

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 13 DÉCEMBRE 2021

PAR

Mme MOURLOT JULIA

Née le 7 JANVIER 1993 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**MYCOSES SUPERFICIELLES CHEZ L'HOMME :
PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE**

JURY :

Président : AZAS Nadine

Membres : COHEN Anita
BRUYERE Lise

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 13 DÉCEMBRE 2021

PAR

Mme MOURLOT JULIA

Née le 7 JANVIER 1993 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**MYCOSES SUPERFICIELLES CHEZ L'HOMME :
PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE**

JURY :

Président : AZAS Nadine

Membres : COHEN Anita
BRUYERE Lise

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

A ma directrice de thèse, le Professeur Nadine Azas, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet et d'avoir su m'amener toujours plus loin afin de perfectionner cette thèse dont je peux être fière.

Au Professeur Anita Cohen, merci d'avoir soutenu mon projet et d'être présente à mes côtés pour la soutenance de ma thèse.

Au Docteur Lise Bruyère, une pharmacienne brillante, une amie qui a toujours su être là pour moi, me soutenir, me conseiller et qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury et de participer à ce projet.

A toute l'équipe médicale des hôpitaux Saint Joseph, Clairval et de l'Institut Paoli Calmette, plus particulièrement les Docteurs Magali Provansal, Elisabeth Chereau, Morgan Guenole et Pierre Annede, pour m'avoir permis d'être là aujourd'hui, plus en forme que jamais.

A ma famille, qui a suivi tout mon parcours malgré les embûches et les hésitations, vous avez toujours su me guider, m'aider à mûrir, m'accomplir et trouver ma voie.

A mon père, qui surveille tout ça de quelque part, j'espère que tu es fier de moi.

A ma mère, merci pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes, je sais que tu es fière de ton petit tracteur.

A Philippe, merci pour ta bienveillance, je suis très heureuse que tu aies rejoint notre famille.

A ma sœur, qui sait être présente quand il faut. Merci à Christophe et toi d'avoir agrandi notre famille et fait de moi l'heureuse « tatie-djudju » d'Andréa.

A ma belle-famille, merci pour votre chaleur, votre accueil et votre écoute, je n'aurais pas pu espérer mieux.

A Jeremy, Alexandra et Victor, notre famille de cœur avec Thibault, merci pour vos conseils et votre gentillesse.

A mes amis ... et quels amis !

Merci à tous pour m'avoir supportée dans ce grand projet de thèse, quatre ans, on n'y croyait plus !

A celles de toujours, de mes premiers pas à la fac avec mes cheveux bleus jusqu'au doctorat en bouclettes, mes Pharma Girls : Lise, encore et toujours à mon écoute, Julie, mon binôme pour la vie, Céline, Sophia, Lucile, mes raquetteuses de l'extrême et Eve, Charlotte, Aurélie, Camille, Rebecca. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue, vous avez su rendre ces années d'étude plus lumineuses et je suis fière de rejoindre cette belle équipe de Docteurs.

A ceux rencontrés après la fac, qui ont appris à me connaître et ont su m'accepter.

A tous les PBR : Manon, Marie, Pauline, Soazic, Adrien, Antoine, Jules, Julian, Philippe (ne vous battez pas je vous ai mis par ordre alphabétique) et Alice, Andréa, Victor. Vous êtes les plus barrés et les plus géniaux, je vous adore, tous. Merci de m'avoir écoutée, accompagnée, soutenue dans les moments les plus difficiles comme les plus légers. Merci de me faire toujours autant rire et de faire de moi une meilleure personne.

Mais surtout, merci à mon compagnon Thibault à qui je dois énormément, merci pour tout l'amour que tu me portes. Je te suis tellement reconnaissante d'avoir su construire avec moi le cocon de bonheur dont j'avais tant besoin. Merci de me faire rire, de me consoler et me remettre sur les rails quand il le faut, de rester à mes côtés envers et contre tout.

Cette thèse dont tu entends parler depuis nos débuts est enfin là, elle t'est dédiée.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

C. : *Candida*

CVV : Candidose vulvo-vaginale

E. : *Epidermophyton*

ED : Examen direct

Ig : Immunoglobuline

IST : Infection sexuellement transmissible

M. : *Malassezia*

N. : *Nannizzia*

PNN : Polynucléaire neutrophile

sp. : espèce

T. : *Trichophyton*

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Remerciements.....	1
Liste des abréviations.....	4
Introduction	8
1. Physiopathologie	9
1.1. Définitions et généralités.....	9
1.1.1. Présentation des champignons	9
1.1.2. Physiologie des champignons	10
1.1.2.1. Reproduction asexuée	11
1.1.2.2. Reproduction sexuée	11
1.1.3. Physiopathologie des mycoses	11
1.1.3.1. Mise en place du champignon	11
1.1.3.1.1. Colonisation et adhérence.....	11
1.1.3.1.2. Pénétration	12
1.1.3.1.3. Multiplication et survie	12
1.1.3.2. Facteurs de défense de l'hôte	12
1.1.3.3. Facteurs favorisants	13
1.1.3.3.1. Mode de vie / profession	13
1.1.3.3.2. Ages extrêmes.....	14
1.1.3.3.3. Chez la femme	14
1.1.3.3.4. Terrain médical.....	15
1.1.3.3.5. Facteurs iatrogènes	15
1.2. Dermatophytoses.....	16
1.2.1. Physiopathologie	16
1.2.2. Agents pathogènes.....	16
1.2.3. Clinique.....	19
1.2.3.1. Teignes.....	19
1.2.3.1.1. Teignes tondantes sèches	19
1.1.3.1.1.1. Teignes dites microsporiques	19
1.2.3.1.1.2. Teignes dites trichophytiques	20
1.2.3.1.2. Teignes suppurées.....	21
1.2.3.1.3. Teigne favique ou favus	23
1.2.3.2. Dermatophyties	24
1.1.3.2.1. Epidermophyties circinées	24
1.1.3.2.2. Intertrigos à dermatophytes.....	26
1.1.3.2.2.1. Atteinte des petits plis	26
1.1.3.2.2.2. Atteinte des grands plis.....	27
1.1.3.2.3. Onychomycoses ou Onyxis à dermatophytes.....	28
1.1.3.2.3.1. Onyxis sous-unguéal distal (latéro-distal).....	30
1.1.3.2.3.2. Onyxis proximal	30
1.1.3.2.3.3. Onychomycose totale / Onychomycodystrophie.....	31
1.1.3.2.3.4. Leuchonychies	31
1.3. Candidoses	32
1.3.1. Agents pathogènes.....	32
1.3.2. Physiopathologie	33
1.3.2.1. Adhérence des <i>Candida</i> aux constituants de l'hôte	33
1.3.2.1.1. Adhérence spécifique.....	33
1.3.2.1.2. Adhérence non spécifique.....	34
1.3.2.1.3. Enzymes protéolytiques et hydrolytiques.....	34
1.3.2.2. Mode de reproduction des <i>Candida</i>	34
1.3.2.2.1. Reproduction asexuée	35
1.3.2.2.1.1. Blastospores	35
1.3.2.2.1.2. Pseudomycélium.....	35
1.3.2.2.1.3. Mycélium vrai	36
1.3.2.2.1.4. Chlamydospores	36
1.3.2.2.2. Reproduction sexuée	37
1.3.2.3. Développement et facteurs de pathogénicité.....	38
1.3.2.3.1. Facteurs liés aux <i>Candida</i> : variabilité phénotypique	38
1.3.2.3.2. Facteurs liés à l'hôte	39
1.3.2.3.2.1. Facteurs physiologiques	39
1.3.2.3.2.2. Facteurs locaux.....	39
1.3.2.3.2.3. Terrain médical du patient	40
1.3.2.3.3. Facteurs extrinsèques.....	40
1.3.2.3.3.1. Traitements médicamenteux.....	40
1.3.2.3.3.2. Traitements chirurgicaux.....	40
1.3.2.3.3.3. Risque nosocomial.....	40
1.3.3. Clinique.....	41
1.3.3.1. Intertrigos à <i>Candida</i>	41
1.3.3.1.1. Atteinte des petits plis	41
1.3.3.1.2. Atteinte des grands plis.....	42

1.3.3.2.	Onyxis et péri-onyxis à <i>Candida</i>	43
1.3.3.3.	Candidose oropharyngée	44
1.3.3.3.1.	Candidose pseudomembraneuse ou « muguet »	44
1.3.3.3.2.	Candidose érythémateuse ou atrophique	45
1.3.3.3.3.	Candidose hyperphasique ou pseudo-tumorale	45
1.3.3.3.4.	Perlèche	46
1.3.3.4.	Candidose génito-urinaire	46
1.3.3.4.1.	Vulvovaginite à <i>Candida</i>	46
1.3.3.4.2.	Urétrite à <i>Candida</i>	48
1.3.3.4.3.	Balanite, balanoposthite à <i>Candida</i>	48
1.4.	Malassezioses	50
1.4.1.	Agents pathogènes.....	50
1.4.2.	Physiopathologie	50
1.4.3.	Clinique.....	50
1.4.3.1.	<i>Pityriasis versicolor</i>	51
1.4.3.2.	Dermite séborrhéique.....	53
1.4.3.3.	<i>Pityriasis capitis</i>	54
2.	Prérequis au conseil à l'officine : connaissances générales du pharmacien.....	56
2.1.	Diagnostic biologique des mycoses superficielles	56
2.1.1.	Examen en lumière de WOOD	56
2.1.2.	Diagnostic mycologique.....	57
2.1.2.1.	Prélèvements des éléments contaminés.....	57
2.1.2.1.1.	Pour les mycoses des ongles.....	58
2.1.2.1.2.	Pour les teignes du cuir chevelu	58
2.1.2.1.3.	Pour les mycoses cutanées	58
2.1.2.1.4.	Pour les mycoses des muqueuses.....	59
2.1.2.2.	Examen direct au microscope	59
2.1.3.	Mise en culture	59
2.1.4.	Identification du champignon.....	61
2.1.4.1.	Dermatophytes.....	61
2.1.4.2.	Levures.....	62
2.1.4.2.1.	Milieux chromogènes	62
2.1.4.2.2.	Méthodes d'identifications spécifiques aux <i>Candida</i> sp.....	62
2.1.4.2.2.1.	Test de blastèse (ou de germination).....	62
2.1.4.2.2.2.	Test de chlamydosporulation.....	62
2.1.4.2.2.3.	Test immunologique d'agglutination sur particules de latex.....	63
2.1.4.2.2.4.	Galeriers d'identification.....	63
2.1.4.2.3.	Méthodes d'identifications spécifiques aux <i>Malassezia</i> sp.....	63
2.1.4.3.	Nouvelle méthode d'identification : spectrométrie de masse.....	63
2.2.	Pharmacologie des antifongiques utilisés dans les traitements des mycoses superficielles ...	65
2.2.1.	Antifongiques d'origine naturelle	67
2.2.1.1.	Polyènes.....	67
2.2.1.1.1.	Formes commercialisées	67
2.2.1.1.2.	Mécanisme d'action.....	67
2.2.1.1.3.	Spectre d'action et indications.....	67
2.2.1.1.4.	Effets indésirables	68
2.2.1.1.5.	Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	68
2.2.1.2.	Griséofulvine	69
2.2.2.	Antifongiques de synthèse	69
2.2.2.1.	Dérivés azolés.....	69
2.2.2.1.1.	Produits commercialisés	69
2.2.2.1.2.	Mécanisme d'action général des dérivés azolés.....	71
2.2.2.1.3.	Dérivés azolés à usage systémique.....	72
2.2.2.1.4.	Dérivés azolés à usage local.....	73
2.2.2.1.4.1.	Indications.....	73
2.2.2.1.4.2.	Effets indésirables	74
2.2.2.1.4.3.	Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	74
2.2.2.2.	Morpholines : Amorolfine.....	74
2.2.2.2.1.	Produit commercialisé	74
2.2.2.2.2.	Mécanisme d'action.....	75
2.2.2.2.3.	Indications	75
2.2.2.2.4.	Effets indésirables et contre-indications.....	75
2.2.2.3.	Allylamines : Terbinafine	75
2.2.2.3.1.	Produits commercialisés :	75
2.2.2.3.2.	Mécanisme d'action.....	76
2.2.2.3.3.	Indications	76
2.2.2.3.4.	Effets indésirables	77
2.2.2.3.5.	Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	77
2.2.2.4.	Pyridones : ciclopirox et ciclopirox olamine.....	78
2.2.2.4.1.	Produits commercialisés :	78
2.2.2.4.2.	Mécanisme d'action.....	78
2.2.2.4.3.	Indications	78
2.2.2.4.4.	Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :	79
2.2.2.5.	Disulfure de sélénium.....	79
2.2.2.5.1.	Produits commercialisés : SELSUN 2.5%.....	79
2.2.2.5.2.	Mécanisme d'action.....	79
2.2.2.5.3.	Indications	80
2.2.2.5.4.	Effets indésirables	80
2.2.2.5.5.	Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	80

3.	Prise en charge à l'officine	81
3.1.	Mycoses du cuir chevelu et de la face	81
3.1.1.	Teignes	81
3.1.2.	Dermite séborrhéique et pityriasis capitis	84
3.1.2.1.	Dermite séborrhéique du nourrisson	84
3.1.2.2.	Dermite séborrhéique et <i>pityriasis capitis</i> chez l'adolescent et l'adulte	85
3.2.	Onychomycoses	89
3.2.1.	Traitements locaux	89
3.2.2.	Traitements systémiques	91
3.2.3.	Traitements adjuvants et conseils à l'officine	92
3.3.	Mycoses de la peau glabre	94
3.3.1.	Intertrigos	95
3.3.1.1.	Traitements	95
3.3.1.1.1.	Intertrigos à dermatophytes	95
3.3.1.1.2.	Intertrigos à <i>Candida</i>	96
3.3.1.2.	Traitements adjuvants et conseils à l'officine	96
3.3.2.	Epidermophyties circinées	98
3.3.2.1.	Traitements antifongiques	98
3.3.2.2.	Traitements adjuvants et conseils à l'officine	99
3.3.3.	<i>Pityriasis versicolor</i>	100
3.3.3.1.	Traitements antifongiques	100
3.3.3.2.	Traitements adjuvants et conseils à l'officine	101
3.4.	Mycoses des muqueuses	102
3.4.1.	Buccales et oropharyngées	102
3.4.1.1.	Perlèche	102
3.4.1.2.	Autres mycoses buccales et oropharyngées	103
3.4.1.2.1.	Traitement antifongique local	103
3.4.1.2.2.	Traitement systémique	104
3.4.1.2.3.	Traitements adjuvants et conseils à l'officine	105
3.4.2.	Mycoses génitales	107
3.4.2.1.	Chez la femme	107
3.4.2.2.	Chez l'homme	111
3.4.2.2.1.	Traitements	111
3.4.2.2.2.	Traitements adjuvants et prise en charge à l'officine	112
Conclusion		113
Bibliographie		115
Liste des tableaux et schémas		121
Liste des figures		121

Introduction

Les mycoses superficielles sont des affections communes, généralement peu sévères et ayant un large éventail de manifestations cliniques. Elles se manifestent sur quasiment toutes les parties du corps : peau, muqueuses, ongles et cheveux.

Leur aspect inesthétique amène généralement les patients à se rendre directement en officine plutôt que de consulter un médecin. Il est alors du rôle du pharmacien de prendre en charge ces patients afin d'établir un traitement adéquat si possible.

Dans le cas contraire, le patient sera reconduit vers une prise de rendez-vous avec un généraliste ou un spécialiste dermatologique et reviendra vers le pharmacien afin de se faire délivrer son ordonnance.

L'analyse de la prescription médicale ne doit alors pas se limiter à la simple délivrance mais s'étendre à l'analyse complète de la pathologie, à son suivi et à la bonne compréhension et observance du traitement par le patient.

Ce travail de thèse a pour objectif de mettre en lumière ce rôle majeur et central du pharmacien dans cette prise en charge.

Dans une première partie seront exposées toutes les données nécessaires à l'appréhension et à la compréhension des espèces fongiques les plus souvent responsables de mycoses superficielles : dermatophytes, *Candida*, *Malassezia*.

Ensuite seront présentées également les méthodes de diagnostic biologique à mettre en place afin de les identifier, ainsi que les différentes classes médicamenteuses à disposition pour leur traitement.

Enfin, le rôle du pharmacien sera détaillé pour chaque type de mycose superficielle, dans le suivi du parcours de soin du patient afin d'assurer la bonne prise en charge des mycoses superficielles et la limitation de leur récurrence.

1. Physiopathologie

1.1. Définitions et généralités

1.1.1. Présentation des champignons

Les champignons, également appelés mycètes ou fungi, sont des thallophytes, des organismes rudimentaires de structure très simple, sans racines, ni tiges, ni feuilles comme les algues. Comme elles, ils possèdent une paroi cellulaire périphérique et dans le cytoplasme, des vacuoles turgescents. Pourtant ils sont dépourvus de chloroplastes, ce ne sont pas des organismes chlorophylliens.

Leur mode de vie est différent. Comme les animaux, ce sont des organismes hétérotrophes pour le carbone. C'est-à-dire qu'ils doivent se nourrir de constituants organiques préformés prélevés sur d'autres organismes. Cependant leur nutrition se fait par absorption et non par phagocytose comme dans le règne animal.

Ils peuvent alors se développer selon plusieurs modes :

- saprophytique : le champignon se nourrit de matières organiques en décomposition,
- symbiotique : association réciproquement profitable entre le champignon et un autre organisme vivant, ayant pour but la nutrition du mycète,
- commensal : association où le champignon commensal tire profit d'un organisme vivant pour son développement sans que cela ne soit délétère pour l'hôte,
- parasitaire : association où le champignon parasite tire profit d'un organisme vivant (l'hôte) pour se nourrir. Cette relation ayant un effet délétère sur l'hôte, il est à l'origine des mycoses de l'homme et de l'animal.

Généralement les mycètes sont saprophytiques ou commensaux. Mais certains facteurs peuvent les influencer et les pousser à adopter un mode parasitaire ; on parlera alors de comportement opportuniste de la part du champignon.

(1) (2)

1.1.2. Physiologie des champignons

Il faut tout d'abord distinguer les micromycètes des macromycètes.

Les macromycètes sont des champignons dont la fructification (le sporophore ou appareil reproducteur du champignon) est visible à l'œil nu. A la différence des micromycètes qui ne peuvent être observés qu'au microscope.

Dans le cadre de notre étude, nous nous concentrerons uniquement sur la description des micromycètes.

La partie constitutive fondamentale d'un micromycète est représentée par le thalle, partie végétative, responsable de la nutrition et des échanges ioniques et aqueux.

La morphologie de ce thalle permet la distinction de deux grands groupes :

- champignons filamenteux : le thalle est constitué d'hyphes (filaments tubulaires) cloisonnés ou non, s'organisant en mycélium. On retrouvera les dermatophytes et les moisissures,
- levures et champignons lévuriformes : le thalle est unicellulaire et se reproduit par bourgeonnement. Ce groupe rassemble les espèces du genre *Candida*, *Cryptococcus* et *Malassezia*.

(3) (4) (5)

Chez les micromycètes, la dissémination de l'espèce se réalise de deux façons principales :

- par multiplication végétative simple du thalle et dissémination par mitospores,
- par différenciation du thalle et apparition d'un appareil reproducteur dans lequel se déroulera la méiose qui permettra au champignon de disséminer des meiospores.

Nombre de champignons, au cours de leur cycle de vie, passent par des formes différentes. Ces formes peuvent apparaître comme étant des organismes différents, mais les propriétés physiologiques et biochimiques de ces formes sont en fait identiques (pléomorphisme). Chacune de ces formes peut se propager indépendamment, formant un thalle asexué (anamorphe) ou un thalle sexué (télomorphe). L'organisme complet (holomorphe) correspond aux deux formes asexuée et sexuée.

1.1.2.1. Reproduction asexuée (5) (6)

Lorsque les conditions sont favorables, sous l'influence de facteurs environnementaux, le thalle peut se modifier afin de produire des thallospores par segmentation. Ces spores sont asexuées car elles ne proviennent pas d'une méiose mais d'une mitose simple assurant la conservation intégrale du génotype.

Les spores sont produites par des structures spécialisées issues du thalle. Ces structures varient selon les groupes de champignons.

1.1.2.2. Reproduction sexuée (5) (6)

Certains champignons font appel à la reproduction sexuée lorsque leur environnement devient défavorable.

Elle est basée sur la succession de 3 événements :

- plasmogamie : fusion de cellules ou d'articles spécialisés avec mise en commun des cytoplasmes,
- caryogamie : fusion des deux noyaux haploïdes pour former un zygote diploïde. Cette fusion peut se réaliser tardivement après la plasmogamie,
- méiose, qui sera suivie d'une mitose.

A partir de ce schéma général, il existe de nombreuses variantes. Ainsi la reproduction sexuée fait appel à 4 types de méiospores selon l'espèce du champignon : oospore, zygosporé, ascospore, basidiospore.

1.1.3. Physiopathologie des mycoses

1.1.3.1. Mise en place du champignon (5) (2)

Une mycose est une infection entraînant des lésions provoquées par l'invasion parasitaire d'un champignon microscopique.

L'installation du mycète parasite chez l'hôte se fait en plusieurs étapes : colonisation et adhérence, pénétration, multiplication et survie.

1.1.3.1.1. Colonisation et adhérence

Elle peut avoir lieu au niveau des revêtements cutané-muqueux, on parlera de mycoses superficielles. Ce sont les mycoses qui touchent la peau, les phanères

(ongles, poils, cheveux) et les muqueuses ; c'est elles qui feront l'objet d'une étude plus approfondie au cours de cette thèse.

Un développement au niveau des tissus profonds à l'occasion d'un traumatisme, d'une manœuvre iatrogène (corps étranger, cathéter) ou chirurgicale peut également survenir. Ces mycoses profondes concernent alors l'atteinte des organes et viscères.

1.1.3.1.2. Pénétration

Il faut distinguer l'introduction accidentelle par traumatisme direct (piqûre, blessure), d'une pénétration active propre au champignon. Cette pénétration peut rester en surface comme pour les espèces dermatophytes et kératinophiles. Elle peut également être profonde, dépassant la lame basale et envahissant les tissus sous-jacents.

1.1.3.1.3. Multiplication et survie

Après introduction, le mycète se retrouve dans un organisme hostile : l'environnement tissulaire est différent de son milieu originel et il doit faire face aux réactions de défense de l'hôte. Un champignon implanté chez son hôte doit satisfaire à trois fonctions fondamentales : se nourrir, se protéger et assurer sa reproduction. Ce sont les conditions de sa survie dans l'organisme hôte. La capacité de survie dans ce milieu défavorable est propre aux espèces pathogènes.

1.1.3.2. Facteurs de défense de l'hôte

La réponse de l'hôte est un élément essentiel du système de lutte contre l'infection fongique.

Elle propose plusieurs axes de défense : la défense physique, la défense inflammatoire et la défense spécifique.

Les défenses physiques font partie des premières barrières à sa prolifération. Elles mettent en jeu la peau et les muqueuses qui, si elles sont altérées, sont une porte d'entrée au champignon.

Constituées d'épithélium, elles forment une barrière physique entre le milieu extérieur et le milieu interne. Le renouvellement constant de ces tissus, permettant une réparation rapide des lésions, joue un rôle important dans la limitation de la pénétration fongique.

D'un côté, la peau représente un milieu sec impropre à la prolifération fongique car les champignons nécessitent un excès d'humidité afin de se développer.

De l'autre, les muqueuses présentent des mécanismes de défense propres à leur localisation. Ainsi le pH acide de la muqueuse gastrique, les mouvements ciliaires du mucus bronchique, la production de larmes par l'œil, sont autant de barrières à l'installation des mycoses.

On notera également la production de fongicides naturels par certains milieux comme le lysozyme présent dans les larmes et la salive ayant une action anti-*Candida*.

Une fois la barrière cutanée passée, la pénétration des organismes fongiques dans l'organisme va activer la défense non-spécifique de l'hôte, on parle alors de réponse inflammatoire.

L'activation du système du complément, l'afflux de cellules effectrices comme les polynucléaires neutrophiles et les macrophages ainsi que la production de protéines de l'inflammation (cytokines) sont les principales étapes de cette réponse inflammatoire.

En parallèle, la défense immunitaire spécifique va également entrer en jeu, faisant intervenir l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. Elle agit par le biais de différents acteurs comme des anticorps spécifiques de type Immunoglobuline (Ig), des lymphocytes T et des cytokines.

1.1.3.3. Facteurs favorisants (2) (3) (5) (7) (8) (9)

Il existe de nombreux facteurs favorisant la survenue de mycoses superficielles chez l'Homme.

Ils interviennent notamment lorsque les mécanismes de défense, présentés plus haut, sont dépassés. Ils peuvent être directement liés à l'hôte, par son mode de vie, sa profession, son âge ou sa condition physique ; ou bien liés à des facteurs extrinsèques, pour la plupart d'origine iatrogène.

La mise en évidence de ces facteurs favorisants va être un élément majeur du diagnostic et permettre d'orienter la thérapeutique à suivre.

1.1.3.3.1. *Mode de vie / profession*

L'augmentation du taux d'humidité de la peau accroît de façon importante le risque de mycose superficielle.

L'hypersudation et la macération des pieds dans des chaussures fermées, que ce soit par la pratique sportive ou professionnelle, un milieu de travail en rapport avec l'eau (maîtres-nageurs, agents d'entretien, plongé), constituent des facteurs environnementaux favorisant le développement de mycoses des pieds, des mains et des onyxis et péri-onyxis.

1.1.3.3.2. *Âges extrêmes*

Bien que les mycoses puissent survenir à tout âge, les âges extrêmes prédisposent aux mycoses superficielles.

Chez le nouveau-né, la finesse de la peau et l'immaturation de son système immunitaire local facilitent la colonisation cutané-muqueuse.

Chez le sujet âgé, la présence plus fréquente de prothèse dentaire augmente le risque de mycose buccale. De plus, les problèmes de microcirculation favorisent à la fois la sécheresse des muqueuses, et ainsi les mycoses buccales et génitales, mais aussi l'insuffisance veineuse des membres inférieurs favorisent les mycoses du pied, onyxis et péri-onyxis.

1.1.3.3.3. *Chez la femme*

Les variations hormonales au cours de la vie de la femme influent sur le développement des mycoses à *Candida*.

Le cycle menstruel, la grossesse et la ménopause modifient l'imprégnation oestrogénique des cellules de la muqueuse vaginale, ce qui modifie les concentrations en glycogène dans le milieu vaginal.

En période d'augmentation de la production d'œstrogène (phase lutéale du cycle et 3^e trimestre de la grossesse), la production induite de glycogène fournit au champignon le carbone nécessaire à sa croissance et facilite ainsi le développement de mycoses vaginales. (10)

A l'inverse, en période post-ménopausique, la baisse de la sécrétion d'œstrogène entraîne une diminution du taux de lactobacilles endogènes (flore vaginale naturellement protectrice) et augmente le pH intravaginal. Ces deux facteurs vont favoriser le développement et la colonisation par des micro-organismes tels que *Candida*, *E. Coli* ou *Enterobacter*. (11)

1.1.3.3.4. Terrain médical

De nombreux états pathologiques favorisent la survenue de mycoses.

L'altération ou la rupture de la barrière cutané-muqueuse est un premier facteur de risque important. Toute plaie peut être colonisée par des éléments fongiques.

Le diabète, lorsqu'il est fortement déséquilibré et/ou accompagné de facteurs de risques secondaires (âge, neuropathie périphérique, hypercholestérolémie), entraîne une diminution des fonctions de défense de l'organisme. L'immunité innée s'en trouve perturbée : les polynucléaires neutrophiles perdent leur capacité d'élimination des champignons, et la fonction macrophagique perd en efficacité.

De la même manière, toutes les pathologies entraînant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (leucémie, lymphome, phase sida de l'infection à VIH, ...) seront souvent compliquées de mycoses.

