

Les dermatophytes : à propos des espèces isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020) et actualités taxonomiques, diagnostiques et thérapeutiques

Camille Marie Etcheverria

▶ **To cite this version:**

Camille Marie Etcheverria. Les dermatophytes : à propos des espèces isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020) et actualités taxonomiques, diagnostiques et thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03616956

HAL Id: dumas-03616956

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03616956

Submitted on 23 Mar 2022

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

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

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022 Thèse n°35

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par ETCHEVERRIA, Camille, Marie
Née le 05 juin 1996 à Dax

Le 11 mars 2022

LES DERMATOPHYTES :
À PROPOS DES ESPÈCES ISOLÉES AU CHU DE BORDEAUX (2014-2020) ET ACTUALITÉS TAXONOMIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Sous la direction de
Isabelle ACCOCEBERRY

Membres du jury :

M. NOËL Thierry	Professeur des Universités	Président
Mme ACCOCEBERRY Isabelle	Maître des Conférences des Universités - Praticien Hospitalier	Examinateur
M. UMBRICHT Vincent	Docteur en Pharmacie	Examinateur

Merci pour les roses, merci pour les épines.

Jean D'Ormesson

REMERCIEMENTS

À mon jury,

À Madame Isabelle Accoceberry,

D'avoir accepté de conduire et juger ce travail. Pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez accordé. Pour vos conseils avisés et votre aide précieuse dans la mise en place de cette thèse.

À Monsieur Thierry Noël,

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Et à toi, Vincent,

D'avoir accepté de faire partie de ce jury. À ta bienveillance depuis nos années lycée, à tous ces moments partagés, à notre amitié. Je te souhaite le meilleur pour la suite…

À ma famille,

et tout particulièrement,

À mes parents,

Pour votre présence et votre dévouement sans faille. Pour m'avoir laissé envahir la cuisine et m'avoir supporté pendant toutes ces périodes de révisions et de stress intense. Les petits plats réconfortants, les messages remplis d'espoir, les appels à n'en plus finir…, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Du fond du cœur, Merci !

À ma sœur, Louise,

Pour ton soutien et ton encouragement au quotidien. Pour avoir toujours cru en moi. À notre complicité et à la personne formidable que tu es, je suis fière du chemin que tu as parcouru.

À mes grands-parents,

Quel que soit l'endroit où vous vous trouvez, j'espère que vous serez fiers de moi.

À ma marraine, à mon parrain,

Pour tout ce que vous m'apportez depuis mes premiers pas.

À mes voisins, petits et grands,

Pour tous ces repas et ces escapades, ces liens qui nous unissent, comme une deuxième famille.

À mes amis de classe, de lycée et de faculté,

et tout particulièrement,

À Auristelle, Emma et Morgane,

Merci de toujours répondre « présente ! » pour une sortie entre copines, pour des soirées endiablées ou juste changer d'horizon. À l'engouement qui nous anime lorsque l'une d'entre nous entreprend un projet, et dans ce sens, merci pour les conseils d'écriture que vous m'avez donnés afin que je mène à bien cette thèse.

À Lisa,

À notre connexion, notre soutien mutuel, notre amitié qui ne cesse de grandir, mon coup de cœur de ces six années.

À Alexandre, Antoine C., Antoine P., Antoine T., Augustin, Dominique, Jean-Baptiste, Julien, Louis, Margaux, Margot et Pierre-Jean,

Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour avoir rendu ces années d'études inoubliables. Pour tous les souvenirs que nous avons construits, pour les anecdotes que l'on taira, pour les moments de franche rigolade que nous avons vécus. « Le cœur en fièvre et le corps démoli, avec cette formidable envie de vie… », jamais je n'aurais pensé trouver d'aussi bons amis.

À la personne qui m'a donné envie d'exercer cette profession,

À Madame Laurence Aphecetche,

Pour m'avoir épaulé avec patience et pédagogie tout au long de mon cursus. Pour m'avoir donné les clés de l'épanouissement en tant que pharmacien d'officine.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS **3**

TABLES DES MATIERES **5**

LISTE DES FIGURES **7**

LISTE DES TABLEAUX **9**

INTRODUCTION **10**

DERMATOPHYTES ET DERMATOPHYTOSES **11**

1. Définition 11
2. Aspects cliniques 11
   - Les épidermophyties circinées 12
   - Les intertrigos 12
   - Les teignes et les sycosis 12
   - Les onyxis ou onychomycoses à dermatophytes 13
3. Espèces de dermatophytes isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020) 14

TAXONOMIE **21**

1. Evolution des principes d'identification : des premières descriptions cliniques aux approches moléculaires 21
   1.1. Premiers systèmes de classification 21
   1.2. Classification phénotypique 21
   1.3. Introduction du concept d'espèce biologique 22
   1.4. Groupes écologiques de dermatophytes et conséquences de l'adaptation au parasitisme 24
   1.5. Révolution moléculaire dans la taxonomie des dermatophytes 25
2. Révision de la taxonomie des dermatophytes 28

DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE **32**

1. Intérêt du diagnostic mycologique 32
2. Etapes du diagnostic mycologique conventionnel 32
   2.1. Contexte de l'infection 32
   2.2. Prélèvement (de qualité) 32
   - Au niveau unguéal 33
   - Au niveau de la peau glabre 34
   - Au niveau du cuir chevelu 34
   - Au niveau des régions pileuses 34

   2.3. Examen direct 34
   2.4. Culture 35
   2.5. Identification morphologique 36
3. Identification des dermatophytes isolés en culture par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF 39
   3.1. Principe de l'identification par SM MALDI-TOF 39
   3.2. Utilisation du MALDI-TOF pour l'identification des dermatophytes 40
   - Les milieux de cultures et les temps d'incubation 40
   - L'extraction des protéines et la matrice 41
   - Les bases de spectres de référence et les algorithmes de comparaison des spectres 42
   - Taxonomie 43
   - Perspectives 44
   - Impact au laboratoire 44

4. Diagnostic moléculaire des dermatophytoses 45
   4.1. Identification des espèces de dermatophytes isolées en culture 45
   - La PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 45
   - Le séquençage 46

4.2. Outils moléculaires pour la détection et l'identification des dermatophytes directement à partir du prélèvement 48
- Méthodes dites « maison » 48
- Kits commerciaux 50

4.3. Choix des méthodes et des procédures pour le diagnostic de routine 51

TRAITEMENTS 53

1. Principaux antifongiques utilisés dans le traitement des dermatophytoses en France 53
2. Schémas thérapeutiques 54
   - Atteintes de la peau glabre et des plis 54
   - Atteintes des ongles 54
   - Atteintes du cuir chevelu et des poils (teignes, folliculites, sycosis) 55
3. Résistance aux antifongiques chez les dermatophytes : problème émergent et défi pour la communauté médicale ? 55
   3.1. Résistance ou Récalcitrance 55
   3.2. Mécanismes de résistances 57
   - Focus sur la terbinafine 57
   - Focus sur les azolés 58
   - Résistance croisée 59

   3.3. Réponses au stress cellulaire 59
   3.4. Biofilms 60
   3.5. Impact au laboratoire 62
4. Alternatives et perspectives thérapeutiques 62
   4.1. Molécules déjà sur le marché 62
   4.2. Molécules en cours d'essais cliniques et identification de nouvelles cibles 64
   4.3. Phytothérapie et Aromathérapie 66
   4.4. Méthodes physiques 67

CONCLUSION 69

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 71

SERMENT DE GALIEN 89

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Localisation des lésions en fonction de l'âge des patients 15

Figure 2 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables de teignes du cuir chevelu au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 15

Figure 3 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'atteintes de la peau glabre (hors espaces inter-orteils et plantes) au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 17

Figure 4 : Répartition des espèces de dermatophytes (hors *T. rubrum*) isolées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020, en fonction de la localisation des lésions cutanées (hors espaces inter-orteils et plantes) 18

Figure 5 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'intertrigos interdigito-plantaires et d'atteintes des plantes, au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 19

Figure 6 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'onychomycoses (dont 90% d'ongles des orteils) au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 19

Figure 7 : Nombre de changements de nom pour les espèces de la famille des *Arthrodermataceae* au cours de la période 1840-2015 22

Figure 8 : Aperçu de l'évolution des principes taxonomiques au cours de la période 1840–2015 23

Figure 9 : Représentation schématique de l'ADNr fongique codant pour les ARNr 26

Figure 10 : Arbre phylogénétique des espèces de la famille des *Arthrodermataceae*, basé sur l'analyse (maximum de vraisemblance) des séquences ITS et des séquences partielles LSU, TUB et 60S L10 ... 27

Figure 11 : Phylogénie et classification écologique des espèces de dermatophytes les plus fréquemment isolées 29

Figure 12 : Matériel nécessaire au prélèvement des dermatophyties 33

Figure 13 : Examen direct de squames cutanées dans du noir chlorazole : filaments mycéliens septés, plus ou moins arthrosporés compatibles avec un dermatophyte (grossissement x40) 35

Figure 14 : Aspect macroscopique de *M. canis* (recto à gauche, verso à droite) 37

Figure 15 : Aspect microscopique de *M. canis*, visualisation de macroconidies 37

Figure 16 : Aspect macroscopique de *T. interdigitale* (recto à gauche, verso à droite) 37

Figure 17 : Aspect microscopique de *T. interdigitale*, visualisation de macroconidies, microconidies et hyphes 37

Figure 18 : Aspect macroscopique (a) puis microscopique de *T. mentagrophytes*, visualisation de macroconidies (b), microconidies (c), hyphes (d) 38

Figure 19 : Aspect macroscopique de *T. rubrum* sur deux géloses différentes (a, lactrimel) (b, mycobiotique) 38

Figure 20 : Aspect microscopique de *T. rubrum*, visualisation de macroconidies et microconidies 38

Figure 21 : Représentation schématique des différentes phases de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF 39

Figure 22 : Spectres de masse MALDI-TOF obtenus à partir d'isolats du complexe *T. rubrum* montrant l'hétérogénéité relative des profils protéiques au sein des isolats de *T. rubrum* et la similitude relative entre les isolats des espèces étroitement apparentées de *T. violaceum* et *T. soudanense* 43

Figure 23 : Algorithme de prise en charge des enfants atteints de teignes du cuir chevelu 55

Figure 24 : Mécanismes de résistances aux antifongiques décrits chez les dermatophytes 57

Figure 25 : Dermatophytome caractérisé par une masse blanche bien circonscrite dans la lame unguéale, concentrant une grande quantité de champignons, et peu accessible aux antifongiques locaux et systémiques 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Espèces de dermatophytes identifiées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020, en fonction de la localisation de l'atteinte 14

Tableau 2 : Classification des dermatophytes sur la base de paramètres écologiques et cliniques..... 25

Tableau 3 : Dermatophytes pathogènes selon Monod M. 31

Tableau 4 : Méthodes de biologie moléculaire les plus représentatives pour l'identification des différentes espèces de dermatophytes isolées en culture..... 47

Tableau 5 : Méthodes de biologie moléculaire représentatives pour l'identification des dermatophytes directement à partir d'échantillons d'ongles, de peau ou de cheveux 48

Tableau 6 : Mécanismes d'action des différentes familles d'antifongiques utilisés pour traiter les dermatophytoses 53

Tableau 7 : Facteurs responsables des dermatophytoses récalcitrantes 56

INTRODUCTION

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux présentant une forte affinité pour la kératine, qui déterminent chez l'homme des lésions cutanées superficielles, de la peau glabre et des phanères (cheveux, poils, ongles) appelées dermatophytoses ou dermatophyties. Ce sont les mycoses cutanées les plus fréquentes chez l'homme. Classiquement, les dermatophytes sont qualifiés d'anthropophiles, de zoophiles ou géophiles en fonction de leur biotope naturel. Les espèces anthropophiles qui diffusent bien dans la population humaine, sont de loin les plus fréquentes et leur répartition géographique est dynamique dans le temps. Dans les zones urbaines à population dense les infections anthropophiles (notamment les onychomycoses), dues en majorité à *Trichophyton rubrum*, sont en augmentation. L'analyse du profil épidémiologique des dermatophytoses diagnostiquées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 est rapportée dans la première partie du manuscrit.

Les dermatophytoses prennent des aspects cliniques très variés, parfois atypiques d'où l'importance du diagnostic à visée mycologique notamment lorsqu'un traitement systémique ou prolongé est nécessaire (comme pour les teignes du cuir chevelu et les onychomycoses). En routine, le diagnostic mycologique conventionnel (examen direct et culture) est toujours d'actualité. Cependant, les cultures manquent de sensibilité (± 75%), le délai de rendu du résultat est long, et l'identification des espèces à l'aide de caractères morphologiques, qui nécessite un personnel expérimenté, est souvent compliquée par la variabilité de leurs caractères culturaux et des problèmes de nomenclature.

Actuellement, les seuls antifongiques à usage systémique disponibles en France sont la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole. Le traitement antifongique des dermatophytoses est généralement efficace mais de plus en plus de cas de dermatophytoses chroniques ou récalcitrantes sont documentés. Par ailleurs, depuis 2017, les rapports concernant des souches de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* et *Trichophyton mentagrophytes* résistantes à la terbinafine se multiplient, en Inde, en Asie et en Europe.

Dans ce contexte, le principal objectif de cette thèse est de fournir un aperçu détaillé des actualités taxonomiques, diagnostiques et thérapeutiques. En effet, (i) la taxonomie des dermatophytes au niveau des genres et des espèces a été récemment revisitée sur la base d'analyse de séquences d'ADN et la nomenclature révisée en accord avec la nouvelle convention adoptée pour celle des espèces de champignons ; (ii) la spectrométrie de masse MALDI-TOF, avancée technique majeure représente une alternative pratique à l'identification morphologique des dermatophytes, et des outils moléculaires permettant un diagnostic rapide et de s'affranchir de la culture grâce à l'extraction directe de l'ADN fongique à partir des échantillons cliniques, sont développés ; (iii) la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance et la tolérance à la terbinafine et aux azolés, le criblage et le développement de nouvelles molécules antifongiques synthétiques ou naturelles, l'identification de nouvelles cibles cellulaires progressent et ouvrent des perspectives thérapeutiques.

DERMATOPHYTES ET DERMATOPHYTOSES

1. Définition

Les dermatophytes constituent un groupe de champignons adaptés à la kératine humaine et animale. Chez l'homme, la peau et les phanères sont les sites privilégiés de ces agents fongiques qualifiés de kératinophiles et kératinolytiques.

Sur le plan taxonomique, il s'agit de champignons microscopiques appartenant à la classe des Ascomycètes, à l'ordre des Onygénales et à la famille des *Arthrodermataceae*. Ce sont donc des champignons filamenteux à thalle septé se multipliant sur le mode sexué, et produisant des ascospores. En routine au laboratoire, comme il est difficile d'obtenir la forme sexuée de ces champignons, leur classification repose classiquement sur la reproduction asexuée ou conidiogenèse. Les dermatophytes sont alors classés dans le phylum des Deutéromycètes (ou *Fungi imperfecti*, les champignons imparfaits) et la classe des Hyphomycètes (1).

Il est habituel et classique de classer les dermatophytes selon leur habitat naturel. Les dermatophytoses sont dans environ 85% des cas d'origine anthropophile, dans 10 à 15% d'origine animale et dans moins de 5% d'origine tellurique.
La répartition des dermatophytes anthropophiles est cosmopolite et la contamination est toujours interhumaine. Les infections dues à ces espèces sont généralement bien tolérées et peu inflammatoires mais souvent chroniques et elles peuvent évoluer sur le mode épidémique. Le portage de ces espèces anthropophiles par des animaux est possible (2) mais reste exceptionnel.
Les espèces zoophiles vivent en étroite association avec les animaux. La transmission à l'homme se fait par contact direct avec le pelage des animaux malades ou porteurs sains, ou indirect par les poils parasités de l'animal laissés par exemple sur un coussin pour *Microsporum canis*.
Les dermatophytes géophiles sont pour la plupart des espèces saprophytes, qui vivent aux dépens de la kératine « morte », issue du sol (fragments de poils, plumes, sabots, carapace d'insecte). La contamination est habituellement accidentelle. Elle nécessite, pour que le dermatophyte s'implante sur son hôte, un traumatisme direct avec souillure tellurique, d'où la rareté des cas humains. Mais le contact tellurique n'est pas toujours constant, ces dermatophytes géophiles peuvent aussi être véhiculés par un animal transporteur (3) ; par conséquent, la différence entre les dermatophytes géophiles et zoophiles n'est pas toujours évidente. Lorsqu'elles sont transmises à l'homme, les espèces zoophiles et géophiles, non adaptées à la kératine humaine, provoquent des mycoses aiguës et inflammatoires. Habituellement, ces espèces ne sont pas contagieuses d'homme à homme. Il existe cependant des exceptions, pour certains zoophiles, notamment *M. canis* à l'origine de petites épidémies auto-limitées (4) dans des écoles élémentaires, tandis que la plupart des infections par des géophiles sont rapidement résolutives.

