérison après 12 à 18 mois de médication) même si on leur associait une avulsion unguéale et un traitement antifongique topique. (25)

Les effets secondaires possibles imposaient une surveillance biologique régulière (bilan hépatique notamment).

Enfin, les récurrences étaient courantes après l'arrêt du traitement (40 à 70 %). (12)(43)

C'est pourquoi, l'apparition de traitements systémiques aux propriétés nouvelles (Lamisil[®]) et de systèmes transunguéaux (solutions filmogènes) a révolutionné la prise en charge des onychomycoses dermatophytiques.

Ainsi, pour récapituler, le médecin dispose à l'heure actuelle de trois variétés efficaces de thérapeutique pour la prise en charge des onyxis :

- les traitements systémiques, préconisés dans les dermatophytoses disto-latérales et proximales, jamais dans les leuconychomycoses superficielles, ni dans les atteintes candidosiques.

- les topiques antifongiques : crèmes, pommades, préparations et solutions filmogènes

- les méthodes visant à diminuer la quantité de kératine unguéale parasitée : avulsion unguéale chimique ou chirurgicale, meulages qui permettent de raccourcir la durée du traitement de moitié.

Ces différentes possibilités thérapeutiques sont utilisées seules ou en association selon le type de l'atteinte.

Il est important de préciser enfin, que tout traitement général doit être accompagné d'un traitement local, pour limiter la fréquence des récurrences.

1- Anatomie de l'ongle

Avant d'aborder la thérapeutique, il est capital de faire un rappel sur l'anatomie et la physiologie de l'ongle, éléments indispensables pour la compréhension des atteintes diverses dues aux levures ou aux dermatophytes.

L'ongle est une plaque semi-dure de kératine plus ou moins transparente.

Il comprend : (cf figure 24a)

- * la lame unguéale, constituée de kératine synthétisée par les cellules de la matrice.

Le repli proximal (expansion de l'épiderme) recouvre la base de l'ongle qu'il plaque sur la matrice.

- * la matrice, formant le sol de l'ongle, seule responsable de la production de la lame.

Sa partie distale est visible et correspond à la lunule, blanc opaque.

Toute modification pathologique de cette région matricielle se répercute dans la production unguéale, dont la vitesse normale de pousse est de 1/10 ème de millimètre par jour aux mains, deux fois plus lentement aux pieds.

* le lit de l'ongle est la zone rosée en avant de la lunule.

A ce niveau, le tissu cellulaire sous-cutané est absent ce qui met le derme en contact direct avec l'os.

* Il existe une extension sous-unguéale de l'épiderme à l'extrémité proximale du lit, l'hyponychium, qui est la région où l'ongle perd son adhérence aux tissus sous-unguéaux.

Figure 24a : Coupe longitudinale d'un ongle (53)

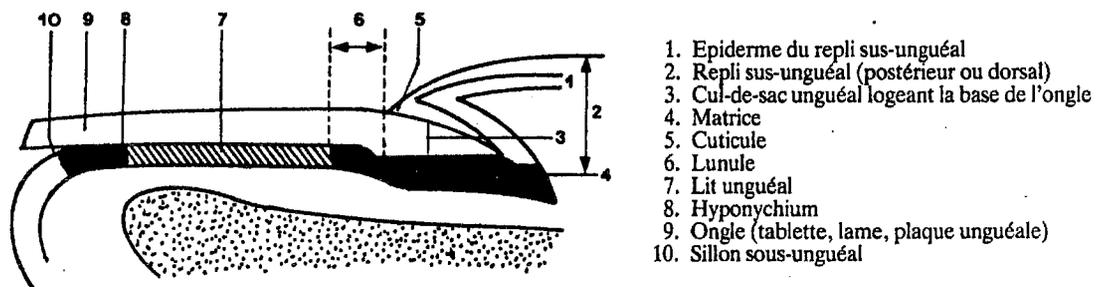
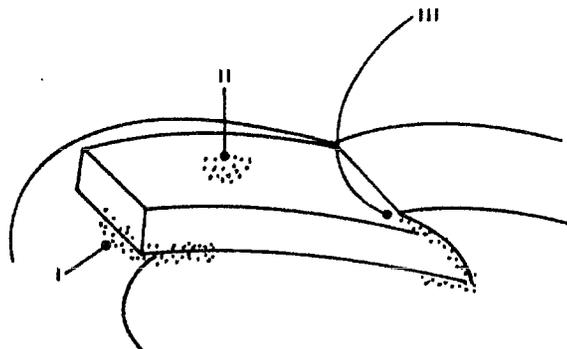


Figure 24b : Différents modes d'envahissement de l'ongle par les organismes fongiques (53)

I : Onyxis sous-unguéal distal - II : Leuconychie superficielle

III : Onychomycose sous-unguéale proximale



2 - La Terbinafine

Il s'agit de la molécule de choix pour traiter les invasions fongiques des ongles.

a - Sa pharmacocinétique adaptée au traitement des onyxis

La recherche d'une pharmacocinétique idéale est essentielle dans la prise en charge des onyxis. Ainsi, il faut étudier comment le médicament va jusqu'au site de l'infection, combien de temps il met pour atteindre ce site, quelle quantité arrive effectivement et enfin, combien de temps faut-il pour qu'une concentration efficace de principe actif atteigne ce lieu.

Habituellement, la détermination des taux plasmatiques des médicaments suffit à indiquer si les concentrations nécessaires c'est à dire supérieures aux CMI sont présentes.

Seulement, dans le cas particulier qui nous intéresse (les infections unguéales ou cutanées), il est plus judicieux de mesurer les concentrations tissulaires en principe actif.

Enfin, il faut toujours avoir à l'esprit que l'environnement spécial des ongles avec une croissance des kératinocytes extrêmement longue nécessite un composé qui puisse rapidement atteindre la portion unguéale distale parasitée .

Ce qui n'est pas le cas de la *griséofulvine* qui ne s'incorpore que dans la kératine jeune donc implique une durée de traitement longue.

Par contre, la *terbinafine* possède une pharmacocinétique se rapprochant le plus de la perfection.(cf tableau VIII) (25)(43).

- En effet, sa diffusion dans la kératine unguéale est rapide en quelques semaines après le début du traitement et elle atteindrait des concentrations fongicides au niveau distal dès la première semaine.

Cette pénétration s'effectue à la fois à partir de la matrice et à partir du lit de l'ongle.

- Elle est lipophile ce qui explique que lors de son administration par voie orale, elle est absorbée rapidement et éliminée lentement.