1.1.3.3.5. Facteurs iatrogènes

Un grand nombre de médicaments peuvent favoriser le développement de mycoses, nécessitant, lors de leur administration, des conseils d'utilisation.

Les plus représentatifs sont :

- L'antibiothérapie : en particulier ceux à large spectre inhibant la flore digestive intestinale. La perturbation de la microflore du tractus digestif et vaginal permet aux espèces commensales de coloniser la bouche, le rectum et le vagin. En effet, la disparition de certaines bactéries Gram + possédant le même site d'attachement épithélial que les levures, favorise l'adhérence fongique.
- Les traitements immunosuppresseurs comme la corticothérapie de long cours, les chimiothérapies anticancéreuses, les traitements anti-rejet de greffe, affectent directement le système de défense innée de l'organisme.
- Certains moyens de contraception : la contraception hormonale modifie la concentration en œstrogène des cellules de l'épithélium vaginal ce qui influe sur la flore vaginale. Les spermicides déséquilibrent la flore protectrice et peuvent donc donner des mycoses. Le stérilet et le diaphragme augmentent le risque de candidose, les levures pouvant adhérer aux parois de ces dispositifs médicaux, former un biofilm et résister aux défenses immunitaires de l'hôte.
- La chirurgie invasive, les techniques d'exploration endoscopiques et la mise en place de dispositifs médicaux sous-cutanés (cathéter, chambres d'injection, prothèse, implant), sont une porte d'entrée directe à l'implantation de mycoses.

1.2. Dermatophytoses

1.2.1. Physiopathologie

Les dermatophytoses sont des mycoses superficielles communes en pathologie humaine, elles sont causées par des micromycètes kératinophiles : les dermatophytes. Elles sont très répandues dans le monde entier, 25% de la population mondiale serait touchée par un de ces champignons. (12)

Leur caractère de kératinophile désigne une espèce possédant une affinité particulière pour la kératine de la peau et les phanères (ongles, poils, cheveux). Ainsi les dermatophytes n'affectent pas les muqueuses car elles en sont dépourvues.

Les dermatophytes sont à l'origine de lésions superficielles cutanées arrondies en forme d'anneau, d'onyxis des mains et des pieds, de teignes du cuir chevelu.

Comme ils ne font pas partie de la flore commensale de la peau, leur présence sera toujours pathogène chez l'Homme et l'animal. L'origine de la contamination de l'hôte peut être humaine, animale ou tellurique. Elle se produit toujours du fait d'une altération de la couche cornée de l'épiderme (excoriation, macération, griffure ...)

Généralement les dermatophytes entraînent des lésions superficielles, elles n'envahissent pas les tissus profonds, sauf dans de rares cas de maladies dermatophytiques chez des sujets fragiles.

(5) (6) (13)

1.2.2. Agents pathogènes

On classe habituellement les espèces de dermatophytes en fonction de leur habitat naturel : anthropophile, zoophile, géophile (ou tellurique) : (14)

- Les espèces **anthropophiles** dont l'habitat naturel est l'homme.

Ce sont les plus couramment en cause lors d'infections fongiques (80 à 90% des cas). La contamination se fait toujours d'homme à homme, soit par contact direct (mains, cheveux...), soit par contact indirect (objets ou vêtements souillés, sols contaminés par des squames parasités...). Lors de mycoses impliquant des espèces anthropophiles, on observe rarement des réactions inflammatoires et

allergiques, mais le manque d'immunité vis-à-vis de ces pathogènes induit des récurrences fréquentes.

- Les espèces **zoophiles** dont l'habitat naturel est un animal.

Bien que les dermatophytoses humaines soient principalement causées par des espèces anthropophiles, les infections zoonotiques constituent une proportion importante des cas.

La contamination peut provenir d'animaux d'élevage, de compagnie ou plus rarement d'animaux sauvages. La contamination peut se faire par contact direct (caresses) ou indirect (squames ou poils contenant les spores virulentes laissées sur le sol, un fauteuil...). L'animal en cause peut présenter des lésions cliniquement visibles mais peut être aussi porteur sain.

La popularisation des animaux de compagnies (chats, chiens, rongeurs) dans les sociétés actuelles est en lien direct avec la progression des mycoses zoophiles.

A la différence des espèces anthropophiles, les mycoses causées par des espèces zoophiles provoquent souvent des réactions inflammatoires et allergiques importantes dues à des processus immunitaires plus conséquents.

- Les espèces **géophiles** dont l'habitat naturel est le sol.

Leur implication en pathologie humaine est plus rare de par leur mode de transmission, il nécessite le contact d'un traumatisme cutané avec de la terre contaminée pour que le pathogène s'implante. Leur transmission interhumaine est exceptionnelle à l'inverse des dermatophyties anthropophiles qui sont très contagieuses.

Les dermatophytes sont également classés selon une organisation phylogénétique ; ils appartiennent ainsi à la division des champignons supérieurs des Ascomycètes et à la famille des *Arthrodermataceae*.

Ils sont divisés en quatre genres distincts :

- genre *Microsporum*,
- genre *Trichophyton*,
- genre *Epidermophyton*,
- genre *Nannizzia*.

La prévalence de ces dermatophytes évolue en fonction de la géographie et des conditions socio-économiques. Et leur incidence dépend également de l'évolution des modes de vie et l'utilisation des antifongiques.

Au début du XIX^e siècle, les espèces généralement observées étaient *E. floccosum*, *M. audouinii* et *T. scholeinii* mais les évolutions sociétales et l'industrialisation de la société a entraîné leur déclin et elles ne sont plus rencontrées que dans certains pays en développement. Il en est de même pour *T. violaceum* et *T. verrucosum* qui ne sont désormais plus que rarement observées en Europe et sont plutôt endémiques de certaines régions d'Afrique, d'Asie et du pourtour méditerranéen. (15)

Depuis le début du XX^e siècle c'est *T. rubrum* qui est le principal agent pathogène fongique de la peau et des ongles, tandis que *M. canis* et *T. tonsurans* sont les principaux agents responsables de teigne. (14) (16)

Genres	Espèces anthropophiles	Espèces zoophiles
<i>Microsporum</i>	<i>M. audouinii</i>	<i>M. canis</i> (chat, chien)
<i>Trichophyton</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> <i>T. soudanense</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. violaceum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> (chien, chat) <i>T. benhamiae</i> (cochon d'inde) <i>T. verrucosum</i> (bétail)
<i>Epidermophyton</i>	<i>E. floccosum</i>	

Tableau 1 : Principales espèces dermatophytes retrouvées en pathologie humaine (17)

La classification de ces mycètes est également régulièrement reconsidérée.

Des réévaluations récentes ont permis d'identifier *T. mentagrophytes* et *T. interdigitale* comme deux espèces distinctes alors que cette dernière était anciennement appelée *T. mentagrophytes var. interdigitale*. (18)

Peu présent en pathologie humaine, le genre *Nannizzia* n'est généralement pas mis en avant dans les classifications de dermatophytes pathogènes. Il a pourtant également connu une récente mise à jour et regroupe désormais l'ensemble des dermatophytes géophiles sous les noms *N. gypsea*, *N. fulva* et *N. incurvata* anciennement regroupés sous les noms de *M. gypseum* et *M. fulvum*. (18)

Ces différents habitats naturels d'origine vont entraîner des conséquences en pathologie humaine. Par un mécanisme d'adaptabilité parasitaire, en comparaison à des espèces zoophiles ou géophiles, les espèces anthropophiles seront plus adaptées à l'hôte humain. Les lésions observées seront peu ou pas inflammatoires et la contagiosité interhumaine plus importante.

L'exemple le plus représentatif est celui de *T. verrucosum*, espèce zoophile responsable de lésions sèches chez le bovidé, mais qui entraînera des lésions très inflammatoires et souvent suppurées chez l'homme. (19) (20)

1.2.3. Clinique

1.2.3.1. Teignes

Les teignes sont des affections mycologiques du cuir chevelu, on parle de parasitisme capillaire, elles touchent généralement les jeunes enfants.

Très largement répandue au début du XX^e siècle, l'utilisation de la griséofulvine et des mesures concertées de santé publique ont permis de maîtriser son incidence en Europe et en Amérique du Nord ; mais elle reste endémique dans d'autres régions (Inde, Afrique).

M. canis est la souche la plus communément rencontrée en France et dans le pourtour méditerranéen malgré la propagation plus récente ces dernières années de *T. tonsurans*. (21) (22)

La clinique peut être très variée en fonction du type d'infection. Elles peuvent évoluer de la forme pseudoalopécique en plaque jusqu'à l'inflammation totale du cuir chevelu.

1.2.3.1.1. Teignes tondantes sèches

Il en existe deux formes :

- teignes dites microsporiques,
- teignes dites trichophytiques.

1.1.3.1.1.1. Teignes dites microsporiques

Teignes dites microsporiques, à *Microsporum* zoophiles ou anthropophiles (*M. canis*, *M. audouinii*) : caractérisées par de grandes plaques d'alopécie peu ou pas inflammatoires

de 1 à 3 cm de diamètre, peu nombreuses (2 à 3 maximum) ; les cheveux sont cassés à quelques millimètres du cuir chevelu et ils ont un aspect grisâtre.

Les plaques d'alopecie peuvent s'accompagner de localisations cutanées appelées épidermophyties circinées, de forme circulaire.

Classiquement les teignes microsporiques régressent spontanément à la puberté, cependant certains adultes peuvent être porteurs sains et contaminer leurs enfants.

Ces teignes ont une fluorescence vert vif en lumière de Wood (WOOD +).



Figure 1 : teigne tondante à grande plaque – teigne microsporique à *M. canis* (23)

1.2.3.1.1.2. Teignes dites trichophytiques

Teignes dites trichophytiques, à *Trichophyton* anthropophile (*T. violaceum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans*) : caractérisées par de petites plaques d'alopecie, au départ de quelques millimètres seulement, ce qui rend le diagnostic difficile au début de l'affection. Les cheveux y sont cassés à ras du cuir chevelu et englobés dans des croûtes.

Au fur et à mesure que le champignon se développe, les plaques d'alopecies se rejoignent et fusionnent entre elles, aboutissant à de plus grandes plaques pouvant faire penser aux teignes microsporiques. Cependant la présence de cheveux encore longs sur ces plaques permet de faire un diagnostic différentiel.

De plus, ces teignes ne sont pas fluorescentes en lumière de Wood (WOOD -).

(24) (6)



Figure 2 : teigne tondante à petites plaques – teigne trichophytique à *T. violaceum* (23)

1.2.3.1.2. Teignes suppurées

Cette forme de teigne est plus rare que les formes sèches. Elle est causée par des dermatophytes zoophiles principalement (*T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*) mais aussi telluriques (*N. gypsea*). Parfois, certaines teignes microsporiques sèches (*M. canis*) peuvent évoluer vers une forme compliquée suppurative. (25)

Également appelées kérions de Celse, elles se présentent comme des placards ronds, extrêmement inflammatoires, de plusieurs centimètres de diamètre et surélevés.

Elles sont suppurées, une goutte de pus va se former au niveau de l'ostium folliculaire des cheveux atteints, entraînant leur chute.

Elles régressent spontanément sans traitement au bout de quelques semaines à quelques mois et les cheveux repoussent habituellement sans séquelles sauf en cas de surinfection bactérienne.

Ces teignes ne sont pas fluorescentes en lumière de Wood (WOOD -).

Elles touchent le plus souvent les enfants et les hommes mais exceptionnellement les femmes adultes.

Chez l'homme, on les observera plutôt au niveau de la barbe et/ou de la moustache, on parlera alors de sycosis.

Leurs apparitions sont quasiment toujours associées à un contact avec des animaux et la transmission interhumaine directe ou indirecte est rare. Rencontrées sous tous les climats, elles s'observent principalement dans les milieux ruraux (éleveurs, agriculteurs, vétérinaires) et occasionnellement en ville. Les personnes manipulant des rongeurs

(laborantins, personnels d'animalerie) ou les enfants de familles possédant un animal de compagnie (chien, chat, ...) peuvent aussi en être la cible. (24) (6)



*Figure 3 : teigne suppurée – Kérion de Celse à *T. mentagrophytes* (23)*



*Figure 4 : teigne suppurée – sycosis à *T. mentagrophytes* (23)*

1.2.3.1.3. Teigne favique ou favus

Ce type de teigne est actuellement très peu observé dans les pays occidentaux.

Les premiers signes de l'infection sont discrets, elle ne devient reconnaissable qu'après plusieurs années de développement.

Les cheveux sont atteints à la base par la formation d'un godet favique caractéristique : une croûte jaunâtre et friable formée par l'accumulation du mycélium.

Les godets vont progressivement fusionner donnant des croûtes faviques de plusieurs centimètres de diamètre.

Contrairement à d'autres types de teigne, la guérison n'est pas spontanée, les cheveux se décollent progressivement et l'alopecie, cicatricielle, est définitive par destruction du follicule. Elle est également souvent associée à d'autres lésions mycosiques généralement au niveau cutané et des ongles. (26)

Ces teignes sont fluorescentes en lumière de Wood (WOOD +) et présentent une fluorescence vert foncé sur toute la longueur du cheveu.



Figure 5 : teigne favique – favus à *T. schoenleinii* (23)

1.2.3.2. Dermatophyties

1.1.3.2.1. *Epidermophyties circinées*

Tous les dermatophytes peuvent être à l'origine de cette mycose, les espèces les plus fréquemment retrouvées sont *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* et *M. canis*. (14)

Ce sont des lésions de la peau glabre, circulaire (d'où le terme « circiné »), plus ou moins prurigineuses.

Alors que la zone active est périphérique, formant un bourrelet inflammatoire érythémateux (rougeur congestive de la peau) pouvant être squameux (en fines lamelles de peau qui se détachent de l'épiderme) ou vésiculeux (boursoufflures contenant une sérosité). Au contraire, le centre de la lésion est sain.

On parlera ainsi de développement centrifuge de la mycose, du centre vers l'extérieur.

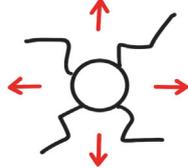
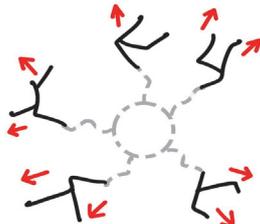
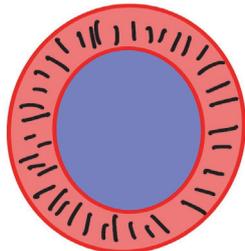
Etapes	1	2	3	4
Développement du dermatophyte				
	Implantation du spore	Filamentation et développement centrifuge	Croissance des filaments mycéliens jeunes et mort des filaments plus anciens	Centre de la lésion sain et bourrelet actif périphérique

Tableau 2 : Etapes du développement centrifuge des dermatophytes (27)

Les lésions peuvent être localisées sur toutes les parties du corps.

Elles peuvent être isolées ou multiples ; lorsque plusieurs plaques confluent, le contour de la lésion devient polycyclique (lésions annulaires fusionnant et donnant un aspect d'anneaux ouverts).



*Figure 6 : épidermophytie à *M. canis* – lésion isolée (23)*



*Figure 7 : épidermophytie à *M. canis* – lésion étendue polycyclique (23)*

Les manifestations cutanées étant multiples et peu spécialisées, de nombreuses autres affections cutanées peuvent y ressembler : le *pityriasis* rosé et l'eczéma nummulaire par exemple. Pour effectuer un diagnostic différentiel, il est nécessaire de faire un diagnostic mycologique.

1.1.3.2.2. *Intertrigos à dermatophytes*

Les intertrigos à dermatophytes sont des affections situées au niveau d'un pli de peau naturel et provoquées par un dermatophyte.

On distingue l'atteinte des petits plis (plis interdigitaux palmaires et plantaires) de celle des grands plis (plis inguinaux périnéaux, interfessier, du creux axillaire, ...).

Ces intertrigos sont principalement causés par *T. rubrum*, *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes*. (14) (28)

1.1.3.2.2.1. *Atteinte des petits plis*

Dans le cas des intertrigos à dermatophytes, on retrouvera le plus souvent des atteintes interdigitales plantaires et plus particulièrement au niveau du dernier espace inter-orteil. La mycose s'installe à la suite d'une situation de macération qui favorise la germination des spores. Son développement conduit à la fissuration du pli accompagné d'une hyperkératose.

La peau y devient blanchâtre et s'épaissit, formant progressivement une épaisse lésion blanc nacré.

Si la mycose n'est pas traitée, elle peut s'étendre à la plante du pied (on parle alors d'aspect en mocassin), sur le dos du pied et aux ongles (avec développement concomitant d'un onyxis à dermatophyte).

L'ensemble de ces lésions dermatophytiques du pied est regroupé sous l'appellation : « pied d'athlète » en référence aux sportifs qui en sont souvent atteints.

Il est important de noter que les affections à *T. rubrum* seront des lésions sèches, peu inflammatoires et peu prurigineuses alors que celles à *T. interdigitale* seront plutôt érythémateuses.



Figure 8 : intertrigo interdigito-plantaire à *T. rubrum* : lésion sèche, peu inflammatoire (23)



Figure 9 : intertrigo interdigito-plantaire à *T. interdigitale* : lésions érythémateuses (23)

L'atteinte palmaire par un dermatophyte est plus rare, il s'agit le plus souvent d'un *Candida*. Mais dans ces cas-là, l'intertrigo est sec, non érythémateux et peu prurigineux comme dans les atteintes plantaires à *T. rubrum*.

Sans traitements, l'intertrigo progresse à l'ensemble de la main et provoque un épaissement cutané de la paume, on parlera alors de « pachydermie ».

1.1.3.2.2.2. Atteinte des grands plis

La souche la plus souvent mise en évidence est *T. rubrum* quel que soit le pays, même si récemment la prévalence de *T. mentagrophytes* et *M. canis* a augmenté. (29) (30)

Les lésions sont centrées sur le pli avec une bordure périphérique active nette et érythémato-vésiculeuse. Elles sont le plus souvent prurigineuses.

La localisation la plus courante est aux plis inguinaux (auparavant on parlait alors « d'eczéma marginé de Hébra »); lors d'atteintes axillaires les lésions sont plus rarement bilatérales.



Figure 10 : intertrigo inguinal à *T. rubrum* (23)

1.1.3.2.3. *Onychomycoses ou Onyxis à dermatophytes*

Elle se définit par l'invasion d'un dermatophyte dans la kératine de l'ongle, souvent issu d'une auto-contamination secondaire à une lésion dermatophytique cutanée, essentiellement des intertrigos interdigitaux et plus rarement des teignes. Les lésions accidentelles des ongles forment une porte d'entrée favorable au développement de ces mycoses.

Comme pour les intertrigos interdigitaux, les onyxis à dermatophytes sont généralement observés au niveau des pieds. Les souches rencontrées sont les mêmes, avec une prévalence pour *T. rubrum* et *T. interdigitale*. (14) (28)

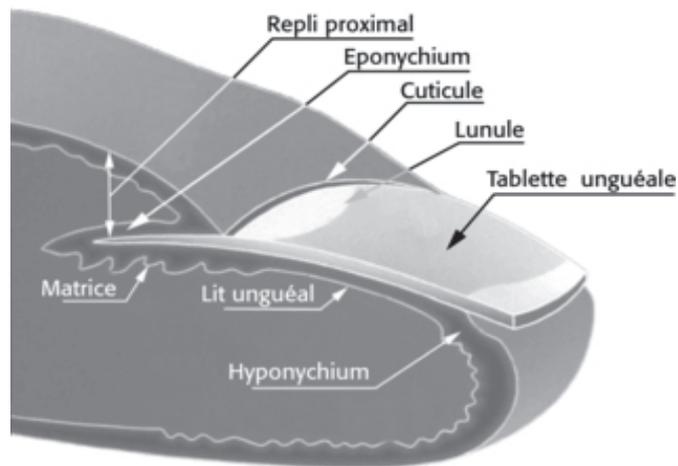


Figure 11 : coupe anatomique de l'appareil unguéal (31)

On observe différents tableaux cliniques caractéristiques :

- onyxis sous-unguéal distal (latéro-distal),
- onyxis proximal,
- onychomycose totale / onychomycodystrophie,
- leuconychies.

Les onychomycoses sont des pathologies unguéales très fréquemment observées.

Le diagnostic peut être difficile en raison d'un important polymorphisme clinique.

Un diagnostic mycologique avec prélèvement et mise en culture devra être réalisé avant la mise en place d'un traitement antifongique, si l'on désire confirmer la mycose et identifier la souche responsable.

En effet, certaines onychopathies (psoriasis, eczéma, lichens) peuvent également entraîner des hyperkératoses et des modifications de la couleur de l'ongle.

A la différence des onyxis à dermatophytes, les onyxis à *Candida* sont plutôt retrouvés au niveau des mains et débutent classiquement par un périonyxis.

Beaucoup plus rarement, des atteintes unguéales semblables peuvent également être causées par des moisissures pathogènes. On distinguera alors les onychomycoses à pseudodermatophytes dues aux *Neoscytalidium* et à *Onychocola canadensis* dont l'affinité pour la kératine unguéale est réelle, des onychomycoses causées par d'autres moisissures (*Aspergillus versicolor*, *Fusarium oxysporum*, ...) qui sont davantage des colonisatrices d'ongles pathologiques que de véritables agents pathogènes. (32)

La similitude des symptômes causés par ces différentes pathologies unguéales démontre l'importance du diagnostic mycologique d'espèce qui conditionnera l'efficacité du traitement et la guérison.

1.1.3.2.3.1. *Onyxis sous-unguéal distal (latéro-distal)*

C'est la forme classique de l'onyxis à dermatophyte.

L'atteinte débute sur le bord libre de l'ongle (bord distal) puis les spores pénètrent sous l'ongle et vont proliférer dans la couche ventrale, formant une tache jaune-brun plus ou moins foncée.

Au fur et à mesure que le mycélium progresse dans la matrice, le lit de l'ongle devient friable. Puis c'est toute la tablette qui est atteinte, aboutissant à la destruction totale de l'ongle.

Cette forme clinique s'accompagne souvent d'une hyperkératose de l'ongle.



Figure 12 : onyxis sous-unguéal distal à *T. rubrum*
(23)

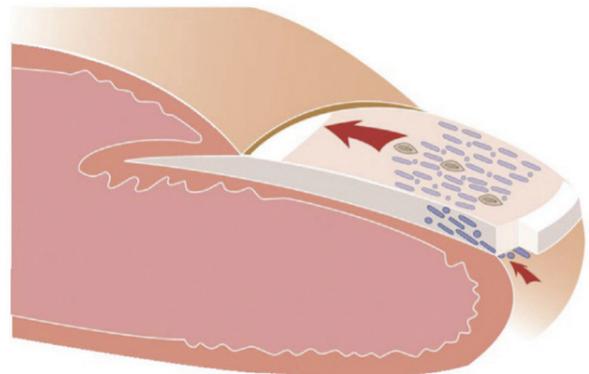


Figure 13 : schéma de prolifération de l'onyxis
sous unguéal distal (33)

1.1.3.2.3.2. *Onyxis proximal*

Cette forme est plus rare que celle de l'atteinte latéro-distale.

Au lieu de partir du bord libre, le champignon se développe depuis la bordure proximale, au niveau de la lunule.

On observe la formation d'une tache blanchâtre à la base de l'ongle, signe d'une fragilisation de la kératine.

La tache va progressivement s'étendre et le mycélium va perforer la tablette unguéale, aboutissant à la destruction de l'ongle.

Cette forme est plutôt observée chez les patients immunodéprimés (greffe, traitement corticoïde de long cours, patients sidéens ...), la prolifération du dermatophyte est alors particulièrement rapide et l'ongle sera détruit en quelques semaines.



Figure 14 : onyxis proximal à *T. rubrum* (31)

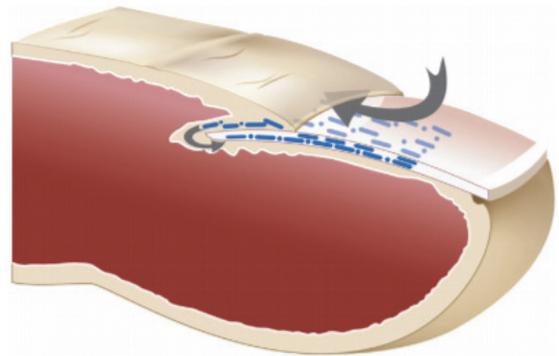


Figure 15 : schéma illustrant la voie de pénétration fongique proximale (33)

1.1.3.2.3.3. Onychomycose totale / Onychomycodystrophie

C'est la destruction totale de l'ongle, secondaire au développement de l'onyxis

1.1.3.2.3.4. Leuconychies

Taches blanches de tailles variables correspondant à une atteinte de la tablette unguéale.

L'atteinte peut être superficielle, alors seule la couche dorsale de l'ongle est touchée et le traitement sera rapide. Mais elle peut aussi être profonde, là l'ongle est atteint dans toute son épaisseur et le traitement devra être beaucoup plus long.



Figure 16 : leuconychie superficielle à *T. rubrum* (23)

1.3. Candidoses

1.3.1. Agents pathogènes

Parmi les 200 espèces de *Candida* connues, une vingtaine est impliquée en pathologie humaine. Leur spectre clinique est varié, allant d'atteintes superficielles, cutanéomuqueuses (muqueuse respiratoire, digestive et génitale principalement) à des atteintes profondes ou disséminées.

Candida albicans est la souche la plus fréquemment observée, c'est une espèce commensale des cavités naturelles et plus particulièrement du tube digestif et des voies génitales.

D'autres espèces commensales de l'Homme sont retrouvées en pathologie : (7)

- *C. glabrata* : commensale des voies génito-urinaires et de l'intestin,
- *C. tropicalis* : commensale de la peau et des muqueuses, elle est responsable de septicémies fongiques,
- *C. parapsilosis* : commensale de la peau, elle est responsable de lésion de la peau et des ongles et également impliquée dans des septicémies par cathéter souillé.

Enfin, d'autres espèces de *Candida* sont d'origine alimentaire : *C. kefyr* (produits laitiers), *C. krusei* (jus de raisin) ... elles sont le plus souvent isolées du milieu extérieur mais peuvent se retrouver occasionnellement sur la peau ou dans le tube digestif.

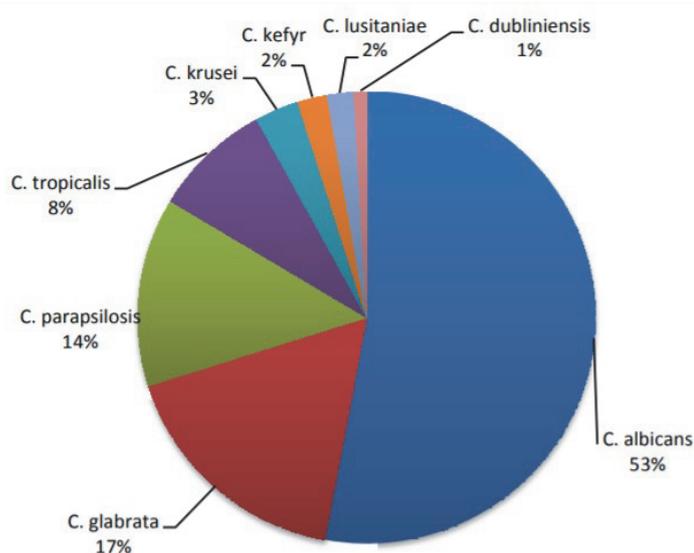


Figure 17 : Distribution des principales espèces de *Candida* au cours des fongémies (Rapport annuel d'activité 2015 du Centre national de référence Mycoses Invasives et Antifongiques)

1.3.2. Physiopathologie

1.3.2.1. Adhérence des *Candida* aux constituants de l'hôte

L'adhérence est la première étape du parasitisme de l'hôte, indispensable à la colonisation future, il est déterminant pour la survie du micro-organisme et plus particulièrement ici à l'établissement de l'état commensal du *Candida*.

En effet, sans adhérence, le champignon ne résiste pas aux processus d'élimination et sera éliminé dans les selles.