2. Aspects cliniques

Les dermatophytes sont à l'origine de lésions superficielles, appelées dermatophyties ou dermatophytoses (*tinea* chez les anglo-saxons) limitées habituellement à la peau (épiderme) et aux phanères (cheveux, poils, ongles). Selon la localisation et le terrain, plusieurs atteintes peuvent être individualisées chez l'homme (5).

➢ Les épidermophyties circinées

Ce sont des lésions cutanées de la peau glabre qui surviennent en général 1 à 3 semaines après le contact infectant. Tous les dermatophytes peuvent être à l'origine de dermatophytoses de la peau glabre. La lésion élémentaire est arrondie avec en périphérie, le champignon se développant de manière centrifuge, une zone active constituée de petites vésicules alors que le centre de la lésion semble en voie de guérison. Le prurit est inconstant. Les lésions peuvent se situer sur toutes les parties du corps mais principalement sur les parties découvertes (face, cou, main, jambe), là où le contact infectant se produit. Elles peuvent être isolées ou multiples et même devenir confluentes à contour polycyclique. Selon le dermatophyte en cause, des aspects différents peuvent être observés (5).

➢ Les intertrigos

Les intertrigos correspondent à l'atteinte des plis par un dermatophyte pratiquement toujours anthropophile. Les intertrigos interdigito-plantaires (ou « pieds d'athlète ») débutent habituellement dans le dernier espace inter-orteil avant de s'étendre aux autres espaces inter-orteils, à la plante du pied, sur les bords et le dos du pied et aux ongles. Initialement, les lésions sont réduites à une simple fissure desquamante plus ou moins prurigineuse, puis la peau au fond des plis s'épaissit et devient blanchâtre. D'autres aspects vésiculeux, vésiculo-bulleux ou hyperkératosiques peuvent aussi être observés (1). Aux mains, l'intertrigo dermatophytique est moins fréquent (5). Concernant les grands plis (inguinaux, axillaires, sous-mammaires, inter-fessier), l'intertrigo inguinal est la manifestation clinique la plus fréquente avec des lésions érythémato-squameuses, bilatérales, asymétriques et fréquemment prurigineuses, débutant dans le creux inguinal, puis s'étendant vers la face interne des cuisses, le périnée et les bourses chez l'homme. Les intertrigos des creux axillaires (ou des autres grands plis) sont moins fréquents, typiquement unilatéraux, avec une bordure périphérique bien nette. Le fond du pli est rarement atteint (1).

➢ Les teignes et les sycosis

Ces lésions qui correspondent à l'atteinte du cuir chevelu pour les teignes, et des poils de la barbe ou de la moustache pour les sycosis, sont des manifestations spécifiques des dermatophytes. Elles traduisent l'envahissement des cheveux ou des poils à partir de leur segment supra-bulbaire, laissant généralement intacte l'activité du bulbe. Les teignes sont rares chez l'adulte et ne s'observent en pratique que chez l'enfant. En fonction du type de parasitisme pilaire, on distingue classiquement quatre formes cliniques (1,5) :

(i) Les teignes tondantes microsporiques, endo-ectothrix, sont caractérisées par la présence de grandes plaques d'alopécie (plusieurs centimètres de diamètre), en petit nombre (1, parfois 2 ou 3), à contours bien délimités, tapissées de squames et de cheveux cassés à quelques millimètres du cuir chevelu. L'examen sous lampe de Wood montre une fluorescence verte caractéristique. Ces teignes sont dues aux espèces appartenant au genre *Microsporum*.

(ii) Les teignes tondantes trichophytiques, endothrix, sont uniquement dues à des espèces anthropophiles du genre *Trichophyton*. Elles sont donc toujours contagieuses. Elles sont caractérisées par de petites plaques d'alopécie, souvent nombreuses (plusieurs dizaines) et mal délimitées. Les cheveux cassés au ras du cuir chevelu sont englués dans les squames. Plus tard, les plaques d'alopécie fusionnent donnant de plus grandes plaques mais non arrondies. Les cheveux parasités ne sont pas fluorescents en lumière de Wood, ce qui est un critère distinctif important.

(iii) Les teignes inflammatoires, aussi appelées kérions, touchent habituellement le cuir chevelu de l'enfant, et parfois de la femme. Elles se présentent comme des placards ronds, très inflammatoires, limités puis confluents de plusieurs centimètres de diamètre et volontiers surélevés. Très rapidement, ces placards se recouvrent de pustules laissant couler un pus jaunâtre. Les cheveux sont expulsés spontanément par la réaction inflammatoire. La présence d'adénopathies satellites ou de fièvre traduit une surinfection bactérienne. L'évolution est spontanément régressive en quelques semaines ou quelques mois. Les cheveux repoussent habituellement sans séquelle. En règle générale, les teignes inflammatoires sont plutôt dues à des espèces zoophiles ou géophiles. Néanmoins, certaines espèces anthropophiles peuvent aussi être à l'origine de kérions. En dehors d'un parasitisme à *M. canis*, il n'y a pas de fluorescence sous lampe de Wood.
Des lésions inflammatoires peuvent également survenir au niveau de la barbe ou de la moustache chez l'homme. On parle alors de sycosis. Les espèces en cause sont identiques à celles isolées des kérions du cuir chevelu.

(iv) La teigne favique est devenue aujourd'hui exceptionnelle. Elle est exclusivement due à une espèce anthropophile, *Trichophyton schoenleinii*.

➢ Les onyxis ou onychomycoses à dermatophytes

Il s'agit d'une pénétration de la kératine de l'ongle par un dermatophyte, habituellement secondaire à une dermatophytose de proximité, notamment les intertrigos. Les onychomycoses des pieds, en particulier du gros orteil, représentent les formes cliniques les plus fréquentes des dermatophytoses, et sont donc un motif fréquent de consultation en dermatologie et en médecine de ville. Les onyxis sont dus à des espèces anthropophiles responsables aussi d'intertrigos interdigito-plantaires. Classiquement, quatre formes cliniques peuvent être décrites (6,7) :

(i) L'onychomycose sous-unguéale distale ou latérodistale est l'atteinte la plus souvent observée, où le dermatophyte prolifère dans le lit de l'ongle à partir du bord distolatéral en direction de la matrice. Il provoque une hyperkératose friable sous-unguéale et un détachement de la tablette unguéale. L'aspect clinique est celui d'une tache jaunâtre, plus ou moins foncée. Les modifications de couleur peuvent s'expliquer par la surinfection par des moisissures, ou par la sécrétion d'un pigment mélanique par le dermatophyte. L'atteinte de l'ongle s'étend progressivement à la zone matricielle proximale.

(ii) L'onychomycose sous unguéale proximale, plus rare, débute par une tache blanchâtre à la base de l'ongle (leuconychie), au niveau de la lunule, puis s'étend sur toute la tablette unguéale qui se préfore, et aboutit à la destruction de l'ongle. L'extrémité distale est préservée. Cet aspect s'observe surtout chez les patients immunodéprimés (greffés, corticothérapie au long cours, patients atteints du VIH).

(iii) Les leuconychies superficielles résultent d'un mode d'attaque de l'ongle différent : c'est la lame superficielle qui est touchée au départ, en un point quelconque de sa surface. Les lésions se présentent comme des taches blanches de taille variable, punctiformes au début, puis confluentes. Dans ce cas, le prélèvement contribue au traitement par l'ablation du tissu unguéal parasité.

(iv) L'onychomycodystrophie totale correspond à la destruction totale de l'ongle par le dermatophyte avec atteinte de la matrice. Après destruction de l'ensemble de la lame superficielle de l'ongle, le lit de l'ongle devient friable et s'élimine progressivement. Les trois formes cliniques précédentes peuvent aboutir à la destruction totale de l'ongle.

3. Espèces de dermatophytes isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020)

Au Laboratoire de Mycologie du CHU de Bordeaux, sur la période 2014-2020, 2453 espèces de dermatophytes ont été isolées et identifiées à partir de divers prélèvements (squames cutanées, cheveux, poils, ongles…), effectués pour la plupart par les biologistes du laboratoire chez des patients suspects de dermatophytoses. L'identification de ces micromycètes a été réalisée selon les caractères macro- et microscopiques des colonies fongiques et par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (cf. paragraphe Diagnostic page 39). Les espèces identifiées sont présentées en fonction de la localisation de l'atteinte dans le tableau 1.

Espèces	Cuir chevelu	Poils	Peau glabre	Espaces inter-orteils / Plantes	Grands plis	Visage	Ongles des mains	Ongles des pieds	Ongle sans distinction	Total par espèces
Arthroderma benhamiae	1	-	2	-	-	-	-	-	-	3
Epidermophyton floccosum	-	-	4	6	-	-	-	1	1	12
Microsporum canis	26	-	14	-	-	2	-	-	-	42
Microsporum gypseum	1	-	5	-	-	-	1	-	-	7
Microsporum langeronii	27	-	3	-	-	-	-	-	-	30
Microsporum praecox	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Microsporum spp	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Nannizzia incurvata	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Nannizzia persicolor	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Trichophyton equinum	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Trichophyton erinacei	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Trichophyton interdigitale	-	-	8	116	1	-	2	119	9	255
Trichophyton mentagrophytes	7	2	15	9	2	8	-	1	-	44
Trichophyton rubrum	5	2	201	672	46	9	50	917	51	1953
Trichophyton soudanense	22	-	11	2	-	1	2	1	-	39
Trichophyton tonsurans	33	1	13	3	-	3	-	6	-	59
Trichophyton violaceum	3	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Total par localisation	126	5	279	808	49	23	56	1046	61	2453

Tableau 1 : Espèces de dermatophytes identifiées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020, en fonction de la localisation de l'atteinte

Les deux espèces les plus fréquemment isolées sont *Trichophyton rubrum* (79,6%), de loin la plus prévalente, et *Trichophyton interdigitale* (10,4%). D'autres espèces, *Trichophyton tonsurans, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis, Trichophyton soudanense* et *Microsporum audouinii* var. *langeronii*, même si elles ne représentent respectivement que 2,4%, 1,8%, 1,7%, 1,6% et 1,2% des isolats, sont également à prendre en compte.
Parmi les espèces isolées de manière plus occasionnelle durant ces sept ans, on peut citer *Epidermophyton floccosum* (12 isolats) et *Microsporum gypseum* (7 isolats).

Sur le plan clinique, les lésions ont été observées au niveau des ongles ou des espaces inter-orteils et de la plante des pieds dans respectivement 47,4% et 32,9% des cas, au niveau cutané dans 14,3% des cas et au niveau du cuir chevelu ou de la barbe dans 5,3% des cas.

Les hommes sont plus atteints que les femmes avec 56,4% des cas contre 43,6% pour les femmes.

Comme le montre la figure 1, les atteintes dermatophytiques prédominent au niveau des pieds chez les patients de plus de 15 ans avec 45% d'onychomycoses et 35,1% d'intertrigos. La proportion de ces infections est toutefois loin d'être négligeable chez les enfants et les adolescents (patients de moins de 15 ans) ce qui est en accord avec les données de la littérature qui rapportent une augmentation alarmante des onychomycoses, généralement dues à *T. rubrum*, chez l'enfant (8). En revanche, les

teignes du cuir chevelu apparaissent de manière non équivoque comme une affection infantile, représentant 50,9% des cas chez les moins de 15 ans contre 0,5% chez les adultes. Les atteintes de la peau glabre ne représentent qu'environ 11% des cas dans les deux populations.

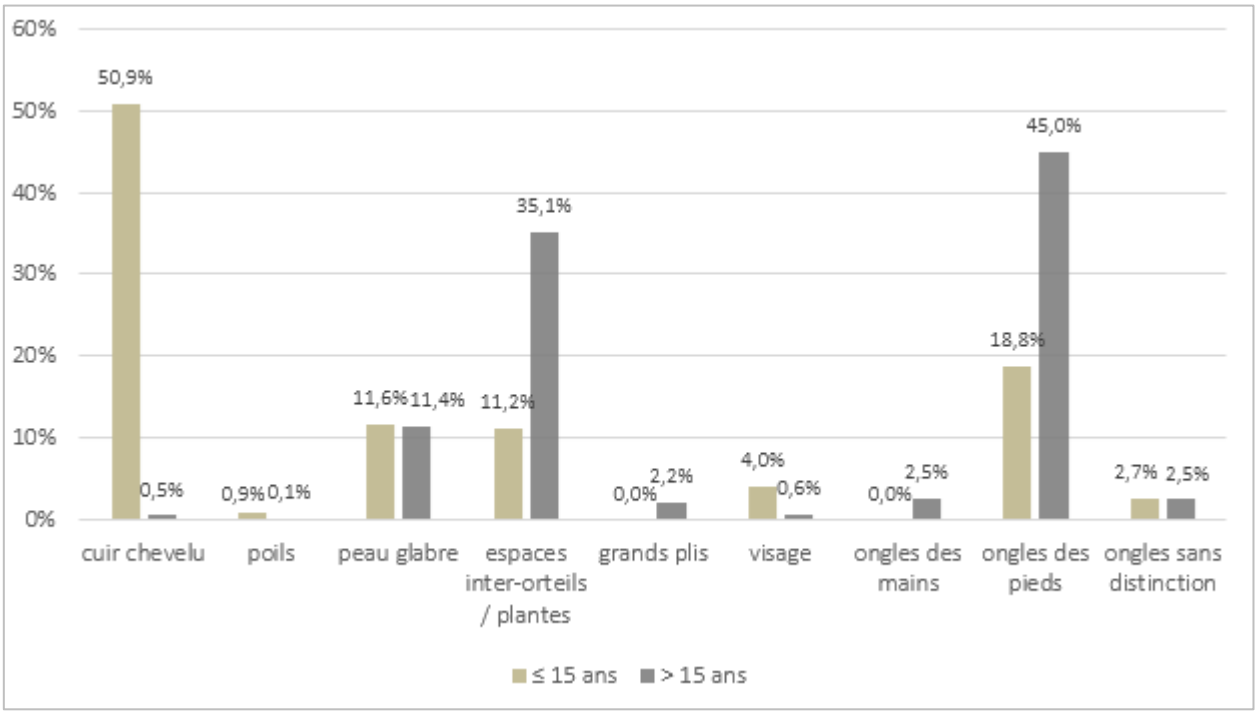


Figure 1 : Localisation des lésions en fonction de l'âge des patients

D'après la figure 2, les quatre principales espèces incriminées dans les teignes du cuir chevelu sont les espèces anthropophiles *T. tonsurans* (26,2%), *M. langeronii* (21,4%) et *T. soudanense* (17,5%) et l'espèce zoophile *M. canis* (20,6%). Ces espèces sont également responsables de rares cas de lésions au niveau du visage et d'onychomycoses des mains probablement par auto-contamination (Figures 4 et 7).