Elle atteint dans toutes les couches de la peau des concentrations très supérieures aux CMI en deux jours seulement, et ces concentrations restent stables dans les ongles durant toute la durée du traitement

- La *terbinafine* a des CMI très basses, comprises entre 0,003 et 0,06 microg / ml, vis-à-vis de différents dermatophytes (43). De plus, ces CMI sont équivalentes aux concentrations minimales fongicides (CMF). (43)

- Enfin, des taux thérapeutiques persistent dans la kératine unguéale plusieurs semaines après l'arrêt du Lamisil[®] ce qui permet de raccourcir la durée de la thérapeutique et de limiter les récurrences précoces.

b - En pratique

Diverses études indiquent que la durée optimale du traitement des onychomycoses est de (1)(2)(25)(43) :

- 6 à 12 semaines pour les ongles des doigts
- 12 à 24 semaines pour les ongles des orteils

A la fin de cette période, l'ongle se développe normalement.

La guérison clinique et mycologique survient dans environ 80 % des infections des ongles des pieds et 95 % des ongles des mains sous ce protocole. (25)

Les taux de récurrences sont de l'ordre de 9 %, bien qu'il soit difficile de différencier une récurrence tardive d'une réinfection (43).

3 - Les nouvelles formes galéniques : les solutions filmogènes

Spécialités : Locéryl[®] - *Amorolfine*
Mycoster[®] - *Ciclopiroxolamine*

Les traitements locaux disponibles contre les onyxis sont les topiques antifongiques classiques (crèmes, pommades) et les solutions filmogènes.

Seulement, l'activité des topiques tels les imidazolés ou la *ciclopiroxolamine* n'est appréciable qu'après avulsion unguéale préalable, compte tenu de leur faible diffusion dans la kératine de l'ongle.

La mise au point des solutions filmogènes, *amorolfine* et *ciclopiroxolamine*, a permis d'obtenir des formes galéniques parfaitement adaptées à la physiologie et à l'environnement particulier de l'ongle.

a - Les solutions filmogènes = vernis

Ce sont des formes galéniques originales en thérapeutique, constituées schématiquement : (cf figure 25a)

- d'un solvant volatil
- d'un polymère non soluble dans l'eau
- de plastifiants
- du principe actif : *amorolfine* ou *ciclopiroxolamine*.

Après évaporation du solvant, il y a formation d'une couche de vernis à la surface de l'ongle. Le principe actif est alors maintenu dans le film polymère qui joue le rôle de réservoir, à partir duquel, l'antifongique va diffuser régulièrement dans la tablette unguéale pour atteindre le lit de l'ongle.

Le film formé à la surface de l'ongle provoque une occlusivité qui augmente l'hydratation; cette dernière va favoriser la diffusibilité et diminuer la résistance à la diffusion.

Ainsi, la solution filmogène représente un véritable système de délivrance prolongée du médicament. (cf figure 25b)

Les concentrations obtenues au niveau de ces couches profondes sont supérieures aux CMI et persistent pendant au moins une semaine voire 10 jours après l'application. (25)(31)

Ces nouvelles formes sont donc de véritables systèmes transunguéaux efficaces en seulement une application par semaine ce qui facilite l'observance du traitement.

Leur utilisation est néanmoins réservée à la prise en charge des onyxis sans atteinte matricielle.

En pratique, leur efficacité dans les onychomycoses dermatophytiques des orteils, en l'absence d'atteinte lunulaire, est estimée à 50 - 60 % des cas (25).

En cas d'atteinte lunulaire, une association entre un antifongique systémique et un vernis permet de réduire la durée du traitement.

Figure 25a : Définition d'une
(31) solution filmogène

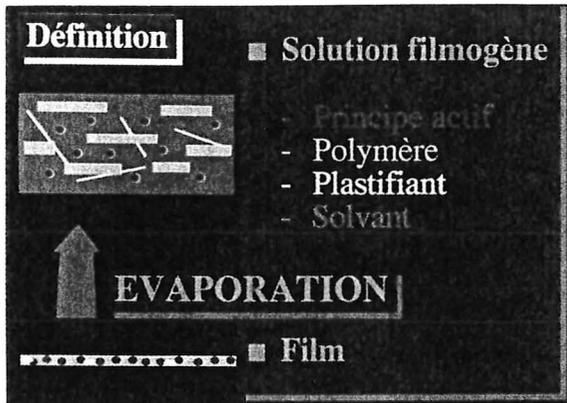
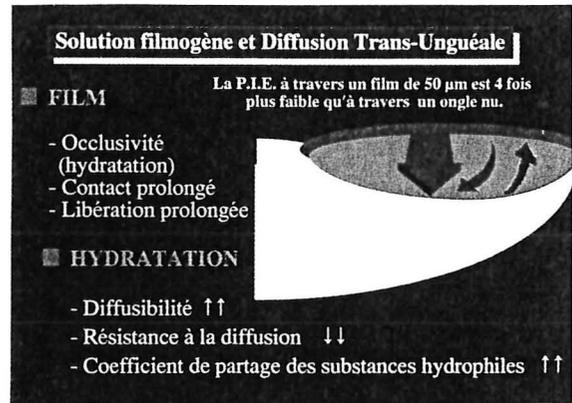
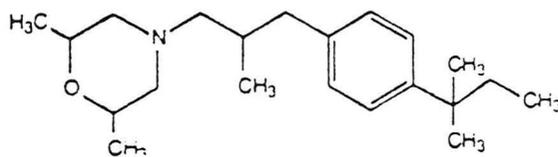


Figure 25b : Formation du film à la
(31) surface de l'ongle



b - L'amorolfine - Locéryl R (vernis à 5 %)

Figure
Formule chimique
de l'amorolfine



L'amorolfine est le premier et le seul représentant d'une nouvelle classe chimique : les phénylmorpholines qui occupent une place prépondérante au sein des fongicides végétaux.

Son mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de deux enzymes appartenant à la voie de biosynthèse des stérols fongiques : (tableau VII)

la 14-réductase et la 7-8-isomérase

avec pour conséquence une altération de la membrane cellulaire fongique.

Mais, l'action antifongique est essentiellement due à l'action sur la 14-réductase qui est une enzyme indispensable.

Ses concentrations minimales inhibitrices sont très basses d'où son action fongicide.

Cette molécule possède un spectre d'activité antifongique large incluant la plupart des champignons responsables de mycoses superficielles et en particulier ceux des onychomycoses : les dermatophytes, *Candida sp*, les moisissures telles *Scopulariopsis sp*.

Elle est uniquement utilisée dans le traitement des onychomycoses grâce à sa forme galénique (vernis).