Les *Candida* pathogènes peuvent ainsi adhérer aux cellules de leur hôte mais également aux différents dispositifs médicaux invasifs (prothèses, cathéters, ...).

Cette adhérence peut être ainsi spécifique, non-spécifique voire d'un troisième type.

(34) (35)

1.3.2.1.1. Adhérence spécifique

Elle implique un système de reconnaissance de type ligand-récepteur, ici des adhésines fongiques réagissent avec des récepteurs de l'hôte ou des protéines.

Ces adhésines sont multiples et diverses :

- Type ALS (Agglutinin-like sequence, gène codant pour les adhésines) et plus particulièrement Als1p et Als3p intervenant dans l'adhérence aux cellules endothéliales vasculaires et épithéliales buccales,
- Hwp1 : intervenant dans l'adhérence aux cellules buccales et œsophagiennes,
- Camp65p : manno-protéine de 65kDa intervenant dans l'adhérence à l'épithélium vaginal,
- Groupe des lectines : permet l'adhérence par liaison aux glycoprotéines de surface des cellules épithéliales (ex : lectine Epa1p),
- Adhésines fibrillaires : elles vont se lier aux récepteurs lipidiques au niveau des cellules épithéliales buccales,
- Adhésines se liant aux protéines de dégradation du complément iC3b et C3d : ces adhésines sont respectivement des analogues d'intégrines apparentées aux récepteurs C3b et C2b présents à la surface des PNN et macrophages. Elles jouent ainsi un rôle dans la survie du *Candida* par adhérence et inhibition des mécanismes d'élimination par compétition avec leurs récepteurs homologues.

1.3.2.1.2. *Adhérence non spécifique*

Elle repose sur la mise en place d'interactions hydrophobes.

L'hydrophobicité de la surface des cellules des *Candida* est un élément déterminant de leur adhérence aux plastiques constituant les divers accessoires médicaux implantables. Suite à leur adhérence, les levures vont alors coloniser ces éléments et former des biofilms, source de contamination et recontamination de l'hôte.

A noter que ce type d'adhérence n'est pas prédominant pour ce qui est de l'adhérence aux tissus épithéliaux.

1.3.2.1.3. *Enzymes protéolytiques et hydrolytiques*

Un troisième mécanisme intervient dans le mécanisme d'adhérence des *Candida*, et plus particulièrement de *C. albicans*, il met en jeu notamment des aspartyl protéases (SAPs) et des phospholipases.

Les protéases SAP et ses différents isoenzymes (Sap1 à 10) sont régulées en fonction des conditions physiologiques et environnementales. Elles sont impliquées dans les premières étapes de pénétration cellulaire par la dégradation de la matrice extracellulaire et des protéines de surface de l'hôte (collagène, laminine, fibronectine) et jouent ainsi un rôle dans l'adhérence à la peau et aux muqueuses. (36)

Les phospholipases, enzymes capables d'hydrolyser une ou plusieurs liaisons ester de glycérophospholipide. Elles sont impliquées dans la pénétration des différentes cellules de l'hôte et l'adhérence aux cellules épithéliales. (37)

1.3.2.2. *Mode de reproduction des Candida*

Une fois le processus d'adhésion réussi, les levures vont pouvoir se développer et se multiplier.

Le temps de génération, c'est-à-dire de doublement de la population est d'environ 1h30 et nécessite de bonnes conditions de survie, de façon générale pour les levures : une température allant de 20 à 40° et un pH compris entre 3 et 8.

Les modes de reproduction des *Candida* sont nombreux. Ils se reproduisent majoritairement selon un processus asexué (forme anamorphe ou imparfaite) excepté quelques espèces pour lesquelles une reproduction sexuée a été décrite.

1.3.2.2.1. *Reproduction asexuée*

On parlera également de multiplication végétative, elle présente de nombreuses possibilités chez le groupe *Candida*.

1.3.2.2.1.1. *Blastospores*

Chez toutes les espèces du genre *Candida* la conidiogénèse est de type blastique solitaire : une nouvelle spore est formée à partir d'une cellule mère par simple bourgeonnement.

Le bourgeon grandit progressivement jusqu'à atteindre sa taille limite et cesse alors sa croissance. Le noyau se divise ensuite au niveau de la jonction cellule mère – cellule fille et une cloison se forme entre les deux cellules qui vont ainsi se séparer.

1.3.2.2.1.2. *Pseudomycélium*

A l'exception de *C. glabrata*, tous les autres *Candida* peuvent également se multiplier par conidiogénèse blastique acropète : une spore est formée à partir d'une cellule mère et va se développer de façon tubulaire et cylindrique donnant une cellule fille très allongée. Après formation de la cloison, la cellule fille reste cependant attachée à la cellule mère et va pouvoir bourgeonner selon le même mécanisme.

Cela aboutit progressivement à la formation d'une structure plus ou moins étendue et présentant des étranglements au niveau des contacts intercellulaires, appelée pseudomycélium.

Des blastospores peuvent ensuite se développer au niveau des zones de constriction donnant naissance à des ramifications latérales et rendant à l'ensemble de la structure un aspect buissonnant.

1.3.2.2.1.3. *Mycélium vrai*

C. albicans et quelques autres espèces plus rares (*C. dubliniensis*, *C. tropicalis*) produisent également du mycélium vrai. Cette distinction constitue un critère d'identification d'espèce.

Au début de la germination, le bourgeon va s'allonger et donner naissance à une structure allongée appelée tube germinatif. Le noyau du blastospore va alors migrer dans le tube et s'y divise puis un des noyaux fils retourne dans la cellule mère.

Le tube germinatif présente une croissance apicale, se cloisonne et se ramifie donnant un aspect d'arborescence : on parle de mycélium.

Le filament est ainsi formé d'articles cylindriques uninucléés séparés par des septas : des cloisons non étanches présentant un pore septal assurant la continuité cytoplasmique entre les différents articles.

Des blastospores peuvent naître au niveau des jonctions septales sous formes de verticilles.

Critères	Mycélium vrai	Pseudomycélium
Forme	Bords parallèles Largeur d'environ 2 µm Pas de constriction au niveau des septas	Bords non parallèles Largeur > 2,8 µm Constriction entre les cellules mères et filles
Cloison	Premier septum à l'intérieur du tube germinatif	Premier septum au niveau du « bourrelet »
Division nucléaire	Uniquement dans le tube germinatif	Au travers du « bourrelet »
Filament mature	Peu ramifié Croissance apicale continue et division progressive Grande vacuole dans les articles inférieurs	Très ramifié Cycle cellulaire synchronisé entre les différents éléments

Tableau 3 : Caractères différentiels entre mycélium vrai et pseudomycélium

1.3.2.2.1.4. *Chlamydoespores*

C. albicans et *C. dubliniensis* sont caractérisées par la formation de ces spores particulières.

Elles sont de structure ronde ou ovale, de taille plus importante que les blastospores (6 à 15 µm), à paroi épaisse et réfringente.

Isolées ou regroupées en amas reliées à l'hyphe par une cellule suspenseur de structure proche d'un pseudofilament.

Produites essentiellement *in vitro* dans des milieux défavorables à la multiplication végétative et en semi-anaérobiose, elles permettent le diagnostic d'espèce.

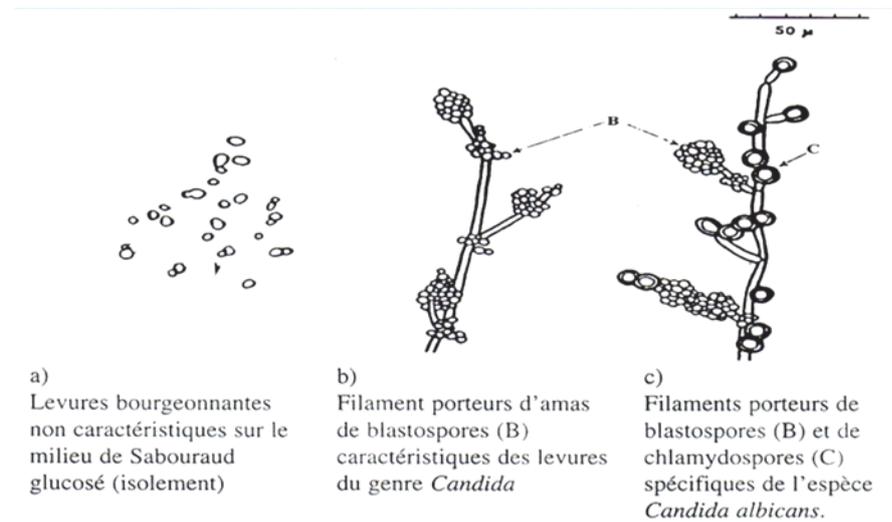


Figure 18 : Caractéristiques morphologique de *Candida albicans* (38)

1.3.2.2.2. Reproduction sexuée

Dans des conditions de culture défavorable, les levures diploïdes ne se multiplient pas par bourgeonnement mais par sporulation, un phénomène de reproduction sexuée.

Trois grandes étapes constituent la reproduction sexuée chez les *Candida*, chronologiquement la plasmogamie, la caryogamie puis la méiose :

- plasmogamie : fusion des cellules avec une mise en commun des cytoplasmes, aboutissant à la formation d'une cellule transitoirement tétraploïde,
- caryogamie : fusion des noyaux, réduction chromatique et retour au stade diploïde,
- méiose : formation des cellules haploïdes, les spores. Ici plus particulièrement des ascospores libres formées à l'intérieur de sacs ou asques.

Après éclatement de l'asque, les ascospores peuvent se multiplier pour donner d'autres cellules haploïdes. Elles peuvent également se transformer en gamètes de forme caractéristique, sous l'effet de phéromones sexuelles. La fécondation entre 2 cellules de signes sexuels opposés donne un zygote, à l'origine de la phase diploïde.

Dans le cas particulier de *C. albicans*, un cycle para-sexuel a également pu être mis en évidence grâce à la technique de MLST (Multilocus Sequencing Typing).

L'analyse du génome de *C. albicans* a en effet permis de mettre en évidence la présence d'un locus de conjugaison (ou MTL Mating Type Locus) sur le chromosome 5, le définissant ainsi comme un diploïde a/α . Et les différentes souches homozygotes pour ce locus MTL sont complémentaires pour une conjugaison dans des niches environnementales spécifiques (comme celle d'un milieu permettant le passage du champignon à l'état pathogène). Ainsi la conjugaison de ces formes diploïdes a et α aboutit à une forme tétraploïde qui revient ensuite à l'état diploïde par perte de chromosome et sans méiose. (39) (40) (41)

Ce mode de reproduction met en lumière les innombrables possibilités du brassage génétique des différentes souches de *C. albicans*, cette plasticité génétique lui permet ainsi une adaptation parasitaire toute particulière.

1.3.2.3. Développement et facteurs de pathogénicité

C'est le caractère opportuniste de ces levures qui va permettre leur pathogénicité, leur développement est favorisé par le dysfonctionnement du système immunitaire.

Ce caractère est d'autant plus efficace qu'il est soutenu par le grand nombre de facteurs d'adaptabilité et d'adhérence que permet l'espèce *Candida*.

1.3.2.3.1. Facteurs liés aux *Candida* : variabilité phénotypique

En fonction du milieu proposé à une même souche (variation de pH, température, pression, CO₂, ...) des différences morphologiques vont être adoptées pour optimiser le développement du champignon.

Ces adaptations sont sous le contrôle de deux voies de signalisation majeures. Elles sont la réponse aux différents activateurs de la cascade des MAPK (Mitogen activated Protein Kinase) et de la voie de la PKA (Protéine kinase A) activée par l'AMPc.

L'ensemble de ces voies active des facteurs de transcription responsables de l'expression différentielle de gènes la plus adaptée au milieu.

Cette variabilité peut jouer sur la diversité de la composition de la paroi du champignon. Etant garant des échanges avec l'hôte, celle-ci est en effet en perpétuelle évolution.

La structure de cette paroi est très complexe et se compose d'un ensemble de polysaccharides, beta-glucanes et protéines d'adhérence (notamment les adhésines Als, protéases Saps et protéines Hwp1) faisant l'objet d'un remaniement permanent. (39)

En adaptant la composition de sa paroi, *Candida* potentialise ainsi ses échanges avec son hôte et augmente ses chances d'adhésion et de développement au sein de celui-ci.

On retrouve également cette variabilité dans le dimorphisme propre à *Candida albicans*. Cette modification de la forme du champignon induite par différents facteurs environnementaux se traduit ici par l'évolution de la forme levure ellipsoïdale vers la forme hyphale par filamentation. (42)

Cette capacité constitue un réel facteur de pathogénicité. Tout d'abord, la production du tube germinatif caractérisant la filamentation est stimulée dans des conditions de température de 37°C et de pH neutre qui correspondent à celles du milieu de l'hôte. De plus, les filaments sont plus adhérents aux cellules de mammifère que les cellules de forme levure, favorisant encore la colonisation des tissus.

Enfin, les cellules de levures absorbées par les macrophages sont susceptibles de produire des filaments et lyser ainsi les macrophages. La capacité de filamentation offre ainsi une résistance au mécanisme de défense de l'hôte. (43)

1.3.2.3.2. *Facteurs liés à l'hôte*

1.3.2.3.2.1. *Facteurs physiologiques*

Les nouveau-nés par leur immaturité immunitaire et les personnes âgées porteuses de prothèses dentaires et victimes d'hyposialie sont plus exposées au risque de candidoses buccales.

Chez la femme enceinte, la fréquence de candidoses vaginales est 3 fois supérieure à la normale en particulier au 3^e trimestre de la grossesse.

1.3.2.3.2.2. *Facteurs locaux*

L'augmentation du risque de candidose est due aux phénomènes de transpiration, macération et d'humidité.

1.3.2.3.2.3. Terrain médical du patient

Toutes les pathologies entraînant une baisse de l'immunité sont susceptibles de déclencher une candidose. On citera tout particulièrement le développement très fréquent de candidoses buccales (muguet) chez les patients infectés par le VIH.

1.3.2.3.3. Facteurs extrinsèques

1.3.2.3.3.1. Traitements médicamenteux

L'antibiothérapie favorise l'installation de candidose digestive par affaiblissement de la flore digestive naturelle, notamment avec les antibiotiques à large spectre.

Les traitements immunosuppresseurs favorisent les candidoses par affaiblissement du système de défense immunitaire de l'organisme.

1.3.2.3.3.2. Traitements chirurgicaux

La mise en place de cathéter, prothèse et sonde (plus particulièrement dans la mise en place de nutrition parentérale) crée une porte d'entrée directe pour *Candida*.

Le risque de candidose est majoré en cas de chirurgie digestive, chirurgie cardiaque et de transplantation d'organe car elles s'accompagnent généralement de traitements immunosuppresseurs.

1.3.2.3.3.3. Risque nosocomial

Le risque nosocomial représente un risque de contracter une infection au cours d'un séjour dans un établissement de soins. Il peut être directement lié aux soins ou survenir durant l'hospitalisation, en dehors de tout acte médical. (44)

Une enquête française nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé réalisée en 2012 (45) a montré que *Candida albicans* représentait 2,3 % des micro-organismes isolés lors d'infection nosocomiale, et se plaçait à la cinquième place derrière *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Clostridium difficile*.

Les données de l'observatoire des levures sur les candidémies en Ile-de-France sur la période 2002-2010 (46) montraient qu'au cours d'un premier épisode de candidémie, les six espèces majoritairement représentées dans les isolats étaient *C. albicans*

(54,1 %), *C. glabrata* (18 %), *C. parapsilosis* (11,1 %), *C. tropicalis* (9 %), *C. krusei* (2,8 %) et *C. kefyr* (1,7 %). Ces éléments montrent l'émergence des espèces non albicans, les candidémies mixtes restant relativement rares.

1.3.3. Clinique

Les *Candida* sont responsables d'infections superficielles au niveau cutané (peau et phanères) et des muqueuses (digestives, buccales, génito-urinaires) mais également profondes, touchant de nombreux organes (foie, rein, cœur) ; ces atteintes ne seront pas développées ici.

1.3.3.1. Intertrigos à *Candida*

Ils se présentent de façon générale comme un érythème associé à un enduit crémeux blanchâtre au fond d'un pli naturel le plus souvent crevassé.

Les lésions sont souvent prurigineuses et présentent un risque de surinfection.

Comme pour les intertrigos à dermatophytes, on distingue les atteintes des petits plis et des grands plis.

1.3.3.1.1. *Atteinte des petits plis*

On retrouvera aussi bien des lésions ulcéreuses à bord blanchâtre et décollé que des lésions érythémateuses couvertes d'un enduit blanchâtre au bord du pli.

Elles sont le plus souvent situées au niveau palmaire, à la différence des atteintes à dermatophytes généralement plantaires.

L'atteinte est caractéristiquement située au niveau du 3^e espace interdigital palmaire et parfois au niveau des 2^e et 4^e espaces.

On les retrouve très couramment chez les patients dont les mains sont fréquemment exposées à un milieu humide et/ou avec un lavage des mains fréquent comme c'est le cas pour les coiffeurs, les agents d'entretien, les personnes pratiquant des manucures répétées.



Figures 19 et 20 : intertrigo inter digito-palmaire à *C. albicans* (23)

1.3.3.1.2. Atteinte des grands plis

Ils concernent les plis inguinaux, axillaires, abdominaux, sous-mammaires et interfessiers. L'atteinte est souvent bilatérale asymétrique.

La lésion se localise dans un premier temps au fond du pli, plus ou moins fissuré ; puis évolue en s'étendant de part et d'autre du pli sous forme de nappe érythémateuse rouge foncée.

A la différence des lésions à dermatophytes, les contours sont irréguliers et on observe parfois une bordure en forme de collerette plus ou moins squameuse.

Au-delà des bordures on peut observer de petits îlots vernissés tapissés de vésicules.



Figure 21 : intertrigo sous mammaire à *C. albicans* (23)

1.3.3.2. Onyxis et péri-onyxis à *Candida*

Essentiellement retrouvés au niveau des ongles des mains à la différence des atteintes à dermatophytes plutôt retrouvées aux pieds.

Classiquement le *Candida* va d'abord pénétrer par le bourrelet péri-unguéal et y sera responsable d'un périonyxis, aussi appelé paronychie.

La lésion se présente comme une tuméfaction rouge douloureuse autour de la zone matricielle à la base de l'ongle. De ce bourrelet péri-unguéal peut s'écouler une sérosité qui relâche la tension cutanée.

L'onyxis à *Candida* est secondaire à ce périonyxis.

Les lésions partent ainsi du bord proximal et s'étendent progressivement aux parties latérales et distales.



Figure 22 : périonyxis à *C. albicans* –
paronychie (23)



Figure 23 : onyxis avec périonyxis à *C. albicans*
(23)

Sans traitement, la mycose se développe jusqu'à l'onycholyse totale. L'ongle se colore en jaune verdâtre ou noir et la tablette unguéale alors très fragilisée n'adhère plus au lit de l'ongle et se décolle progressivement.

1.3.3.3. Candidose oropharyngée

Comme exposé précédemment, les mycoses sont tout particulièrement observées chez les nourrissons de moins de 18 mois et chez les personnes âgées.

Et, de façon générale, toute altération de la muqueuse buccale constitue une porte d'entrée à un *Candida*, par exemple en cas de cancer de la sphère ORL, port d'une prothèse et ulcérations.

Les facteurs iatrogènes peuvent être locaux comme dans la prise de corticoïdes inhalés, ou généraux à la suite d'un traitement antibiotique à large spectre.

Communément on distingue trois formes cliniques caractéristiques :

- la candidose pseudomembraneuse ou « muguet »,
- la candidose érythémateuse ou atrophique,
- la candidose hyperphasique ou pseudo-tumorale.

1.3.3.3.1. Candidose pseudomembraneuse ou « muguet »

C'est la forme classique, la plus communément rencontrée.

Elle débute par un érythème de la muqueuse. Au bout de quelques jours des lésions blanchâtres vont apparaître jusqu'à progressivement confluer en membranes crémeuses et molles, plus ou moins adhérentes à la muqueuse sous-jacente.

Ces lésions peuvent alors s'étendre à toute la muqueuse buccale jusqu'à envahir le pharynx et l'œsophage chez les patients immunodéficients.

On observera alors une sécheresse buccale et une sensation de goût métallique et de cuisson dans la bouche.

L'importance de ces symptômes peut aller jusqu'à provoquer une dysphagie (gêne au moment de l'alimentation et de la déglutition). (47) (48)



Figure 24 : candidose buccale pseudomembraneuse à C. albicans – muguet. Causée par le port prolongé de prothèse dentaire (49)

1.3.3.3.2. *Candidose érythémateuse ou atrophique*

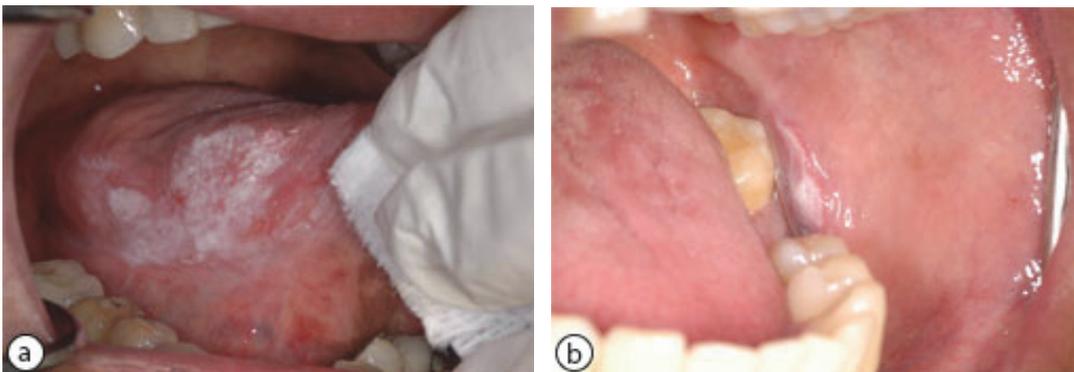
C'est une complication de la candidose buccale classique, généralement observée chez les patients immunodéprimés infectés par le VIH et les porteurs de prothèse dentaire. Les lésions sont ici multifocales, notamment sur le palais et le dos de la langue. Les lésions sont douloureuses et donnent à la muqueuse un aspect luisant, rougeâtre et dépapillé.



Figure 25 : candidose buccale érythémateuse au niveau du palais (49)

1.3.3.3.3. *Candidose hyperphasique ou pseudo-tumorale*

Généralement bilatérales, les lésions se développent sur la face interne des joues. Elles y forment des plaques bourgeonnantes dites « en nodule », blanchâtres et très adhérentes à la muqueuse. Cette forme s'observe la plupart du temps chez le fumeur et peut avoir une évolution maligne.



Figures 26 et 27 : candidose buccale hyperplasique à *C. albicans* (49)

Il est important de la distinguer avec les symptômes de langue noire villose, présentant une hypertrophie papillaire formant des villosités qui sont d'origine iatrogène et non candidosique.

1.3.3.3.4. *Perlèche*

Une autre forme plus externe est également à détailler dans le cadre des candidoses orales, c'est la perlèche.

Très communément observée notamment chez le nouveau-né, elle se caractérise par une fissuration et inflammation des commissures labiales. Généralement bilatérale, le fond croûteux gêne l'ouverture de la bouche.



Figure 28 : perlèche à *C. albicans* (49)

Elle accompagne généralement les autres formes de candidoses oropharyngées et peut se compliquer d'une surinfection bactérienne au creux du pli.

1.3.3.4. Candidose génito-urinaire

1.3.3.4.1. *Vulvovaginite à Candida*

Cette affection est très répandue chez la femme adulte, 70 à 75% des femmes seront ainsi atteinte de CVV et 50 % développeront une forme récurrente au cours de leur vie. (50) (10)

Son développement est souvent lié à une variation hormonale ; provoquée, comme avec les contraceptions oestro-progestatives, mais aussi induite, en période de grossesse ou en fonction des fluctuations du cycle menstruel. Les hormones reproductrices étant responsables d'une augmentation des taux de glycogène sanguin, le développement des mycoses est alors favorisé. De plus, il a été notifié que l'œstrogène facilite l'adhérence des levures aux cellules épithéliales vaginales. (10) (51)

D'autres facteurs favorisants sont aussi incriminés ; comme le diabète ou la prise de corticoïdes mais également des causes locales et culturelles : toilettes vaginales excessives, sensibilisation et irritation par l'utilisation de savons acides, de parfums, des rapports sexuels irritants et des habits trop serrés.

Candida albicans est la souche la plus fréquemment isolée dans les cas de vulvovaginite mycosique. Pour les espèces non *albicans*, ce sont *Candida glabrata* et *Candida krusei* et qui sont ensuite observées en fonction des conditions d'études appliquées. (52) (53)

Les symptômes sont peu spécifiques, on retrouve la plupart du temps :

- des leucorrhées blanchâtres d'aspect grumeleux ou caillé (aspect de lait caillé),
- un prurit vulvaire tenace plus ou moins intense,
- des douleurs d'irritation au niveau des méats urinaires et vaginaux entraînant dysurie et dyspareunie (douleurs ressenties lors d'un rapport sexuel).

A l'examen vaginal, on observera une muqueuse érythémateuse et œdématisée plus ou moins recouverte d'un enduit blanchâtre.

Il est important de notifier qu'il ne s'agit pas d'une MST (Maladie Sexuellement Transmissible), en effet la balanoposthite post-coïtale qui peut être observée chez le partenaire sexuel à la suite d'un rapport disparaît spontanément.



Figure 29 : vulvovaginite à *C. albicans* (54)

On observera chez certaines patientes des formes récidivantes c'est-à-dire présentant plus de quatre épisodes par an. L'étiologie de ces récurrences reste controversée.

Le rôle du réservoir intestinal est fréquemment évoqué (colonisation déséquilibrée et excessive par un *Candida* commensal) mais les antifongiques par voie orale se sont

démontrés inefficaces dans les cas de récurrence. Idem pour la transmission sexuelle où le traitement du partenaire est souvent inefficace. Il est important de rechercher alors des modes de vie favorisant le développement de la mycose (hygiène intime inadaptée, prise de contraception, ...), et un déséquilibre de l'immunité cellulaire locale.

1.3.3.4.2. *Urétrite à Candida*

Elle se limite souvent à une inflammation du méat urinaire (on parlera alors plus spécifiquement de méatite). Mais elle peut aussi s'accompagner d'un écoulement et parfois de douleurs mictionnelles (dysurie).

1.3.3.4.3. *Balanite, balanoposthite à Candida*

Affection candidosique de l'homme, l'infection débute au niveau du sillon balano-préputial puis s'étend ensuite au gland et au prépuce.

Les symptômes observés sont :

- un érythème intense de la muqueuse accompagné de petites vésicules,
- un prurit,
- un enduit blanchâtre dans les replis du sillon balano-préputial et sur le gland.

Parfois la balanite pourra se compliquer d'une urétrite et d'un œdème évoluant en phimosis (rétrécissement de l'extrémité du prépuce empêchant le décalottage) avec écoulement purulent.



Figure 30 : balanite à *C. albicans* (47)

Dans quelques cas, un homme peut attraper une mycose génitale suite à une relation sexuelle avec un partenaire contaminé (vulvovaginite ou anite à *Candida*), on parlera de balanoposthite post-coïtale.

Elle se caractérise par un prurit et peut-être douloureuse mais disparaît spontanément en quelques jours car ce ne sont pas les facteurs favorisants qui ont permis la prolifération du *Candida*.

Dans la plupart des cas, la contamination est endogène par un *Candida* commensal en présence de facteurs favorisants.

1.4. Malassezioses

1.4.1. Agents pathogènes

Ce sont des épidermomycoses causées par des levures lipophiles du genre *Malassezia*.

Les *Malassezia* sont des levures kératinophiles, commensales de la peau de l'homme (et des animaux à sang chaud) et plus particulièrement des zones riches en glandes sébacées qui leur apportent les lipides nécessaires à leur croissance.