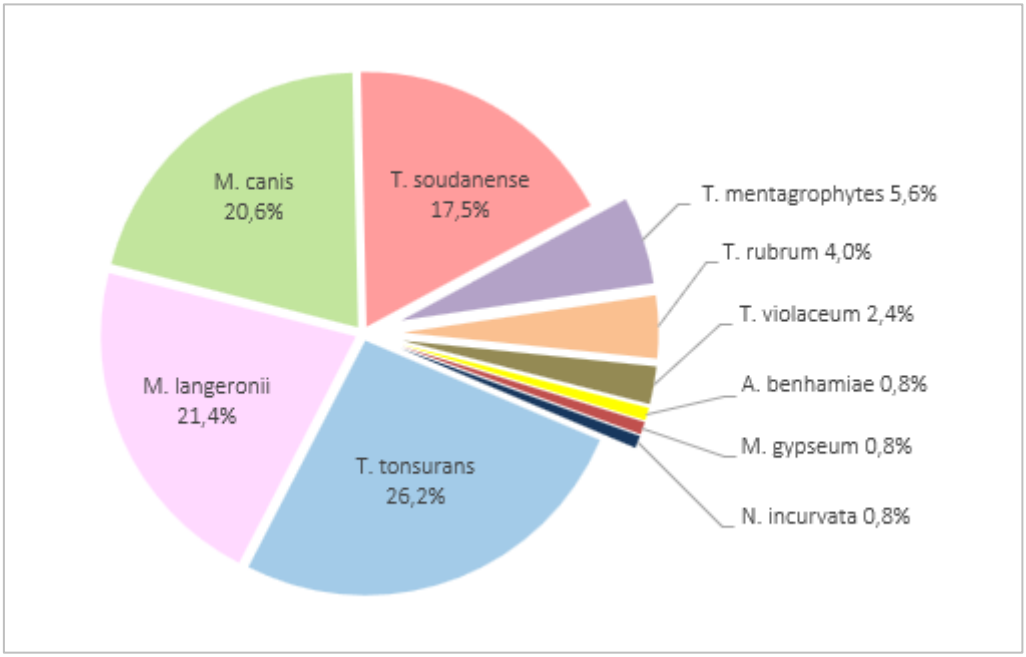


Figure 2 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables de teignes du cuir chevelu au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020

Les teignes du cuir chevelu représentent environ 1% des infections fongiques superficielles en Europe et touchent principalement les enfants prépubères. À l'échelle mondiale, elles sont avant tout causées par *Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes* et *Trichophyton verrucosum*. En Europe, même si *M. canis* reste l'espèce la plus fréquemment isolée, une augmentation nette de la prévalence des espèces anthropophiles est rapportée principalement dans les zones urbaines. Les plus fortes augmentations concernent essentiellement *T. tonsurans* au Royaume-Uni, et *T. soudanense et M. audouinii* en France. La survenue de ces infections anthropophiles semble être limitée géographiquement (9,10).

La prédominance des espèces anthropophiles comme agents de teignes du cuir chevelu illustre le rôle majeur de la migration des populations dans les changements démographiques.
Trichophyton soudanense est principalement retrouvé au Nigeria et s'apparente génétiquement à *Trichophyton violaceum* fréquent dans les pays du pourtour de la méditerranée et en Afrique centrale et du nord. *Microsporum audouinii var. langeronii*, largement répandu au XIX^{ème} siècle, provient aussi d'Afrique subsaharienne et réémerge en Europe depuis quelques années (8). Au CHU de Bordeaux, 41,3% des teignes du cuir chevelu sont dues à ces espèces originaires d'Afrique et concernent les enfants, soit africains, soit français mais revenant de vacances passées en Afrique ou en contact avec des sujets originaires d'Afrique.
Trichophyton tonsurans, originaire d'Asie du Sud-Est et d'Australie (11,12), s'est répandu en Amérique latine, et par l'intermédiaire des travailleurs immigrés en Amérique du nord et dans d'autres parties du globe, y compris le continent africain (8,13,14). Au CHU de Bordeaux, comme à Paris, *T. tonsurans* est la première espèce isolée dans les teignes tondantes dans la population générale, mais aussi chez les patients originaires d'Afrique sub-saharienne. Pour l'expliquer, Gits-Muselli et *al*. ont émis l'hypothèse, d'un meilleur fitness de cette espèce pour la transmission entre individus à travers des contacts communautaires ou chez les coiffeurs, et évoqué sa moindre sensibilité à la griséofulvine, principal antifongique utilisé pour traiter les teignes (15).

Ces espèces anthropophiles sont également responsables d'atteintes de la peau glabre, et ce sont principalement *T. tonsurans* (4,6%) et *T. soudanense* (3,4%) qui sont isolés au CHU de Bordeaux (Figure 3). Au Japon et en Europe, des petites épidémies dues à *T. tonsurans* sont fréquemment rapportées chez les lutteurs et les judokas (16,17) ; en effet les sports de combat favorisent sa propagation via les contacts directs et prolongés, les traumatismes cutanés fréquents, la sudation intense, etc. (17).

Epidermophyton floccosum est une autre espèce anthropophile, cosmopolite, de moins en moins impliquée en pathologie humaine. Il occasionne des atteintes de la peau glabre (4 isolats au CHU de Bordeaux), essentiellement des lésions inguinales et des intertrigos inter-orteils (6 isolats), et plus rarement des onyxis des ongles des pieds consécutifs à un intertrigo négligé (2 isolats). Il n'est jamais à l'origine d'atteinte capillaire (8).

Les dermatophytes zoophiles attaquent les cheveux, les poils et la peau et beaucoup plus rarement les ongles (13).
Microsporum canis est le principal agent zoophile responsable de teignes du cuir chevelu (20,6%) et la deuxième espèce (4,6%) isolée dans les atteintes de la peau glabre après *T. mentagrophytes* (7,1%), au CHU de Bordeaux (Figures 2 et 3). *Microsporum canis* est le dermatophyte zoophile le plus connu, essentiellement transmis par les chats. Dans les zones urbaines, les animaux errants et les animaux domestiques constituent pour l'homme la principale source de contamination (14). À ce jour, près de la moitié des foyers en France possède un animal de compagnie, un chat ou un chien pour la

plupart (18), qui peuvent être des infectés asymptomatiques ou de simples porteurs de *M. canis*. En règle générale, les jeunes animaux sont les plus à risque, peut-être en raison de la composition des sécrétions cutanées et/ou de la maturité de leur système immunitaire. Le portage de *M. canis* par les chats a été évalué dans de nombreuses villes. Nenoff et *al*. ont rapporté que 100% des chats errants en Italie, et plus de 21% des chats domestiques asymptomatiques en Allemagne étaient porteurs de *M. canis* (8,14). La prévalence du portage d'autres dermatophytes (*T. mentagrophytes* ou *M. gypseum*) par les chats errants est significativement plus faible (19–21). Les animaux de compagnie ne se limitent pas au chat et au chien. Les lapins, les cochons d'Inde, ou autres petits rongeurs sont les principaux réservoirs de *T. mentagrophytes,* ou encore d'*Arthroderma benhamiae* (8,13) initialement retrouvé au Japon (22). Ces deux espèces représentent respectivement 5,6% et 0,8% des cas de teignes du cuir chevelu diagnostiquées au CHU de Bordeaux (Figure 2).
Trichophyton mentagrophytes qui a un très large éventail d'hôtes, peut également être isolé en zones rurales, chez des animaux d'élevage destinés à l'alimentation (23–25). Ainsi, les professionnels au contact de ces animaux tels que les agriculteurs et les vétérinaires (8,13) sont prédisposés aux dermatophytoses zoophiles.

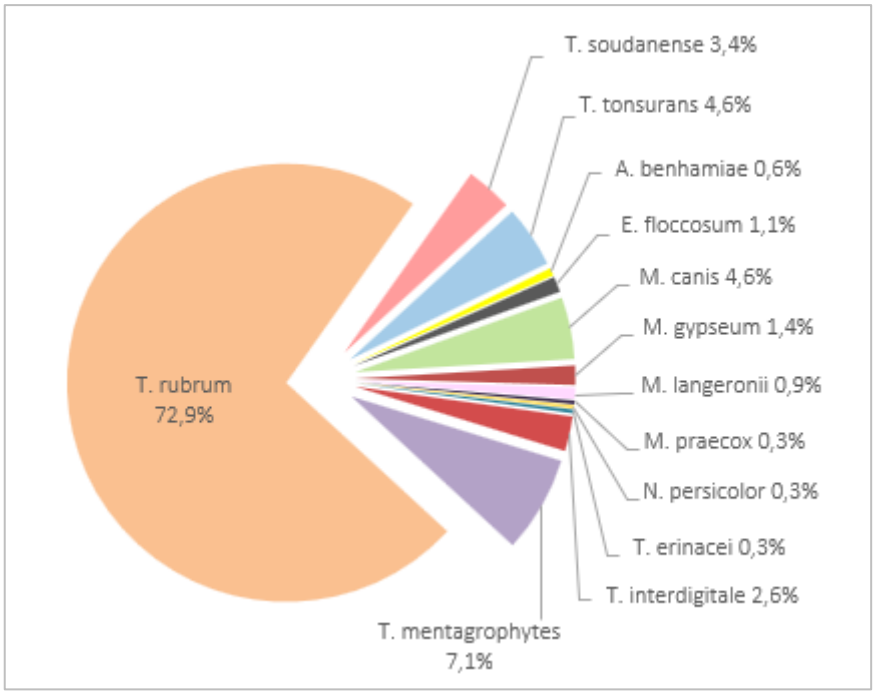


Figure 3 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'atteintes de la peau glabre (hors espaces inter-orteils et plantes) au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020

Dans les atteintes de la peau glabre, d'autres espèces zoophiles et géophiles rares ont été isolées au CHU de Bordeaux : *Microsporum praecox* (1 isolat), *Nannizzia persicolor* (1 isolat), *Trichophyton erinacei* (1 isolat) (Figure 3).
Trichophyton erinacei est une espèce zoophile retrouvée principalement chez les hérissons. Ces animaux sauvages, très populaires au Japon, peuvent être élevés comme animaux de compagnie et sont ainsi une source d'infection à *T. erinacei* chez l'homme (26,27). Dans un centre français de réhabilitation de la faune sauvage, *T. erinacei, T. mentagrophytes* et *N. gypsea* ont été isolés de hérissons européens. Plus d'un tiers des animaux étaient porteurs asymptomatiques de *T. erinacei* (14).
Microsporum praecox est un dermatophyte zoophile (et tellurique), lié à l'environnement du cheval chez qui il ne provoque pas de lésions. Il est peu fréquent en pathologie chez l'homme, mais la popularité croissante des sports et loisirs équestres au cours des dernières années a attiré l'attention

sur ce dermatophyte à l'origine de lésion cutanée souvent unique située au niveau de l'avant-bras, de la main ou de la jambe chez les cavaliers, mais également les personnes soignant les chevaux (25,28). Les chevaux peuvent aussi héberger *M. canis, T. mentagrophytes*, et plus spécifiquement *Trichophyton equinum* (8,25).
Nannizzia persicolor est un dermatophyte zoophile qui ressemble beaucoup à *T. mentagrophytes* (macroscopie et microscopie) dont les hôtes privilégiés sont des petits mammifères sauvages (campagnol, mulot). Il est aussi isolé chez les chiens de chasse (hôte vecteur potentiel) et parfois du sol. Il provoque des épidermophyties circinées, souvent uniques et très inflammatoires, qui siègent sur les parties découvertes (mains, avant-bras, etc.).
Les espèces géophiles prospérant dans le sol, peuvent être considérées comme des saprophytes de l'environnement. Pour autant, *M. gypseum* est à l'origine d'infections chez l'homme (13,29). Au CHU de Bordeaux, il représente 0,8% des isolats dans les teignes du cuir chevelu (Figure 2) et 1,4% des isolats dans les atteintes de la peau glabre (Figure 3). Les lésions sont surtout localisées au niveau des zones exposées de la peau, plus particulièrement au niveau des mains chez les enfants qui jouent à l'extérieur ou sur le sol (30) et chez les jardiniers amateurs ou professionnels (8).
Ainsi, les contacts étroits et répétés avec les animaux, l'engouement actuel pour les animaux de compagnie, le retour des citadins vers les campagnes en fin de semaine ou pendant les congés d'été, le développement des sports équestres etc., sont autant de facteurs favorisant les rencontres avec les dermatophytes zoophiles voire telluriques (*M. gypseum*).

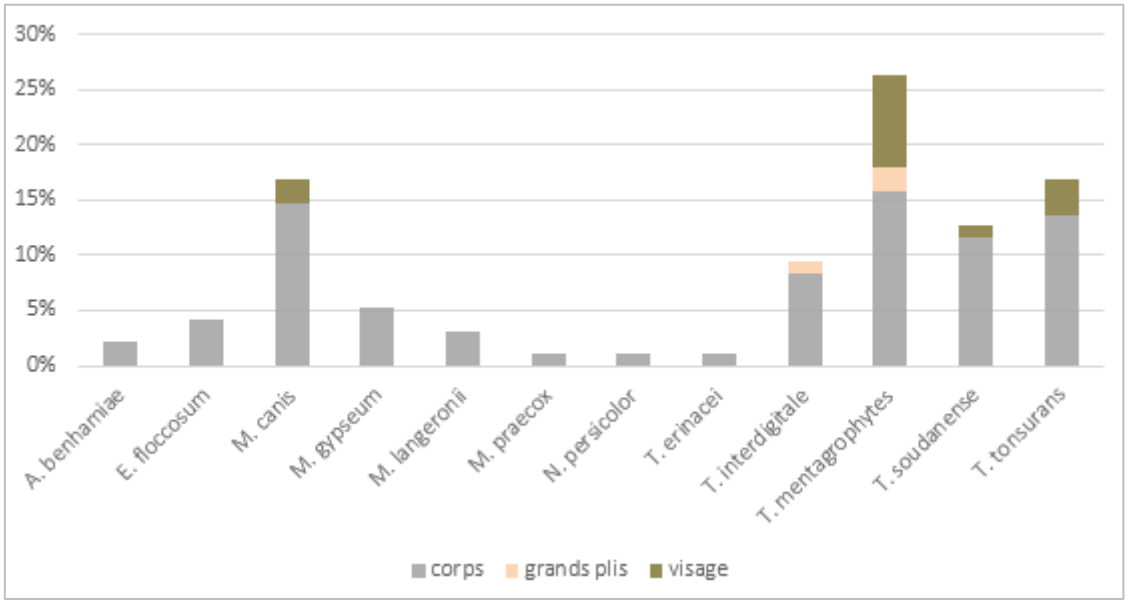


Figure 4 : Répartition des espèces de dermatophytes (hors T. rubrum) isolées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 en fonction de la localisation des lésions cutanées (hors espaces inter-orteils et plantes)

Le dermatophyte qui ressort de cette analyse descriptive est *T. rubrum*, sa domination est sans partage. Il représente 79,6% des dermatophytes isolés au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 et parmi eux 83,1% des espèces à transmission interhumaine (Tableau 1).
Il est responsable de 72,9% des dermatophytoses de la peau glabre et de 85,7% des dermatophytoses des pieds, qui pour rappel représentent respectivement 14,3% et 75,6% des atteintes (Figures 3, 5, 6 et Tableau 1). On le retrouve également dans 4% des cas de teignes du cuir chevelu. Les teignes à *T. rubrum* restent rares et sont le plus souvent associées à des atteintes cutanées ou unguéales.
Trichophyton interdigitale est sans conteste la deuxième espèce la plus fréquemment isolée après *T. rubrum*, essentiellement dans les dermatophytoses des pieds, où elle représente 12,7% des isolats (Figures 5 et 6).

Comme les onyxis débutent généralement par des intertrigos interdigito-plantaires, il n'est pas étonnant de retrouver *T. rubrum* et *T. interdigitale* dans des proportions similaires dans ces deux types d'atteinte.