Ses effets indésirables sont mineurs, assez rares et exclusivement locaux :

de façon transitoire, on a pu observer au niveau de la peau péri-unguéale, un prurit, un érythème et une sensation de cuisson.

La posologie est de une application par semaine en ayant soin, au préalable, de limer l'ongle et de le nettoyer au dissolvant, afin d'éliminer, le plus possible, la kératine parasitée et morte.

c - La ciclopiroxolamine - MycoSter^R (vernis 8 %)

Précédemment citée dans les antifongiques topiques (crème, solution pour application locale en vaporisateur), cette molécule a aussi été formulée galéniquement en solution filmogène.

En effet, elle possède la particularité de pénétrer et de traverser la kératine unguéale, propriété prouvée *in vitro* et *in vivo* (avec 57 % de guérison en monothérapie), ce qui en fait un composé intéressant dans le traitement des onychomycoses. (53)

Sa posologie, plus contraignante, est de :

- 1 application par jour pendant 3 mois dans les onychomycoses des mains
- 1 application par jour pendant 6 mois quand les ongles des pieds sont touchés avec la nécessité d'utiliser un dissolvant 1 fois par semaine.

4 - Les avulsions unguéales

La principale difficulté rencontrée dans le traitement des onychomycoses est la lenteur de la pousse unguéale.

Auparavant, étant donné qu'il n'existait pas de médicament systémique diffusant dans la kératine de l'ongle, la diminution de la kératine parasitée par différents moyens, était un adjuvant thérapeutique capital.

Actuellement, l'avulsion unguéale partielle reste nécessaire dans certains onyxis (avec atteinte récidivante au niveau des parties latérales extrêmes de la lame unguéale), qui sont difficiles d'accès, même pour les nouvelles molécules systémiques.

a - L'avulsion chimique

Préalablement à cette opération, un nettoyage et une aseptisation de l'ongle et de son pourtour sont indispensables.

Puis, en prenant soin de protéger la peau péri-unguéale, une application sur l'ongle d'une couche épaisse à base d'urée concentrée (40 %) va permettre une digestion de celui-ci afin d'éliminer la kératine parasitée ou morte. (seule la zone pathologique est sensible à l'urée)

Un pansement occlusif est alors appliqué et sera laissé en place durant une semaine.

Le résultat de cette opération se traduit en général par un ongle ramolli qui se détache facilement.

Cependant, il arrive parfois, surtout en cas d'atteinte importante, qu'il faille recommencer cette avulsion.

b - L'avulsion chirurgicale

Bien qu'elle nécessite une anesthésie locale, cette avulsion est plus simple et moins contraignante.

A noter qu'elle doit se limiter à la partie pathologique afin d'éviter des complications à titre d'incarnations lors de la repousse.

c - Les meulages

Ils doivent être fréquents et ils sont moins efficaces.

d - L'association à un antifongique

L'association urée-bifonazole (actions antifongique + lytique) donne des résultats intéressants mais le traitement est long (6 à 12 mois), la guérison est moyenne (50 %) et de multiples cures sont nécessaires (25).

5 - Les modalités de traitement des onychomycoses

L'infection unguéale peut être traitée par 2 voies : (cf tableau VI)
systémique ou topique

mais comme le plus souvent, on a affaire à une affection initiale touchant le lit de l'ongle, il est probable qu'un traitement systémique sera plus efficace.

a - Le traitement systémique

Il est indispensable dans les formes disto-latérales avec atteinte lunulaire, les formes proximales, les onychodystrophies mycosiques totales et les onychomycoses de l'immunodéprimé (sida).

Il peut aussi être proposé en cas d'affections distales de plusieurs ongles sans atteinte lunulaire qui rendent l'observance d'un traitement local difficile.

Il fera appel à:

- la *terbinafine*

- la *griséofulvine* moins coûteuse, associée à une solution filmogène lors des rares atteintes exclusives des ongles des mains.

L'association à un traitement local notamment à des solutions filmogènes paraît souhaitable dans les formes sévères, anciennes et / ou récidivantes.

b - Le traitement local

Il est suffisant quand un seul ongle est touché par une atteinte distale ou en cas de leuconychies superficielles.

Parfois, cette thérapeutique peut être discutée lors d'une affection monodactylique avec atteinte lunulaire. Il faudra alors effectuer au préalable une avulsion puis appliquer un topique antifongique de façon prolongée.

Il repose sur l'application d'une solution filmogène, ou d'un antifongique topique (imidazolé par exemple) précédée d'une avulsion, ou d'urée + bifonazole.

c - Evolution sous traitement

La surveillance régulière du patient (tous les 3 mois environ) permet de suivre l'évolution de l'onychomycose vers la guérison et si nécessaire de modifier le traitement.

Il est souhaitable de contrôler la négativation du prélèvement mycologique après l'arrêt du traitement.

L'amélioration clinique n'est en général visible qu'après quelques mois car la guérison clinique est toujours retardée par rapport à la guérison mycologique.

En fait, la pousse unguéale naturelle se charge d'éliminer l'ongle pathologique restant.

Le problème majeur des onyxis est constitué par les récurrences; en effet selon toute vraisemblance, il existerait un terrain génétique transmis en dominance qui prédisposerait à ces infections (12).

C'est pourquoi, à l'heure actuelle, les espoirs de réduire la fréquence de ces rechutes reposent sur l'utilisation des solutions filmogènes et de traitements séquentiels par voie orale (encore à l'étude) selon un schéma qui reste encore à déterminer.

Tableau VI : (d'après Goettmann S.) (25)

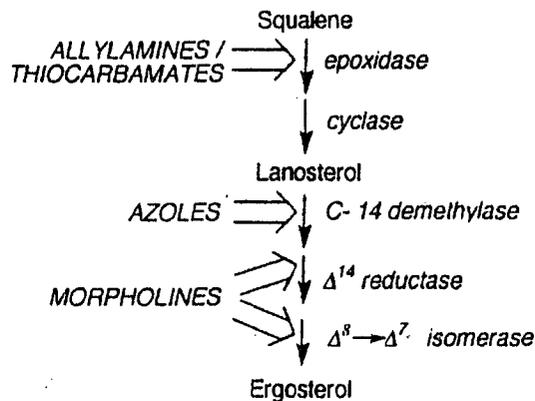
Traitement des onychomycoses dermatophytiques