Elles sont principalement représentées par *Malassezia furfur*, agent du *pityriasis versicolor*.

D'autres espèces peuvent être responsables de lésions superficielles : *M. pachydermatidis*, *M. sympodialis*, *M. globosa* ...

1.4.2. Physiopathologie

Les *Malassezia* deviennent pathogènes sous l'influence de facteurs favorisants, comme :

- augmentation de l'humidité (sécrétion sudorale),
- chaleur,
- influence hormonale (grossesse, hypercorticisme),
- baisse de l'immunité cellulaire.

Les *Malassezia* sont lipophiles et plus particulièrement lipodépendantes (à l'exception de *M. pachydermatis*). Au niveau cutané (*stratum corneum*) c'est la dégradation des cellules kératinisées permettant la libération du cholestérol et de ses esters qui assure la nutrition du mycète.

Elles ne sont pas contagieuses.

1.4.3. Clinique

Les *Malassezia* appartenant à la flore commensale de la peau, on estime que 80% des individus sont porteurs sains.

C'est sous l'influence de facteurs favorisants qu'elles vont devenir pathogènes et responsables de diverses atteintes cutanées locales mais aussi d'atteintes systémiques de type septicémie.

On distinguera les atteintes superficielles fréquentes et bénignes des atteintes profondes plus rares et non détaillées ici.

1.4.3.1. *Pityriasis versicolor*

Cette mycose cutanée fréquente et bénigne est causée par l'invasion de *Malassezia* dans les couches externes de l'épiderme.

On note un certain nombre de facteurs favorisants :

- physiologiques : peaux claires, grasses, séborrhéiques,
- climatiques : chaleur, humidité, exposition solaire fréquente,
- vestimentaires : vêtements occlusifs, synthétiques,
- iatrogènes : comme dans toutes les mycoses superficielles on retrouve ici les traitements corticoïdes, la contraception oestro-progestative, les immunosuppresseurs ; mais également ici les cosmétiques gras, les huiles corporelles et les crèmes solaires.

Ce champignon ainsi se développe plus favorablement dans des conditions chaudes et humides rendant sa prévalence plus élevée dans le pourtour méditerranéen et les zones tropicales et où elle atteint jusqu'à 50% alors qu'elle sera entre 0,5 et 5 % dans les pays froids et tempérés. (55) (56)

Il faut également noter une augmentation de la prévalence du *pityriasis versicolor* entre l'enfance et l'adolescence, probablement en raison de changements hormonaux qui augmentent production de sébum et permettent un environnement plus riche en lipides dans laquelle le champignon peut se développer. (56) (57)

Les lésions classiques sont des macules arrondies de couleur brun chamois sur peau claire et hypochromique sur peau noire, aux limites nettes, de 2 à 10 mm de diamètre et recouvertes de fines squames se détachant facilement. Cette dernière caractéristique est plus particulièrement désignée par l'expression « signe du copeau ».

Les macules sont généralement nombreuses, elles ont un mode d'expansion centrifuge jusqu'à confluer entre elles.

La plupart du temps, on les retrouvera au niveau du haut du thorax (cou, épaules) et des membres supérieurs. Les autres localisations sont rares mais tout le corps peut être touché (sauf les paumes des mains et plantes des pieds).

La forme classique décrite plus haut est la plus fréquente mais on pourra aussi observer des formes atypiques comme les formes achromiante, érythémateuse et érythémato-squameuse.



*Figure 31 : pityriasis versicolor à Malassezia sp.
– lésions hypochromiques*



*Figure 32 : pityriasis versicolor à Malassezia sp.
– lésions brun chamois*



Figure 33 : pityriasis à Malassezia sp. – signe du copeau

1.4.3.2. Dermite séborrhéique

Cette affection est fréquente et touche tous les âges.

Chez le nourrisson, elle survient pendant les premiers mois de vie et se localise surtout au niveau du cuir chevelu et du siège, son évolution est spontanément favorable avec une guérison à partir du 5^e mois.

Au niveau du cuir chevelu, on observera des squames grasses recouvrant partiellement un érythème formant des plaques de taille variable pouvant s'étendre à la totalité du cuir chevelu. Lorsqu'elles sont de taille moyenne, on parlera communément de « croûtes de lait ».

Sur les fesses, c'est la forme érythémateuse qui prédomine, les squames sont moins fréquentes voire absentes.



Figure 34 : dermite séborrhéique du nourrisson à *Malassezia* sp. – croûtes de lait (58)

Chez l'adolescent et l'adulte elle est caractérisée par des lésions d'allure érythémato-squameuses. Essentiellement regroupées sur le visage et plus particulièrement au niveau des zones cutanées riches en glandes sébacées (sourcils, inter-sourcils, sillons naso-géniens, racine du cuir chevelu).



Figure 35 : dermite séborrhéique à *Malassezia sp.* – lésion érythémato-squameuses (59)

Cette dermite se développe par poussées intermittentes, congestives et prurigineuses accompagnées ou non d'un *pityriasis capitis*.

Les facteurs favorisants classiques sont la peau grasse, les déficits de l'immunité cellulaire (surtout des lymphocytes T chez les personnes séropositives au VIH).

Ainsi, chez les patients immunodéprimés, l'atteinte sera plus fréquente et plus extensive, s'accompagnant parfois d'une folliculite (inflammation du follicule pileux).

1.4.3.3. *Pityriasis capitis*

Caractérisé par une hyperkératose non inflammatoire du cuir chevelu, en général peu prurigineuse, responsable de nombreuses pellicules.

C'est une affection très fréquente et retrouvée chez plus de 70% des patients atteints de dermite séborrhéique. (60)

Il n'y a pas d'atteinte du follicule pileux et, en général, pas de chute de cheveux (ce qui la distingue des mycoses capillaires teigneuses précédemment développées).

Dans les formes extrêmes, l'hyperkératose aboutit à la formation d'une couche épaisse de squames grasses et adhérentes : on parlera de « fausse teigne amiantacée d'Alibert ».



Figure 36 : *pityriasis capitis* à *Malassezia* sp. (61)

Pour certains spécialistes, la limite avec la dermatite séborrhéique est faible et considère ainsi le *pityriasis capitis* comme une de ses formes particulières affectant le cuir chevelu.

2. Prérequis au conseil à l'officine : connaissances générales du pharmacien

2.1. Diagnostic biologique des mycoses superficielles

Le diagnostic des mycoses superficielles se fait essentiellement sur les signes cliniques (observés ou décrits) associés à l'interrogatoire du patient.

Cependant, seul un diagnostic mycologique complet permet de confirmer le diagnostic de mycose, d'identifier l'espèce en cause et de guider le traitement.

Il est réalisé sur prescription médicale dans un laboratoire.

L'interrogatoire détaillé permet de recueillir un maximum d'informations pouvant aider à l'orientation du diagnostic :

- mode de vie : profession, habitudes, animaux de compagnie ...,
- déplacements et voyages,
- mycoses et traitements antérieurs : voie d'administration, durée, efficacité
- pathologies : maladies chroniques (diabète), déficit immunitaire, problèmes dermatologiques (eczéma, psoriasis),
- date d'apparition et évolution des lésions, autres lésions cutanées associées,
- portage familial.

La méthodologie du diagnostic biologique des mycoses superficielles repose sur :

- la révélation d'une éventuelle fluorescence sous rayonnement ultraviolet des lésions, on parlera « d'examen sous lampe WOOD »,
- la mise en évidence de champignon parasite par examen direct du produit biologique prélevé et l'identification de l'espèce par isolement et culture du pathogène, on parlera de « diagnostic mycologique ».

2.1.1. Examen en lumière de WOOD

Cet examen doit être effectué directement sur le patient dans l'obscurité totale et avant tout prélèvement en vue d'un diagnostic mycologique.

Il est particulièrement intéressant dans les cas de suspicion de teigne et de *pityriasis versicolor*, et la fluorescence sera variable en fonction de l'espèce observée.

De plus, la fluorescence permet d'observer l'étendue des zones atteintes, de révéler des lésions invisibles à l'œil nu et de guider le prélèvement en vue d'un diagnostic mycologique.

Un test négatif ne permet cependant pas d'écarter le diagnostic d'une mycose.

Dans le cas des teignes, une dermatophytose microsporique permettra d'observer une fluorescence verte (examen dit « WOOD + ») alors que les atteintes trichophytiques ne dévoileront aucune fluorescence (examen dit « WOOD - »).

Pour les atteintes à *Pityriasis versicolor*, on pourra observer une fluorescence jaune verdâtre à jaune orangé, la mise en évidence d'éléments invisibles à l'œil nu permettra d'établir un bilan d'extension à l'ensemble du corps.

Dermatophytoses				Malassezioses
Teigne tondante sèche		Teigne suppurée	Teigne favique	<i>Pityriasis versicolor</i>
Microsporique	Trichophytique			
WOOD + vert vif	WOOD -	WOOD -	WOOD + vert foncé	WOOD + jaune vert à jaune orangé

Tableau 4 : Différents résultats observés après examen en lumière de WOOD

2.1.2. Diagnostic mycologique

2.1.2.1. Prélèvements des éléments contaminés

Le prélèvement doit recueillir des éléments parasités par des champignons vivants et être de qualité. Il nécessite d'utiliser un matériel stérile.

Chaque lésion suspecte doit être prélevée séparément sur une boîte de Petri stérile (ou dans un tube).

Pour garantir sa pertinence, le prélèvement doit être effectué à distance de tout traitement antifongique ; la fenêtre thérapeutique est d'environ 3 mois pour un traitement systémique, 1 mois pour les traitements locaux par vernis et solution filmogène, et elle ne sera que de 15 jours pour les traitements topiques locaux.

La méthodologie est différente en fonction du type de prélèvements.

2.1.2.1.1. Pour les mycoses des ongles

Le prélèvement doit être réalisé sur des ongles propres et convenablement brossés le jour de l'examen afin d'éliminer les contaminants environnementaux.

En cas de leuchonychie superficielle, après avoir nettoyé la tablette avec de l'alcool, un grattage ou un découpage de l'ongle atteint est effectué jusqu'à atteindre la zone blanche friable au sein de laquelle sera recueilli l'échantillon

En cas d'atteinte plus profonde (atteinte distolatérale avec hyperkératose sous-unguéale et détachement de la tablette), l'ongle devra être découpé jusqu'à la jonction zone infectée – zone saine, puis un grattage des débris kératosiques friables recouvrant le lit unguéal sera réalisé.

2.1.2.1.2. Pour les teignes du cuir chevelu

Le prélèvement sera effectué en périphérie et sur les plaques d'alopécie.

Les cheveux contaminés seront prélevés à l'aide d'une pince à épiler ou d'une curette.

Les squames sèches et croûtes du cuir chevelu seront prélevées avec une curette, alors que pour les lésions suintantes on utilisera un écouvillon.

En cas de favus, il faudra racler le fond des godets pour prélever les cheveux parasités enchâssés dans les croûtes à l'aide d'une curette.

2.1.2.1.3. Pour les mycoses cutanées

Les lésions squameuses sont grattées à leur périphérie à l'aide d'un grattoir de Vidal ou d'une curette.

En cas de lésions suintantes, on essuiera la zone à prélever à l'aide d'une compresse stérile avant d'utiliser un écouvillon.

En cas de suspicion de pityriasis versicolor, on procèdera à un scotch-test (nécessite l'application d'un morceau de cellophane adhésive sur les lésions cutanées qui sera ensuite collé sur une lame de microscope).

2.1.2.1.4. *Pour les mycoses des muqueuses*

Le prélèvement impose de frotter les lésions avec deux écouvillons stériles humidifiés à l'eau distillée stérile (un pour l'examen direct, un pour la culture).

Dans le cas des lésions vaginales et en cas de pertes blanchâtres, les leucorrhées seront également récoltées par écouvillonnage.

Dans les cas des lésions pseudo-membraneuses buccales : il convient de détacher les membranes à l'aide d'une curette.

2.1.2.2. Examen direct au microscope

Il permet d'orienter rapidement le diagnostic voire la thérapeutique à suivre.

Les prélèvements kératinisés (poils, cheveux, squames, ongles) nécessitent un éclaircissement préalable dans la potasse KOH 30% ou le chlorallactophenol.

Pour les autres prélèvements, l'ED s'effectue directement à l'état frais par montage dans un liquide non coloré (sérum physiologique généralement car il ne lyse pas les microorganismes pouvant être présents dans le prélèvement, ce qui permet un éventuel diagnostic différentiel) ou en utilisant un colorant permettant de mieux observer les blastospores (bleu de lactophenol, noir chlorazol).

Attention cependant, un ED négatif n'exclut pas la présence d'une mycose. Il sera alors nécessaire de procéder à l'isolement et à la culture des souches prélevées pour en observer le développement.

2.1.3. Mise en culture

L'isolement en culture du champignon et l'identification de l'espèce vont permettre d'orienter plus spécifiquement les traitements.

Pour les dermatophytes, le milieu d'isolement de référence est le milieu Sabouraud (glucose 20g, peptone 10g, gélose 20g/L d'eau) qui permet la pousse de tous les champignons pathogènes ; il sera ensuite décliné avec différents additifs pour améliorer les conditions de développement du champignon : (5) (62)

- milieu Sabouraud simple : peu utilisé car les risques de contamination du prélèvement compromettent l'analyse,
- milieu Sabouraud-chloramphenicol ou SC : l'antibiotique bactériostatique élimine les bactéries et favorise ainsi la pousse du champignon,
- milieu Sabouraud-chloramphenicol-cycloheximide (= ACTIDIONE®) ou SCA : la cycloheximide inhibe un grand nombre de champignons saprophytes de l'environnement.

Dans les protocoles d'identification des dermatophytes, on effectuera généralement des montage 2SC + 2SCA afin d'observer toutes les conditions de culture.

Pour les levures, le milieu Sabouraud fait aussi référence, à la différence des dermatophyte on n'utilisera pas ici l'addition d'actidione qui inhibe la croissance de certains *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*). (63)

Dans certains cas où les milieux d'isolement ne mettent pas en évidence des fructifications ou des spores nécessaires à l'identification du champignon, des milieux d'identification devront être employés. Il faudra alors procéder à un repiquage d'un fragment de culture sur un milieu plus favorable, le choix du milieu dépend de l'espèce fongique recherchée.

Par exemple si *T. rubrum* est isolé, on pourra utiliser les milieux eau gélosée 2% (EG) pour mieux visualiser la fructification ou Agar Tween 80 (AT) pour mieux visualiser sa pigmentation. Pour les *Malassezia sp.*, le milieu Sabouraud sera recouvert d'une couche d'huile d'olive.

Dans tous les cas, il est nécessaire d'aérer convenablement les cultures et de les maintenir à 30°C (+/-2°) ou 37°C (+/-2°) pendant 4 semaines, la lecture s'effectuant 2 fois par semaine. Les levures poussent rapidement (en 24 à 48h) alors qu'il faudra de 7 à 30 jours aux dermatophytes pour se développer.

2.1.4. Identification du champignon

2.1.4.1. Dermatophytes

L'identification des dermatophytes repose sur :

- la vitesse de pousse : variable en fonction du degré d'humidité, de l'aération des préparations, de la température,
- les aspects macroscopiques : taille, forme, couleur recto-verso, relief, consistance, présence de pigments diffusibles,
- les aspects microscopiques : identification des filaments mycéliens et des organes de fructification (micro et macroconidies) dont le nombre, la forme et la disposition sont caractéristiques de chaque espèce.

	Vitesse de pousse	Aspects macroscopiques	Aspects microscopiques
<i>M. canis</i>	Rapide (5-6j)	<u>Recto</u> : aspect étoilé, duvet blanc en surface <u>Verso</u> : pigment jaune orangé	Mycélium en raquette <u>Macroconidies</u> : de grande taille, en fuseau, à paroi épaisse et parfois échinulées, cloisonnées <u>Microconidies</u> : piriformes
<i>T. rubrum</i>	Moyenne (8-10j)	<u>Recto</u> : blanc duveteux <u>Verso</u> : pigment rouge vineux (variété africaine : aspect blanc poudreux)	Souvent pauvre <u>Macroconidies</u> : exceptionnelles sauf souches poudreuses, en saucisse <u>Microconidies</u> : piriformes, disposées en acladium
<i>T. interdigitale</i>	Moyenne (8-10j)	<u>Recto</u> : blanc crème poudreux <u>Verso</u> : variable (jaune à rouge-brun)	Mycélium articulé à angles droits en croix de Lorraine, parfois présence de vrilles <u>Macroconidies</u> : rares en massues <u>Microconidies</u> : rondes en grappe (filaments à angles droits) ou piriformes en acladium (filaments en surface)

Tableau 5 : Eléments d'identification des principaux dermatophytes (*M. canis*, *T. rubrum*, *T. interdigitale*) (7) (64)

2.1.4.2. Levures

On procèdera à des test morphologiques, biochimiques et physiologiques à partir de colonies isolées sur les milieux habituels.

2.1.4.2.1. Milieux chromogènes

La méthode la plus classique d'identification des levures est l'utilisation de milieux chromogènes. Dans ces milieux des substrats chromogènes correspondant à une enzyme particulière et conférant une coloration particulière variable en fonction de l'espèce.

Développé dans les années 80, les milieux ChromAgar® font aujourd'hui référence dans les moyens d'identification des levures, offrant des résultats rapides, spécifiques et à moindre coût.



Figure 37 : Exemples de milieux chromogéniques pour la détection de *Candida sp.* et *Malassezia sp.*(65)

2.1.4.2.2. Méthodes d'identifications spécifiques aux *Candida sp.*

2.1.4.2.2.1. Test de blastèse (ou de germination)

Réalisé par incubation de l'isolat pendant 2 à 4h en sérum à 37°C. L'apparition d'un tube germinatif permet d'identifier *Candida albicans*.

2.1.4.2.2.2. Test de chlamydosporulation

La culture se fait sur des milieux pauvres en sucres (milieux PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween 80)) pendant 24 à 48h à 30°C (+/- 2) en semi-anaérobiose. *C. albicans* est identifié par la production de chlamydo-spores ; la présence de pseudomycélium sans chlamydo-spore orientera seulement vers une levure du genre *Candida*.

2.1.4.2.2.3. Test immunologique d'agglutination sur particules de latex

Ce test repose sur le principe de coagglutination sur lame et permet généralement d'identifier *C. albicans* (bichrolatex albicans FUMOUSE®) ou *C. dubliniensis* (bichrolatex dubli FUMOUSE®).

Ces tests d'identification rapide permettent une identification des 9 principales espèces de *Candida* en 2 à 3 minutes.

2.1.4.2.2.4. Galeries d'identification

De nombreux dispositifs sont commercialisés et permettent l'identification après 24 à 72h. Pour la plupart, ils reposent sur l'étude de l'assimilation des carbonates (auxanogramme) ou de leur fermentation (zymogramme).

2.1.4.2.3. Méthodes d'identifications spécifiques aux *Malassezia sp.*

La culture n'est pas indispensable dans le diagnostic de routine pour lequel l'ED est déterminant, elle permet cependant d'identifier l'espèce en cause et sera recommandée dans les affections à *Malassezia* atypiques.

Les *Malassezia sp.* poussent en 8 à 15 jours.

L'examen macroscopique montre des colonies lisses, bombées de couleur chamois et l'examen microscopique révélera des blastospores à bourgeonnement unipolaire à base large dont le développement répétitif forme une collerette au niveau du site de bourgeonnement.

2.1.4.3. Nouvelle méthode d'identification : spectrométrie de masse

Depuis quelques années, une méthode d'identification est développée pour faire face aux erreurs diagnostiques et aux délais d'identification allongés des méthodes conventionnelles, reposant sur les propriétés phénotypiques des espèces recherchées. C'est le MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight), un spectromètre de masse associant une ionisation laser assistée par une matrice (MALDI) à un analyseur à temps de vol (TOF).

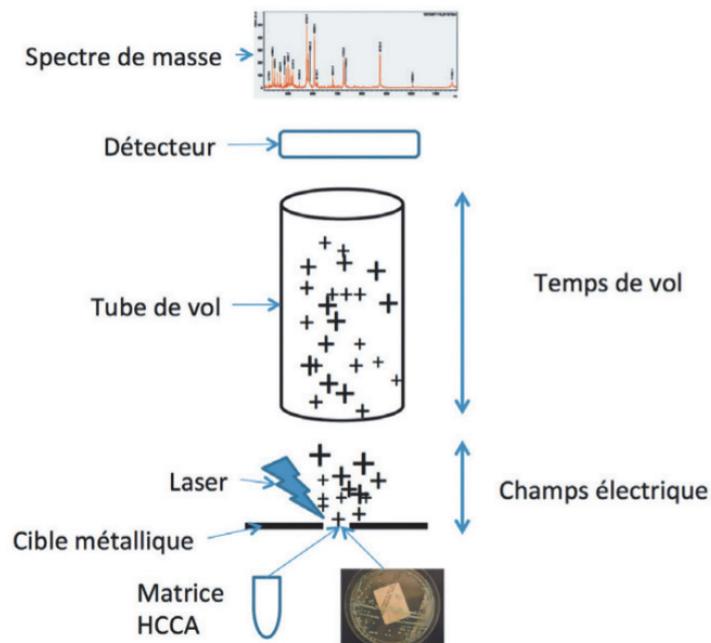


Figure 38 : Les différentes étapes de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (66)

C'est une technique de détection et d'identification de microorganismes entier par mesure de leur masse.

Le processus d'analyse se fait en trois étapes : (67)

- Ionisation et résorption de l'échantillon,
- phase de « vol » : les molécules ionisées sont accélérées et séparées dans une colonne de vide (tube de vol) au sein de laquelle est appliqué un champ électrique,
- phase de détection : l'information électrique produite par les ions est amplifiée puis mesurée selon un temps de vol donnant ainsi un motif spectral propre à chaque microorganisme analysé.

Les banques de données regroupant l'ensemble des spectres de référence permettent alors l'identification précise de l'élément étudié.

Initialement utilisé pour l'identification des bactéries, son intérêt dans le diagnostic fongique est grandissant devant la grande précision de ses résultats, la rapidité de l'identification mais également grâce à la simplicité de son intégration en routine dans les laboratoires et son faible coût d'analyse. (66) (68)

Cette méthode d'identification est en plein essor et son développement futur permettra même d'évaluer la sensibilité des espèces antifongiques aux différents traitements antifongiques. (66) (69)

2.2. Pharmacologie des antifongiques utilisés dans les traitements des mycoses superficielles (70) (71)

Afin de mieux appréhender ce chapitre, voici des schémas résumant les mécanismes d'action des antifongiques utilisées dans les traitements des mycoses superficielles.

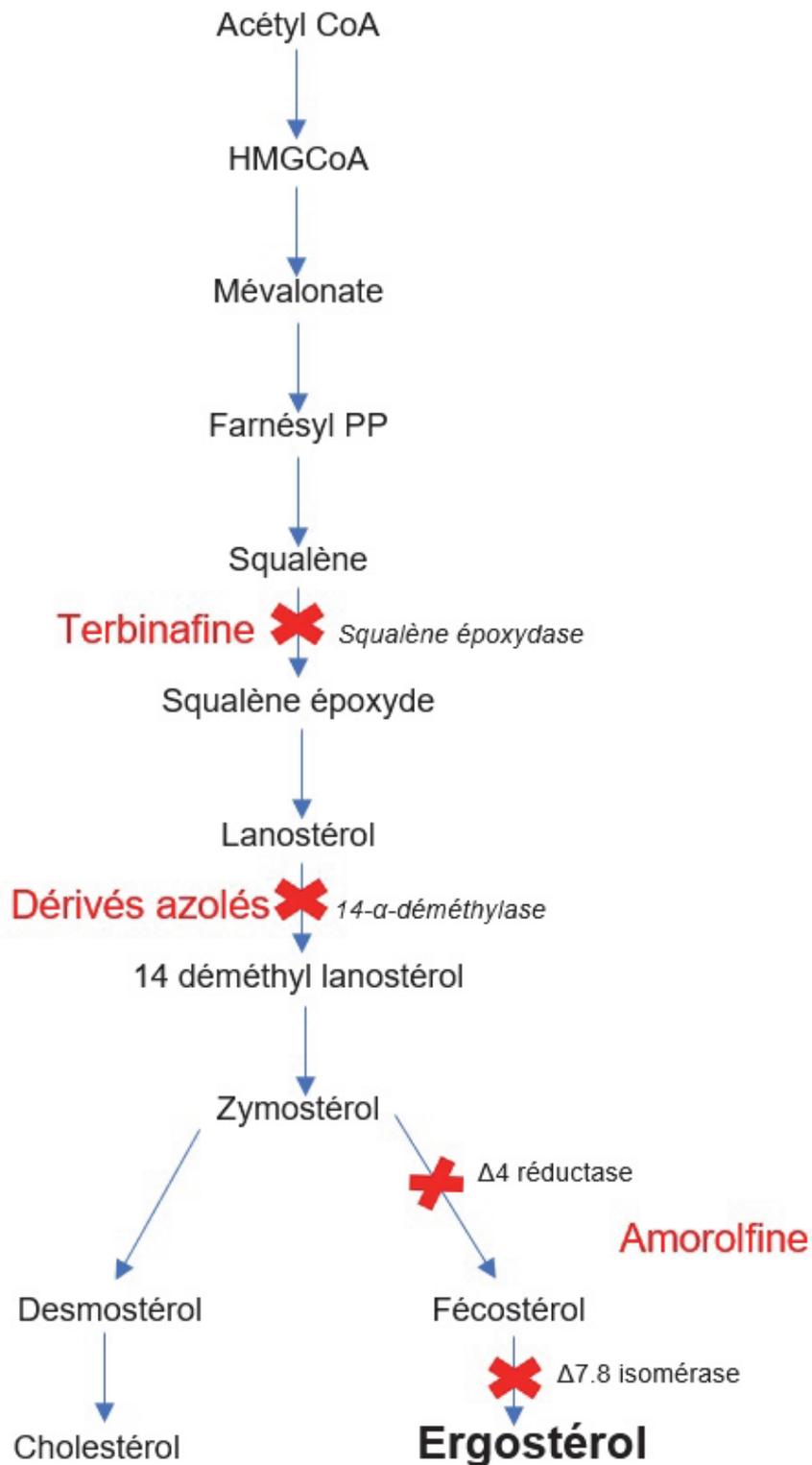


Schéma 1 : Synthèse de l'ergostérol et action des antifongiques inhibiteurs de cette synthèse

Action des antifongiques sur la cellule fongique

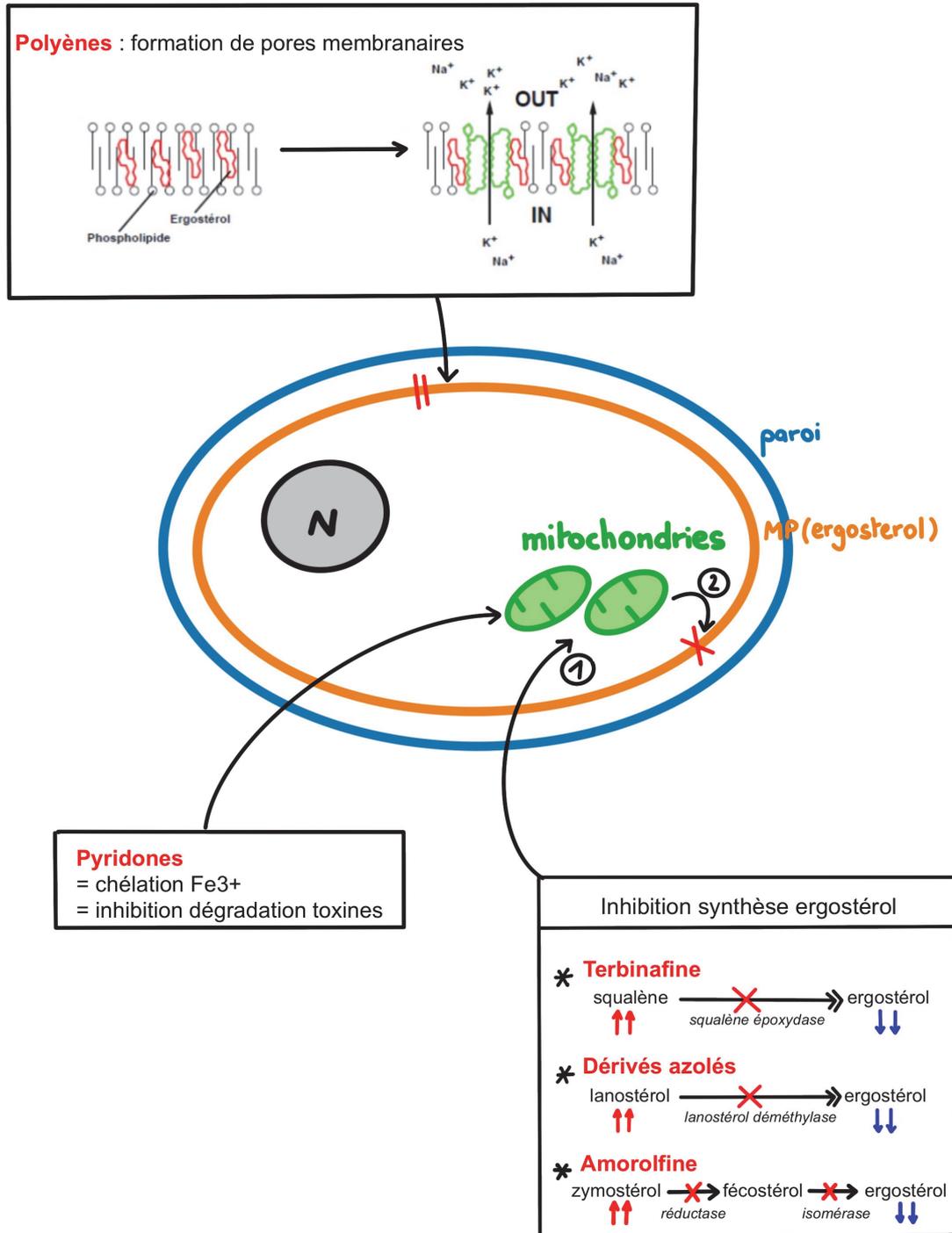


Schéma 2 : Action des antifongiques sur la cellule fongique

2.2.1. Antifongiques d'origine naturelle

2.2.1.1. Polyènes

2.2.1.1.1. Formes commercialisées

Amphotéricine B : FUNGIZONE® 10% , suspension buvable (72)

Nystatine : MYCOSTATINE® 100 000 UI/ml , suspension buvable (73)

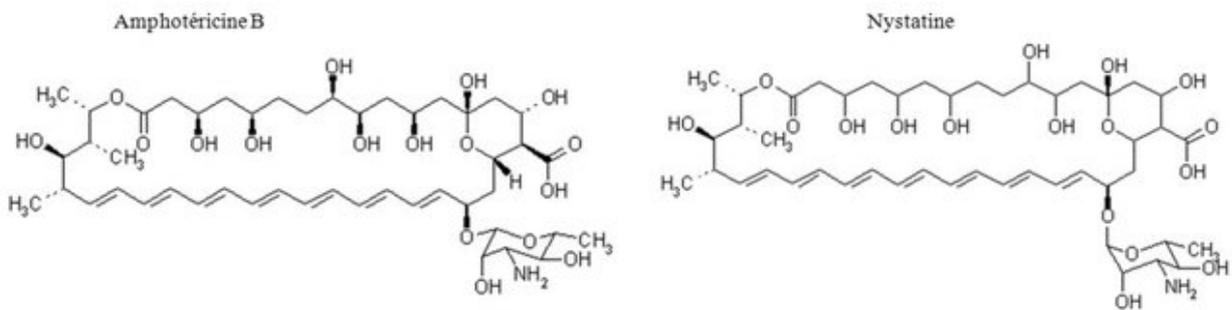


Figure 39 : structure chimique de l'amphotericine B et de la Nystatine

2.2.1.1.2. Mécanisme d'action

Ces molécules ont une action sélective, elles interagissent avec l'ergostérol de la membrane cytoplasmique fongique et ne perturbent pas le cholestérol des membranes humaines.