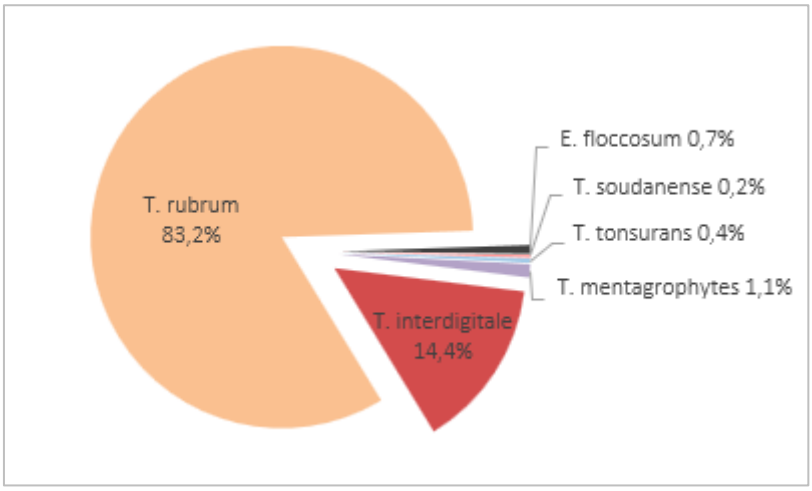


Figure 5 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'intertrigos interdigito-plantaires et d'atteintes des plantes, au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020

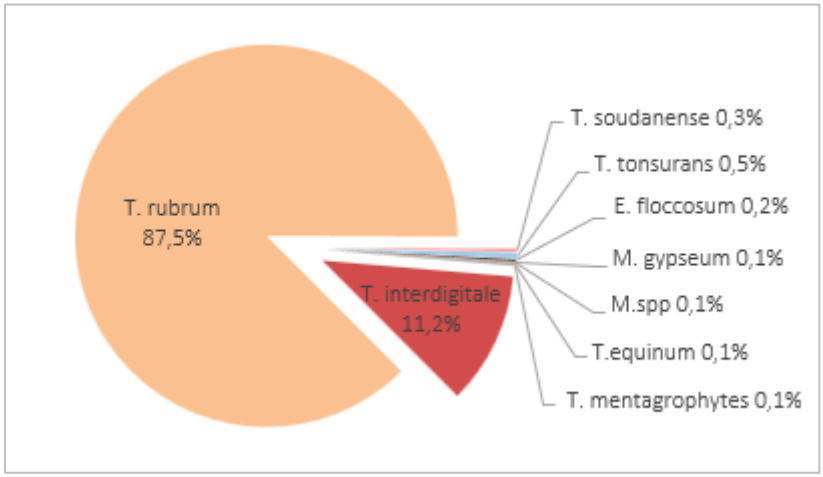


Figure 6 : Distribution des espèces de dermatophytes responsables d'onychomycoses (dont 90% d'ongles des orteils) au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020

Si aujourd'hui *T. rubrum* est le dermatophyte le plus isolé, il était au début du XX^{ème} siècle quasi absent en Europe et sur le continent Nord-Américain. C'est en 1925, selon Rippon (11), que *T. rubrum* a été isolé pour la première fois aux États-Unis en Alabama. L'auteur retrace dans un article original son émergence dans nos régions développées. Son origine est suggérée en Afrique centrale, d'une part, et en Asie (Japon, Corée, Chine, Indochine…) d'autre part. *Trichophyton rubrum,* dans ses foyers originels, est principalement isolé à partir de lésions de la peau glabre mais non des pieds (comme aujourd'hui) dans la population autochtone habituée à marcher pieds nus. La colonisation des espaces interdigito-plantaires a par la suite été accélérée par le port de chaussures, ce qui a permis la diffusion de *T. rubrum* dans la population principalement urbaine et aussi chez les sujets d'origine américaine ou européenne. Non sans humour, Rippon attribue aux colons et aux militaires de retour dans leur pays d'origine (par le biais des chaussures et des bottes), l'arrivée de *T. rubrum* en Europe et aux États-Unis. L'émergence de *T. rubrum* a été en effet, très perceptible dans les années 1925, et s'est accentuée par la suite avec les débâcles coloniales après la Seconde Guerre mondiale (31).

Aujourd'hui, le domicile familial est le premier environnement dans lequel un patient peut être contaminé par *T. rubrum* et *T. interdigitale* (ou une espèce anthropophile). La transmission horizontale entre membres de la famille est la plus courante. Elle se fait presque toujours de manière indirecte via les surfaces et les sols souillés par des squasmes parasitées (32), et la salle de bain est la principale source de contamination (8).

En fait, de nombreux facteurs sont susceptibles de favoriser l'implantation de ces dermatophytes anthropophiles (9). Chaleur et humidité favorisent l'invasion fongique de la peau et des phanères. Le port de vêtements occlusifs tels que les pantalons serrés, les chaussettes en tissu synthétique, les bottes, les baskets ou les chaussures de sécurité pour certaines professions, prédisposent à la sueur. Par exemple, *T. rubrum* a une préférence pour les sites corporels les moins exposés et ayant un environnement humide. Une absence de séchage après la toilette, est susceptible de précipiter la survenue d'une mycose. La pratique d'un sport réunit les conditions idéales au développement des dermatophytes, en alliant chaleur et humidité, résultant du port de baskets. Par ailleurs, tout microtraumatisme cutané, est également prédisposant, en créant une porte d'entrée. Par exemple dans la course à pied, les changements de rythme de course entraînent des frottements et des cisaillements via la chaussure de sport qui sont à l'origine des microlésions prédisposant à la colonisation fongique (32). *T. interdigitale* et *T. rubrum* ont été isolés au niveau des espaces inter-orteils chez 45% des marathoniens du Médoc (33).
La fréquentation des locaux et des équipements sportifs étant assidue, il est difficile d'éliminer complétement les squames issues des champignons anthropophiles des sols de piscines, des tapis de sport, des douches, des vestiaires etc. qui deviennent alors une source de contamination pour les personnes saines, notamment au niveau des pieds. Des données de la littérature rapportent que *T. rubrum* et *T. interdigitale* peuvent survivre jusqu'à 4 mois dans une eau de piscine chlorée à 28 - 30°C (34), et que la contamination est plus fréquente au printemps et en l'été (35).
D'autre part, des études sur les champignons microscopiques environnementaux, ont montré la présence de dermatophytes dans le sable des plages et des plans d'eaux, avec une prédominance du genre *Trichophyton.* Aucun n'a été identifié au niveau de l'espèce mais la présence d'espèces anthropophiles déposées (par l'intermédiaire de squames ou de débris d'ongles parasités) par les humains fréquentant ces sites écologiques, peut être envisagée (36).
Pour finir, d'autres facteurs prédisposants tels que des pathologies sous-jacentes et certains traitements médicamenteux (corticoïdes) induisent chez les patients une diminution de leur immunité, qui devient alors insuffisante pour résister aux attaques fongiques et gène la guérison de l'infection. Parmi ces pathologies figurent entre autres les troubles circulatoires affectant les membres inférieurs, les troubles métaboliques comme le diabète sucré, ou encore les troubles de la kératinisation affectant la peau et les ongles et fréquemment retrouvés dans les onychomycoses à *T. rubrum* ou à *T. interdigitale*, réfractaires aux traitements (8).

NB : Au CHU de Bordeaux, la deuxième espèce majoritaire correspond au complexe *T. mentagrophytes*. Dans les atteintes cutanées situés au-dessus du genou (Figure 3), c'est l'espèce zoophile *T. mentagrophytes* qui est isolée ; au contraire au niveau des espaces inter-orteils et des ongles (Figures 5 et 6), c'est l'espèce anthropophile *T. interdigitale*. Les biologistes bordelais ont utilisé la localisation « au-dessus/en dessous du genou » pour différencier les deux espèces avant l'arrivée de l'identification par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. Pour autant, les techniques moléculaires l'ont validé. En effet, dans la nouvelle taxonomie, l'espèce *T. interdigitale* est maintenant une espèce distincte de *T. mentogrophytes* qui s'est adaptée au parasitisme humain. Les lésions au départ cutanées inflammatoires sont désormais unguéales et chroniques. Ces actualités concernant l'évolution des dermatophytes sont évoquées dans la partie suivante de ce travail.

TAXONOMIE

La taxonomie des dermatophytes au niveau des genres et des espèces a été récemment revisitée sur la base d'analyse de séquences d'ADN (37). La nomenclature a été révisée en accord avec la nouvelle convention adoptée pour celle des espèces de champignons (38) et le soin de préserver au maximum les noms utilisés en pratique. L'objectif de ce paragraphe est de présenter les aboutissements de cette révision et de donner les noms d'espèces qui devraient être dorénavant adoptés par les laboratoires, les médecins et dans la littérature.

1. Evolution des principes d'identification : des premières descriptions cliniques aux approches moléculaires

1.1. Premiers systèmes de classification

La première espèce de dermatophyte est identifiée en 1839 par Schönlein (39) qui rapporte la nature mycologique d'une teigne, puis nommée *Achorion schoenleinii* par Remak en 1845 (40). Entre 1840 et 1875, c'est-à-dire plusieurs décennies avant l'invention de la culture axénique par Pasteur (41), quatre des principales espèces connues aujourd'hui, *E. floccosum*, *M. audouinii, T. mentagrophytes* et *T. tonsurans*, sont déjà décrites. Les critères pour révéler la nature fongique d'une infection sont alors basés sur l'aspect clinique des lésions et de simples observations microscopiques. Le seul dermatophyte, le plus prévalent à l'heure actuelle, absent de cette liste est *T. rubrum* (42), qui aurait émergé au XX^{ème} siècle (11).

En 1910, en associant à l'aspect clinique des lésions et au mode de parasitisme pilaire, les caractères macroscopiques et microscopiques des cultures, le français Raymond Sabouraud réalise la première étude systématique des dermatophytes (43) qu'il classifie en quatre genres : *Achorion*, *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*.

En 1934, Emmons simplifie la taxonomie en retenant seulement trois genres sur la base de la morphologie des spores produites par les champignons en culture et le type d'invasion pilaire. Le genre *Achorion* est supprimé, et la première espèce décrite prend ainsi le nom de *T. schoenleinii* (44).

Au cours des décennies suivantes, l'application de la même norme méthodologique à la classification des dermatophytes conduit à une explosion du nombre de descriptions de nouvelles espèces. Le concept général de détermination de l'appartenance au groupe des dermatophytes reste confus, les règles taxonomiques deviennent incohérentes, entraînant ainsi des changements répétés de noms d'espèces dans la nomenclature. En 1950, près de 350 changements de noms sont répertoriés (Figure 7) (37).

1.2. Classification phénotypique

La morphologie macroscopique d'une seule colonie fongique isolée en culture associée à sa description microscopique constituent de bons paramètres diagnostiques (45). Cependant, ils restent difficiles à maintenir en raison de la dégénérescence rapide des souches, et surtout à reproduire (46–48). Dans le même temps, cette morphologie change à la suite du passage en culture (37,45,49). Ainsi, les essais de

standardisation avec des souches de référence se révèlent laborieux. Cela explique l'introduction de nombreux taxons, pourtant maintenant considérés comme semblables à des espèces précédemment décrites (37,50). Par exemple, au moins vingt noms d'espèce sont synonymes pour *T. mentagrophytes*, six pour *T. verrucosum* et trois pour *M. canis* et *E. floccosum*. Des taxons distincts ont même été décrits sur ces variations morphologiques comme, par exemple, *Keratinomyces longifusus*, qui est en réalité *Microsporum fulvum* (51). Par ailleurs, il existe des espèces de dermatophytes, comme *Trichophyton concentricum* et *T. schoenleinii*, qui ne sporulent pas ou très mal en culture in vitro, et dont l'identification est souvent basée sur l'aspect clinique caractéristique des lésions et leur localisation (37,52).

Dans les dernières décennies du XX^{ème} siècle, il devient évident que la morphologie a ses limites et ne peut être utilisée comme seule caractéristique pour la classification ou l'identification des dermatophytes. C'est la raison pour laquelle, Georg et Camp (53) puis Weitzman et *al.* (54) introduisent des critères physiologiques supplémentaires pour différencier les isolats, comme leur capacité (i) de croissance à différentes températures, (ii) de liquéfaction de la gélatine, (iii) d'assimilation d'un panel de vitamines essentielles (utilisation du « trichophyton-agar »).
La nouvelle « approche conventionnelle » appliquée à la description des espèces de dermatophytes associe alors le tableau clinique de l'infection, leurs caractéristiques macroscopiques et microscopiques en culture et des critères physiologiques.

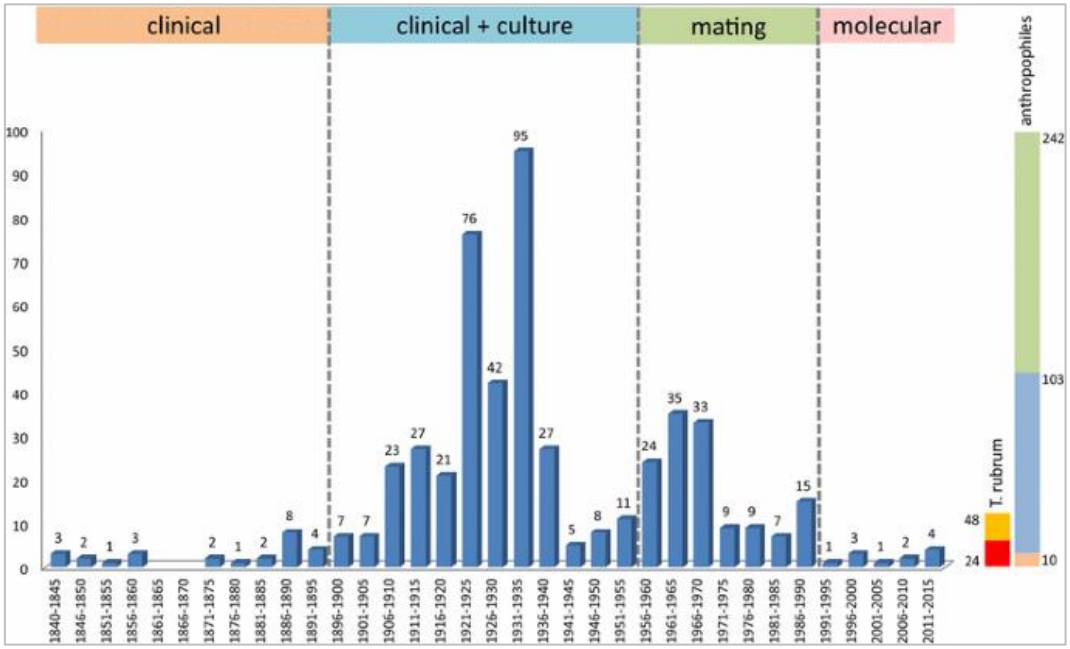


Figure 7 : Nombre de changements de nom pour les espèces de la famille des Arthrodermataceae au cours de la période 1840-2015. Le plus grand nombre de nouvelles espèces décrites (et donc de nouveaux noms) a été observé lorsque la morphologie a été ajoutée aux données cliniques comme critères de distinction des espèces. La période 1960-1995 est marquée par l'ajout des noms des formes téléomorphes, conduisant à une double nomenclature pour les dermatophytes. La barre à droite indique le nombre approximatif d'espèces anthropophiles existantes (n=10), le nombre de fois qu'elles ont été décrites (basionymes : n=103) et le nombre total de changements de nom pour ces 10 espèces (n=242). Les synonymes possibles et prouvés pour Trichophyton rubrum sont répertoriés en ocre (n=48), dont (n=24) étaient des basionymes, en rouge (37)

1.3. Introduction du concept d'espèce biologique

Dans les années 60, le concept d'espèce biologique entre en scène avec la découverte des premières formes reproductrices sexuées, dites téléomorphes, chez certaines espèces de dermatophytes par Dawson et Gentles (55) et Stockdale (56). En effet, plusieurs dermatophytes zoophiles et géophiles,

ainsi que des espèces apparentées non pathogènes comme *Trichophyton terrestre* et *Trichophyton ajelloi*, sont capables de se reproduire de manière sexuée. Deux nouveaux genres d'ascomycètes, *Arthroderma* et *Nannizzia* (plus tard réduit en synonymie avec *Arthroderma),* sont alors introduits (45,55–57). Cela se traduit à nouveau par une augmentation du nombre de taxons (Figure 7) et la complexification de la classification et de l'identification par l'adoption d'une double nomenclature pour les dermatophytes (Figure 8).