Dermatophytie	Traitement per os	Traitement local
<ul style="list-style-type: none"> - Forme proximale - Forme sous-unguéale distolatérale avec atteinte lunulaire - Onychodystrophie totale 	<p style="text-align: center;">Terbinafine</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p style="text-align: center;">Griséofulvine (mains)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas indispensable initialement - Conseillé dans les formes sévères, anciennes - Solution filmogène
<p style="text-align: center;">Forme sous-unguéale distale, sans atteinte lunulaire</p>	<p style="text-align: center;">A discuter en cas d'atteinte pluridactylique et / ou en cas d'atteinte ancienne récalcitrante</p>	<p style="text-align: center;">Solution filmogène ou avulsion + topique sous occlusion ou association urée / imidazolé</p>
<p style="text-align: center;">Leuconychie superficielle</p>	<p style="text-align: center;">Non</p>	<p style="text-align: center;">Grattage à la curette puis application d'un topique ou de glutaraldéhyde ou Solution filmogène</p>

Tableau VII : Mécanisme d'action des antifongiques au niveau de la synthèse de l'ergostérol
(d'après Georgopapadakou & Walsh) (23)

Allylamines - Terbinafine	Inhibition de l'oxydesqualène cyclase, causant une déplétion en ergostérol et une accumulation de squalènes oxydés dans la membrane.
Azols - Kétoconazole	Intéraction avec le Cyt. P450 : inhibition de la déméthylation du lanostérol, induisant une déplétion en ergostérol et une accumulation de stérols aberrants dans la membrane.
Morpholine - Amorolfine	Inhibition principale de la stérol réductase mais aussi de la stérol isomérase.

Figure 26 : Sites d'action des différents agents antifongiques au niveau de la synthèse de l'ergostérol (d'après Favre & Ryder) (17)



E- Perspectives

1 - L'itraconazole dans le traitement des onyxis

Spécialité : Sporanox[®] 100 mg - Liste I

L'*itraconazole* est un antifongique imidazolé par voie orale, disponible en France, uniquement pour le traitement de certaines mycoses systémiques ou viscérales, telles les aspergilloses bronchopulmonaires.

Cependant, en Angleterre, cette molécule constitue une alternative efficace à la *terbinafine* pour traiter les infections mixtes des ongles, associant dermatophytes et levures, car son activité sur les levures est nettement supérieure à celle de la *terbinafine*. (25)(43)

a - Ses propriétés nouvelles supérieures

* Son spectre

De tous les antifongiques oraux, l'*itraconazole* possède le spectre d'activité le plus large, incluant les dermatophytes, les *Candida sp* et le *Pytirosporium ovale* ainsi que de nombreux autres champignons (*Aspergillus sp* par exemple).

* Sa pharmacocinétique (cf tableau VII) (52)

Elle pourrait expliquer les excellents résultats obtenus avec une durée de traitement courte. En effet, les études sur ce composé ont entraîné un bouleversement dans la manière d'appréhender ces atteintes mycosiques.

Le profil pharmacocinétique de l'*itraconazole* est excellent, notamment grâce à sa lipophilie :

- Ainsi, cette molécule est détectée dans la partie distale de l'ongle, seulement sept jours après le début du traitement.

- Son affinité pour la kératine est très forte et sa diffusion dans l'ongle s'effectue à la fois à partir du lit de l'ongle et de la matrice.

A noter que ce composé s'incorpore probablement dans les cellules matricielles.

- Il a aussi été montré que les taux s'accumulent durant le traitement et persistent dans les ongles des pieds jusqu'à six mois après la fin de la thérapie.

Enfin, l'*itraconazole* est capable d'accélérer la pousse unguéale.

* Sa faible toxicité

Le Sporanox^R est bien toléré et seuls des effets indésirables mineurs ont été décelés chez 7 % des patients. (52)

Les troubles les plus fréquents sont les céphalées et les problèmes gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales).

Exceptionnellement, dans moins de 1 % des cas, une élévation des enzymes hépatiques a pu être observée.

b - Posologie

Au Royaume-Uni, l'*itraconazole*, utilisé à la dose de 200 mg / jour pendant trois mois dans les onychomycoses des orteils, permet d'obtenir la guérison de 80 % des infections dermatophytiques et / ou candidosiques. (25)(43)

La prise médicamenteuse doit toujours s'effectuer après le repas car la prise à jeûn diminue sa biodisponibilité.

Tableau VIII - Comparaison des propriétés pharmacocinétiques de la terbinafine et de l'itraconazole dans le traitement des onyxis (25) (43)

	Itraconazole	Terbinafine
Famille	Triazolé	Allylamine
Lipophilie / Hydrophilie	Lipophile	Lipophile
Adhésion à la kératine	Très forte (> 99 %)	Forte
Pénétration dans l'ongle	Diffusion à travers le lit de l'ongle et la matrice Incorporation probable dans les cellules matricielles	Diffusion à travers le lit de l'ongle et la matrice
Persistance au site d'infection	Accumulation des taux durant le traitement Persistance dans l'ongle pendant environ 6 mois après le traitement	Stabilité des taux durant le traitement Déteçtabilité au moins 4 semaines après le traitement

2 - Une nouvelle possibilité de traitement révolutionnaire : Les traitements séquentiels

Cette nouvelle façon de traiter les onyxis s'appuie sur l'accumulation de cette molécule dans l'ongle, son affinité pour la kératine et sa rémanence de plusieurs mois.

Ainsi, des traitements séquentiels ont été tentés avec des posologies de 400 mg d'*itraconazole* par jour, une semaine par mois, pendant trois à quatre mois. Ces administrations courtes et intermittentes ont engendré des succès variant de 57 à 80 % de guérison. (25)(43)

Mais, la *terbinafine* semblerait encore avoir une efficacité supérieure. (43)

Néanmoins, ce mode de thérapeutique permettrait d'améliorer l'observance des patients et donc, par voie de conséquence, de diminuer les risques de récives, souvent dues à un mauvais suivi du traitement.

D'autre part, la durée de la prise médicamenteuse ainsi que les effets indésirables induits par le Sporanox^R seraient réduits, d'où son intérêt dans le futur.

Conclusion

Les dermatomycoses sont des infections superficielles peu graves mais souvent invalidantes, parmi les plus fréquentes des atteintes cutanées humaines.

Il est difficile de connaître leur prévalence exacte car elle varie selon la population étudiée, mais on estime qu'actuellement 10 à 40 % de la population mondiale est infestée par les dermatophytes et qu'environ 2 à 3 % est porteuse d'onychomycose.

Elles constituent donc un problème majeur de santé publique, les lésions occasionnées représentant un motif extrêmement fréquent et croissant de consultation médicale.

A l'origine de ce phénomène universel, des champignons microscopiques, notamment les dermatophytes, contaminants exclusifs de la peau et des phanères, mais aussi des levures comme *Candida albicans* et des moisissures *Scopulariopsis sp*, *Fusarium sp* et *Acremonium sp*.