On va observer la formation de pores au niveau de la membrane cytoplasmique fongique, augmentant la perméabilité de la membrane et la fuite du contenu intracellulaire.

Leur action étant mécanique, ils ne provoquent pas ou peu de mécanismes de résistance.

2.2.1.1.3. Spectre d'action et indications

Ainsi l'Amphotéricine B et la Nystatine ont un pouvoir fongistatique qui devient même fongicide à forte dose.

Ce sont des antifongiques à large spectre, ils sont notamment très actifs sur les *Candida sp.* Ils n'ont aucune action sur les dermatophytes.

Dans la prise en charge des mycoses superficielles, les formes orales sont indiquées :

- dans le traitement des candidoses buccales (muguet buccal, perlèche) et digestives (muguet œsophagien et intestinal) pour un traitement de 2 à 3 semaines,
- dans la prévention des candidoses buccales au cours de traitement antibiotique, corticoïde ou immunosuppresseur.

La Nystatine existe également en association

- avec deux antibiotiques (néomycine et polymyxine B) : POLYGYNAX[®] (ovules) et POLYGYNAX VIRGO[®] (capsules vaginales effilées),
- avec deux antibiotiques (néomycine et métronidazole) : TERGYNAN[®] (comprimés vaginaux).

Ces associations sont indiquées dans le traitement des candidoses vulvovaginales associées à une crème ou un gel antifongique en cas de vulvite ou d'anite ou en traitement d'appoint des infections cervico-vaginales bactériennes.

2.2.1.1.4. Effets indésirables

Par voie orale ou en usage local, les effets indésirables sont exceptionnels.

On peut cependant observer des nausées voire des vomissements avec les formes orales et des possibilités d'allergie.

2.2.1.1.5. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

L'hypersensibilité connue au produit est contre-indiquée.

Les formes orales doivent être administrées en dehors des repas pour améliorer leur efficacité (au moins 10 minutes après)

Les suspensions buvables peuvent être utilisées en bains de bouche de quelques minutes ou en application locale dans la bouche.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de topiques digestifs qui diminuent l'efficacité de l'amphotéricine B.

2.2.1.2. Griséofulvine

Retirées du marché en février et mars 2021, les formes commercialisées de la griséofulvine étaient : GRISEFULINE® 250 mg et 500 mg, en comprimé sécable (74)

Auparavant traitement de choix pour la prise en charge des teignes et des onyxis à dermatophytes avec atteinte matricielle par sa grande affinité pour la kératine et son action spécifique sur les dermatophytes ; cette molécule exposait cependant à un certain nombre d'effets indésirables notamment une hématotoxicité qui a conduit à l'arrêt de sa commercialisation au profit des molécules de terbinafine, itraconazole et fluconazole.

2.2.2. Antifongiques de synthèse

2.2.2.1. Dérivés azolés

2.2.2.1.1. Produits commercialisés

Il existe deux classes d'antifongique azolés qui diffèrent par leur nombre d'atomes d'azote :

- Les imidazolés (2 atomes d'azote) : clotrimazole, bifonazole, miconazole, isoconazole, econazole, oxiconazole, tioconazole, sertaconazole, fenticonazole, omoconazole, ketoconazole

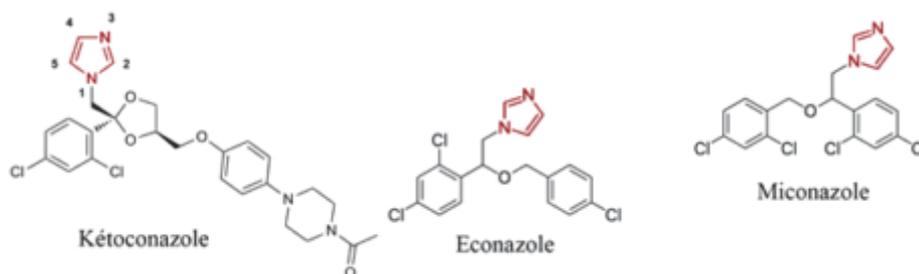


Figure 40 : structures chimiques des principaux antifongiques imidazolés

- Les triazolés (3 atomes d'azote) : fluconazole, itraconazole

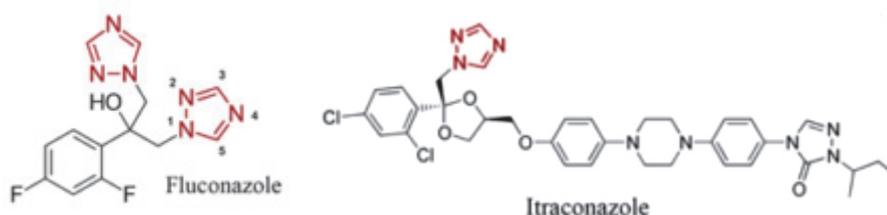


Figure 41 : structures chimiques des principaux antifongiques triazolés

Les azolés peuvent également être classés en fonction de leur usage systémique (tableau 6) ou de leur usage local (tableau 7).

Principes actifs	Spécialités
Miconazole	LORAMYC® 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif
Fluconazole	TRIFLUCAN® 50, 100 et 200 mg gélule, 40 mg/mL poudre pour suspension buvable BEAGYNE® 150 mg gélule
Itraconazole	SPORANOX® 100 mg gélule, 10 mg/mL solution buvable)

Tableau 6 : Dérivés azolés à usage systémique

Principes actifs	Spécialités
Clotrimazole	MYCOHYDRALIN® 1% crème vaginale, MYCOHYDRALIN® 200 mg, 500 mg comprimé vaginal MYCOHYDRALIN® 500 mg capsule molle vaginale
Bifonazole	AMYCOR® 1% crème, solution, poudre AMYCOR ONYCHOSET® 1% pommade
Miconazole	DAKTARIN® 2% poudre, gel buccal GYNO-DAKTARIN® 400 mg capsule molle vaginale
Isoconazole	FAZOL® 2% crème, émulsion, poudre FAZOLE G® 300mg ovule gynécologique
Econazole	PEVARYL® 1% crème, poudre, émulsion, solution DERMAZOL® 1% crème, poudre, émulsion FONGILEINE® 1%, MYCOAPAISYL® 1% crème, poudre PEVISONNE 1%, MYCOSERDEMYL® crème GYNO-PEVARYL® 150 mg, GYNO-PEVARYL LP® 150 mg, GYNOPURA LP® 150 mg, MYLEUGYN LP® 150 mg ovule gynécologique
Oxiconazole	FONX® 1% crème, poudre
Tioconazole	TROSYD® 1% crème GYNO-TROSYD® 300 mg ovule gynécologique
Sertaconazole	MONAZOL® 2% crème MONAZOL®, CANDAZOL® 300 mg ovule gynécologique
Fenticonazole	LOMEXIN® 2% crème LOMEXIN® 600 mg capsule vaginale TERLOMEXIN® 200 mg capsule molle vaginale
Omoconazole	FONGAMIL® 1% crème, solution, poudre
Ketoconazole	KETODERM® 2% crème KETODERM® 2% gel en sachet Ketoconazole Générique 2% gel en récipient unidose

Tableau 7 : Dérivés azolés à usage local

2.2.2.1.2. Mécanisme d'action général des dérivés azolés

Les dérivés azolés sont des antifongiques fongistatiques qui inhibent la synthèse d'ergostérol de la membrane fongique.

En effet, ils vont inhiber l'enzyme 14- α -déméthylase via le CYP 450 qui lui est lié ; cela va permettre d'inhiber la déméthylation du lanostérol en 14-déméthyl-lanostérol et ainsi la formation d'ergostérol nécessaire au maintien de la structure de la membrane cytoplasmique des champignons.

De plus par cette action, ils provoquent l'accumulation des précurseurs de l'ergostérol entraînant une altération de la perméabilité membranaire.

Ce mode d'action en fait des inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 (isoenzymes 3A4, 2C9 et 2C19), enzyme responsable du métabolisme de certains médicaments.

Ils risquent alors de diminuer l'élimination de certains médicaments métabolisés par cette enzyme et augmenter leur concentration sanguine et de fait leurs effets indésirables.

Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK, immunosuppresseurs, anticonvulsivant), les hypnotiques (zolpidem, zopiclone) et les anxiolytiques (diazépam, alprazolam). (75)

2.2.2.1.3. Dérivés azolés à usage systémique

Molécules	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
Miconazole	Traitement des candidoses buccales (muguet, perlèche, glossite)	Digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) Réaction allergique, Élévation des transaminases	Hypersensibilité connue au produit Insuffisance hépatique Déconseillé en cas de grossesse et allaitement Association déconseillée avec les médicaments métabolisés par CYP 3A4
Fluconazole	Candidoses oropharyngées et gastrointestinales si mauvaise observance ou échec d'un traitement local. Prévention des infections à <i>Candida</i> .	Digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), Céphalées, Troubles cutanés (rash, voire syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), Hématotoxicité, Hépatotoxicité, Allongement du QT	Hypersensibilité connue au produit, Grossesse et allaitement Association contre-indiquée avec les médicaments métabolisés par CYP 3A4 (cisapride et pimozide) par risque de torsade de pointe
Itaconazole	Candidoses orales et œsophagiennes, <i>Pityriasis versicolor</i> , Dermatophytoses cutanées en 2 ^e intention si traitement local insuffisant ou non toléré	Rare dans les traitements de courte durée (<1mois) Digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), Céphalées, Réaction allergique, Hépatotoxicité (insuffisance hépatique), Cardiotoxicité (insuffisance cardiaque) Hypokaliémie	Hypersensibilité connue au produit, Grossesse et allaitement, Insuffisance cardiaque, Association contre-indiquée avec les médicaments métabolisés par CYP 3A4 (alcaloïdes de l'ergot de seigle, cisapride, mizolastine, pimozide, simvastatine, atorvastatine, bépridil, vardénafil, triazolam) par risque de torsade de pointe

Tableau 8 : Indications, effets indésirables et contre-indications des dérivés azolés à usage systémique

2.2.2.1.4. Dérivés azolés à usage local

2.2.2.1.4.1. Indications

Les dérivés azolés utilisés par voie locale sont exclusivement représentés par les imidazolés.

Ils pénètrent bien dans la couche cornée et certaines molécules y demeurent plusieurs jours.

Ils présentent une excellente tolérance, en effet, ils sont peu résorbés par voie locale et leur passage systémique est ainsi très limité en usage local (non exclu cependant, en cas d'application sur des zones étendues, sur peau lésée et chez le nourrisson).

Ce sont des antifongiques à large spectre, ils ont une action antifongique puissante sur les dermatophytes, *Candida* et *Malassezia*. Ils possèdent également des propriétés antibactériennes.

Ces nombreux avantages en font le traitement de première intention d'un grand nombre de mycoses superficielles.

Les indications sont nombreuses :

- candidose : Intertrigos, perlèche, atteinte des muqueuses génitales, onyxis et périonyxis,
- dermatophytoses : dermatophyties de la peau glabre, intertrigos, onyxis, atteinte du cuir chevelu, sycosis,
- malassezioses : *pityriasis versicolor*, dermite séborrhéique de l'adulte.

La forme galénique dépendra ensuite de la nature de la lésion :

- crèmes : utilisée préférentiellement pour les lésions sèches, desquamatives et non macérées,
- poudre : utilisée préférentiellement pour les lésions macérées,
- émulsion : utilisée préférentiellement pour les peaux fragiles (visage, enfant),
- solution : utilisée préférentiellement pour les zones cutanées étendues,
- ovule, capsule vaginale : utilisé préférentiellement pour les atteintes vaginales internes.

2.2.2.1.4.2. Effets indésirables

Les effets indésirables des imidazolés en usage local sont rares et se limitent à des troubles cutanés légers (érythème, picotement, sensation de brûlure, prurit léger...) ou de sensibilisation cédant à l'arrêt du traitement.

2.2.2.1.4.3. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les contre-indications absolues sont rares du fait de leur faible passage systémique. L'hypersensibilité connue à l'un des composants constitue ainsi la principale contre-indication.

Néanmoins, quelques précautions d'emploi sont à prendre en compte.

Par mesure de précaution, l'utilisation du kétoconazole, du bifonazole, du tioconazole, de l'omoconazole, du butoconazole et du fenticonazole est à éviter au 1^{er} trimestre de grossesse.

Les moyens de contraception préservatifs, diaphragmes et spermicides sont déconseillés devant un risque de rupture et d'inactivation. De façon plus générale on déconseillera les rapports sexuels tant que la mycose n'est pas traitée car ils pourraient augmenter l'irritation vaginale et être douloureux.

Des interactions médicamenteuses sont possibles et sont à surveiller notamment avec les anticoagulants oraux associés à l'application par voie locale sur de grandes surfaces d'éconazole entraînant une potentialisation du risque hémorragique.

2.2.2.2. Morpholines : Amorolfine

2.2.2.2.1. Produit commercialisé

LOCERYL[®] et LOCERYL PRO[®] 5% : vernis à ongle médicamenteux

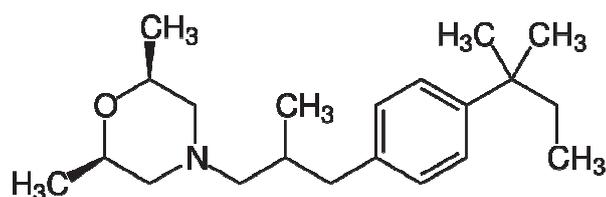


Figure 42 : structure chimique de l'amorolfine

2.2.2.2. Mécanisme d'action

L'amorolfine inhibe la Δ -4-réductase et la Δ -7-8-isomérase permettant la synthèse des stérols fongiques. La teneur en ergostérol diminue, altérant la membrane cellulaire fongique, et on observe une accumulation de ses précurseurs.

Cette action fongistatique est fongicide de large spectre permet une action sur les dermatophytes et les *Candida*.

2.2.2.3. Indications

La bonne diffusion du produit à travers la tablette unguéale a permis au développement d'une forme vernis indiquée dans les onychomycoses à dermatophyte et à *Candida*.

L'amorolfine constitue ainsi le traitement de première intention dans les onychomycoses sans atteinte matricielle.

De plus, elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'une à deux applications par semaine, ce qui améliore l'observance par rapport aux autres traitements quotidiens plus contraignants.

2.2.2.4. Effets indésirables et contre-indications

Mis à part de rare situation d'allergie, l'amorolfine ne présente quasiment pas d'effets indésirables ni de contre-indication.

Devant une faible documentation, on la déconseillera cependant chez la femme enceinte et allaitante, par précaution.

2.2.2.3. Allylamines : Terbinafine

2.2.2.3.1. Produits commercialisés :

Cette molécule existe :

- sous forme orale : LAMISIL[®] et FUNGSTER[®] 250 mg comprimé,
- sous forme topique :
 - o LAMISIL[®] 1% crème, solution pour pulvérisation cutanée,
 - o LAMISILATE[®] 1% crème,
 - o LAMISILATE MONODOSE[®] 1% solution pour application cutanée,
 - o LAMIDERMGEL[®] 1% gel.

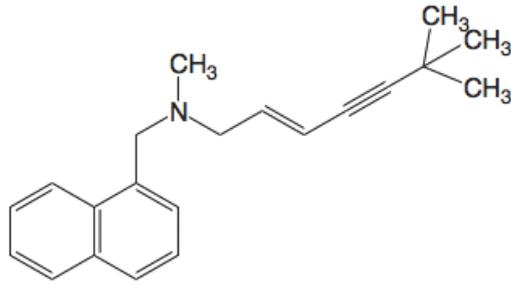


Figure 43 : structure chimique de la terbinafine

2.2.2.3.2. Mécanisme d'action

La terbinafine inhibe spécifiquement la squalene-epoxydase qui va bloquer la synthèse d'ergostérol et provoquer une accumulation cellulaire de squalène, un intermédiaire cytotoxique.

L'action sera fongicide pour les dermatophytes et certaines levures (*Malassezia furfur*) mais seulement fongistatique pour les *Candida*.

2.2.2.3.3. Indications

Antifongiques de large spectre, on retrouve la terbinafine dans le traitement d'un grand nombre de mycoses superficielles :

- dermatophytoses : prise en charge des dermatophyties de la peau glabre, des intertrigos des grands et petits plis, des onychomycoses et des teignes (depuis le retrait du marché de la griséofulvine GRISEFULINE® en 2021),
- candidoses : prise en charge des intertrigos des grands et petits plis, des candidoses génitales et des onychomycoses,
- prise en charge du pityriasis versicolor.

La forme orale sera utilisée lorsque le traitement local seul n'est pas suffisant à cause de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements. Sauf pour le *pityriasis versicolor* et les candidoses vaginales où la forme orale est inefficace.

Pour la prise en charge des onychomycoses ou pourra retrouver l'association des traitements oral et local afin d'augmenter la concentration en terbinafine au niveau de l'ongle et traiter plus efficacement la mycose.

2.2.2.3.4. Effets indésirables

Ils sont variables en fonction de la forme galénique utilisée.

Pour les formes topiques on observe peu d'effets indésirables, généralement quelques réactions allergiques cutanées avec érythème et prurit.

Pour les formes orales, le passage systémique pourra être responsable de :

- troubles digestifs (nausée, vomissement, douleur abdominale),
- agueusie ou dysgueusie régressant en plusieurs semaines à l'arrêt,
- céphalées, myalgies, arthralgies.

Certains effets indésirables imposent un arrêt du traitement et sont à surveiller :

- élévation des enzymes hépatiques,
- réaction cutanée importante allant de l'urticaire aux syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell,
- thrombopénie.

2.2.2.3.5. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Pour les formes orales, on recommande un bilan hépatique, rénal et hématologique préalable puis mensuel et arrêt du traitement si nécessaire.

Ainsi, en cas d'insuffisances hépatique et rénale, la posologie devra être adaptée pour les affections modérées et le traitement sera contre-indiqué pour les formes sévères.

L'utilisation de la terbinafine est déconseillée par mesure préventive pendant la grossesse et l'allaitement.

La terbinafine par voie orale est à utiliser avec précaution avec certains médicaments :

- flécaïnide, métoprolol, propafénone ; augmentation des effets indésirables de ces molécules par diminution de leur métabolisme hépatique par la terbinafine (inhibiteur enzymatique),
- rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine (inducteur enzymatique).

2.2.2.4. Pyridones : ciclopirox et ciclopirox olamine

2.2.2.4.1. Produits commercialisés :

Le ciclopirox existe sous les formes :

- MYCOSTER[®] 10 mg/g shampoing,
- MYCOSTER[®] 8% solution filmogène pour application cutanée,
- ONYTEC[®] et MYCONAIL[®] 80 mg/g vernis à ongle médicamenteux.

Le ciclopirox olamine existe sous les formes :

- MYCOSTER[®] 1% crème, poudre et solution pour application cutanée,
- SEBIPROX[®] 1,5% shampoing.

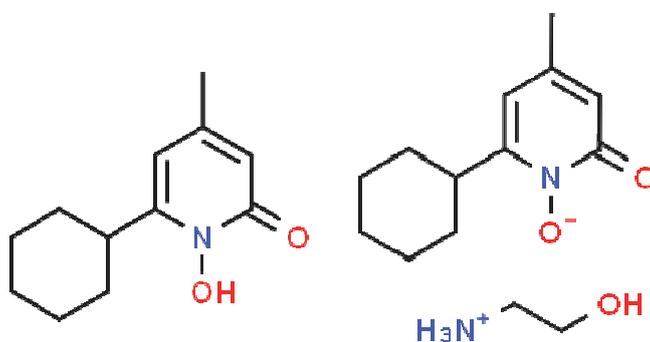


Figure 44 : Structures chimiques du ciclopirox et du ciclopirox olamine

2.2.2.4.2. Mécanisme d'action

Les pyridones agissent par inhibition du mécanisme énergétique des cellules fongiques. Par un mécanisme de chélation du fer, elles vont en effet pouvoir inhiber l'absorption des substrats nécessaires à la croissance des cellules fongiques.

Ces deux molécules possèdent également des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes.

2.2.2.4.3. Indications

Ces antifongiques sont à large spectre, ils sont actifs sur les dermatophytes et les levures (*Candida sp.*, *Malassazia sp.*) et leur indication dépend de la forme galénique utilisée :

- Pour les formes vernis et solution filmogène : prise en charge des onychomycoses de l'adulte sans atteinte matricielle. Le traitement est long allant de 3 mois pour les doigts à 6 mois pour les orteils.

En cas d'atteinte matricielle ou de plusieurs ongles, il est cependant important de préciser qu'un traitement antifongique *per os* (terbinafine, fluconazole,

itraconazole) est nécessaire en complément du traitement local pour garantir l'efficacité de la prise en charge.

- Pour les formes topiques à 1% : prise en charge des candidoses cutanées, du pityriasis versicolor, de la dermatite séborrhéique du visage et des dermatophytoses cutanées (en dehors des teignes).
- Pour les formes shampooing : prise en charge de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu de l'adulte.

2.2.2.4.4. Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Ces molécules d'action topique possèdent un risque de passage systémique faible ce qui en réduit les effets indésirables et interactions médicamenteuses.

On notera de possibles irritations locales avec sensibilisation cédant à l'arrêt et n'imposant pas l'interruption du traitement.

La contre-indication principale reste donc l'hypersensibilité à une des deux molécules.

2.2.2.5. Disulfure de sélénium

2.2.2.5.1. Produits commercialisés : SELSUN 2.5%

Le seul produit commercialisé est le SELSUN® 2,5% en suspension pour application cutanée.

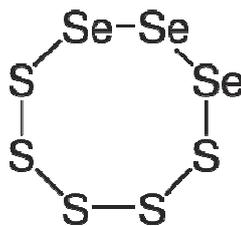


Figure 45 : structure chimique du disulfure de sélénium

2.2.2.5.2. Mécanisme d'action

Cette molécule est seulement active sur les *Malassezia sp.*

Elle est cytostatique au niveau de l'épiderme, provoquant une diminution de l'adhérence des cornéocytes. Le champignon sera alors éliminé en même temps que la couche cornée qu'il parasite.

Le sulfure de sélénium possède également des propriétés anti-séborrhéiques et détergentes, qui font sens dans le traitement des atteintes à *Malassezia sp.*

2.2.2.5.3. Indications

L'indication principale est le traitement du pityriasis versicolor. L'utilisation du SELSUN® nécessite une toilette préalable avec un savon détergent et un séchage des zones à traiter. Après application, la suspension devra reposer une quinzaine de minutes avant d'être rincée.

Ce mode d'action peu pratique et le non-remboursement de cette spécialité listée I par la sécurité sociale conduisent à une diminution de sa prescription au profit du KETODERM® 2% solution moussante.

2.2.2.5.4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment observés sont cutanés et locaux avec des réactions allergiques et une possible séborrhée réactionnelle dans les utilisations prolongées.

2.2.2.5.5. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Pour son action irritative, il est nécessaire d'éviter le contact avec les yeux et muqueuses.

Et son application sur les téguments excoriés ou inflammatoires est contre-indiquée.

3. Prise en charge à l'officine

Acteur de santé de premier recours, le pharmacien doit maîtriser les éléments-clés pour une bonne prise en charge des dermatomycoses à l'officine. Il doit en particulier insister auprès des patients sur la nécessité de l'observance pour que le traitement soit efficace.

Les dermatomycoses font souvent l'objet d'une demande de conseil pharmaceutique, même si elles ne font généralement pas l'objet d'une prise en charge directe à l'officine. Aussi, le pharmacien doit-il connaître parfaitement les différentes pathologies rencontrées et leurs thérapeutiques. Son rôle consiste tout d'abord à accompagner la délivrance des conseils indispensables à la bonne observance du traitement, parfois long et fastidieux.

3.1. Mycoses du cuir chevelu et de la face

3.1.1. Teignes (76) (3)

La teigne ne fait pas l'objet d'une prise en charge directe à l'officine.