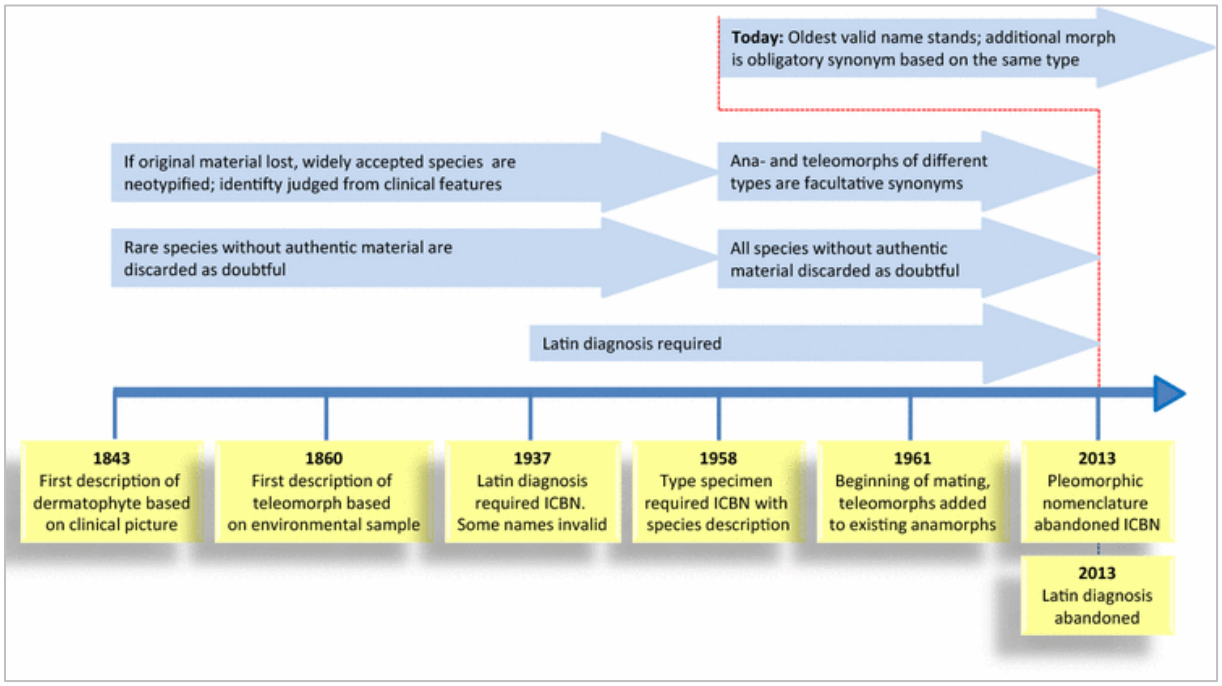


Figure 8 : Aperçu de l'évolution des principes taxonomiques au cours de la période 1840–2015 (37)

Les dermatophytes étant des espèces hétérothalliques, la production de spores sexuées dépend de la rencontre de deux thalles issus de spores génétiquement différenciées dont les noyaux sont de type « mâle » (+) ou « femelle » (-). Les ascogones (gamétocystes femelles) s'enroulent autour des anthéridies (gamétocystes mâles) et à un stade plus avancé, les noyaux de l'anthéridie passent dans l'ascogone. Les noyaux de polarité opposée s'apparient, fusionnent et après réduction chromatique, forment des asques octosporés. Parallèlement, l'ascocarpe ou organe protecteur des asques, appelé gymnothèce chez les dermatophytes, se développe (1).

La reproduction sexuée s'observe communément chez les espèces géophiles et fréquemment chez les espèces zoophiles. À l'inverse, les espèces anthropophiles semblent avoir perdu cette capacité (58). Les mycologues supposent que la formation des organes de fructification est favorisée par un sol humide contenant des débris kératinisés.

Les tests de compatibilité sexuelle (ou mating) réalisés par Stockdale en 1968 montrent que des espèces apparemment incapables de s'apparier, produisent une réaction de mating permettant de déterminer un type sexuel (+) ou (-) (ou mating type) lorsqu'elles sont confrontées à des souches tests d'*Arthroderma simii* de sexe opposé (57). La plupart des espèces asexuées peuvent être typées (+) ou (-) de cette manière. Par exemple, *T. rubrum* dont on ne connait pas la forme sexuée est de type (-). Curieusement, toutes les souches d'une même espèce anthropophile semblent présenter un même type sexuel (elles sont stimulées par la même souche de *A. simii*), suggérant que ces espèces anthropophiles ont évolué à partir d'un seul type sexuel (56,57). Seules quelques espèces importantes, telles que *E. floccosum* et *T. soudanense* ne répondent pas à ces tests de différentiation sexuelle (45).

Grâce à la publication du génome entier de plusieurs espèces de dermatophytes (59), les idiomorphes au locus MAT déterminant le type sexuel, gènes qui codent les facteurs de transcription à domaine α-box (MAT1-1) et à domaine HMG (high mobility group) (MAT1-2), ont été identifiés (60,61). Plusieurs auteurs ont alors confirmé au niveau moléculaire l'existence d'un seul type sexuel chez un grand nombre d'espèces, à savoir *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *T. concentricum*, *T. equinum*, *T. erinacei*, *T. interdigitale*, *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum* (37,45,61,62). Néanmoins, chez quelques espèces zoophiles, comme *A. benhamiae* et *T. mentagrophytes*, les deux types sexuels (+) et (-) sont retrouvés mais dans des proportions variables (60,63). Cela corrobore le fait que l'ensemble des dermatophytes anthropophiles et la plupart des zoophiles se reproduisent de façon clonale asexuée, dans des niches écologiques apparemment stables, depuis la perte d'un de leurs deux types sexuels (+) ou (-) au niveau de l'espèce (37,59,61). Désormais, il est largement admis que les dermatophytes qui parasitent l'Homme et l'animal sont issus du sol.

Le cheminement unidirectionnel sol-animal-Homme semble être l'évolution phylogénique habituelle de ces kératinophiles (1). Ainsi, chez les dermatophytes ayant définitivement quitté le sol ou n'ayant plus de lien avec celui-ci, parallèlement à l'adaptation au parasitisme, on assiste à une disparition progressive de l'aptitude à la reproduction, d'abord sexuée, puis asexuée. Toutefois ils sont capables, non seulement de se maintenir malgré l'absence d'accouplement, mais de diffuser largement comme l'illustre bien l'exemple de *T. rubrum*. En effet, à l'état parasitaire se développent des structures de diffusion communes à toutes les espèces qui seront à l'origine de la contamination de l'Homme : il s'agit des arthrospores issues de la fragmentation des filaments mycéliens présents sur le revêtement cutané ou les phanères et des spores issues du parasitisme pilaire (1).

1.4. Groupes écologiques de dermatophytes et conséquences de l'adaptation au parasitisme

Si l'épidémiologie des dermatophytes est présentée traditionnellement selon leur habitat naturel : tellurique (ou géophile), zoophile et anthropophile, une approche plus évolutive, voire phylogénétique, en distinguant deux principales catégories de dermatophytes, et une troisième « intermédiaire » ou provisoire a été proposée (31) :

- Les dermatophytes associés au sol, qui ont des caractères « telluriques ». Ils regroupent à la fois les espèces géophiles (*M. gypseum*) ainsi que les espèces zoophiles ayant gardé la possibilité d'une reproduction sexuée, comme par exemple *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *M. persicolor* et *T. erinaei* (souche africaine).
- Les dermatophytes associés au parasitisme strict, qui ont une vie parasitaire exclusive, et se propagent par des arthrospores ou des spores issues de lésions de la peau et des phanères et qui sont incapables de survivre dans le sol. On range dans cette catégorie, les dermatophytes anthropophiles stricts, *T. rubrum, T. soudanense, T. violaceum*, *M. audouinii,* et des dermatophytes zoophiles, *T. verrucosum*, *T. equinum, T. erinacei* (souche européenne).
- Les dermatophytes intermédiaires, qui ont à la fois des caractéristiques « telluriques » et « parasites ». L'exemple type est *T. interdigitale* (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*), qui est un anthropophile strict, uniquement rencontré à l'état parasitaire et dont on ne connait aucun stade sexué (souches d'un seul type sexuel). Cependant, il est toujours capable de dégrader la kératine « ex vivo » (mise en évidence d'organes perforateurs) et l'urée (activité uréase positive). Il est issu de *Arthroderma vanbreuseghemii* (*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes)* son ancêtre direct et ses caractéristiques traduisent certainement une évolution clonale récente.

Les conséquences du parasitisme chez les dermatophytes sont directement liées au degré d'adaptation parasitaire (1) (Tableau 2) :

	Géophile	Zoophile	Anthropophile
Origine évolutive	Ancestrale	Intermédiaire	Proche
Reproduction sexuée	Fréquente	Possible	Absente
Transmission	Via l'environnement (principalement le sol)	Via les animaux (possible par l'environnement)	Via l'Homme
Infection	Très inflammatoire	Modérément inflammatoire	Non inflammatoire
Traitement	Guérison spontanée possible	Facile et de courte durée	Chronique

Tableau 2 : Classification des dermatophytes sur la base de paramètres écologiques et cliniques (37)

Sur le plan épidémiologique, plus un dermatophyte est adapté à son hôte, plus il diffusera facilement dans la population concernée. Les espèces géophiles encore directement associées au sol (*M. gypseum, T. ajelloi, T. terrestre*) touchent accidentellement l'Homme et la contamination interhumaine est ensuite quasi nulle. Les espèces zoophiles, par exemple *M. canis* chez le chat, infectent plus facilement l'Homme, et ce d'autant plus qu'il vit en promiscuité avec l'animal contaminateur. La transmission interhumaine est ensuite possible mais reste cependant très limitée. Les dermatophytes anthropophiles quant à eux, bien adaptés à l'Homme, diffusent très largement (1,31). Les teignes anthropophiles (*M. langeronii, T. soudanense, T. tonsurans, T. violaceum*, etc.) sont contagieuses.

Sur le plan clinique, plus une espèce est adaptée à son hôte, mieux elle est supportée par ce dernier. Les espèces peu adaptées à l'Homme, géophiles ou zoophiles, sont plus facilement à l'origine de réactions inflammatoires. L'exemple de *T. verrucosum* est assez démonstratif : chez le bovidé, hôte habituel, il détermine des lésions sèches et croûteuses (dartres) ; chez l'Homme, hôte inhabituel, les lésions sont très inflammatoires et surinfectées. En revanche, les espèces anthropophiles les mieux adaptées évoluent généralement sur un mode chronique avec des réactions de défense de l'hôte limitées, voire nulles (31).

Sur le plan biologique, pour les espèces géophiles et zoophiles encore liées au sol, la conidiogénèse est abondante surtout en primo-culture, avec la production de nombreuses macroconidies et microconidies, ce qui facilite le diagnostic morphologique. À l'inverse, pour les espèces bien adaptées au parasitisme et éloignées du sol, les macroconidies sont rares ou absentes et les microconidies peu nombreuses (*T. rubrum, T. soudanense, M. langeronii, T. violaceum, T. verrucosum*) (31).

1.5. Révolution moléculaire dans la taxonomie des dermatophytes

Dans la dernière décennie du XX^{ème} siècle, le recours aux méthodes moléculaires a révolutionné la taxonomie des dermatophytes et des autres champignons, tout comme, à l'époque de Louis Pasteur, les cultures axéniques ont révolutionné la microbiologie.

L'ARN ribosomique est le marqueur d'intérêt le plus connu et le plus fréquemment ciblé pour l'identification des champignons (64–68). Les gènes codant pour les ARN ribosomiques (Figure 9) sont au nombre de quatre : le gène codant pour l'ARN ribosomique 18S, qui est constitutif de la petite sous-

unité du ribosome également appelée sous unité ribosomique 40S ou nuclear-Small SubUnit (nuc-SSU), et les gènes codant pour les ARN ribosomiques 5S, 5,8S et 28S, qui sont constitutifs de la grande sous-unité du ribosome également appelée sous-unité ribosomique 60S ou nuclear-Large SubUnit (nuc-LSU). Ces gènes sont organisés en groupe d'unités répétées et séparées par les séquences Inter Genic Spacer (IGS). À l'intérieur de chaque unité, les gènes 18S et 5,8S sont séparés par les séquences Internal Transcribed Spacer de type 1 (ITS1) et les gènes 5,8S et 28S sont séparés par les séquences ITS2. Les séquences des gènes codant pour les ARNr 18S, 28S, 5S et 5,8S sont hautement conservées au sein des phyla, familles et genres, alors que les séquences ITS non codantes présentent des variations interspécifiques importantes.

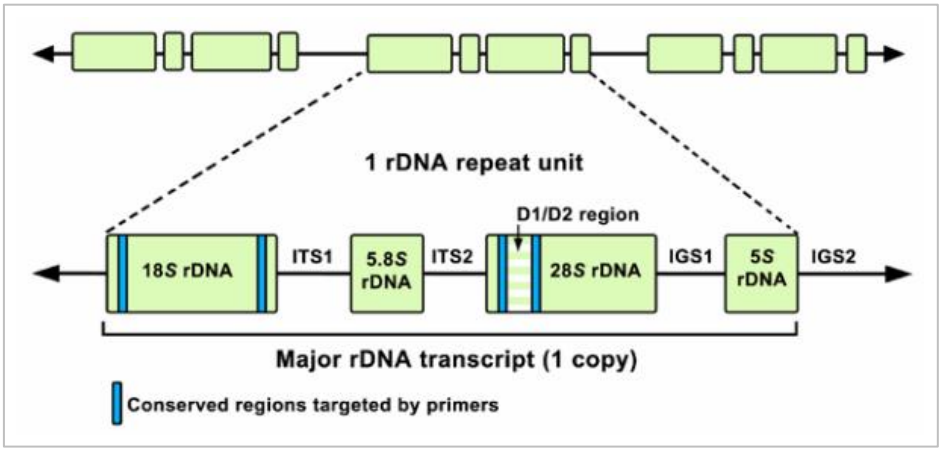


Figure 9 : Représentation schématique de l'ADNr fongique codant pour les ARNr (69). Les gènes sont organisés en cluster d'unités répétées et séparées par les séquences IGS. À l'intérieur de chaque unité, les gènes 18S et 5,8S sont séparés par les séquences ITS1 et les gènes 5,8S et 28S par les séquences ITS2.

Les premières études ciblent les séquences 18S et 28S. Les séquences nuc-SSU permettent d'identifier certains isolats mais l'amplification des domaines D1 et D2 du gène codant pour la nuc-LSU se révèle plus résolutive. Aucune systématique n'est établie mais les espèces géophiles apparaissent distinctes des autres agents et les espèces du complexe *T. mentagrophytes* semblent pouvoir être différenciées (65,70–72).

Par la suite, Gräser et *al.* (46,73) séquencent la région ITS (comprenant les régions ITS1, ITS2 et le gène 5,8S) considérée comme le code-barres fongique universel (72) pour la caractérisation moléculaire des dermatophytes, ce qui leur permet de classer un nombre important d'espèces.

Ce marqueur moléculaire fait alors ses preuves dans de nombreuses études ultérieures (49,62,68,74–82), également en combinaison avec des marqueurs secondaires tels que les gènes codant pour la β-tubuline (*TUB*) (67,83) ou le facteur d'élongation 1-α (*TEF 1-α*) (84). Le gène *TUB* montre des variations de séquences intraspécifiques chez certaines espèces mais reste inchangé chez d'autres comme *T. rubrum* ou *E. floccosum* (83). Le gène *TEF 1-α* est discriminant pour certains clades mais insuffisant pour la distinction d'espèces phénotypiquement proches telles que *M. audouinii*, *M. canis* et *M. ferrugineum* (84). D'autres marqueurs moléculaires secondaires sont également identifiés comme les gènes codant pour la protéine ribosomique 60S L10, pour l'ADN polymérase I, pour la phosphoglycérate kinase, ou encore pour la calmoduline (85,86).

Sur la base de ces études, la topologie principale de la famille des *Arthrodermataceae* apparaît moléculairement stable, mais ne correspond pas entièrement aux critères morphologiques, car le genre *Trichophyton* semble être polyphylétique (67,73,83,84). Du point de vue phylogénétique, les

espèces anthropophiles de dermatophytes sont les plus évoluées confirmant ainsi les hypothèses anciennes sur l'origine des dermatophytes et leur passage du sol à l'animal, puis de l'animal à l'Homme. Elles se limitent à plusieurs complexes d'espèces. Comme nous l'avons déjà évoqué, il ressort que les espèces zoophiles, en particulier celles infectant les animaux de ferme, occupent une position intermédiaire dans l'évolution, constituant un lien avec les espèces géophiles ancestrales (37).