Leur contamination résulte la plupart du temps d'une propagation interhumaine, parfois d'un contact avec un animal, elle est rarement d'origine tellurique.

Elle entraîne alors des atteintes de la peau glabre (herpès circinés), des plis petits ou grands (intertrigos), des ongles (onyxis) ou des cheveux (teignes).

Notre enquête basée sur les résultats du service de Parasitologie - Mycologie du CHU de Grenoble entre 1986 et 1995 a consisté à analyser plus de 9000 prélèvements de peau et de phanères. Elle a permis de cerner les mycoses les plus communément rencontrées ainsi que la diversité des espèces responsables à savoir :

- les moisissures (7,8%), impliquées essentiellement dans les onychomycoses, en général au niveau des pieds (57,7%)
- les levures (30,2%), privilégiant l'invasion des ongles des mains (18,3%), des grands plis (35,6%) et de la peau du visage et du corps,
- enfin les dermatophytes (62%), induisant les atteintes cutanées des membres, les teignes et surtout les affections localisées aux pieds (onyxis 77,5% et intertrigos 83,7%), qui constituent sans conteste les cibles préférentielles.

A l'inverse, les lésions concernant les plis sous-mammaires, les aisselles, les intertrigos des mains et le pli interfessier sont nettement plus anecdotiques.

Sous nos climats, *Trichophyton rubrum*, qui est ubiquitaire, joue un rôle prépondérant (69,5% des dermatophytes). Sa transmission inter-humaine provoque des lésions moins marquées, moins inflammatoires que celles dues à des dermatophytes zoophiles ou telluriques.

Ces pathologies cutanées atteignent les deux sexes de façon identique et peuvent se développer à tout âge.

Le spectre et la fréquence des principales mycoses, ainsi que l'épidémiologie et la distribution des champignons responsables se sont modifiés de façon significative, car de nombreux changements se sont opérés, que ce soit au niveau des conditions de vie, des habitudes vestimentaires ou des loisirs; la civilisation en général et la médecine en particulier ont aussi altéré les statuts immunologique et hormonal des populations, déterminant de nouveaux facteurs favorisants.

D'un point de vue plus large, dermatophyties et dermatophytes varient d'un pays à l'autre, certaines espèces "pullulantes" dans le monde entier, alors que d'autres se cantonnent à une zone géographique précise.

Quoiqu'il en soit, l'affirmation d'une pathologie fongique nécessite le recours obligatoire à un examen mycologique afin de déterminer l'espèce responsable et d'instaurer un traitement adapté.

Cette étape nécessaire n'est cependant pas suffisante car les meilleurs garants de la guérison sont un traitement simple permettant une bonne observance et un suivi clinique attentif.

L'arsenal thérapeutique à notre disposition repose, selon l'intensité des atteintes, sur une administration locale ou orale (générale); il s'enrichit constamment de nouveaux atouts (molécules ou formes galéniques) sans pour autant renier les plus anciens, toujours d'actualité, tels la *griséofulvine* (la référence), le *kétoconazole* mais aussi les topiques imidazolés, classiquement employés.

Les innovations concernent surtout la prise en charge des onychomycoses, auparavant soignées avec difficulté, qui grâce à l'originalité des solutions filmogènes (*amorolfine*, *ciclopiroxolamine*) et à la spécificité de la *terbinafine* deviennent moins tenaces.

A l'aube de l'an 2000, se profilent :

- d'une part, des principes actifs déjà connus et utilisés par ailleurs (*itraconazole*) mais qui, au vu de leur efficacité, seraient susceptibles d'étendre leurs indications

- d'autre part, une administration séquentielle plus adaptée des médicaments, l'objectif prioritaire étant d'améliorer la tolérance et l'observance des traitements.

Cependant, sans une prévention active et de tous les instants, une guérison durable ne peut être obtenue, quelles que puissent être l'assiduité du patient et la performance des antifongiques.

Une information à visée prophylactique doit donc systématiquement être instaurée avec toute personne déclarant une mycose cutanée, car "qui a eu une dermatophytie peut avoir une dermatophytie"(32), en insistant sur 4 points essentiels :

- * **le traitement de tous les foyers infestés**
- * **la suppression de tous les foyers de réinfestation: chaussons, tapis de bains, bonnets...**
- * **le traitement de l'entourage humain ou animal, source de transmission**
- * **enfin, la lutte contre l'humidité, facteur d'entretien.**

Bibliographie

- 1 - Agence du médicament
Antifongiques dans les mycoses cutané-muqueuses
Fiches de transparence , Oct. 1994 : 87 - 91.

- 2 - Association des professeurs de pathologies infectieuses et tropicales
Mycoses
Le Popi Guide de traitement , 1995 : 187 - 194.

- 3 - Badillet G.
Dermatophyties et dermatophytes
Ed. techniques, Encyclopédie Méd. Chir (Paris - France), Maladies infectieuses,
8-614-A-10, Pédiatrie, 4-110-A-10, 1994 , 14p.

- 4 - Badillet G.
Les Dermatophytes, Atlas clinique et biologique
3ème édition, Varia, Paris, 1991.

- 5 - Blanc V. , Cremer G. , Benkhraba F. , Ochonisky S. , Houin R. , Revuz J.
Dermatophytie à *Microsporium gypseum* chez un patient atteint du syndrome
d'immunodéficience acquise (SIDA)
J. Mycol. Méd. , 1994 , 4 : 172 - 174.

- 6 - Borg - von Zepelin M., Eiffert H., Kann M., Röchel R.
Changes in the spectrum of fungal isolates : results from clinical specimens
gathered in 1987 / 88 compared with those in 1991 / 92 in the University Hospital
Göttingen, Germany
Mycoses, 1993, 36 : 247 - 253.

- 7 - Caiuby M.J., Monteiro P.C.F., Nishikawa M.M.
Isolation of *Trichophyton raubitschekii* in Rio de Janeiro (Brazil)
J. Med. Vet. Mycol., 1996, 34, 361 - 363.

- 8 - Capesius-Dupin C. , Benailly N. , Hennequin C. , De Prost Y.
Dermatomycoses en pédiatrie
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 , Suppl.I : 40 - 45.

- 9 - Chabasse D. , Cimon B. , De Gentile L. , Bouchara J.P.
Les mycoses transmises de l'animal à l'homme : Modalités épidémiologiques,
conduite pratique du diagnostic au laboratoire
Rev. Fr. Lab., 1991 , 228 : 77 - 83.