Le rôle du pharmacien est ici complémentaire à une prise en charge médicale nécessaire, il doit cependant connaître l'ensemble des modalités de prise en charge et de traitement du patient afin d'accompagner au mieux le patient.

En cas de suspicion, le patient doit être dirigé vers un professionnel de santé adapté soit un médecin généraliste ou un médecin spécialisé dermatologue (on privilégiera une prise en charge la plus rapide possible, compte tenu des délais de rendez-vous).

Un examen mycologique sera alors nécessaire afin de confirmer le diagnostic et préciser l'espèce ; un traitement adapté pourra alors être mis en place.

L'identification de la souche responsable permettra notamment d'identifier la source de la contamination. Une enquête pourra alors être mise en place auprès des sujets contacts si la souche est anthropophile (*E. floccosum*, *T. rubrum*, ...) ou des animaux contacts en cas de souche zoophile (*M. canis*).

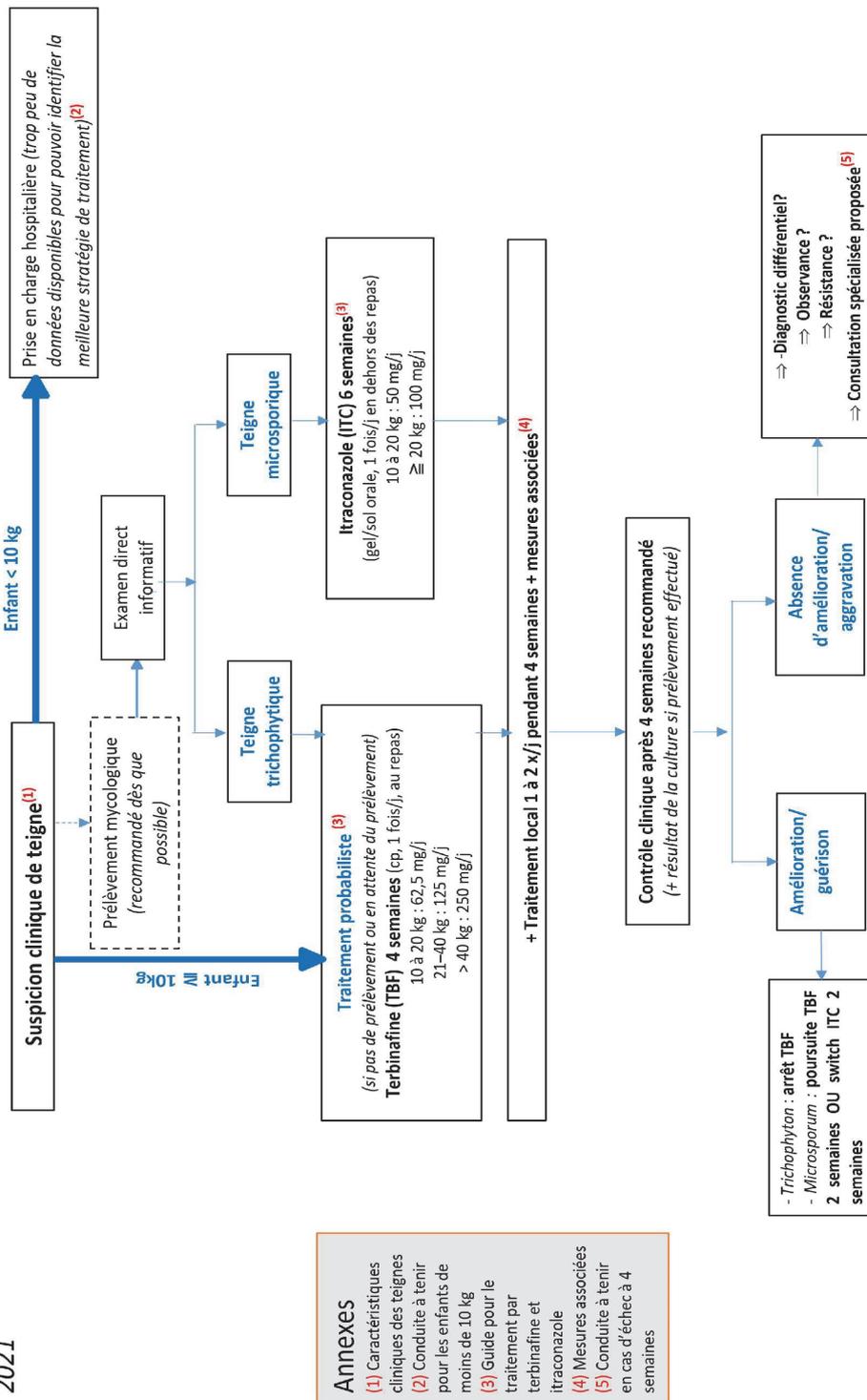


Figure 46 : arbre décisionnel dans la prise en charge de la teigne

Le traitement de première intention sur prescription médicale est l'association d'un antifongique systémique et de traitements locaux en fonction des symptômes : (77) (71)

- Traitements *per os* : prescrits en fonction de l'âge du patient, ils imposent un suivi régulier de l'évolution de la mycose et parfois un examen mycologique mensuel jusqu'à la guérison complète du patient. La griséofulvine était précédemment la molécule de première ligne mais son retrait récent du marché (février et mars 2021) conduit à une évolution des prescriptions en faveur de la terbinafine :

Ce traitement n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans (poids du patient < 20kg), pour les patients entre 20 à 40 kg la posologie est de 125 mg/jour (soit un demi comprimé de 250 mg sécable) et pour les patients de plus de 40 kg la posologie est de 250 mg/jour en prise unique. Le traitement sera de 4 à 6 semaines en fonction de l'évolution.

- Traitements locaux dont la galénique adaptée au cuir chevelu :
 - o Imidazolés topiques (crème, émulsion ou solution) : à appliquer 1 à 2 fois par jour sur la zone à traiter jusqu'à guérison.
 - o Shampoings antifongiques : malgré l'absence d'AMM pour les atteintes dermatophytiques on retrouvera couramment les spécialités KETODERM® (kétéconazole) et SEBIPROX® (ciclopiroxolamine) pour les atteintes sèches tondantes : l'application se fera 2 fois par semaine en alternance avec un shampoing doux jusqu'à guérison.

Au contraire, ils seront contre-indiqués en cas d'atteinte inflammatoire car ils présentent un risque de majoration du mécanisme inflammatoire.

Dans les cas de teigne suppurée ou pourra observer l'adjonction d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires (généralement SOLUPRED® prednisolone) en fonction de la gravité des symptômes.

Le pharmacien pourra alors délivrer au patient certains conseils, favorisant le bon déroulement du traitement :

- Pour limiter l'atteinte capillaire et éliminer les éléments fongiques externes, il est nécessaire de couper les cheveux autour des lésions et défaire les coiffures (nattes).

- Laver en machine les accessoires de cheveux utilisés (élastiques, bonnets, capuches ...), les oreillers et les coussins après chaque utilisation. Cela permet l'élimination mécanique des spores et débris parasités.
- Désinfecter les objets non lavables avec une poudre antifongique (matériels de coiffure).
- Si le dermatophyte est zoophile, il sera nécessaire de traiter l'animal atteint en prenant compte la possibilité de porteurs sains (prise en charge vétérinaire).
- Si le dermatophyte est anthropophile, il est nécessaire d'identifier systématiquement les cas contacts en particulier ceux partageant le domicile et d'établir un traitement en conséquence.

A noter que l'éviction scolaire n'est plus recommandée depuis 2003, mais impose la présentation d'un certificat médical attestant une consultation et la prescription d'un traitement adapté. (78)

3.1.2. Dermite séborrhéique et *pityriasis capitis*

3.1.2.1. Dermite séborrhéique du nourrisson

Lorsqu'elle est située au niveau du cuir chevelu, on parlera ici de « croûte de lait ».

Même si elles sont bénignes, de nombreux parents demanderont conseil en officine à leur sujet et sur les moyens de les éliminer, principalement pour leur aspect inesthétique.

Il est important, en premier lieu, de rassurer les parents sur leur nature inoffensive et de les prévenir de ne surtout pas gratter les croûtes (risque d'enlever les cheveux avec et d'irriter le cuir chevelu).

Le pharmacien peut ensuite conseiller certains produits de parapharmacie :

- application de crème émolliente visant à ramollir les croûtes, à utiliser en massage délicat avant le shampoing :
 - o BIODERMA® ABCDerm Bodysquam crème,
 - o AVENE® Pediatril crème croûte de lait,
- utilisation d'un shampoing doux adapté aux nourrissons, à utiliser 2 à 3 fois par semaine seulement, un lavage trop fréquent majorant le risque de sensibilisation du cuir chevelu,
- coiffage avec une brosse douce adaptée à poils de soie.

Les croûtes de lait devraient alors partir en quelques semaines. (59)

Dans certains cas la consultation d'un pédiatre est cependant nécessaire :

- en cas de casque séborrhéique, l'ensemble du cuir chevelu est alors atteint,
- mauvaise odeur des croûtes,
- croûtes épaisses, jaunâtres.

Un traitement antifongique local (ketoconazole KETODERM®) pourra alors être prescrit sur une dizaine de jours. (79)

3.1.2.2. Dermite séborrhéique et *pityriasis capitis* chez l'adolescent et l'adulte

La dermatite séborrhéique et le *pityriasis capitis* sont bénins et non contagieux mais avec un fort préjudice esthétique, ce qui en fait des pathologies mal vécues par les patients. Elles nécessitent ainsi une prise en charge thérapeutique et cosmétologique adaptée.

Il est important d'informer le patient qu'il s'agit d'affections chroniques et que l'objectif de la prise en charge sera d'obtenir une rémission et non pas une guérison définitive. En effet, les rechutes à l'arrêt du traitement sont quasiment systématiques et susceptibles de décourager le patient, entraînant une mauvaise observance du traitement.

Après évaluation de la problématique, le pharmacien pourra encourager le patient à consulter un dermatologue afin d'assurer le suivi de sa pathologie par un spécialiste.

En parallèle, le pharmacien peut lui aussi conseiller le patient, nombre de traitements étant disponibles sans ordonnance.

Les objectifs du traitement sont :

- La décontamination fongique,
- La réduction de l'excès de sébum propice à la prolifération du *Malassezia*,
- La lutte contre l'inflammation des lésions.

Quelle que soit la localisation, le traitement est local, on retrouvera principalement des antifongiques topiques : (77)

- Kétoconazole KETODERM® 2% gel moussant : l'application se fait 2 fois par semaine le premier mois de traitement, puis 1 fois par semaine ou par quinzaine en traitement d'entretien (si nécessaire). Le traitement est à appliquer sur les

zones atteintes, préalablement mouillées. Il est nécessaire de faire mousser le produit puis de le laisser en place 5 minutes avant de rincer soigneusement. (80)
La facilité d'utilisation et la praticité (application au moment de la douche, hebdomadaire) en font le traitement le plus prescrit dans cette indication.

- Ciclopirox olamine MYCOSTER® 1% crème : prescrit dans les atteintes légères à modérées du visage, la crème devra être appliquée 2 fois par jour pendant la phase d'attaque (2 à 4 semaines en fonction de la poussée) et 1 fois par jour pendant la phase d'entretien. (81)
- Ciclopirox olamine SEBIPROX® 1,5 mg/mL et ciclopirox MYCOSTER® 10mg/g shampooing : l'application se fera 2 à 3 fois par semaine pendant 4 semaines. Le traitement est à appliquer sur cheveux mouillés. Il faut ensuite bien faire mousser en massant énergiquement le cuir chevelu et les zones adjacentes, laisser reposer quelques minutes puis rincer totalement. Pour un effet optimal, l'opération devra être répétée une seconde fois. Un shampooing doux peut être utilisé entre les applications du traitement. (82)

Le Glucuronate de lithium LITHIODERM® 8% gel peut être prescrit en complément d'un antifongique pour les atteintes du visage. Ce traitement anti-séborrhéique local va permettre de stopper le développement du champignon en traitant le milieu de développement. Le gel devra être appliqué deux fois par jour (matin et soir) en couche mince sur une peau propre et sèche, en massant légèrement jusqu'à pénétration complète. (83)

Dans les formes inflammatoires, une corticothérapie locale et strictement de courte durée peut être envisagée sur avis médical et en association avec les antifongiques locaux qui ont tendance à entraîner une majoration de l'inflammation au début du traitement :

- Hydrocortisone LOCOÏD® 0,1% crème, crème épaisse, pommade, émulsion fluide, lotion
- Bétaméthasone BETNEVAL® 0,1% crème, pommade, et BETNEVAL LOTION® 0,1% émulsion fluide pour application cutanée
- Clobetasol DERMOVAL® 0,05% crème, gel

Les pommades seront préconisées pour les formes sèches et squameuses, les crèmes pour les lésions suintantes, tandis que les gels, lotions et émulsions sont réservés aux lésions du cuir chevelu.

L'application se fait généralement une fois par jour, plutôt le soir afin d'éviter les réactions au soleil.

Le pharmacien devra alors accompagner de recommandations la délivrance du traitement : (84)

- sauf indication contraire du médecin, l'utilisation des dermocorticoïdes n'est pas recommandée au niveau du visage,
- les facteurs environnementaux déclenchant ou aggravant les poussées devront être identifiés et si possible évités : stress, prise de neuroleptiques, excès de tabac, d'alcool et alimentation trop riche,
- limiter l'irritation : ne pas gratter les lésions, éviter l'eau trop chaude, sécher la peau par tapotement sans frotter, éviter les sèche-cheveux, éviter les produits coiffants (laque, gel).

La dermatite séborrhéique étant une maladie chronique évoluant par poussées, la peau se retrouve rapidement fragilisée. La parapharmacie permettra ainsi de conseiller des soins adaptés et de mettre en place une routine de soin quotidienne. (59)

Pendant les poussées :

- les gels nettoyants vont permettre un lavage doux en limitant la prolifération du *Malassezia* :
 - BIODERMA® CREALINE DS+ gel moussant,
 - BIORGA® MYCOGEL gel moussant,
- les crèmes traitantes vont atténuer les rougeurs et réduire la formation de squames :
 - DUCRAY® KELUAL DS crème,
 - LA ROCHE-POSAY® KERIUM DS crème.

Entre les poussées :

Le pharmacien conseillera d'avoir recours à des produits neutres et adaptés aux peaux sensibles afin d'espacer les poussées :

- encourager le nettoyage du visage par des nettoyants doux sans savon (eau micellaire, mousse) en évitant les formules parfumées et à base d'alcool :
 - o ADERMA® SENSIFLUID eau micellaire,
 - o URIAGE® mousse d'eau nettoyante,
- recommander à une hydratation quotidienne adaptée au type de peau du patient, par des crèmes non comédogènes permettant d'apaiser en régulant l'excès de sébum,
- proposer l'utilisation d'eaux thermales apaisantes en cas d'inconfort cutané :
 - o AVENE® eau thermale ou LA ROCHE-POSAY® eau thermale

Pour le *Pityriasis capitis* comme pour la dermatite séborrhéique, on retrouve une large gamme de dermocosmétiques à conseiller aux patients.

Des shampoings antipelliculaires de conseil pourront ainsi être utilisés en alternative aux traitements médicamenteux, ils présentent généralement une action antifongique ou anti-inflammatoire associée ou non à une action kératinolytique :

- BIODERMA® Nodé P shampoing,
- DUCRAY® SQUANORM shampoing.

Ils peuvent être utilisés en phase de poussée et en prophylaxie, 2 fois par semaine en traitement d'attaque puis 1 fois par semaine voire quinzaine en entretien.

Le relais se fera progressivement avec un shampoing doux hypoallergénique adapté au patient et, en fonction des lésions, on pourra conseiller une lotion antipelliculaire sans rinçage :

- BIORGA® SQUAPHANE lotion,
- DUCRAY® SQUANORM lotion.

(8) (85)

3.2. Onychomycoses

Dans la prise en charge des onychomycoses, le pharmacien doit veiller à la bonne délivrance du traitement, cependant l'enjeu le plus important pour la guérison du patient reste le respect de l'observance car les traitements sont souvent très longs. Il est important de rappeler que les onychomycoses ne guérissent jamais spontanément et continuera à s'étendre si le traitement n'est pas correctement exécuté.

Dans certains cas, la prise en charge seule à l'officine ne sera pas possible. En effet, si plus de trois ongles sont atteints, si l'ongle est endommagé (atteinte matricielle), surinfecté ou face à un patient ayant des comorbidités comme le diabète, des troubles circulatoires ou immunodéprimé, le patient devra alors être redirigé vers son médecin traitant.

On retrouvera des antifongiques locaux et oraux afin de traiter directement le patient, ainsi que des produits de décontamination de l'environnement.

3.2.1. Traitements locaux

Traitement de première intention face à un onyxis, il peut être prescrit seul ou accompagné d'un traitement oral.

Il doit être adapté au pathogène mis en évidence, par sa localisation palmaire ou plantaire et l'aspect des lésions. Un diagnostic mycologique approfondi peut également être indiqué et pratiqué par prélèvement direct d'un fragment d'ongle atteint ; il devra alors être réalisé avant ou à distance de tout traitement antifongique (3 mois). (7)

On retrouve 3 familles d'antifongiques locaux pouvant être utilisés ici : imidazolés, morpholine et pyridone, dont les principales spécialités sont : (86) (87)

- Bifonazole 1% associé à de l'urée 40% en pommade (AMYCOR ONYCHOSSET®). Cette association permet de ramollir la tablette unguéale afin de faciliter le découpage de l'ongle après une application occlusive de 24h à l'aide d'un pansement. Le traitement devra être renouvelé tous les jours pendant 1 à 3 semaines.

Avant d'appliquer AMYCOR ONYCHOSSET®, il faut découper le pansement en fonction de la dimension de l'ongle infecté puis baigner le pied ou la main environ

10 min dans l'eau chaude. Après un essuyage soigneux, il faut appliquer la pommade sur l'ensemble de la tablette unguéale, puis recouvrir l'ongle sans appuyer avec le pansement adhésif qui sera maintenu en place pendant 24 h. Au bout de 24 h, après avoir ôté le pansement, le pied ou la main devra être baigné environ 10 min dans l'eau chaude puis gratté à l'aide du grattoir mis à disposition afin d'éliminer la partie ramollie de l'ongle. Ce mode opératoire sera renouvelé toutes les 24 heures jusqu'à élimination complète de l'ongle infecté.

Après la chute de l'ongle, le traitement antifongique doit être poursuivi par l'application quotidienne de bifonazole seul (AMYCOR® 1% crème) jusqu'à repousse complète d'un ongle sain. (88)

- Amorolfine (LOCERYL® et LOCERYL PRO®) en solution filmogène à 5%. Après application du vernis, l'antifongique va diffuser dans la tablette unguéale durant toute une semaine. Le produit ne devra ainsi être appliqué qu'une à deux fois par semaine. L'utilisation hebdomadaire de cet antifongique moins contraignante permet une meilleure observance du traitement. La durée du traitement sera en moyenne de 6 mois.

Avant la première application, il est nécessaire de procéder à une toilette soigneuse des ongles ainsi qu'à un limage de la surface des ongles et plus particulièrement des zones atteintes. Les ongles à traiter doivent ensuite être nettoyés et dégraissés au moyen de la lingette fournie (LOCERYLPRO®) ou d'une compresse imprégnée de dissolvant (LOCERYL®).

Le vernis sera ensuite appliqué à l'aide des spatules fournies sur la totalité de l'ongle atteint. Les spatules sont réutilisables et doivent être nettoyées entre chaque passage d'un ongle à l'autre, afin d'éviter la contamination du vernis. De même, la spatule ne devra pas être essuyée sur les bords du flacon. (89) (90)

- Ciclopirox (MYCOSTER®, ONYTEC®) en solution filmogène à 8%. Comme pour le LOCERYL®, l'antifongique va diffuser dans la tablette unguéale. Cependant son action moins rémanente nécessite une application quotidienne selon le même procédé, pendant 6 mois.

Le pharmacien pourra conseiller, pour tous ces traitements locaux, une application de préférence le soir afin de respecter les temps de séchage et dans le cas d'ONYTEC® de ne pas laver les zones traitées dans les 6 heures car le traitement est hydrosoluble.

Selon la spécialité utilisée, on rappellera de ne pas oublier de retirer le vernis avec un dissolvant sans acétone (sauf pour ONYTEC® qui est hydrosoluble et partira seul au moment de la toilette) une fois par semaine pour le MYCOSTER® ou avant chaque application pour LOCERYL®.

Pour en garantir l'efficacité, la durée du traitement doit être absolument respectée, elle sera d'au moins 3 mois au niveau de la main et d'au moins 6 mois au niveau du pied, en effet la longueur de ce traitement est justifiée par la durée de renouvellement de l'ongle.

Ces traitements s'accompagneront toujours d'une manucure ou pédicure consciencieuse incluant un découpage progressif de l'ongle atteint et un limage efficace allant jusqu'au lit de l'ongle. Il faut rappeler également l'importance de la désinfection des outils de pédicure après chaque intervention et, dans la mesure du possible, l'utilisation d'outils différents pour les ongles atteints et les ongles sains.

On pourra proposer au patient de s'orienter vers la consultation d'un pédicure podologue si nécessaire.

3.2.2. Traitements systémiques

Mis en place par le médecin traitant ou le dermatologue devant une mycose étendue ou persistante et généralement à la suite d'un diagnostic mycologique d'espèce, les molécules utilisées sont la terbinafine et le fluconazole : (91)

- Terbinafine : 250 mg/jour en une prise unique de préférence au moment d'un repas, pendant 3 mois pour les atteintes des mains et jusqu'à 6 mois pour les pieds.

C'est le traitement systémique le plus couramment retrouvé dans les onyxis compliqués.

- Fluconazole : 150 mg/semaine en prise unique, le traitement devra être prolongé jusqu'à guérison complète (en général 6 à 8 mois).

Hors AMM, l'itraconazole peut également être prescrit dans la prise en charge des onyxis compliqués. La posologie pourra être de 200 mg/jour en une prise au cours du repas pendant 6 semaines pour les mains et 3 mois pour les pieds. Mais dans certains cas, afin d'améliorer la compliance du traitement, le médecin pourra mettre en place une thérapie intermittente avec 400 mg/jour en deux prises une semaine par mois pendant 2 à 4 mois.

La mise en place de ces traitements *per os* n'est pas anodine et doit s'accompagner de certaines recommandations : (74) (92) (93)

- pas d'exposition solaire pendant le traitement ni dans les semaines qui suivent son arrêt,
- pour les traitements oraux de terbinafine et itraconazole on conseillera la prise au cours d'un repas,
- prévenir du risque d'hépatotoxicité de la terbinafine, un bilan hépatique devra être effectué avant la mise en place du traitement et il faudra surveiller la survenue de signes d'alerte : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, ictère, urines foncées ou selles décolorées ; ces effets indésirables imposant l'arrêt immédiat du traitement,
- prévenir du risque d'hépatotoxicité du fluconazole, qui impose un dosage préalable des transaminases afin de contrôler la fonction hépatique.

De plus, l'interrogatoire du patient et la consultation de son dossier pharmaceutique permettra la mise en évidence d'interaction médicamenteuse, et plus particulièrement l'identification des médicaments métabolisés par le CYP450 dont les antifongiques azolés sont inhibiteurs. (75)

3.2.3. Traitements adjuvants et conseils à l'officine

Devant les cas les plus modérés, le pharmacien pourra conseiller des traitements antifongiques locaux en vente libre :

- URGO® Amorolfine 5% solution filmogène, URGO® Filmogène 'ongles abimés',
- EXCILOR® 'mycose de l'ongle' solution ou stylo,
- SCHOLL® 'mycose des ongles système 2 en 1' associant un système de limage et une solution antifongique.

Dans les atteintes légères, à la fin d'un traitement classique ou pour prévenir le risque de récurrence, on pourra également conseiller l'aromathérapie, notamment avec l'utilisation d'huile essentielle d'arbre à thé (*Tea tree ou Melaleuca alternifolia*) naturellement antifongique associée à un traitement mécanique (limage et coupage de l'ongle réguliers) : (94) (95)

- Huile essentielle pure d'arbre à thé,
- Stylo applicateur NAILNER® 'stop ongles détériorés par mycose'. (96)

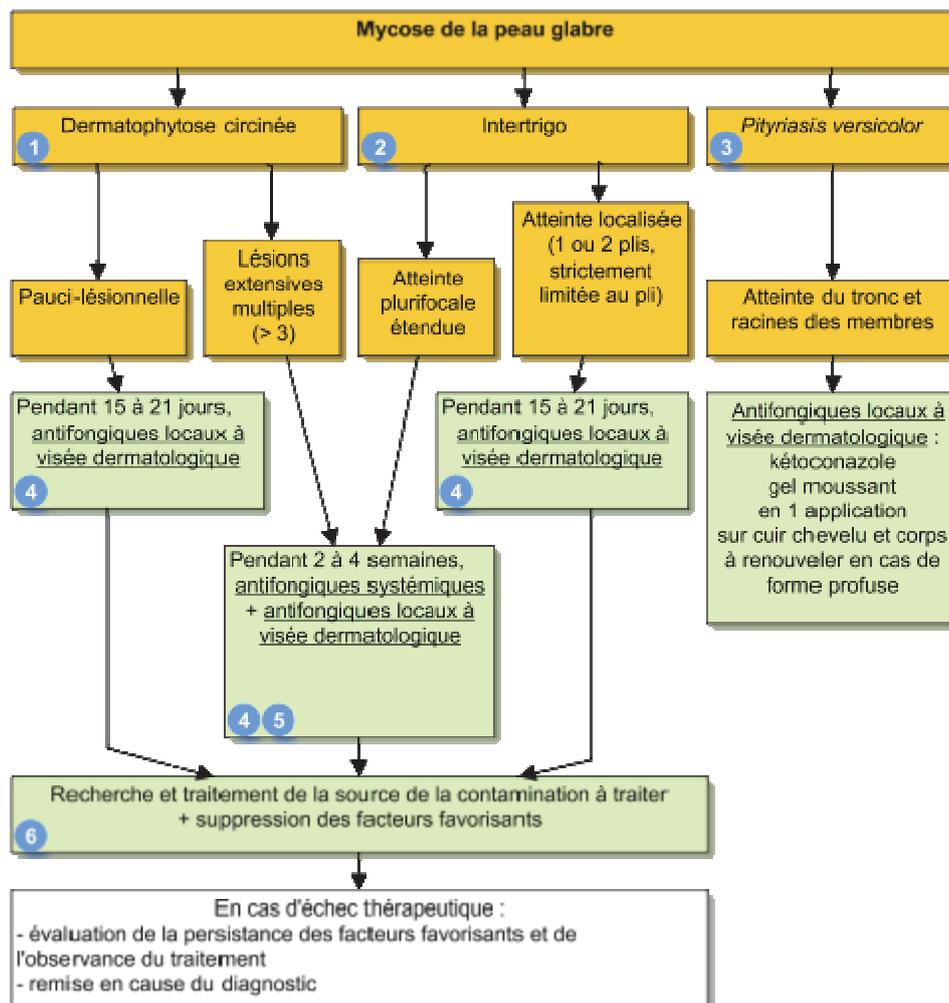
Que la prise en charge se fasse à l'officine ou par un médecin traitant, le pharmacien devra conseiller le patient :

- Bien sécher les pieds et espaces interdigitaux après les avoir lavés.
- Utiliser des serviettes de bains personnelles et ne pas partager les outils de manucure et pédicure.
- Privilégier le port de chaussures confortables et laissant respirer les pieds.
- Porter les chaussures avec des chaussettes de préférence en coton, les matières synthétiques étant à éviter car elles favorisent la sudation et donc la macération.
- Changer de chaussettes et de collants tous les jours.
- Pour les patients souffrant d'hypersudation, préconiser l'utilisation d'antitranspirants spécifiques pour les pieds :
 - o ETIAXIL® lotion détranspirante,
 - o SCHOLL® spray déodorant antitranspirant.
- Conserver les chaussures dans un endroit sec et aéré. Aérer les chaussures tous les jours en particulier pour les chaussures de travail et bien les sécher. Nettoyer régulièrement l'intérieur, voire utiliser des talcs classiques ou antifongiques :
 - o GIFRER® talc de venise,
 - o AKILEINE® actif mycopréventif, poudre absorbante,
 - o PEVARYL® econazole 1% poudre.