En 2016, De Hoog et *al.* (37) réalisent l'analyse phylogénétique de 261 souches de dermatophytes de la collection de référence du Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre), basée sur le séquençage de cinq loci : la région ITS, la région D1-D2 de la nuc-LSU et les gènes codant pour la β-tubuline, la protéine ribosomique 60S L10 et le facteur d'élongation 3. Chacun d'eux offre une spécificité différente, ce qui permet l'identification d'un nombre de taxons distincts selon le rapport ITS > TUB > 60S L10 > LSU. Les résultats indiquent que la séquence ITS est suffisamment informative pour les analyses génomiques des dermatophytes. Elle constitue ainsi un marqueur optimal pour le diagnostic de routine, bien que le séquençage d'autres gènes et l'étude des caractères phénotypiques soit nécessaire pour identifier quelques espèces au sein des complexes d'espèces (37).

À la suite des ateliers mycologiques organisés en 2016 par le CBS KNAW Fungal Biodiversity Centre à Utrecht, Pays-Bas, l'équipe dirigée par Sybrena De Hoog (37) propose une nouvelle classification des dermatophytes basée principalement sur les critères moléculaires, notamment l'analyse des séquences ITS (Figure 10).

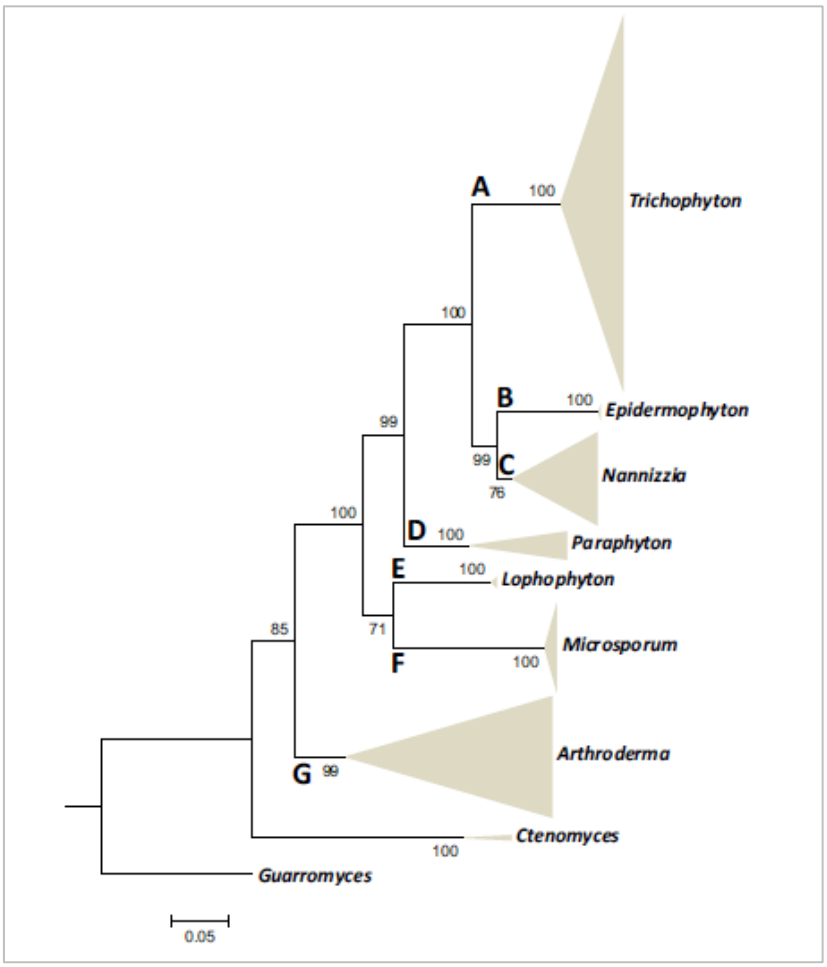


Figure 10 : Arbre phylogénétique des espèces de la famille des Arthrodermataceae, basé sur l'analyse (maximum de vraisemblance) des séquences ITS et des séquences partielles LSU, TUB et 60S L10. Guarromyces ceretanicus est utilisé comme groupe externe (37).

Sept clades principaux peuvent être distingués. Le plus grand embranchement (clade A) correspond au genre *Trichophyton*, taxon caractérisé par une origine polyphylétique. Il comprend des espèces, ou complexes d'espèces, anthropophiles et zoophiles : le complexe *T. mentagrophytes* incluant certaines espèces clonales strictement anthropophiles, *T. interdigitale* et *T. tonsurans* étant les plus courantes ; le complexe *Trichophyton benhamiae* avec *T. schoenleinii* et *T. verrucosum ;* l'espèce zoophile *Trichophyton bullosum ;* et le complexe *T. rubrum* dans lequel aucune espèce n'a pu être individualisée. Le clade suivant (clade B sur la figure 10) est constitué d'une seule espèce *E. floccosum,* paraphylétique au clade C. Le clade C correspond au genre *Nannizzia* regroupant des espèces zoophiles et géophiles dont *M. gypseum* est la plus commune. Les deux autres clades D et E incluent les espèces hétérothalliques des genres *Paraphyton* et *Lophophyton*. Un clade séparé, le clade F, regroupe les dermatophytes classés dans le complexe *M. canis*, alors que le clade G, le plus diversifié, ne regroupe que des espèces strictement géophiles, dont beaucoup sont actuellement connues sous le nom de leur téléomorphe *Arthroderma*. Les formes anamorphes sont caractérisées par de grandes macroconidies multicellulaires à parois épaisses et rugueuses et des microconidies abondantes. Enfin, la branche externe reclasse l'espèce anthropophile *Guarromyces ceretanicus,* anciennement nommée *Keratinomyces ceretanicus* (87).

Cette approche moléculaire multi-loci de la taxonomie permet de déterminer les principales tendances de l'évolution phylogénétique des dermatophytes, et notamment de bien définir les genres auxquels appartiennent les espèces anthropophiles et zoophiles, et les espèces exclusivement géophiles dont beaucoup ne sont pas pathogènes pour l'Homme (37). Toutefois, elle s'avère insuffisante pour discriminer plusieurs espèces épidémiologiquement importantes et cliniquement différentes telles que *T. rubrum/T. violaceum*, *T. equinum/T. tonsurans* et aussi, dans une certaine mesure, le trio *M. audouinii/M. canis/M. ferrugineum*.

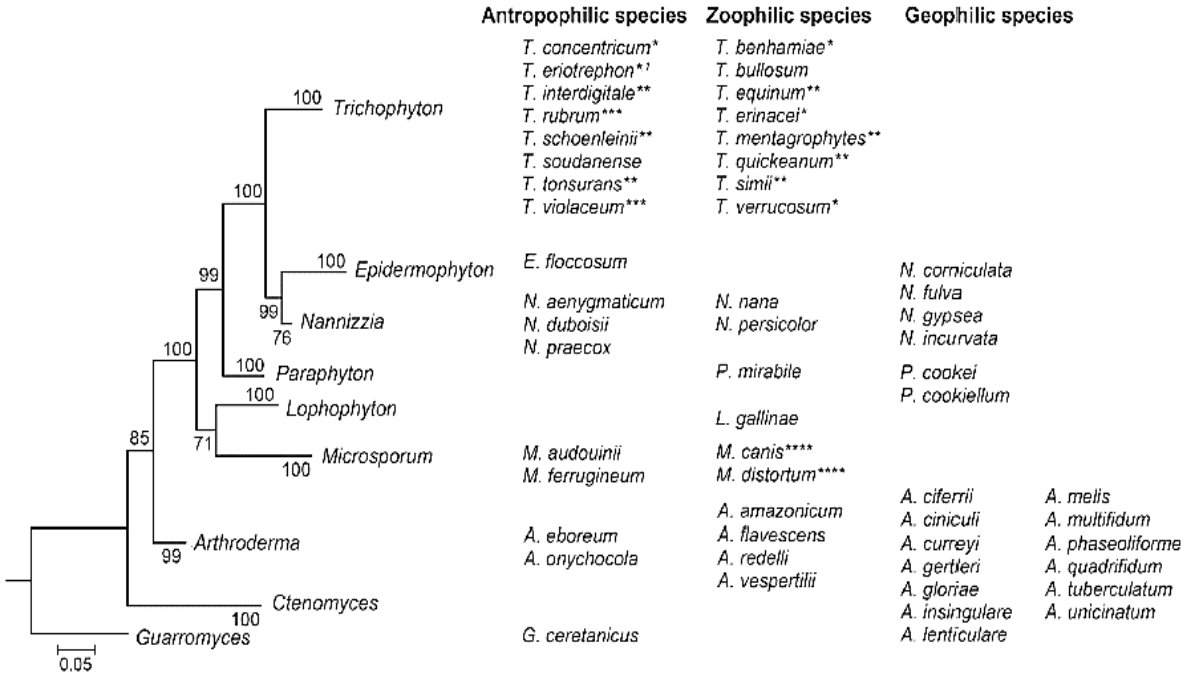
2. Révision de la taxonomie des dermatophytes

L'étude phylogénétique de De Hoog s'appuyant sur l'analyse des séquences d'ADN de cinq gènes conduit en 2016 à proposer des remaniements importants de la taxonomie des dermatophytes (37).

Les espèces de dermatophytes sont définies en prenant en compte à la fois les séquences ADN, les caractères morphologiques observés en culture, la confrontation sexuée entre les souches (60,63,88) ainsi que leur écologie (caractère anthropophile, zoophile ou géophile). Une espèce est anthropophile ou zoophile, mais pas les deux à la fois.

La nomenclature des espèces est révisée en accord avec l'appartenance aux genres nouvellement définis, et en suivant les règles de la nouvelle convention adoptée pour la nomenclature des espèces de champignons (38). Un seul nom est désormais valide pour chaque espèce ; il s'agit le plus souvent du nom donné initialement à l'anamorphe, plus rarement de celui du téléomorphe. Le nom le plus ancien dans la littérature est prioritaire, mais beaucoup de taxonomistes proposent de garder le nom le plus fréquemment utilisé, c'est-à-dire le nom de l'anamorphe afin de ne pas dérouter les médecins prescripteurs. Pour de nombreuses espèces sans holotype (holotype = spécimen (culture, souche) déposé dans une collection et désigné par un auteur comme matériel de référence pour la nomenclature d'un taxon décrit lors de sa publication originale), un néotype a été désigné (néotype = spécimen déposé dans une collection et sélectionné comme référence lorsque le matériel original de l'espèce n'existe plus, ayant été perdu ou détruit) (89).

La nouvelle taxonomie compte désormais sept genres : *Trichophyton, Epidermophyton, Nannizzia, Paraphyton, Lophophyton, Microsporum, Arthroderma* (37,87). La révision de la classification des espèces dans chacun de ces clades est présentée dans la figure 11, en rappelant la niche écologique à laquelle elles appartiennent.



* complexe *T. benhamiae* ; ** complexe *T. mentagrophytes* ; *** complexe *T. rubrum* ; **** complexe *M. canis*
[1] espèce classée sur la base moléculaire uniquement.

Figure 11 : Phylogénie et classification écologique des espèces de dermatophytes les plus fréquemment isolées (87)

En pratique clinique, le diagnostic biologique des dermatophytoses concerne les genres *Trichophyton*, *Epidermophyton* et *Microsporum*. Cependant, l'ancienne classification basée sur les caractéristiques morphologiques englobait dans ces clades de nombreux agents géophiles phylogénétiquement éloignés des espèces pathogènes vraies et infectant l'Homme accidentellement (1,31). Grâce à la révision de la taxonomie, les espèces opportunistes sont reléguées dans des clades ancestraux (*Athroderma* et *Lophophyton)* et les espèces d'importance clinique sont regroupées dans des taxons restreints (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum* et *Nannizzia)* ce qui devrait faciliter leur identification par les mycologues médicaux (87,89).

En effet, le genre *Trichophyton* est réduit à une quinzaine d'espèces pathogènes anthropophiles ou zoophiles. *Epidermophyton* contient une seule espèce, *E. floccosum*, qui est anthropophile. Le genre *Microsporum* ne contient plus que 3 espèces : *M. canis* (zoophile), *M. audouinii* et *M. ferrugineum* (anthropophiles). Les espèces géophiles (ainsi que quelques espèces zoophiles qui n'infectent que très rarement l'Homme) sont dans d'autres genres (*Nannizzia* et *Arthroderma*) bien distincts de *Trichophyton, Epidermophyton* et *Microsporum*. Les espèces formant des macrospores en forme de navettes avec des cloisons transversales se trouvent dans les genres *Microsporum* (par exemple, *M. canis*) et *Nannizzia*.

Pour finir, les modifications essentielles à retenir pour les praticiens ont été répertoriées par Monod dans le tableau 3, et peuvent être résumées ainsi (89) :

- *Arthroderma benhamiae* devient *Trichophyton benhamiae* ;
- *Arthroderma vanbreuseghemii* est abandonné au profit de *Trichophyton mentagrophytes* ;
- *Trichophyton interdigitale* (anthropophile) est considéré comme une espèce distincte de *Trichophyton mentagrophytes* (zoophile) ;
- *Trichophyton soudanense* est considéré comme une espèce distincte de *Trichophyton violaceum* ;
- *Microsporum gypseum* est abandonné au profit de *Nannizzia gypsea* ;
- *Nannizzia fulva* et *Nannizzia incurvata* sont des espèces très proches qui ont souvent été appelées *M. gypseum* par les praticiens, qui correspondait alors à un complexe d'espèces. Les trois espèces ont été clairement distinguées sur la base de l'interfertilité des souches d'une même espèce, les souches de deux espèces différentes n'étant pas interfertiles ;
- *Microsporum persicolor* est abandonné au profit de *Nannizzia persicolor.*

Cette nouvelle classification des dermatophytes reste évolutive. Cependant, les taxons actuellement bien définis, notamment pour les espèces anthropophiles, ne devraient pas connaître de changements majeurs dans un avenir proche. On peut toutefois attendre une description plus complète des taxons rares comme *Trichophyton eriotrephon*, des recherches plus approfondies sur les espèces difficiles à identifier comme *Nannizzia aenygmaticum* ou des espèces issues de zones géographiquement éloignées, comme *Trichophyton concentricum*.
Par contre, les dermatophytes géophiles (et certains zoophiles), n'ont pas encore été suffisamment étudiés quant à l'étendue de leurs hôtes animaux et de leurs habitats potentiels. Aujourd'hui, ces espèces n'ont pas une signification clinique importante, mais c'est surtout dans ce groupe que de nouveaux changements taxonomiques et une adaptation au parasitisme pourraient survenir.

Espèces Noms à utiliser[a]	Noms à ne pas ou plus utiliser pour l'espèce	Ecologie	Prévalence[b] % (n)
Genre Trichophyton			
Trichophyton benhamiae	*Arthroderma benhamiae* *Trichophyton erinacei* var. *porcellae* *Trichophyton mentagrophytes*	Zoophile (cochons d'inde)	1,2% (105)
Trichophyton bullosum		Zoophile (cheval, bovidés)	Jamais isolé en Suisse
Trichophyton concentricum		Anthropophile	Endémique à la Polynésie
Trichophyton equinum		Zoophile (cheval)	0
Trichophyton erinacei	*Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei* *Arthroderma benhamiae* var. *erinacei*	Zoophile (hérisson)	1
Trichophyton interdigitale[c]	*Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* *Microides interdigitalis* *Trichophyton krajdenii*	Anthropophile	18,6% (1683)
Trichophyton mentagrophytes[c]	*Microides mentagrophytes* *Arthroderma vanbreuseghemii*	Zoophile (chien, chat, lapin, souris)	7,5% (679)
Trichophyton quinckeanum	*Trichophyton mentagrophytes* var. *quinckeanum* *Trichophyton mentagrophytes*	Zoophile (favus de la souris)	Jamais rapporté en Suisse
Trichophyton rubrum		Anthropophile	60,4% (5459)
Trichophyton schoenleinii		Anthropophile (favus)	Jamais rapporté en Suisse depuis 1983[24]
Trichophyton simii	*Arthroderma simii*	Zoophile (volaille, singe, chien)	1 Endémique au sous-continent indien
Trichophyton soudanense		Anthropophile	2% (184)
Trichophyton tonsurans		Anthropophile	0,9% (86)
Trichophyton verrucosum		Zoophile (bétail)	1,2% (105)
Trichophyton violaceum		Anthropophile	1,8% (165)
Genre Epidermophyton			
Epidermophyton floccosum		Anthropophile	0,4% (37)
Genre Microsporum			
Microsporum audouinii	*Sabouraudites langeronii*	Anthropophile	1,6% (144)
Microsporum canis	*Nannizzia otae*	Zoophile (chat, chien)	3,6% (330)
Microsporum ferrugineum		Anthropophile	Répartition afro-asiatique. Jamais rapport en Suisse
Genre Nannizzia			
Nannizzia fulva[d]	*Microsporum gypseum* *Microsporum fulvum* *Nannizzia gypsea* var. *fulva* *Arthroderma fulvum*	Géophile	
Nannizzia gypsea[d]	*Microsporum gypseum* *Arthroderma gypseum*	Géophile	0,5% (44)[e]
Nannizzia incurvata[d]	*Microsporum gypseum* *Nannizzia gypsea* var. *incurvata* *Arthroderma incurvatum*	Géophile	
Nannizzia persicolor	*Microsporum persicolor* *Trichophyton mentagrophytes* var. *persicolor* Microides *persicolor* *Arthroderma persicolor*	Géophile	0,03% (3)
Total			100% (9035)

[a] Noms qui devraient être adoptés maintenant dans les laboratoires par les médecins et dans la littérature

[b] Fréquence des espèces isolées au laboratoire de dermatologie du CHUV de 2001 à 2015 (9035 souches isolées de patients)

[c] *Trichophyton interdigitale* (anthropophile, non inflammatoire) est isolé généralement de *tinea unguium* et *tinea pedis* alors que *T. mentagrophytes* (zoophile, inflammatoire) est isolé généralement de *tinea corporis, tinea faciae* et *tinea capitis*

[d] Espèces géophiles très proches

[e] *Nannizzia fulva* et *N. incurvata* n'ont pas été distingués de *N. gypsea* dans notre routine.