- 10 - Chabasse D. , Contet - Audonneau N.
Du saprophytisme au parasitisme épidémiologique des champignons
kératinophiles isolés en France
J. Mycol. Méd. , 1994 , 4 : 80 - 89.
- 11 - Comparot S. , Reboux G. , Van Landuyt H. , Guetarni L. , Barale Th.
Fusarium solani : Un cas rebelle d'intertrigo
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 : 119 - 121.
- 12 - Cremer G., Roujeau J.C., Houin R., Revuz J.
Dermatophytoses à répétition : Physiopathologie, Conduite à tenir
J. Mycol. Méd., 1995, 5, Suppl. 1 : 2 - 7.
- 13 - Cribier B.
Mycoses superficielles
Cooper revue, 1993, 682 : 3 - 10.
- 14 - Degeilh B. , Contet - Audonneau N. , Chevrier S. , Guiguen C.
A propos de trois nouveaux cas de dermatophytie à *Microsporum praecox* ,
revue de la littérature des cas humains
J. Mycol. Méd. , 1994 , 4 : 175 - 178.
- 15 - Dorosz P.
Guide pratique des médicaments
15ème édition, Maloine, Paris, 1995.
- 16 - Dupont B., Boiron P.
Mycoses
Ed. techniques, Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Maladies infectieuses, 8-000-B-
10, 1993, 6 p.
- 17 - Favre B. , Ryder N.S.
Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte
Trichophyton rubrum and its inhibition by terbinafine and other antimycotic
agents
Antimicrob. Agents Chemother. , 1996 , 2 : 443 - 447.
- 18 - Fernandes N.C. , Monteiro P.C.F. , Perez M.A.
Lettre au rédacteur Dermatophytosis in children : risk factors study
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 : 188 - 189.

- 19 - Feuilhade de Chauvin M. , Dubertret L.
Infections à dermatophytes et pathologie à VIH
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 , Suppl.I : 8 - 10.
- 20 - Feuilhade de Chauvin M., Roux P., Poirot J.L., Chermette R.
Histoire de champignons : Les Dermatophytes
Labo. Roche dermatologie, 1996, 21 p.
- 21 - Filipello Marchisio V., Preve L., Tullio V.
Fungi responsible for skin mycoses in Turin (Italy)
Mycoses, 1996, 39 : 141 - 150.
- 22 - Firmin F. , Bontemps H. , Perrier F. , Grillot R. , Lebeau B. , Calop J.
Antifongiques systémiques
Le Moniteur Biologie-Pharmacie , 1992 , 29 : 19 - 30.
- 23 - Georgopapadakou N.H. , Walsh T.J.
Minireview Antifungal agents : Chemotherapeutic targets and immunologic strategies
Antimicrob. Agents Chemother. , 1996 , 2 : 279 - 291.
- 24 - Ginter G., Rieger E., Heigl K., Propst E.
Steigende Häufigkeit der onychomykose - Ändert sich das Erregerspektrum?
Mycoses, 1996, 39, Suppl. I : 118 - 122.
- 25 - Goettmann S.
Traitement des onyxis dermatophytiques
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 , Suppl. I : 11 - 16.
- 26 - Grillot R.
Les mycoses humaines : démarche diagnostique
Elsevier, Collection Option Bio, Paris, 1996, 400 p.
- 27 - Halioua B, Prazuck Th.
L'infection à VIH , De la clinique au traitement
Laboratoire Wellcome , 1993 : 135.
- 28 - Hennequin C., Bodemer C., Teillac D., De Prost Y.
Onychomycosis in children
J. Mycol. Méd., 1996, 6 : 186 - 189.

- 29 - Kourda M., Souissi R., Chaker E., Zakroui H., Ben Mosbah T., Kamoun M.R.
Les dysidroses d'origine mycosique à propos de 100 cas tunisiens
J. Mycol. Méd. , 1994 , 4 : 179 - 181.
- 30 - Lancastre F.
Le traitement actuel des mycoses
La lettre du pharmacologue , 1993, 8 : 209 - 213.
- 31 - Larnier C.
5 raisons de choisir Locéryl
Laboratoire Roche , 1992, 11 p.
- 32 - Lehenkari E., Silvennoinen - Kassinen S.
Dermatophytes in northern Finland in 1982 - 90
Mycoses, 1995, 38 : 411 - 414.
- 33 - Linas M.D.
Pathologie d'origine mycosique
Le Moniteur internat Biologie - Pharmacie , 1992 , 29: 55 - 71.
- 34 - Mathieu P., Adam M.N., Giacomini T.
Trichophyton soudanense contracté par des sujets non africains : à propos de quatre cas survenus en France
Ann. Biol. Clin., 1996, 54 : 215 - 217.
- 35 - Mercantini R., Moretto D., Palamara G., Mercantini P., Marsella R.
Epidemiology of dermatophytoses observed in Rome, Italy, between 1985 and 1993
Mycoses, 1995, 38 : 415 - 419.
- 36 - Ndir O., Ndiaye M., Kane A., Diagne - Sy A., Ndiaye B., Diallo S.
Les mycoses de la peau glabre au Sénégal - Etude en milieu hospitalier à Dakar
J. Mycol. Méd., 1994, 4 : 164 - 167.
- 37 - Nowicki R.
Dermatophytoses in the Gdansk area, Poland : a 12 - year survey
Mycoses, 1996, 39 : 399 - 402.

- 38 - Nowicki R., Szarmach H., Sadowska E.
Mycotic infections in studies of Gdansk clinic of Dermatology in years 1984 - 1992
J. Mycol. Méd., 1994, 4 : 168 - 171.
- 39 - Odds F.C.
Les agents antifongiques, leur passé, leur présent et leur avenir
Bull. Soc. Fr. Microbiol. , 1995 , 4 : 285 - 293.
- 40 - Oyeka C. A., Gugnani H. C.
Skin infections due to *Hendersonula toruloidea*, *Scytalidium hyalinum*, *Fusarium solani* and dermatophytes in cement factory workers
J. Mycol. Méd., 1992, 2 : 197 - 201.
- 41 - Porneuf M., Beaufine - Ducrocq H., Perrin P.
• Epidermomycose à *Trichophyton ochraceum*
J. Mycol. Méd., 1994, 4 : 115 - 117.
- 42 - Regli P., Favel A., Arnaud Y.
Etude épidémiologique des mycoses humaines dans la région d'Aix-en-Provence
J. Mycol. Méd., 1994, 4 : 37 - 41.
- 43 - Roberts D.T.
La terbinafine dans les mycoses cutanées et unguéales - l'expérience du Royaume-Uni
J. Mycol. Méd. , 1995 , 5 , Suppl. I : 17 - 20.
- 44 - Roberts D.T. , Evans E.G.V. , Smith S.G.
An overview of the efficacy and tolerability of terbinafine 1 % cream in superficial mycoses, in PO2 2 Abstract, XIIème congrès of ISHAM, Adélaïde, Australie, 13 -18 Mars 94.
- 45 - Schwinn A., Ebert J., Bröcker E.-B.
Frequency of *Trichophyton rubrum* in tinea capitis
Mycoses, 1995, 38 : 1 - 7.
- 46 - Terragni L. , Buzzeti I. , Lasagni A. , Oriani A.
• Tinea pedis in children
Mycoses , 1991 , 34 : 273 - 276.