La procédure sera la même en cas d'utilisation de gants de travail réutilisables.

- Éviter les pédicures et manucures répétées et le port de faux ongles. Les vernis à ongles cosmétiques peuvent être utilisés, il faudra seulement les appliquer au moins 10 minutes après l'application d'un vernis antifongique.
- Prendre soin des ongles en cas d'activité susceptible de les fragiliser (sport) : protection des ongles avec un vernis durcisseur, application d'une lotion pour ongle fragilisés :
 - o ECRINAL® vernis durcisseur,
 - o ONYKOLEÏNE®, à base d'huile essentielle d'arbre à thé,
 - o URGO® solution filmogène ongles fragilisés.
- Ne pas marcher pieds nus à la piscine ou dans les sanitaires publics.
- Nettoyer les sols et surfaces des salles de bains à la Javel diluée.

3.3. Mycoses de la peau glabre



1 Dermatophytose circinée

La lésion typique est une macule érythémateuse à centre squameux, à bords vésiculopapuleux, à extension centrifuge, parfois polycyclique.

2 Intertrigo mycosique

- Grands plis : il prend la forme de placards circinés (dermatophytes) ou de placards rouges vernissés avec des pustules périphériques (*Candida*).
- Petits plis : il touche typiquement le 4^e espace interorteils (dermatophytes) et le 3^e espace interdigital (*Candida*).

3 Pityriasis versicolor

Il se présente sous la forme de macules chamois ou brunes sur le tronc et les racines des membres (levure). De fines squames très évocatrices sont retrouvées lors du grattage à la curette.

4 Antifongiques locaux à large spectre

- Il n'y a pas de différence d'efficacité prouvée entre les différentes molécules.
- Certains antifongiques nécessitent des applications biquotidiennes : ciclopirox olamine (crème ou solution), éconazole, isoconazole, miconazole, tioconazole.
- Pour une meilleure observance, les substances ne nécessitant qu'une application quotidienne sont préférables : bifonazole, fenticonazole, kétoconazole, omoconazole, oxiconazole, sertaconazole, terbinafine, **AE**
- Sur les lésions cutanées sèches et desquamatives, crèmes et émulsions sont préférables. En cas de lésions suintantes et macérées, lotions ou gels doivent être utilisés. Les antifongiques en poudre sont à éviter.

5 Antifongiques systémiques oraux

La terbinafine est prescrite en 1^{re} intention chez l'adulte

Figure 47 : arbre décisionnel dans la prise en charge des mycoses de la peau glabre (97)

3.3.1. Intertrigos

3.3.1.1. Traitements

Très communément rencontrée en officine, cette pathologie peut être prise en charge directement par le pharmacien d'officine lors de lésions localisées, peu étendues et non compliquées.

Le traitement de base consiste en l'application quotidienne ou biquotidienne d'un topique antifongique.

Le traitement de ces mycoses est relativement court, 2 semaines sont généralement suffisantes à la disparition des lésions ; on pourra conseiller de poursuivre le traitement jusqu'à une semaine après guérison afin d'éviter les récurrences.

Dans certains cas de lésions étendues, multiples et/ou rebelles au traitement topique, le patient devra être redirigé vers un médecin ; les antifongiques topiques pourront alors être prolongés jusqu'à 6 semaines et un traitement systémique sera prescrit. (77)

La forme galénique est choisie en fonction de l'aspect des lésions.

Les formes crème seront utilisées pour les lésions sèches ; et les gels, poudres et émulsions fluides pour les lésions macérées.

Les pommades ne sont pas recommandées pour les intertrigos car leur formulation riche augmente le phénomène de macération favorable au développement de cette mycose.

Un antiseptique local type chlorhexidine pourra être utilisé en complément avant application de l'antifongique topique en cas de surinfection et de plaies, permettant de limiter le développement bactérien.

3.3.1.1.1. *Intertrigos à dermatophytes*

Le topique de première ligne est la terbinafine LAMISIL® en crème à appliquer 1 fois par jour pendant une à deux semaines.

On pourra également retrouver les topiques suivants :

- Ciclopiroxolamine MYCOSTER® crème 2 fois par jour et poudre 1 fois par jour pendant 3 à 4 semaines,
- Imidazolés : en particulier kétoconazole 2% KETODERM crème : 2 fois par jour pendant au moins deux semaines.

Dans les atteintes multiples étendues et dans certains cas comme les atteintes à *T. rubrum* (dermatophyte tenace) ou pour les formes sèches rebelles aux traitements topiques ; le traitement topique sera associé à la terbinafine *per os* 250 mg par jour LAMISIL® pendant une à deux semaines.

3.3.1.1.2. Intertrigos à *Candida*

Le mode de prise en charge est le même que pour les intertrigos à dermatophytes mais les antifongiques topiques azolés en application biquotidienne sont alors privilégiés car plus spécifiques des atteintes à *Candida*.

En cas de lésion fissuraire ou suintante, l'utilisation d'une solution antiseptique non alcoolisée est recommandée afin de limiter la surinfection bactérienne.

Un traitement *per os* sera prescrit en cas de récurrence ou de réservoir digestif (buccal et génital) associé : Nystatine MYCOSTATINE® solution buvable 1 à 6 mL 4 fois par jour pendant 4 semaines.

3.3.1.2. Traitements adjuvants et conseils à l'officine

En premier lieu, le pharmacien recommandera d'appliquer les antifongiques topiques systématiquement sur une peau propre et bien séchée.

Si ce n'a pas déjà été fait, il est important de :

- rechercher et traiter le foyer si plusieurs cas ont été observés dans une famille,
- rechercher la présence d'un réservoir digestif (buccal ou génital) pour les atteintes à *Candida*,
- interroger le patient afin de contribuer à une meilleure prise en charge, notamment par la recherche d'un terrain favorisant, comme :
 - o l'obésité : encourager à la perte de poids, consultation nutritionniste, pratique sportive,
 - o le diabète : recherche de diabète devant une récurrence des mycoses, contrôle de la bonne observance du traitement, contrôle de la glycémie et plus particulièrement de l'hémoglobine glyquée,
 - o l'immunodépression : prise de sang de contrôle de la formule sanguine, consultation spécialiste si traitements responsables (corticothérapie long cours).

Le pharmacien pourra également conseiller un traitement d'aromathérapie adjuvant. A base d'huile essentielle d'arbre à thé pour ses vertus naturellement antifongiques. (98) (99)

Il est conseillé de l'utiliser mélangée à une crème cicatrisante ou à une huile végétale neutre (huile amande douce), en application locale pendant quelques jours.

Attention cependant, l'utilisation d'huile essentielle est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes épileptiques et allergiques.

Le respect de certaines règles d'hygiène permet de limiter le risque de survenue de ces mycoses :

- Eviter les vêtements trop serrés, les tissus hermétiques et sous-vêtements synthétiques : favoriser le coton, les matières respirantes et les habits amples ; changer les habits tous les jours.
- Ne pas garder son maillot de bain trop longtemps après la baignade.
- Eviter de porter quotidiennement des chaussures favorisant la macération (chaussures de sport notamment), préférer des modèles aérés (en particulier pour les chaussures de protection, au travail).
- Préférer les douches aux bains.
- Utiliser un savon de ph neutre (légèrement acide) dans les cas de dermatophytie et un savon alcalin dans les cas de candidose.
- Utiliser un nécessaire de toilette (gant serviette) personnel
- Séchage soigneux des plis avec serviette personnelle et différente entre zones infectées et reste du corps.
- Eviter la fréquentation répétée de lieux chauds et humides (bains bouillonnants, sauna, etc.).
- Talcage des plis pour éviter macération avec des talcs neutres (GIFRER® talc de venise) ou antifongiques (AKILEINE® actif mycopréventif, poudre absorbante, PEVARYL® econazole 1% poudre).
- Utilisation d'antitranspirant voire de détranspirant (gamme ETIAXIL®) afin de réduire l'effet de macération.

3.3.2. Epidermophyties circinées

Le diagnostic de la pathologie est souvent fondé sur l'aspect clinique des lésions ; des lésions rondes en anneaux délimitées par une bordure érythémateuse et de zone centrale claire, cicatricielle.

La confirmation microbiologique est ainsi rarement réalisée en premier lieu, elle est pourtant utile en cas d'échec thérapeutique ou de forme atypique. (97)

3.3.2.1. Traitements antifongiques

Dans la plupart des cas où les lésions sont de petite taille et isolées (formes paucilésionnelles), le traitement pourra être introduit par le médecin traitant ou le pharmacien par l'application d'antifongiques locaux. Pour les formes étendues et/ou multiples (plus de trois lésions), l'adjonction d'un traitement antifongique systémique par un médecin sera nécessaire.

Pour le traitement local des lésions, le traitement de référence est l'application uni ou biquotidienne d'un topique antifongique pendant 2 à 3 semaines. Il peut s'agir d'un antifongique imidazolé de large spectre ou de terbinafine.

Le choix de la galénique se fera en fonction de l'aspect des lésions, classiquement crème et émulsion pour les lésions sèches et lotion et gel pour les formes macérées.

Le topique devra être appliqué directement sur l'ensemble des lésions en débordant de 2 cm depuis le bord érythémateux afin de traiter convenablement cette bordure active.

Pour garantir son efficacité et éviter la récurrence, le traitement devra être prolongé au moins une semaine après disparition des lésions.

Dans les formes suintantes, un antiseptique local peut être conseillé afin de désinfecter les lésions avant l'application de l'antifongique topique, afin d'éviter la surinfection bactérienne.

Un dermocorticoïde peut également être prescrit afin de calmer les démangeaisons et traiter les formes plus inflammatoires. Ce corticoïde devra toujours être associé au traitement antifongique topique, sous peine d'aggraver l'infection.

Pour les formes plus étendues et multiples, le traitement antifongique systémique le plus fréquemment prescrit est la terbinafine *per os* à 250mg/j, très active sur les

dermatophytes (plus particulièrement suite au retrait de l'AMM de la griséofulvine, précédemment recommandée dans cette affection).

Le traitement se déroulera sur 2 à 4 semaines en fonction de la réponse, en prise unique au cours d'un repas et un bilan hépatique, rénal et hématologique préalable est recommandé devant toute utilisation prolongée.

3.3.2.2. Traitements adjuvants et conseils à l'officine

Les conseils sont sensiblement les mêmes que pour les intertrigos à dermatophytes, ainsi certaines mesures hygiéno-diététiques sont de rigueur.

Les topiques doivent être appliqués sur une peau propre et sèche. Si nécessaires les lésions peuvent être désinfectées avec une solution antiseptique type BISEPTINE® ou DIASEPTYL® et la peau devra être séchée avec une serviette éponge en tamponnant et non en frottant pour ne pas irriter les lésions.

Le linge de toilette doit être à usage personnel et régulièrement changé afin de diminuer la contamination au sein du foyer.

Comme pour les intertrigos, dans le cas des épidermophyties, l'huile essentielle d'arbre à thé mélangée à une huile végétale neutre pourra être utilisée dans les affection bénignes et appliquée directement sur les lésions, de préférence mélangée à une crème hydratante ou une huile neutre. (99)

Les espèces *T. mentagrophytes* et *M. canis* zoophiles sont souvent mises en évidence dans les cas de d'épidermophyties circinées (14), or chez les animaux vecteurs la mycose ne s'exprimera pas de la même manière que chez l'Homme ; les lésions pourront être moins inflammatoires voire ne pas être visibles du fait d'une meilleure adaptabilité parasitaire chez l'hôte d'origine. (19)

Ainsi, plus particulièrement dans cette dermatophytose, on mettra en avant la surveillance des animaux de compagnie ou d'élevage par un vétérinaire, devant une possible contamination d'origine zoophile.

3.3.3. *Pityriasis versicolor*

Cette mycose superficielle est très répandue dans le monde mais son incidence varie en fonction des conditions climatiques, elle est notamment favorisée par des milieux chauds et humides. En France on la retrouvera très couramment sur le pourtour méditerranéen.

Les patients présentant ces lésions devront être orientés vers une consultation médicale afin de mettre en place un traitement antifongique adapté car ceux-ci sont listés.

Il est important d'informer le patient que cette mycose est due à une levure normalement présente à la surface de la peau et qu'elle n'est pas contagieuse.

3.3.3.1. Traitements antifongiques

Le traitement antifongique de première intention devant un *pityriasis versicolor* est l'application d'un imidazolé en topique local et plus particulièrement KETODERM® kétoconazole 2% en gel monodose.(71)

L'application est réalisée en une seule fois et parfois renouvelée au bout de quinze jours. Il faut appliquer la totalité du contenu du tube sur toute la surface du corps y compris le cuir chevelu, éventuellement à l'aide d'un gant humide, le faire mousser, en insistant sur les zones atteintes puis laisser en place au moins 5 min avant de rincer soigneusement.

Les effets indésirables sont peu fréquents et se limitent généralement à une irritation locale, prurit, érythème ou autre sensibilisation cédant à l'arrêt du traitement. L'absence de passage systémique rend, en effet, peu probable l'apparition d'effets indésirables plus importants.

Le kétoconazole est déconseillé au premier trimestre de la grossesse, le traitement devra donc être reporté en cas d'apparition de lésion au cours de cette période, ce qui ne pose pas de problème car cette mycose superficielle ne présente pas de dangerosité.

Le KETODERM® kétoconazole 2% en crème pourra également être présent dans certaines prescriptions en traitement complémentaire. Son application se fera plus particulièrement sur les lésions, 1 à 2 fois par jour pendant 15 jours.

Devant des formes profuses ou résistantes aux topiques, un traitement systémique par imidazolé pourra être mis en place par le médecin.

3.3.3.2. Traitements adjuvants et conseils à l'officine

Une dépigmentation persistante ne signifie pas une inefficacité du traitement. En effet, après traitement les lésions laissent généralement place à des tâches de dépigmentation. Il est important de rassurer le patient et de l'informer qu'une repigmentation normale ne survient qu'après 2 ou 3 mois mais peut être accélérée par l'exposition solaire. (87)

Les récurrences sont fréquentes, le principal objectif du conseil officinal sera alors de les limiter. Pour cela, le pharmacien délivrera des conseils afin de lutter contre les principaux facteurs favorisants : l'hypersécrétion de sébum et l'hypersudation.

Afin de limiter l'excrétion de sébum on conseillera l'utilisation de savons adaptés pour la toilette quotidienne :

- LA ROCHE-POSAY® Lipikar Syndet AP+,
- URIAGE® Xemose syndet savon doux.

Ces bases lavantes sans savon vont aider à stabiliser l'équilibre du microbiote cutané et préserver la barrière cutanée. En diminuant l'irritation de la peau, celle-ci produira moins de sébum.

Pour réduire l'hypersudation, l'utilisation d'habits en tissus techniques respirants ou en coton est recommandée ; en permettant une meilleure aération de la peau ils permettent de diminuer le phénomène de macération.

En période estivale, l'utilisation de crème solaire protectrice est recommandée, cependant, les *Malassezia* étant lipophiles, ils nécessitent une toilette soignée et systématique en fin de journée afin d'éliminer les résidus.

3.4. Mycoses des muqueuses

3.4.1. Buccales et oropharyngées

3.4.1.1. Perlèche (100)

Cette petite pathologie est fréquemment rencontrée en officine.

Les formes les plus bénignes et sans surinfection bactérienne et sans autres symptômes buccaux pourront être prises en charge par le pharmacien conseil, en cas de forme compliquée le patient sera redirigé vers son médecin traitant.

Dans le cas d'une perlèche d'irritation, provoquée par un tic de léchage, des soins dentaires irritants ou une hygiène buccale négligée, on pourra proposer l'utilisation de crèmes hydratantes apaisantes voire antibactériennes :

- LA ROCHE-POSAY® Cicaplast lèvres,
- URIAGE® CuZn+,
- ADERMA® Dermalibour stick.

Leur action réparatrice permettra de soigner rapidement les petites atteintes du pli.

Dans les cas plus sévères, le pharmacien pourra préconiser l'utilisation d'une lotion antifongique. En première intention, c'est la classe des imidazolés qui sera recommandée car elle possède une action contre *C. albicans*, premier germe responsable des perlèches, et une action bactéricide contre *Staphylococcus sp.* responsable des surinfections locales.

- Fenticonazole LOMEXIN®,
- Isaconazole FAZOL®,
- Econazole PEVARYL®.

Ces antifongiques ne sont pas listés et ne nécessitent donc pas de prescription médicale pour être délivrés aux patients.

Ils devront être utilisés 1 à 2 fois par jour selon l'intensité des lésions et pour une durée d'environ 10 jours. Après un nettoyage au savon doux et séchage soigné de la zone de traitement. (101)

Ces traitements devront s'accompagner de recommandations sur les règles hygiéno-diététiques à suivre afin d'éviter les récurrences :

- Éviter de mouiller la plaie et contrôler les tics de léchage : permettra de limiter la macération et les irritations dues à la salive.
- Ne pas toucher la zone avec les doigts ni gratter les croûtes : permettra de limiter le risque de surinfection bactérienne.
- Pour les personnes utilisant des corticoïdes inhalés : bien rappeler de se rincer la bouche après utilisation et nettoyer régulièrement l'embout de l'inhalateur.
- Limiter la consommation d'aliments épicés ou acides qui pourraient irriter les lésions.

3.4.1.2. Autres mycoses buccales et oropharyngées (49)

Devant une mycose buccale et oropharyngée le patient sera redirigé vers son médecin afin de mettre en place un traitement antifongique adapté.

Ainsi, un traitement antifongique dit « d'épreuve » (mis en place quand le diagnostic est incertain) est conseillé devant toute symptomatologie évocatrice de candidose buccale. Cependant si le traitement n'est pas efficace, un prélèvement devra être effectué par grattage énergique des lésions à l'aide d'un écouvillon, permettant alors d'identifier le germe responsable (à noter que la mycose n'est alors mise en évidence que dans 40% des cas).

3.4.1.2.1. *Traitement antifongique local*

C'est le traitement de première intention ici, on retrouvera sur la prescription les spécialités suivantes :

- Miconazole LORAMYC® comprimé buccogingival mucoadhésif :
Prescrit uniquement chez l'adulte à raison d'1 comprimé par jour à placer dans la fosse canine après brossage des dents pendant 7 à 15 jours.
- Miconazole DAKTARIN® gel buccal :
Prescrit chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 4 mois (il est contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 4 mois en raison du risque de suffocation car le réflexe de déglutition n'est alors pas développé). Le gel devra être appliqué au doigt sur l'ensemble de la zone à traiter et les prothèses dentaires

devront être retirées la nuit et traitée avec le même gel. Le traitement dure 7 à 15 jours.

- Nyastine MYCOSTATINE® suspension buvable :
Prescrit chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, il devra être utilisé en badigeonnage local ou bain de bouche à avaler ou recracher en fonction de l'étendue de la mycose. A utiliser pendant 2 semaines.
- Amphotéricine B FUNGIZONE® suspension buvable :
Prescrit chez l'adulte et l'enfant, la solution doit être maintenue en contact de la muqueuse buccale pendant 3 à 4 minutes puis recrachée ou avalée. On la retrouvera régulièrement prescrite en association à des bains de bouche de solution de bicarbonate. La durée d'utilisation est ici généralement plus longue, allant de 14 à 21 jours.

Le pharmacien recommandera le bon suivi de son traitement afin d'en assurer l'efficacité, même si une amélioration nette apparaît au bout de 3 à 4 jours chez la plupart des patients, le traitement doit généralement être maintenu sur 2 semaines.

Le traitement antifongique doit être maintenu en bouche le plus longtemps possible (quelques minutes) avant de l'avalier.

Il faut également éviter la consommation de nourriture et de liquide dans les 30 minutes suivant l'application du traitement topique.

3.4.1.2.2. *Traitement systémique*

Ce sont les traitements de seconde intention, à réserver en cas de :

- intolérance au traitement topique,
- inefficacité du traitement topique,
- formes sévères et étendues,
- formes non caractéristiques, nécessitant un diagnostic d'espèce.

Le traitement sera alors le fluconazole TRIFLUCAN® en suspension buvable ou gélule pour une durée de 7 à 14 jours et pouvant être rallongée à 21 jours en cas de forme étendue.

Le fluconazole *per os* exposant à une toxicité hépatique, un dosage des transaminases est nécessaire en cas de traitement dépassant 2 semaines.

Dans les cas où les souches *C. krusei* et *C. glabrata* sont mises en évidence, le traitement par fluconazole ne sera pas adapté car ces souches y sont résistantes et nécessitera la consultation d'un spécialiste et réévaluation du traitement (utilisation d'un autre antifongique azolé, itraconazole par exemple (102)).

3.4.1.2.3. *Traitements adjuvants et conseils à l'officine*

Devant un patient présentant une mycose buccale et après avoir délivré le traitement antifongique, le pharmacien devra le conseiller afin de diminuer les facteurs favorisants. De façon générale, il est important de rappeler les règles d'hygiène buccale permettant d'éviter la survenue de mycose :

- Utilisation d'une brosse à dents souple qui diminue le risque d'irritation gingivale.
- Utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire.
- Passer un contrôle dentaire régulier, tous les 6 mois en l'absence de pathologie, et plus régulièrement en cas de diabète, port de prothèse dentaire, traitement immunosuppresseur,
- En cas d'utilisation d'inhalateurs stéroïdiens, se rincer systématiquement la bouche après utilisation et nettoyer régulièrement l'embout.
- Arrêt du tabac.
- Eviter les aliments sucrés qui favorisent la croissance des champignons.
- Ne pas utiliser de bain de bouche antiseptique (à base de chlorhexidine, ELUDRIL[®], HEXTRIL[®]) sur une trop longue période car cela perturbe la flore naturelle protectrice de la muqueuse buccale.
- En cas d'hyposialie on pourra recommander au patient d'utiliser un gel buccal hydratant (GUM[®] Hydral gel spray, BioXtra[®] gel spray) et des gommes au xylitol.

Pour les patients porteurs de prothèse dentaire des règles d'hygiènes buccales particulières sont également à recommander :

- Nettoyage quotidien de la prothèse : l'utilisation d'une brosse spéciale prothèse pour le brossage doux à l'eau tiède est recommandé, il est nécessaire de retirer la prothèse la nuit et d'utiliser une solution de trempage (en vente en officine type FIXODENTpro[®] ou STERADENT[®]) ou d'utiliser une solution de chlorhexidine ou de Javel diluée (attention au risque d'altération de la couleur de la prothèse), pour finir bien penser à rincer la prothèse avant de la reporter.
- Brossage minutieux de la bouche (gencives, langue et joues intérieures).

- Retirer la prothèse avant d'appliquer les traitements topiques et traiter la prothèse si nécessaire.

Dans le cas des mères allaitantes, un traitement simultané et de même durée devra être administré à la mère et à l'enfant, même si l'un des deux ne présente aucun symptôme : le traitement sera alors principalement local et la mère pourra si nécessaire être traitée par fluconazole TRIFLUCAN® *per os* car cet antifongique possède un faible passage lacté et sa toxicité reste faible sur de courtes périodes d'utilisation (7 jours).
(103)

Enfin, si le sein présente une atteinte mycosique suite à une contamination par l'enfant, on conseillera de passer au tirage du lait pendant quelque jour, le temps que l'enfant soit traité, pour limiter le risque de recontamination.

De plus certaines précautions seront à observer :

- Stérilisation de tout matériel entrant en contact avec le sein (téterelles, tire-lait).
- Renouveler après chaque tétée les coussinets d'allaitement jetables ou nettoyer systématiquement les coussinets lavables.
- Possibilité de nettoyer les mamelons avec une compresse d'eau bicarbonatée avant et après la tétée si maintien de l'allaitement.

De façon plus générale, le pharmacien pourra conseiller d'éviter l'utilisation de sucette ou de rincer la sucette après chaque utilisation avec de l'eau bicarbonatée. Il faut aussi rappeler l'importance de la stérilisation systématique et soignée des biberons et tétines. Chez le nourrisson, il est important de savoir que le muguet buccal peut se développer et s'étendre à l'ensemble du système digestif pouvant être responsable d'érythèmes fessiers mycosiques ; il faudra alors conseiller aux parents de (104):

- Changer régulièrement les couches, rincer à l'eau savonneuse et bien sécher en tamponnant avec une serviette propre, tout particulièrement au niveau des plis afin de d'éviter la macération.
- Eviter les bains.
- En cas de persistance, recommander une consultation chez le pédiatre, qui pourra prescrire si nécessaire un antifongique en lotion, voire un traitement *per os*.

3.4.2. Mycoses génitales

3.4.2.1. Chez la femme

Cette mycose est très fréquemment observée chez la femme et le pharmacien d'officine sera régulièrement sollicité que ce soit pour l'accompagnement de son traitement ou sa prévention.

Les symptômes qui amèneront la patiente à demander conseil pour une candidose vulvovaginale (CVV) sont des leucorrhées blanchâtres, un prurit, une rougeur et parfois des douleurs au moment des rapports sexuels.

Cependant la description pouvant être incomplète de premier abord et les lésions ne pouvant s'observer directement, devant une suspicion de CVV le pharmacien devra procéder à un interrogatoire attentif de la patiente :

- présence de rougeur ou d'irritation au niveau des parties intimes,
- sensation de démangeaison,
- présence d'un écoulement, et si oui, de quelle nature ? (blanchâtre, coloré, épais, odorant),
- grossesse,
- antécédents de mycose vaginale, à quelle fréquence,
- traitements en cours (antibiothérapie, corticothérapie) et problèmes de santé (diabète, déficit immunitaire).

On pourra également proposer à la patiente de procéder à un auto-test diagnostique, il permettra de confirmer le diagnostic et d'orienter vers un médecin si nécessaire.

On retrouve notamment l'Hydralin-test[®], basé sur la mesure du pH vaginal.

Il consiste en un écouvillon à embout coloré qui doit être introduit au niveau vaginal, le virage de sa coloration donnera une indication sur la valeur du pH.

En effet, la présence de mycose ne perturbe pas la valeur du pH vaginal naturellement acide (4,0 à 4,5) alors qu'une augmentation de celui-ci au-delà de 4,7 est un signe de vaginose bactérienne, trichomonose ou d'infection mixte. L'analyse du résultat devra être faite en considérant les symptômes associés. (10)



Figure 48 : illustrations de l'interprétation des résultats obtenus avec l'Hydralin-test® (105)

Dans certains cas une consultation médicale sera nécessaire :

- si la patiente présente de la fièvre, des frissons, des douleurs pelviennes (possible association à une infection urinaire),
- en cas de pertes vaginales atypiques :
 - o Abondantes, de couleur jaune-verdâtre et nauséabondes évoquant une infection à *Trichomonas*,
 - o Grisâtres, malodorantes évoquant une infection bactérienne à *Gardnerella vaginalis* et nécessitant un traitement antibiotique,
- en cas de grossesse,
- en cas de récurrence,
- en présence de facteurs de risques, de diabète, d'immunodéficience.

En dehors de ces situations, la prise en charge de la CVV en officine est tout à fait réalisable, un grand nombre d'antifongiques azolés non listés et des gammes conseils peuvent être délivrés.

Le traitement se compose généralement d'une crème et d'ovules antifongiques en association, permettant de traiter toute la zone vulvaire (externe avec la crème et interne avec les ovules) et la zone péri-anale (crème) en cas d'extension de la mycose.

Antifongiques azolés non listés pouvant être conseillés :

- LOMEXIN[®] fenticonazole :
 - o crème 2% : 1 fois par jour pendant 8 jours,
 - o capsule 600mg : prise unique,
- PEVARYL[®] éconazole crème 1% : 2 fois par jour pendant 8 jours
- GYNOPEVARYL[®] éconazole ovule 150mg :
 - o Libération immédiate LI : 1 par jour pendant 3 à 6 jours,
 - o Libération prolongée LP : prise unique (peut être renouvelée 3 jours après),
- MONAZOL[®] sertaconazole :
 - o crème 2% : 1 fois par jour pendant 8 jours,
 - o ovules 300mg : prise unique (peut être renouvelée 7 jours après).