Tableau 3 : Dermatophytes pathogènes selon Monod M. (89)

DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

1. Intérêt du diagnostic mycologique

Le diagnostic mycologique est nécessaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic clinique d'une mycose cutanée. Il ne se discute pas et est indispensable pour la prise en charge d'une onychopathie suspecte d'onychomycose, ou d'une lésion du cuir chevelu suspecte de teigne chez un enfant, car ces infections nécessitent un traitement systémique. De plus, le coût d'un examen mycologique est bien inférieur à celui d'une épreuve thérapeutique prescrite sur une intuition clinique et non fondée. Cette attitude est à proscrire particulièrement pour des lésions du cuir chevelu chez l'enfant car elle peut aboutir à des lésions cliniques dramatiques d'une teigne inflammatoire (90).

Le diagnostic mycologique conventionnel par culture reste le gold standard mais des techniques complémentaires peuvent aider au diagnostic d'espèce. La spectrométrie de masse de type MALDI - TOF est de plus en plus courante. Les techniques de biologie moléculaire peuvent suppléer aux limites du diagnostic morphologique mais aussi permettre un diagnostic plus rapide et plus sensible grâce à la détection de l'ADN du dermatophyte directement dans le prélèvement.

2. Etapes du diagnostic mycologique conventionnel

2.1. Contexte de l'infection

Tout d'abord, il est indispensable de connaître l'anamnèse du patient (89). Le diagnostic débute ainsi par l'interrogatoire du patient (ou de l'accompagnant s'il s'agit d'un enfant) afin de préciser l'histoire de la lésion, sa date d'apparition, son évolution et de rechercher des facteurs qui favoriseraient ce type d'infections : l'âge du patient, son origine, ses activités professionnelles, sportives, religieuses, culturelles, un séjour récent à l'étranger, des contacts avec des animaux, d'autres cas dans l'entourage familial ou à l'école…, mais aussi l'existence de traitements antérieurs en précisant leur durée et leur efficacité (90).

L'examen se poursuit par une étude macroscopique des lésions. Leur aspect érythémateux ou vésiculo-papuleux, comme leurs localisations sont des éléments à bien noter pour la suite de l'investigation. De même, un bilan d'extension à la recherche de lésions associées doit être effectué (89,90).

L'examen avec une lampe de Wood s'impose en cas de suspicion de teigne du cuir chevelu. La lésion est analysée sous rayonnements ultraviolets, une fluorescence verte très intense est observée dans le cas des teignes tondantes microsporiques (endo-ectothrix) et vert-jaune dans le cas de la teigne favique (1,90,91).

2.2. Prélèvement (de qualité)

Le prélèvement est considéré comme l'étape la plus critique de l'examen mycologique, sa qualité conditionnant l'isolement de l'agent pathogène. II doit être effectué à distance de toute application d'antifongique. Dans le cas contraire, trois mois de fenêtre thérapeutique sont nécessaires après la prescription d'une solution filmogène ou d'un vernis avec pour principe actif la ciclopirox olamine ou l'amorolfine, ou bien la prise de terbinafine per os pour un examen des ongles ; et quatre semaines

après l'application d'un autre antifongique pour les lésions cutanées ou du cuir chevelu (90). Les vernis cosmétiques sont retirés en amont, une toilette au savon neutre est indiquée le jour même, et une asepsie complète de la lésion avec de l'alcool à 70° est effectuée au moment du prélèvement (90,92,93).

La réalisation du prélèvement doit être confiée à un spécialiste (biologiste ou dermatologue) (94), ayant une bonne connaissance séméiologique des dermatophytoses mais également des principales dermatoses pouvant simuler une mycose (1). Il doit être suffisamment abondant pour pouvoir effectuer dans de bonnes conditions l'examen direct et la culture.

Le matériel utilisé doit bien entendu être stérile et se résume à des grattoirs de Vidal, des pinces à ongles de différentes tailles, des ciseaux, des vaccinostyles, des écouvillons stériles, des pinces à épiler et des boîtes de Petri (1) (Figure 12).



Figure 12 : Matériel nécessaire au prélèvement des dermatophyties (1)

Par la suite, la technique de prélèvement dépend de la présentation clinique de la lésion mais doit toujours se faire au niveau de la zone active de l'infection. Le champignon ayant une croissance apicale, les mycéliums vivants sont donc situés à la périphérie des lésions cutanées ou à la jonction ongle sain - ongle malade (1,90,91,94) :

- **Au niveau unguéal :**

Pour une onychopathie latérodistale avec hyperkératose sous unguéale et onycholyse, le prélèvement doit être réalisé par grattage du lit de l'ongle dans la partie la plus proximale de l'atteinte, à la jonction ongle sain - ongle malade, après découpage de la zone d'onycholyse. La partie distale est dégagée pour éliminer les moisissures de l'environnement.

Pour les leuconychies superficielles ou proximales, il convient de gratter l'ongle en surface au centre de la tache blanche après avoir désinfecté la tablette de l'ongle à l'alcool.

Dans les onychodystrophies, avec destruction quasi totale de l'ongle, les fragments superficiels potentiellement souillés par des moisissures sont éliminés avant de prélever les quelques fragments d'ongles (90).

- **Au niveau de la peau glabre :**

Les lésions circinées extensives sont grattées avec une curette, un grattoir ou un scalpel mousse, en périphérie de la lésion (sur le bourrelet inflammatoire) sur laquelle un écouvillon préalablement humidifié avec de l'eau distillée stérile est ensuite appliqué (1).

Les lésions desquamatives des pieds, plantaires ou inter-orteils, sont prélevées par grattage ; mais si les lésions sont vésiculeuses ou bulleuses, le toit de la bulle qui représente la couche cornée doit être découpé aux ciseaux (90).

- **Au niveau du cuir chevelu :**

Pour des lésions alopéciques et desquamatives du cuir chevelu, le prélèvement des squames, des cheveux cassés et des croûtes se fait par raclage de la zone d'alopécie, avec une curette et une pince à épiler. Un écouvillon humidifié avec de l'eau distillée stérile est ensuite appliqué sur la plaque d'alopécie.

Pour un diagnostic de teigne inflammatoire, les cheveux en voie d'expulsion sont prélevés à la pince à épiler sur la zone du kérion. Le pus est prélevé à l'écouvillon. Les squames et les croûtes sont recueillies par grattage après dégagement aux ciseaux de la lésion (90).

- **Au niveau des régions pileuses :**

Pour les folliculites et les sycosis, les poils et les duvets sont prélevés à la pince à épiler, puis un écouvillon préalablement humidifié est appliqué sur les lésions suintantes (1).

2.3. Examen direct

En mycologie, l'examen direct est capital. Réalisé immédiatement après le prélèvement, il permet d'affirmer la présence du champignon à l'état parasitaire au sein de la zone prélevée et de donner au clinicien un premier résultat justifiant la mise en œuvre rapide d'un traitement spécifique, notamment dans le cas des teignes tondantes du cuir chevelu (1).

Les prélèvements sont examinés au microscope entre lame et lamelle dans une goutte de produit éclaircissant comme l'hydroxyde de potassium (potasse à 10%, 20% ou 30%), le lactophénol d'Amman ou le chloral-lactophénol qui dissocient les kératinocytes. Le lactophénol d'Amman permet de conserver pendant plusieurs semaines les préparations, alors que la potasse qui digère rapidement les différentes structures impose une lecture rapide des préparations. Les liquides éclaircissants sont de préférence associés à un colorant (noir chlorazole, bleu de lactophénol), ce qui permet une meilleure visualisation des structures fongiques. Il est possible d'utiliser lorsque l'on dispose d'un microscope à fluorescence, un agent clarifiant tel que le Calcofluor White (Sigma-Aldrich), pour une lecture beaucoup plus rapide des lames (95,96).

Pour les prélèvements de squames, de peau ou d'ongle, l'examen direct doit mettre en évidence des filaments hyalins, septés, plus ou moins arthrosporés, quelle que soit l'espèce qui sera isolée par la suite. Ces filaments confirment l'existence d'une mycose, vraisemblablement d'origine dermatophytique, tout en sachant que des moisissures d'intérêt médical, notamment dans l'ongle, peuvent aussi être incriminées (5,90,95) (Figure 13).

Pour les prélèvements de cheveux (ou de poils), en plus de la présence de spores et/ou de filaments dans les squames, il est indispensable de rechercher les cheveux (poils) parasités afin de déterminer le type de parasitisme pilaire, très prédictif de l'espèce en cause (95). Par exemple, les teignes endothrix sont toutes dues à des espèces anthropophiles du genre *Trichophyton*, le clinicien peut alors débuter le traitement immédiatement et déclencher une enquête familiale. Les teignes endo-ectothrix sont de type microsporique ou microïde (5).

L'examen direct permet également d'apprécier la vitalité du champignon, des éléments vides sont a priori morts et préjugent d'une culture stérile (90).

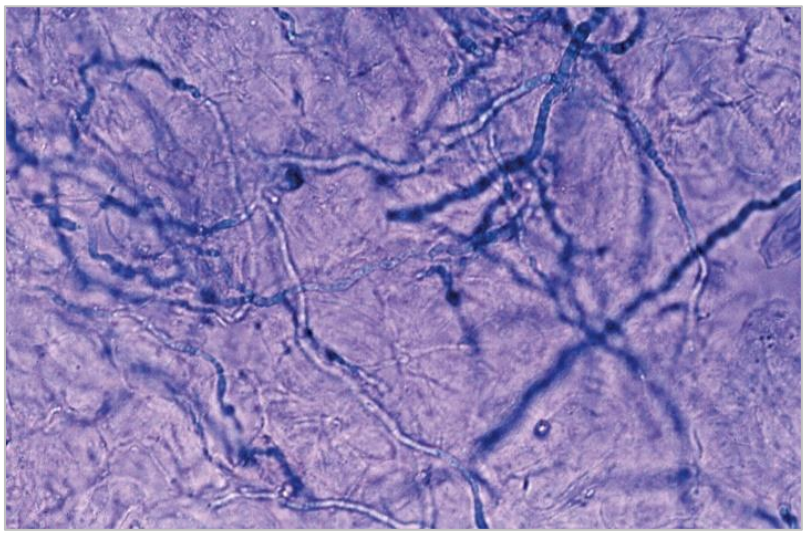


Figure 13 : Examen direct de squames cutanées dans du noir chlorazole : filaments mycéliens septés, plus ou moins arthrosporés compatibles avec un dermatophyte (grossissement x40) (90)

L'examen direct est donc une étape fondamentale du diagnostic mycologique. Il est parfois le seul examen permettant de faire ce diagnostic (patients déjà traités, pauci-parasitisme…). En revanche, un examen direct négatif n'exclut pas le diagnostic de dermatophytose, notamment dans le cas des ongles, et la mise en culture du prélèvement est primordiale.

2.4. Culture

La mise en culture des prélèvements, étape indispensable pour le diagnostic d'espèce, doit être systématique. Le milieu de référence pour les dermatophytes est le milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques (chloramphénicol et/ou gentamicine) qui inhibent la croissance des bactéries de la flore cutanée, et de 0,5 à 1 g/L de cycloheximide (Actidione®) qui inhibe celle de la plupart des moisissures, ainsi que de certaines espèces de *Candida*. Par ailleurs, compte tenu de la présence possible d'une moisissure potentiellement pathogène ou d'un pseudodermatophyte, il convient d'ensemencer en parallèle une gélose de Sabouraud avec antibiotiques mais sans cycloheximide (90–92,95,96).

La culture est préférentiellement réalisée en tubes (puisque ceux-ci sont gardés plusieurs semaines) mais des géloses sur boites de Pétri peuvent également être utilisées. Les tubes ne doivent pas être complètement vissés pour garder une atmosphère aérobie (1,94).

Les cultures sont ensuite incubées à 25 ± 2°C au minimum pendant 3 semaines avant de rendre des résultats négatifs, certains agents comme *T. verrucosum* se développant plus lentement. Elles sont examinées au moins une fois par semaine, jusqu'à l'identification de l'agent fongique (94,96).

2.5. Identification morphologique

Les dermatophytes isolés à partir des lésions se reproduisent en culture uniquement de manière asexuée. Leur identification repose notamment sur la vitesse de croissance, mais surtout sur l'aspect macroscopique et microscopique des colonies sur la primoculture (1,89).

L'examen macroscopique comporte l'analyse de la couleur des colonies (au recto et au verso), de leur forme (rondes, étoilées, ...), de leur relief (plates, plissées, ...), des caractéristiques de leur surface (duveteuse, poudreuse, granuleuse, glabre, ...). La présence d'un pigment diffusant dans la gélose est aussi recherchée. Les éléments microscopiques à considérer sont : l'aspect des filaments mycéliens, la présence de chlamydospores, l'abondance et la morphologie des microconidies (toujours unicellulaires, rondes ou piriformes, solitaires ou disposées en acladium, voire en buissons), la présence et la morphologie des macroconidies (toujours pluricellulaires à cloisons transversales, à paroi lisse chez les *Trichophyton*, ou rugueuse chez les *Microsporum*), ainsi que la présence d'autres éléments que l'on appelle ornementations (1,91).

Prenons l'exemple de quatre espèces de dermatophytes, parmi les plus fréquemment isolées en pratique clinique chez l'homme (1,69,91,97) qui sont décrites dans les figures 14 à 20.

Dans certains cas, le dermatophyte peut ne pas être identifié, soit parce que la souche reste stérile, soit parce qu'elle présente des caractères culturaux macroscopiques et/ou microscopiques atypiques. Elle pourra alors être repiquée sur des milieux spécifiques afin de favoriser la conidiogénèse et/ou la production d'un pigment caractéristique (milieu PDA, milieu Lactrimel de Borelli…) (6,98).

Il convient de rappeler que le diagnostic in fine est le résultat de la confrontation des différents arguments épidémiologiques, cliniques et morphologiques (1).

Il convient également de noter que bien qu'un diagnostic fiable et précis notamment au niveau de l'espèce en cause soit primordial pour une prise en charge efficace des dermatophytoses, une étude de l'observatoire européen de l'onychomycose a montré que seuls 3,4% des médecins généralistes et 39,6% des dermatologues prescrivent un prélèvement et un examen mycologique, probablement en raison des difficultés du diagnostic et du délai de la culture (99).

Genre : *Microsporum*

Espèce : *canis*

Temps de croissance : rapide (environ 5 jours), caractéristique au 10ème jour.

Aspect macroscopique : petites colonies blanches constituées de filaments mycéliens immergés dans la gélose formant des stries radiales telles une étoile d'amiante ; texture soyeuse qui devient duveteuse à maturité ; couleur jaune-or ou chamois au revers, bien que certaines colonies puissent rester incolores.