- 47 - Terragni L., Lasagni A., Oriani A.
Dermatophytes and dermatophytoses in the Milan area between 1970 and 1989
Mycoses, 1993, 36 : 313 - 317.
- 48 - Testa J., Traoré L. K., Compaoré L., Sondo B.
Les teignes en milieu scolaire dans la ville de Ouagadougou (Burkina Faso)
J. Mycol. Méd., 1994, 4 : 42 - 44.
- 49 - Tondela A.
Dermatophyties de la peau et des ongles
Thèse Pharmacie, Grenoble, 1987.

ANONYMES

- 50 - LAMISIL Terbinafine
Revue d'information des laboratoires Sandoz
- 51 - MYCOSTER, jusqu'au bout des ongles
Prospectus des laboratoires Sinbio
- 52 - SPORANOX Itraconazole
Monographie des Laboratoires Janssen.
- 53 - Symposium sur la ciclopiroxolamine
Dermatologie pratique, LEN Médical, Paris, 1988, n ° hors-série, 8 p.

Annexes

Annexes 1 à 11**Répartition des champignons pathogènes par localisation
et par année :**

récapitulatif des décomptes effectués dans le service de
Parasitologie - Mycologie
du CHU de Grenoble de 1986 à 1995

nombre total de prélèvements sur 10 ans : 9307

et par année :	1986 = 1245	1991 = 869
	1987 = 983	1992 = 945
	1988 = 912	1993 = 882
	1989 = 841	1994 = 894
	1990 = 779	1995 = 957

Les totaux de chaque localisation ne prennent pas en compte les isolements de *Malassezia furfur*.

Abréviations :

T. : Trichophyton ; M. : Microsporum ; E. : Epidermophyton
 T. inter. : T. interdigitale ; E. flocc. : E. floccosum ; T. menta. : T. mentagrophytes
 M. aud. : M. audouini ; T. soud. : T. soudanense ; M. gyps. : M. gypseum
 M. lang. : M. langeronii ; M. pers. : M. persicolor ; T. verruc. : T. verrucosum
 T. viol. : T. violaceum ; T. schoen. : T. schoenleinii
 C. : Candida
 C. para. : C. parapsilosis
 M. furfur : *Malassezia furfur*
 Scop. : *Scopulariopsis* sp. ; Acrem. : *Acremonium* sp. ; Fusar. : *Fusarium*-sp.

1986	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		18	13	3			1	48	1	37	121
T. inter.								5		1	6
M. canis	4	7									11
E. flocc.		2	2					3			7
T. menta.		10	2					13		7	32
M. aud..											
T. soud.	1										1
M. gyps.											
M. lang.	1										1
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.	2	1									3
T. schoen.											
C. albicans	1	25	18	6	2		3	7	10	2	74
C. para.		4					1	6	2	7	20
M. furfur	4	25	3	1	1						34
Scop.		1						2	1	10	14
Acrem.											
Fusar.											
Total	9	68	35	9	2	--	5	84	14	64	290

1987	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		20	12	1		1		33	2	31	100
T. inter.								1		1	2
M. canis	4	5									9
E. flocc.			3					2		2	7
T. menta.	2	6						19		7	34
M. rival..	1										1
T. soud.	5	1				1					7
M. gyps.		1									1
M. lang.	2										2
M. pers.		1									1
T. verruc.											
T. viol.	1										1
T. schoen.	2										2
C. albicans		67	40	12	5	1		9	7	4	145
C. para.		4					1	4	11	5	25
M. furfur	7	29	9		1	3		1	2	6	58
Scop.	1	6					1	3	3	16	(+1) 31
Acrem.											
Fusar.										1	1
Total	18	111	55	13	5	3	2	71	23	67	(+1) 369

1988	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		12	8	1			1	23	7	23	75
T. inter.		6						12		7	25
M. canis	1	3						2			6
E. flocc.		1	5					4			(+1) 11
T. menta.	2	5	1					3			11
M. aud.											
T. soud.											
M. gyps.											
M. lang.	3										3
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.											
T. schoen.											
C. albicans	1	39	24	16	1	2		3	28	2	116
C. para.		1	3				1	4	2	5	16
M. furfur	5	19			2				2		28
Scop.		1	1					2	1	8	13
Acrem.										1	1
Fusar.											
Total	7	68	42	17	1	2	2	53	38	46	(+1) 277

1989	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		20	7					28	1	27	83
T. inter.		2						7		7	16
M. canis	1	3									4
E. flocc.		1	2			1					4
T. menta.		3	1					1			5
M. aud.	2										2
T. soud.											
M. gyps.		2	1								3
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.											
T. schoen.											
C. albicans		32	24	5	5	1	1	3	11		82
C. para.								2	5	5	12
<i>M. furfur</i>	4	23	4								31
Scop.		5						2		5	12
Acrem.		4								2	6
Fusar.											
Total	3	72	35	5	5	2	1	43	17	46	229

1990	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		19	10				1	26	2	31	89
T. inter.		1						14		4	19
M. canis	4	5									(+1) 10
E. flocc.			2					1			3
T. menta.								3		3	6
M. aud.	5	1									6
T. soud.		1								1	2
M. gyps.		1									1
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.											
T. schoen.											
C. albicans		7	23	3	1	1		4	13		52
C. para.		4	3		1			2	6	1	17
<i>M. furfur</i>	3	12	1					1			17
Scop.	2	4				1		4		8	19
Acrem.		1						1		3	5
Fusar.										2	2
Total	11	44	38	3	2	2	1	55	21	53	(+1) 231