Gammes conseils en vente libre :

- gamme MYCOHYDRALIN[®] cotrimoxazole :
 - o en crème vulvaire : 1 fois par jour pendant 1 semaine,
 - o en ovule 500mg pour une prise unique ou 200mg 1 fois par jour pendant 3 jours. La gamme propose un applicateur pour faciliter la pose de l'ovule.
- gamme myleuGYNE[®] éconazole :
 - o en crème vulvaire : 2 fois par jour pendant 1 semaine,
 - o en ovule 150mg LP en prise unique (peut être renouvelée 3 jours après).

Le traitement devra être poursuivi jusqu'à la fin même si les symptômes ont disparu.

Il est important de mettre en garde sur les effets indésirables fréquents avec les crèmes, la patiente pourra ressentir un effet de brûlure, une légère éruption, une rougeur.

Pour le traitement par ovule et capsule, la mise en place se fera de préférence le soir au coucher afin d'éviter au produit de couler et améliorer la tolérance du traitement, on pourra conseiller l'utilisation de protections hygiéniques quotidiennes en cas de gêne. L'application se fera également après le nettoyage des parties intimes et des mains.

En cas de menstruations, le traitement doit être maintenu. On conseillera seulement d'éviter le port de tampons pendant la période de traitement.

Il est également important de signaler que les moyens de contraception préservatifs, diaphragmes et spermicides sont déconseillés devant un risque de rupture et d'inactivation. De façon plus générale on déconseillera les rapports sexuels tant que la mycose n'est pas traitée car ils pourraient augmenter l'irritation vaginale et être douloureux.

Comme précisé dans la partie physiopathologie, la CVV ne constitue pas une IST, ainsi seule la femme sera traitée.

Associé aux traitements antifongiques, le pharmacien pourra conseiller des soins lavants d'hygiène intime : (106)

- GYN HYDRALIN® : soin sans savon, à base d'avoine et de calendula aux propriétés apaisantes et antiprurigineuses, et de pH alcalin qui permet lutter périodiquement contre le développement de *Candida* qui se multiplie en milieu acide (entre 2 et 6 de pH),
- SAUGELLA® antiseptique : soin savon, à base de thym et de sauge antiprurigineux et antioédémateux, de pH neutre,
- MYLEUCA® : à base de *Melaleuca alternifolia* (arbre à thé) dosé à 1%, pour ses propriétés antifongiques naturelles, et de pH alcalin.

Pour éviter les récurrences, la délivrance s'accompagne de certains conseils : (106) (107)

- Les soins lavants spécifiques aux déséquilibres intimes cités plus haut pourront être utilisés en prévention pendant la grossesse ou les périodes de menstruation.
- Des soins lavants intimes quotidiens sont préconisés de façon générale :
 - o HYDRALIN® quotidien : à base de lotus adoucissant, sans savon, sans paraben et de pH neutre.
 - o SAFORELLE® soin lavant doux : à base de bardane adoucissante, de pH neutre.
- Les douches vaginales sont à proscrire car elles altèrent la flore naturelle vaginale. Le vagin étant considéré comme auto-nettoyant, seule la vulve nécessite une toilette quotidienne, pas plus d'une à deux fois par jour.
- Les sous-vêtements en coton ou tissus respirants sont préconisés, et devront être changés quotidiennement.

- En période de menstruation, les protections hygiéniques doivent être changées régulièrement (toutes les 4 heures) et les coupes menstruelles doivent être stérilisées régulièrement. Le pharmacien pourra recommander l'utilisation de tampon contenant des probiotiques, favorisant la régénération de la flore vaginale, et de serviettes hygiéniques en coton.
- Après être allé à la selle, les parties intimes doivent être essuyées de l'avant vers l'arrière pour ne pas contaminer la zone vulvo-vaginale.
- Après une baignade à la mer ou en piscine, il est nécessaire de se rincer abondamment à l'eau claire et de ne pas garder les vêtements de bain.

3.4.2.2. Chez l'homme

La mycose génitale chez l'homme est relativement rare et se soigne bien, elle doit cependant être convenablement traitée pour éviter les récurrences. Le traitement se fera généralement sur prescription médicale après examen et vérification de l'absence de complication (phimosis).

3.4.2.2.1. Traitements

Le traitement par antifongique imidazolé topique est recommandé, sous les formes laits et émulsions ; notamment PEVARYL® éconazole à 2% avec 2 applications par jour pendant 8 jours.

Les formes crème sont à éviter car elles favorisent la macération.

Dans les affections très inflammatoires, des dermocorticoïdes peuvent être associés au traitement antifongique.

En cas de chronicité de l'affection, le diagnostic devra être confirmé par prélèvement et examen mycologique. Devant la récurrence d'une mycose génitale chez l'homme, l'émergence d'un diabète récent ou un diabète déséquilibré doivent être évoqués et explorés par un bilan sanguin.

3.4.2.2.2. *Traitements adjuvants et prise en charge à l'officine*

Le pharmacien pourra conseiller au patient une crème émolliente à l'oxyde de zinc, à utiliser à la fin du traitement pour ses propriétés assainissantes et réparatrices :

- ADERMA® DERMALIBOUR + crème réparatrice,
- HARTMANN® MoliCare Skin crème dermo-protectrice.

L'objectif sera ensuite de délivrer des conseils hygiéno-diététiques d'éviter les facteurs de risque et limiter la récurrence :

- utiliser des sous-vêtements en coton ou tissus respirants,
- l'hygiène intime doit être quotidienne (1 à 2 fois par jour), de façon générale les savons intimes de pH neutre présentés pour les mycoses génitales féminines pourront être utilisés de la même manière,
- sécher sans irriter et en décalottant le gland.

Si nécessaire, le phimosis doit être pris en charge par le médecin car il empêche une hygiène convenable et augmente la macération et rétention de germes.

Le traitement consiste en l'application d'un dermocorticoïde bétaméthasone crème 0,05%, 2 à 3 fois par jour à l'extrémité du prépuce et au niveau de la région en contact avec le gland pendant 3 mois. Si le traitement ne se révèle pas efficace, la circoncision sera recommandée.

Conclusion

L'omniprésence des mycoses en pathologie humaine réside dans le succès de leur implantation qui dépend non seulement de la plasticité et de l'adaptabilité de l'agent pathogène mais également de sa capacité à tirer profit de l'état de son hôte.

C'est l'hôte affaibli, par un déficit immunitaire, un déséquilibre hormonal ou une rupture de la barrière cutanée, qui permet l'invasion et l'installation du mycète, qu'il soit étranger (zoophile ou géophile) ou commensal de l'Homme.

Chaque espèce va alors pouvoir se développer grâce à des facteurs de pathogénicité spécifiques. Les mécanismes sont divers allant de la simple kératinophilie des dermatophytes et lipophilie des *Malassezia*, à des mécanismes complexes dans le cas des *Candida*, qui allient un fort pouvoir d'adhérence, leur permettant d'adhérer autant aux cellules de l'hôte qu'aux dispositifs médicaux invasifs, et une variabilité phénotypique leur conférant de grandes capacités d'adaptabilité.

C'est ainsi, par leur grande fréquence en pathologie humaine, que les mycoses font partie du quotidien de la prise en charge du pharmacien d'officine.

Ce dernier doit faire face aux questionnements des patients et les accompagner au mieux dans leur traitement afin de soigner efficacement la mycose superficielle en question.

La maîtrise des prérequis pharmacologiques et biologiques lui permet d'appréhender la pathologie dans son ensemble, et son statut de professionnel de santé de proximité lui offre une place de premier plan dans le conseil associé à la délivrance et aux bonnes pratiques du médicament.

La gestion des risques de récurrence est également un enjeu important du parcours de soin. Il nécessite l'implication du pharmacien dans le suivi du patient afin d'identifier les sources de contamination et d'analyser les modes de vie susceptibles d'entraîner une récurrence de l'affection fongique.

L'émergence des résistances antifongiques et le retrait d'AMM de certaines molécules phares comme la griséofulvine amènent de nouveaux challenges thérapeutiques. Médecins et pharmaciens doivent ainsi opérer de concert pour s'assurer de la bonne cohésion et continuité des soins.

C'est l'objectif des nouveaux parcours de soins mis en place par la pharmacie clinique et l'émergence des dossier médicaux partagés (DMP) qui constituent autant de nouvelles missions du pharmacien.

Bibliographie

1. Guinberteau J, Joly P, Nicot J, Olivier JM. Champignons. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/champignons/>
2. Brans A. Les mycoses superficielles : pharmacologie des anti-fongiques [Internet]. 2015 [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-4629>
3. Ganne A. Les mycoses superficielles à l'officine : description clinique, traitement et prévention [Internet]. 2012 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-41207?lightbox=true>
4. Feldmann J, L'Hardy-Halos M-T. Thalle. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/thalle/>
5. Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonneau N. *Mycologie médicale*. Paris: Masson; 1999. (Abrégés).
6. Ripert C, Aubry P, Bastide J-M, Bellanger A-P, Guiguen C. *Mycologie médicale*. Paris: Tec & Doc Lavoisier; 2013.
7. Marijon A, Buffaz C, Hodille E, Jourdy Y, Louvrier C. *Parasitologie et mycologie médicale pratique*. 2ème édition. Louvain-la-Neuve: De Boeck; 2020.
8. Molinari E, Chosidow O. *La dermatite séborrhéique: de la clinique au traitement*. Paris: Éd. Med'com; 2010.
9. Amimer L, Belabbes A. L'étude de la mycoflore superficielle chez le diabétique [Internet] [Thesis]. 2014 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/7834>
10. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9577):1961-71.
11. Kim J-M, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. *J Menopausal Med*. 2017;23(3):139-45.
12. Petrucelli MF, de Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG, Nishimura FG, Bitencourt TA, et al. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses. *J Fungi*. 2020;6(4):310.
13. Chabasse D. Les dermatophytes : d'où viennent-ils ? Comment sont-ils devenus des parasites ? *2008;18(1):27-35*.
14. Bontems O, Fratti M, Salamin K, Guenova E, Monod M. Epidemiology of Dermatophytoses in Switzerland According to a Survey of Dermatophytes Isolated in Lausanne between 2001 and 2018. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(2):E95.
15. Zhan P, Liu W. The Changing Face of Dermatophytic Infections Worldwide. *Mycopathologia*. 2017;182(1):77-86.
16. Seebacher C, Bouchara J-P, Mignon B. Updates on the Epidemiology of Dermatophyte Infections. *Mycopathologia*. 2008;166(5):335-52.
17. Catalogue of Life : The Importance Of Global Species Databases [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.catalogueoflife.org/>
18. Monod M. Récente révision des espèces de dermatophytes et de leur nomenclature ; *Rev Médicale Suisse*. 2017;13(556):703-8.
19. Chabasse D. Les dermatophytes : d'où viennent-ils ? Comment sont-ils devenus des parasites ? *J Mycol Médicale*. 2008;18(1):27-35.

20. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Pouvoir pathogène des champignons (Cours UMFV) [Internet]. 2016 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/mycologie/site/html/2.html>
21. Fuller LC. Changing face of tinea capitis in Europe. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009;22(2):115-8.
22. Richard M, Ollivier R, de Gentile D, de Rusunan MP, Rollet G, Boussin G, et al. Epidémie de dermatophytoses à *T. tonsurans* dans une école maternelle de l'Ouest de la France - Novembre 2018. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2020;(17):344-50.
23. Banque d'images en Médecine tropicale, Parasitologie et Mycologie médicale [Internet]. 2008 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://medtrop-parasitomyco.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=1800884&pageId=105442>
24. Chabasse D, Caumes É. Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères. Paris: Elsevier; 2003. (Guides Médi-Bio).
25. Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R. Kerion and dermatophytic granuloma. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tinea capitis of the scalp. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):215-9.
26. Chabasse D, Contet-Audonnet N. Les teignes du cuir chevelu. *Rev Francoph Lab*. 2013;2013(454):49-57.
27. Habachou C. Les dermatophytoses : prise en charge et cas des dermatophytoses invasives [Internet]. 2017 [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566032>
28. Wiegand C, Burmester A, Tittelbach J, Darr-Foit S, Goetze S, Elsner P, et al. Dermatophytosis caused by rare anthropophilic and zoophilic agents. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2019;70(8):561-74.
29. Yee G, Al Aboud AM. Tinea Corporis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544360/>
30. Pippin MM, Madden ML. Tinea Cruris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554602/>
31. Baran RL, Piérard GE. Onychomycoses. Paris: Masson; 2004. (Abrégés).
32. Chabasse D, Pihet M. Les onychomycoses à moisissures. *J Mycol Médicale*. déc 2014;24(4):261-8.
33. Baran R, Hay R-J. Nouvelle classification clinique des onychomycoses. *J Mycol Médicale*. 2014;24(4):247-60.
34. Chabasse D, Robert R, Marot A. *Candida* pathogènes. Paris: Éd. Tec & Doc; 2006. (Monographies de microbiologie).
35. Baldo A, Mathy A, Vermout S, Tabart J, Losson B, Mignon B. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles. *Ann Médecine Vét*. 2007;151:192-9.
36. Naglik JR, Moyes D, Makwana J, Kanzaria P, Tsihlaki E, Weindl G, et al. Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. *Microbiol Read Engl*. 2008;154(Pt 11):3266-80.
37. Mohan Das V, Ballal M. Actividad proteinasa y fosfolipasa como factores de virulencia en especies de *Candida* aisladas de sangre. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25(4):208-10.

38. Segretain G, Drouhet E, Mariat F. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. 5ème éd. Paris: Maloine; 1987.
39. Poulain D. Candida albicans, plasticité et pathogénie. Rev Francoph Lab. 2013;2013(450):37-46.
40. Sitterlé E. La candidose cutanéomuqueuse chronique : un modèle d'étude de l'adaptation génomique chez Candida albicans [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2018 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018USPCC275>
41. Beucher B. Spécificité antigénique de l'Als3p de Candida albicans et implication de cette protéine dans l'interaction avec les constituants de l'hôte [Internet]. Université d'Angers; 2007 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00346346>
42. Kadosh D. Regulatory mechanisms controlling morphology and pathogenesis in Candida albicans. Curr Opin Microbiol. 2019;52:27-34.
43. Mitchell AP. Dimorphism and virulence in Candida albicans. Curr Opin Microbiol. 1998;1(6):687-92.
44. Fournier S. Qu'est ce qu'une infection nosocomiale ? [Internet]. Fondation APHP. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/quest-ce-quune-infection-nosocomiale>
45. groupe de travail Raisin ENP 2012. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. [Internet]. 2013 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-france-mai...>
46. Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, Lortholary O, et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). 2014;LV(319):74-8.
47. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Candidoses (Cours UMVF) [Internet]. 2016 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/1.html>
48. Prise en charge de patients atteints de candidose buccale | jcda [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://jcda.ca/fr/article/d122>
49. NG S. Managing patients with oral candidiasis. J Can Dent Assoc. 2013;79:122.
50. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):e339-47.
51. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1998;178(2):374-80.
52. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. BMC Womens Health. 2018;18:94.
53. Bauters TG m, Dhont MA, Temmerman MIL, Nelis HJ. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(3):569-74.
54. Drobacheff-Thiebaut C. Infections cutanéomuqueuses à Candida (cours M2 médecine paris VII) [Internet]. 2015 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/14306325/>
55. Humbert L, Reymond J-L, Grillot R. Pityriasis versicolor achromiant: données bibliographiques récentes [Internet]. Grenoble, France; 2019 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02129327/document>
56. Renati S, Cukras A, Bigby M. Pityriasis versicolor. BMJ. 2015;350(apr07 1):h1394-h1394.

57. Kyriakis KP, Terzoudi S, Palamaras I, Pagana G, Michailides C, Emmanuelides S. Pityriasis versicolor prevalence by age and gender. *Mycoses*. 2006;49(6):517-8.
58. Wikimedia Commons. Baby With Cradle Cap [Internet]. 2005 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Baby_With_Cradle_Cap.jpg
59. Lailier P. Comment traiter et prévenir la dermatite séborrhéique [Internet]. Pharma GDD. 2020 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/comment-traiter-une-dermite-seborrheique>
60. Peyrí J, Leonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr*. sept 2007;98(7):476-82.
61. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Malasseziose (Cours UMVF) [Internet]. 2016 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/malassezia/site/html/1.html>
62. Brun S, Bouchara J-P, Chabasse D. Diagnostic au laboratoire des mycoses profondes. *Rev Française Lab*. 27 nov 2008;2004(359):33-8.
63. Bio-Rad. Gélose Sabouraud - fiche technique [Internet]. 2006 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bio-rad.com/fr-fr/sku/56596-sabouraud-agar-chloramphenicol-gentamicin-actidione?ID=56596>
64. Chabasse D, Pihet M. Les dermatophytes : les difficultés du diagnostic mycologique. *Rev Francoph Lab*. 2008;2008(406):29-38.
65. Chromagar. CHROMAGAR - gamme de milieux chromogéniques pour la détection microbienne [Internet]. 2009 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.chromagar.com/>
66. Bougnoux M-E, Angebault C, Leto J, Beretti J-L. Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. *Rev Francoph Lab*. 2013;2013(450):63-9.
67. Carbonnelle É, Nassif X. Utilisation en routine du MALDI-TOF-MS pour l'identification des pathogènes en microbiologie médicale. *médecine/sciences*. 2011;27(10):882-8.
68. Becker P, Normand A-C, Vanantwerpen G, Vanrobaeys M, Haesendonck R, Vercammen F, et al. Identification of fungal isolates by MALDI-TOF mass spectrometry in veterinary practice: validation of a web application. *J Vet Diagn Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagn Inc*. mai 2019;31(3):471-4.
69. Delavy M, Dos Santos AR, Heiman CM, Coste AT. Investigating Antifungal Susceptibility in Candida Species With MALDI-TOF MS-Based Assays. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:19.
70. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
71. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 1979. (Guides pratiques médicaux).
72. ANSM. Fiche info - FUNGIZONE 10 %, suspension buvable [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64346723>
73. ANSM. Fiche info - MYCOSTATINE 100 000 UI/ml [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62250594>
74. ANSM. Fiche info - GRISEFULINE 250 mg, comprimé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66139723>

75. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
76. Denieul A, Faure S. La prise en charge des dermatomycoses à l'officine. *Actual Pharm.* 1 avr 2009;48(484):21-4.
77. Pilly E, Chirouze C, Épaulard O, Le Berre R. *Maladies infectieuses et tropicales*. 27e édition. Paris: Édition Alinéa Plus; 2019.
78. Rectorat de l'Académie d'Amiens. Maladies contagieuses et évictions scolaires [Internet]. Direction des services départementaux de l'éducation nationale de la Somme. 2017 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ac-amiens.fr/dsden80/161-maladies-contagieuses.html>
79. Assurance maladie. Dermatitis séborrhéique du nourrisson: consultation et traitement [Internet]. ameli. 2020 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/croutes-lait/traitement-croutes-lait>
80. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - KETODERM 2 %, gel en sachet [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66873350&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
81. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MYCOSTER 1 %, crème [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2021 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65316206&typedoc=R>
82. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SEBIPROX 1,5 %, shampooing [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64391992&typedoc=R>
83. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LITHIODERM 8 %, gel [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64598133&typedoc=R>
84. Comité scientifique & experts VIDAL. Recommandations Dermite séborrhéique de l'adolescent et de l'adulte [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
85. Bontemps F, Labertonière M. *Le conseil à l'officine dans la poche*. 12e édition. Puteaux: les Éditions Le Moniteur des pharmacies; 2020. (Pro-officina).
86. Baran R, Chosidow O. *Des champignons et des ongles: Comment guérir les onychomycoses ?* John Libbey Eurotext; 2008.
87. Caulin C. *Vidal recos: recommandations et pratique 150 synthèses de recommandations thérapeutiques*. 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2009.
88. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - AMYCOR ONYCHOSET, pommade [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2021 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67886607&typedoc=R>
89. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCERYL 5 %, vernis à ongles médicamenteux [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2017 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66895425&typedoc=R>
90. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCERYLPRO 5 %, vernis à ongles médicamenteux [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2019 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65581507&typedoc=R>

91. Baudraz-Rosset F, Monod M, Panizzon RG. Diagnostic et traitement des onychomycoses. Rev Médicale Suisse. 2005;9(15):1069-73.
92. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE EG 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62378195&typedoc=R>
93. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TERBINAFINE ALMUS 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64309326&typedoc=R>
94. Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and clotrimazole. J Fam Pract. 1994;38(6):601-5.
95. Soorajee A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses. Adaptation des stratégies selon l'origine géographique. [Internet]. Université de Lorraine; 2012 [cité 25 avr 2021]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733616>
96. Trimb Healthcare. Nailner - Les différents traitements faciles à utiliser [Internet]. Nailner. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://nailner.fr/>
97. VIDAL. Recommandations Mycoses cutanéomuqueuses [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/mycoses-cutaneomuqueuses-1685.html>
98. Felipe L de O, Júnior WF da S, Araújo KC de, Fabrino DL. Lactoferrin, chitosan and Melaleuca alternifolia—natural products that show promise in candidiasis treatment. Braz J Microbiol. 2017;49(2):212-9.
99. Roana J, Mandras N, Scalas D, Campagna P, Tullio V. Antifungal Activity of Melaleuca alternifolia Essential Oil (TTO) and Its Synergy with Itraconazole or Ketoconazole against Trichophyton rubrum. Molecules. 2021;26(2):461.
100. Quencez J. Les petites pathologies buccales : conseils à l'officine. 2016.
101. Kuffer R. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement. Paris, France: Éditions Med'com; 2009. 416 p.
102. Revankar SG. Candidose (Invasive) - Maladies infectieuses - Wayne State University School of Medicine [Internet]. Le Manuel MDS. 2019 [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/candidose-invasive>
103. Tahon M. Conseils pédiatriques à l'officine chez les enfants de la naissance à quatre mois. 2016.
104. Chambard F. Les candidoses cutanéomuqueuses: physiopathologie et conseils à l'officine. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2009.
105. BAYER HEALTHCARE S.A.S France. Hydralin Test : auto test vaginal [Internet]. Hydralin FR. 2021 [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/hydralin-test>
106. VIDAL. La prévention et le traitement de la mycose vaginale [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/mycose-vaginale/prevention-traitements.html>
107. Matton E. Traitements, prévention et conseils à l'officine dans la prise en charge des candidoses vulvovaginales [Internet]. 2018 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-11663>

Liste des tableaux et schémas

Tableau 1 : Espèces dermatophytes les plus souvent retrouvées en pathologie humaine

Tableau 2 : Etapes du développement centrifuge des dermatophytes

Tableau 3 : Caractères différentiels entre mycélium vrai et pseudomycélium

Tableau 4 : Différents résultats observés après examen en lumière de WOOD

Tableau 5 : Eléments d'identification des principaux dermatophytes (M. canis, T. rubrum, T. interdigitale)

Tableau 6 : Dérivés azolés à usage systémique

Tableau 7 : Dérivés azolés à usage local

Tableau 8 : Indications, effets indésirables et contre-indications des dérivés azolés à usage systémique

Schéma 1 : Synthèse de l'ergostérol et action des antifongiques inhibiteurs de cette synthèse

Schéma 2 : Action des Antifongiques sur la cellule fongique

Liste des figures

Figure 1 : teigne tondante à grande plaque – teigne microsporique à M. canis (23)

Figure 2 : teigne tondante à petites plaques – teigne trichophytique à T. violaceum (23)

Figure 3 : teigne suppurée – Kérion de Celse à T. mentagrophytes (23)

Figure 4 : teigne suppurée – sycosis à T. mentagrophytes (23)

Figure 5 : teigne favique – Favus à T. schoenleinii (23)

Figure 6 : épidermophytie à M. canis – lésion isolée (23)

Figure 7 : épidermophytie à M. canis – lésion étendue polycyclique (23)

Figure 8 : intertrigo interdigito-plantaire à T. rubrum : lésion sèche, peu inflammatoire (23)

Figure 9 : intertrigo interdigito-plantaire à T. interdigitale : lésions érythémateuses (23)

Figure 10 : intertrigo inguinal à T. rubrum (23)

Figure 11 : coupe anatomique de l'appareil unguéal (31)

Figure 12 : onyxis sous-unguéal distal à T. rubrum (23)

Figure 13 : schéma de prolifération de l'onyxis sous unguéal distal (31)

Figure 14 : onyxis proximal à *T. rubrum* (31)

Figure 15 : schéma illustrant la voie de pénétration fongique proximale (31)

Figure 16 : leuconychie superficielle à *T. rubrum* (23)

Figure 17 : Distribution des principales espèces de *Candida* au cours des fongémies (Rapport annuel d'activité 2015 du Centre national de référence Mycoses Invasives et Antifongiques)

Figure 18 : Caractéristiques morphologique de *Candida albicans* (38)

Figures 19 et 20 : intertrigo inter digito-palmaire à *C. albicans* (23)

Figure 21 : intertrigo sous mammaire à *C. albicans* (23)

Figure 22 : périonyxis à *C. albicans* – paronychie (23)

Figure 23 : onyxis avec périonyxis à *C. albicans* (23)

Figure 24 : candidose buccale pseudomembraneuse à *C. albicans* – muguet. Causée par le port prolongé de prothèse dentaire (49)

Figure 25 : candidose buccale érythémateuse au niveau du palais (49)

Figures 26 et 27 : candidose buccale hyperplasique à *C. albicans* (49)

Figure 28 : perlèche à *C. albicans* (49)

Figure 29 : vulvovaginite à *C. albicans* (54)

Figure 30 : balanite à *C. albicans* (47)

Figure 31 : pityriasis versicolor à *Malassezia* sp. – lésions hypochromiques

Figure 32 : pityriasis versicolor à *Malassezia* sp. – lésions brun chamois

Figure 33 : pityriasis à *Malassezia* sp. – signe du copeau

Figure 34 : dermatite séborrhéique du nourrisson à *Malassezia* sp. – croûtes de lait (58)

Figure 35 : dermatite séborrhéique à *Malassezia* sp. – lésion érythémato-squameuses (59)

Figure 36 : pityriasis capitis à *Malassezia* sp. (61)

Figure 37 : Exemples de milieux chromogéniques pour la détection de *Candida* sp. et *Malassezia* sp.(65)

Figure 38 : Les différentes étapes de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (66)

Figure 39 : structure chimique de l'amphotéricine B et de la Nystatine

Figure 40 : structures chimiques des principaux antifongiques imidazolés

Figure 41 : structures chimiques des principaux antifongiques triazolés

Figure 42 : structure chimique de l'amorolfine

Figure 43 : structure chimique de la terbinafine

Figure 44 : Structures chimiques du ciclopirox et du ciclopirox olamine

Figure 45 : structure chimique du disulfure de sélénium

Figure 46 : arbre décisionnel dans la prise en charge de la teigne

Figure 47 : arbre décisionnel dans la prise en charge des mycoses de la peau glabre
(97)

Figure 48 : illustrations de l'interprétation des résultats obtenus avec l'Hydralin-test®
(105)

Les mycoses superficielles sont des affections communes, généralement peu sévères et ayant un large éventail de manifestation cliniques. Elles se développent sur toutes les parties du corps : peau, muqueuses, phanères et cheveux.

Par leur omniprésence en pathologie humaine, elles font partie du quotidien du pharmacien d'officine.

Le conseil à l'officine ne peut se faire que par la maîtrise de la physiopathologie des dermatophytes, *Candida* et *Malassezia*, des techniques d'examen mycologique propre à chaque espèce et de la pharmacologie des antifongiques. Le rôle du pharmacien d'officine est alors d'accompagner au mieux le patient dans la compréhension de sa pathologie, la gestion de son traitement et la prévention des risques de récurrences.