1991	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum	1	20	7	1		3		34	8	66	140
T. inter.		4						9		22	35
M. canis	1	3									4
E. flocc.			2								2
T. menta.		1								1	2
M. aud.	6										6
T. soud.		1									1
M. gyps.											
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.	1										1
T. schoen.											
C. albicans		9	19	3				2	13	1	47
C. para.		1	1						10	3	(+2) 17
M. furfur	2	14	1								17
Scop.		4					1	2	2	10	19
Acrem.								3		3	6
Fusar.								3	1		4
Total	9	43	29	4	--	3	1	53	34	106	(+2) 284

1992	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		31	10				1	25	6	66	139
T. inter.		1						9	1	19	30
M. canis	1	1		1							3
E. flocc.											
T. menta.	1	4	1								6
M. aud.											
T. soud.	3	1									4
M. gyps.											(+1) 1
M. lang.											
M. pers.		1									1
T. verruc.											
T. viol.											
T. schoen.											
C. albicans		10	15	6	2	1		8	16	6	64
C. para.		2	1						10	3	16
<i>M. furfur</i>		34				1					(+1) 36
Scop.		6	1				1	1	1	17	27
Acrem.								1		4	5
Fusar.											
Total	5	57	28	7	2	1	2	44	34	115	(+1) 296

1993	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		32	10	1				38	6	91	(+2) 180
T. inter.		10	1					17	1	9	38
M. canis	1	5									6
E. flocc.								1		1	2
T. menta.		2									2
M. aud.	5										5
T. soud.	4										4
M. gyps.		1									1
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.	1										1
T. viol.	1										1
T. schoen.											
C. albicans		6	18	2			1	1	7		(+1) 36
C. para.		2						1	2	5	10
<i>M. furfur</i>	1	12									13
Scop.		3						3	2	16	24
Acrem.										4	4
Fusar.								2		3	5
Total	12	61	29	3	--	--	1	63	18	129	(+3) 319

1994	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		41	13	2			2	60	7	86	211
T. inter.		9						25		13	47
M. canis	5	3									8
E. flocc.		2	1					3			6
T. menta.		1	2								3
M. aud.	1										1
T. soud.											
M. gyps.											
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.		1									1
T. viol.		2									2
T. schoen.											
C. albicans		11	15	3				3	15		47
C. para.								1	8	2	11
<i>M. furfur</i>	3	17				1					21
Scop.		1	1					1		5	8
Acrem.								3		1	4
Fusar.		1						2		4	7
Total	6	72	32	5	--	--	2	98	30	111	356

1995	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds	
T. rubrum		17	11	1		1		43	7	55	(+1) 136
T. inter.		7						16	1	12	36
M. canis	4	8									(+1) 13
E. flocc.			2					1			3
T. menta.	1	2	1								4
M. aud.	1	1									2
T. soud.	8	1									9
M. gyps.		1				1					2
M. lang.											
M. pers.											
T. verruc.											
T. viol.											
T. schoen.											
C. albicans		16	30	2	1	1	1	3	11		65
C. para.		1					1	5	11	2	20
<i>M. furfur</i>	2	11	1		1	2		1			18
Scop.		1							2	9	12
Acrem.										2	2
Fusar.									1	2	3
Total	14	55	44	3	1	3	2	68	33	82	307

1986 - 1995	Cheveux	Peau	Intertrigos des grands plis				Intertrigos		Onyxis		Total	
			inguinal	inter-fessier	sous-mammaire	aisselle	mains	pieds	mains	pieds		
T. rubrum	1	230	101	10		5	6	358	47	513	(+3)	1274
T. inter.		40	1					115	3	95		254
M. canis	26	43		1				2			(+2)	74
E. flocc.		6	19			1		15		3	(+1)	45
T. menta.	6	34	8					39		18		105
M. aud..	21	2										23
T. soud.	21	5				1				1		28
M. gyps.		6	1			1					(+1)	9
M. lang.	6											6
M. pers.		2										2
T. verruc.	1	1										2
T. viol.	5	3										8
T. schoen.	2											2
C. albicans	2	222	226	58	17	7	6	43	131	15	(+1)	728
C. para.		19	8		1		4	25	67	38	(+2)	164
M. furfur	31	196	19	1	5	7		3	4	6	(+1)	273
Scop.	3	32	3			1	3	20	12	104	(+1)	179
Acrem.		5						8		20		33
Fusar.		1						7	2	12		22
Total	94	651	367	69	18	16	19	632	262	819	(+11)	2958

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Mycoses superficielles et dermatophytes

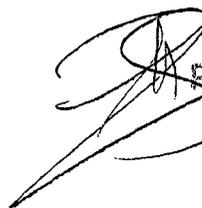
Situation épidémiologique basée sur 10 années d'observation
(1986-1995) au CHU de Grenoble

CANDIDAT : M^{lle} BOISIER Carine

Vu

GRENOBLE, le 28 Août 1997

Le Président du Jury


Pr. Renée GRILLOT
U.F.A. Pharmacie

Vu

GRENOBLE, le 28/04/97

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie



BOISIER Carine

[Données à caractère personnel]

RESUME

En constante progression, les mycoses superficielles résultent généralement d'une attaque dermatophytique, voire d'une levure ou d'une moisissure; elles touchent la peau glabre, les ongles ou les follicules pileux. Un dermatophyte est soit anthropophile, soit zoophile, soit tellurique. Quant aux levures et aux contaminants, ils se développent essentiellement sur un terrain favorable.

A noter deux catégories de personnes (enfants et sidéens) qui déclarent des atteintes spécifiques.

Une enquête menée dans le service de Parasitologie-Mycologie du CHU de Grenoble a permis de mettre en évidence la domination des dermatophytes anthropophiles, notamment de *Trichophyton rubrum* au niveau des lésions mycosiques superficielles, ainsi que leur cible privilégiée représentée par les pieds (ongles et plis interdigitoplantaires). La part de chaque espèce, les localisations préférentielles, les associations interfongiques et les récives ont été étudiées.

De nombreux facteurs prédisposent à la déclaration d'une mycose, comme le sexe qui influence le lieu de l'invasion, les loisirs surtout sportifs, les vêtements, la possession d'animaux, l'hygiène de vie...

Le traitement de ces pathologies a fortement évolué, notamment en ce qui concerne la prise en charge des onyxis. Les molécules de base telles la griséofulvine, le kétoconazole, les topiques imidazolés restent d'actualité mais des nouveautés ont fait progresser la thérapeutique : la terbinafine et les solutions filmogènes (ciclopiroxolamine, amorolfine) qui ont nettement amélioré l'évolution et la guérison des onychomycoses, en attendant l'arrivée du nouvel imidazolé, l'itraconazole.

MOTS-CLES : Epidémiologie , Dermatomycooses , Dermatophytes , Levures , Antifongiques, CHU de Grenoble