Aspect microscopique : macroconidies en quenouilles, composées de 6 à 12 logettes, à parois épaisses et échinulées ; microconidies piriformes mais plutôt inconstantes ; possibles filaments en raquette.



Figure 14 : Aspect macroscopique de M. canis (recto à gauche, verso à droite) (69)



Figure 15 : Aspect microscopique de M. canis, visualisation de macroconidies (69)

Genre : *Trichophyton*

Espèce : *interdigitale*

Temps de croissance : 8 à 10 jours

Aspect macroscopique : colonies étendues, de couleur blanche à crème, dont la structure parait poudreuse semblable au daim ; le pigment inverse est plutôt clair voire incolore, mais tend à foncer avec le vieillissement.

Aspect microscopique : microconidies allongées disposées en acladium ou rondes disposées en buisson, s'associant occasionnellement à des hyphes ou plus rarement à des macroconidies à paroi lisse composées de 2 à 3 logettes.

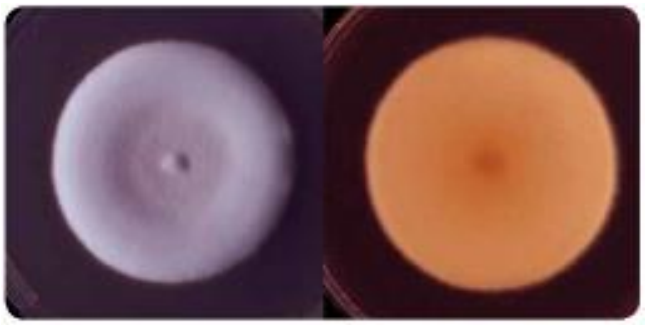


Figure 16 : Aspect macroscopique de T. interdigitale (recto à gauche, verso à droite) (69)

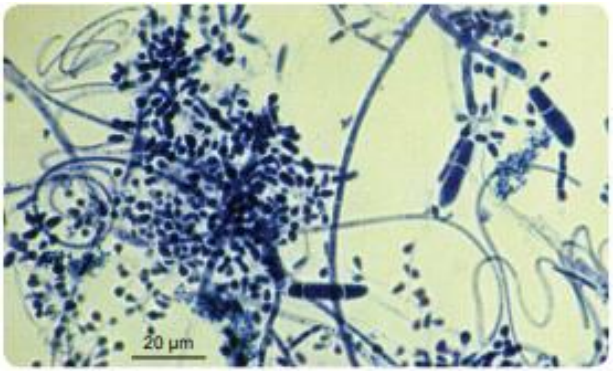


Figure 17 : Aspect microscopique de T. interdigitale, visualisation de macroconidies, microconidies et hyphes (69)

Genre : *Trichophyton*

Espèce : *mentagrophytes*

Temps de croissance : 5 à 6 jours

Aspect macroscopique : colonies rases, à texture plâtreuse, sèche, de couleur blanche en surface et constituées d'un pigment rouge brun au revers.

Aspect microscopique : microconidies sphériques disposées en grappe, associées à des macroconidies lisses constituées de plusieurs logettes, ainsi qu'à des hyphes vrillés ou spiralés.

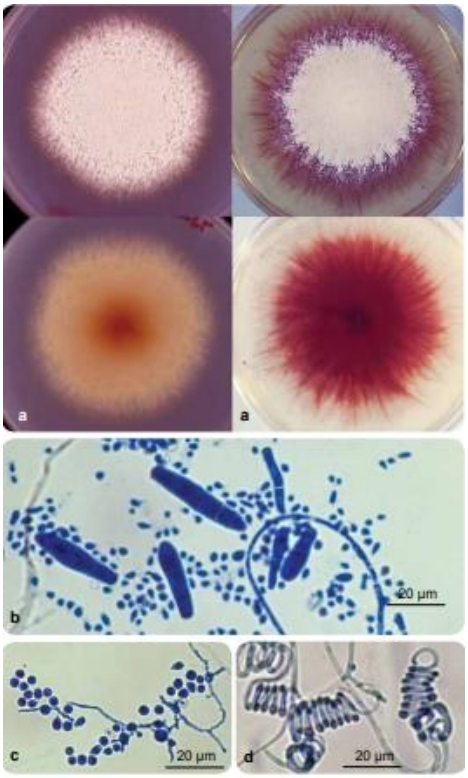


Figure 18 : Aspect macroscopique (a) puis microscopique de T. mentagrophytes, visualisation de macroconidies (b), microconidies (c), hyphes (d) (69)

Genre : *Trichophyton*

Espèce : *rubrum*

Temps de croissance : rapide (environ 6 à 7 jours)

Aspect macroscopique : coupole blanche ou rosée, à texture crémeuse et humide, pouvant se décliner du jaune au noir en passant par le rouge au revers.

Aspect microscopique : macroconidies souvent absentes, notamment sur les souches autochtones, parois lisses et minces et en forme de cigare ; microconidies piriformes, solitaires, disposées en acladium, contenant des éléments triangulaires.

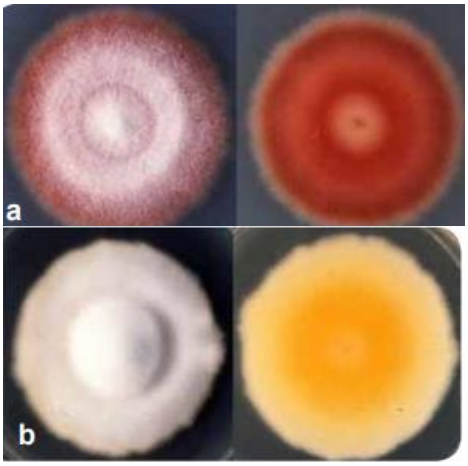


Figure 19 : Aspect macroscopique de T. rubrum sur deux géloses différentes (a, lactrimel) (b, mycobiotique) (69)

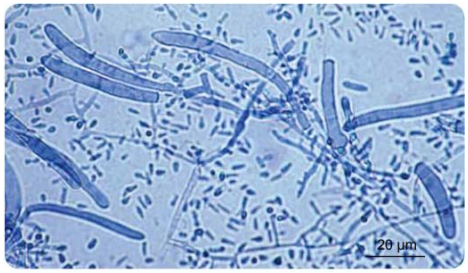


Figure 20 : Aspect microscopique de T. rubrum, visualisation de macroconidies et microconidies (69)

3. Identification des dermatophytes isolés en culture par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF

La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF, pour « Matrix Laser Assisted Desorption/Ionization Time Of Fly » ou en français : « Temps de Vol après Désorption et Ionisation par Laser Assisté d'une Matrice », a fait une entrée fracassante il y a une dizaine d'années dans le monde de la microbiologie clinique en permettant une identification rapide (en quelques minutes) et standardisée de l'ensemble des micro-organismes, bactéries et champignons, isolés en routine dans un laboratoire.

3.1. Principe de l'identification par SM MALDI-TOF

L'analyse d'un échantillon (micro-organisme entier) par SM MALDI-TOF comporte trois phases (100,101) (Figure 21) :

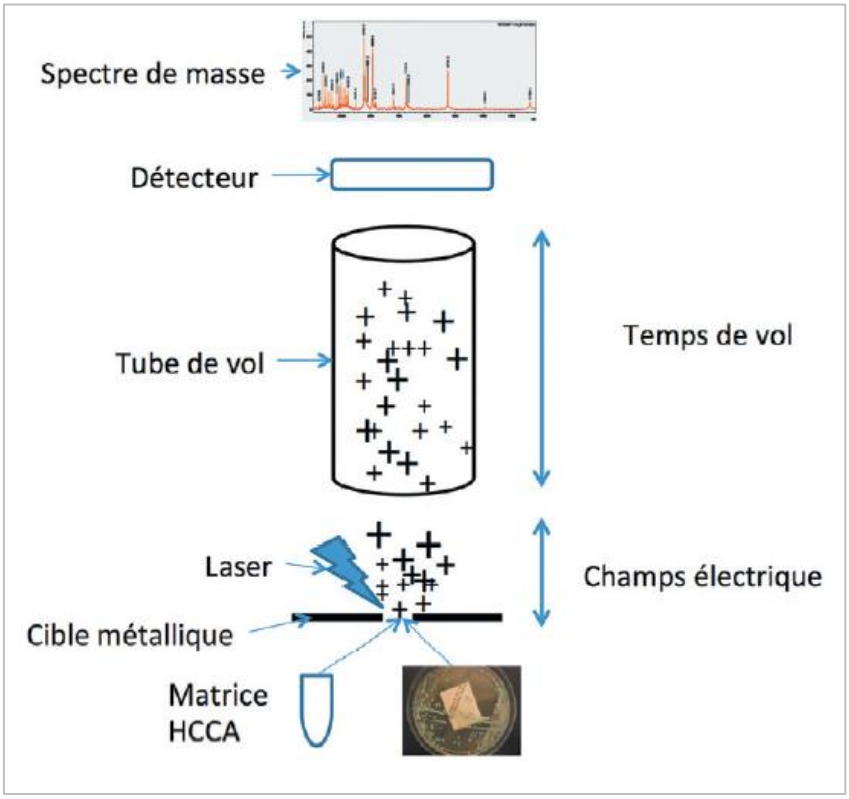


Figure 21 : Représentation schématique des différentes phases de la SM de type MALDI-TOF (102)

1) Une phase d'ionisation et de désorption de l'échantillon : l'échantillon et la matrice sont déposés sur un support métallique (cible) où ils vont co-cristalliser après l'évaporation des solvants. L'ensemble est soumis au tir d'un faisceau laser UV. Le rôle de la matrice est d'absorber l'énergie provenant du laser, ce qui provoque la vaporisation (étape de désorption) de l'échantillon puis l'ionisation permettant ainsi la formation d'ions de masses différentes.
2) Une phase de « vol » : les molécules ionisées sont ensuite accélérées et séparées dans une colonne de vide – ou « tube de vol » – au sein de laquelle est appliqué un champ électrique. L'accélération des molécules est proportionnelle à leur charge (z) et inversement proportionnelle à leur masse (m). La phase de « vol » permet d'individualiser les molécules de l'échantillon selon leur rapport m/z.

3) Une phase de détection : à l'extrémité de la colonne se situe un détecteur qui transforme l'information électrique (produite par les ions à la fin de leur vol) en un courant électrique. L'information est ensuite amplifiée puis numérisée selon le temps de vol (TOF). On obtient ainsi un spectre de masse dépendant des protéines présentes dans l'échantillon testé. Il s'agit donc d'une empreinte protéique du micro-organisme. Le spectre protéique obtenu est comparé à une banque de spectres de référence correspondant à des micro-organismes d'espèce connue. Un score de similitude, ou Logscore, est calculé pour déterminer le spectre ayant le plus d'homologie avec le spectre de l'échantillon.

Des stations complètes d'identification par SM MALDI-TOF, incluant non seulement l'appareillage mais aussi les logiciels d'exploitation des spectres contenant la banque de référence et les algorithmes d'identification, sont commercialisées depuis quelques années. Il existe actuellement trois systèmes concurrents en France, le Vitek MS (BioMérieux, Marcy-l'étoile, France), le MALDI Biotyper (Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Germany) et l'Andromas (Andromas SAS, Paris, France) qui utilisent non seulement des instruments différents mais également des protocoles de préparation de l'échantillon et des bases de données qui leur sont propres. De nombreuses études ont été publiées ces dernières années pour évaluer ces systèmes (103,104).

3.2. Utilisation du MALDI-TOF pour l'identification des dermatophytes

La SM MALDI-TOF a d'abord été adaptée pour l'identification des bactéries (105) et des levures (106). Cependant, le développement d'une procédure standardisée pour l'identification en routine des champignons filamenteux a nécessité quelques années supplémentaires (107–110). En effet, la complexité biologique inhérente aux champignons filamenteux, illustrée entre autres par la présence concomitante de différentes structures fongiques (hyphes et/ou conidies) dans une même culture, les rend difficiles à identifier (111). Les dermatophytes ne dérogent pas à la règle. De plus, ils poussent relativement lentement en culture, sont peu prolifératifs et produisent souvent des pigments.

Depuis 2008 plusieurs études ont évalué les performances de l'identification des dermatophytes par SM MALDI-TOF (104,112–121). Les performances d'identification observées varient de 13,5% à 100% selon les études. Cette hétérogénéité est en partie due à des disparités dans les étapes critiques de la procédure utilisée par chacun des laboratoires (122). En effet, la précision de l'identification d'un micro-organisme dépend de la qualité du spectre obtenu. Les conditions de culture, les méthodes d'extraction des protéines, les méthodes de dépôt de l'échantillon et la nature de la matrice sont autant de paramètres qui peuvent modifier la qualité des spectres obtenus. La base de données de spectres de référence et l'algorithme de comparaison du spectre à identifier sont également importants à prendre en compte pour espérer une analyse fiable et reproductible.

➢ Les milieux de culture et les temps d'incubation

Une identification fiable par SM MALDI-TOF devrait idéalement pouvoir être réalisée indépendamment des conditions de croissance du champignon.

Plusieurs études ont démontré que ni le milieu de culture, ni le temps d'incubation de la culture, deux facteurs connus pour modifier les profils protéiques des micro-organismes (123) n'influençaient significativement la performance de l'identification des dermatophytes par SM MALDI-TOF (112,113,115,118). Par exemple, dans leur étude, L'Ollivier et *al*. (115) ont évalué l'impact de la cycloheximide dans le milieu de culture et du temps d'incubation. Pour cela ils ont créé 48 spectres de

référence à partir d'isolats cliniques bien caractérisés de 17 espèces de dermatophytes cultivés dans différentes conditions. Ils n'ont alors observé aucune différence, puisque l'identification en prospectif de ces mêmes isolats cliniques à l'aide de cette bibliothèque était correcte pour 97,8% d'entre eux. De la même façon aucun « effet milieu » n'a été identifié dans l'étude clinique de Theels et *al*. (113) portant sur l'analyse d'isolats (5 à 30) de 5 espèces de dermatophytes cultivés sur 6 milieux différents.

En fonction des études, le temps d'incubation des cultures avant l'étape d'extraction des protéines varie de 3 jours à 3 semaines, sans donner des résultats d'identification sensiblement différents. Pour De Respinis et *al*. (112), l'allongement du temps d'incubation des cultures à 10 jours et/ou la répétition des analyses n'ont pas d'impact sur les résultats. À l'inverse, Packeu et *al*. (114) ont rapporté que la précision de l'identification au niveau de l'espèce est améliorée en prolongeant le temps d'incubation de 3 à 14 jours (avec 100% d'identifications correctes à 14 jours). À l'heure actuelle, au Laboratoire de Mycologie du CHU de Bordeaux, l'identification des dermatophytes est réalisée directement sur les colonies obtenues à partir de la culture du prélèvement sur gélose Sabouraud-Chloramphénicol-Gentamicine additionnée de cycloheximide, y compris sur des colonies jeunes avant l'apparition des caractères morphologiques caractéristiques et sur des mycéliums stériles. La SM MALDI-TOF accélère ainsi le délai d'obtention des résultats d'identification, ce qui facilite la prise en charge des patients, même si les dermatophytoses ne sont pas une urgence médicale.

➢ L'extraction des protéines et la matrice

Les procédures d'identification des micro-organismes par SM MALDI-TOF décrites dans la littérature sont nombreuses. L'identification directe des cellules intactes est l'approche la plus simple. Elle est adaptée à la plupart des bactéries d'intérêt médical du fait de la fragilité de leur paroi, l'énergie déployée par le laser de l'appareil étant suffisante pour permettre la lecture du contenu protéique du micro-organisme. Cependant, pour les cellules fongiques qui possèdent une paroi cellulaire peptido-polyosidique rigide et épaisse, une étape pré-analytique d'extraction des protéines à l'aide de solvants acides est nécessaire, pour libérer les protéines d'intérêt et générer le code-barres MALDI-TOF. La méthode qui consiste à déposer une partie de la colonie sur la cible et à la recouvrir d'une goutte d'acide formique à 70%, permettant une lyse chimique de la paroi, est efficace pour les levures (102). Cependant, elle est difficile à appliquer pour la majorité des champignons filamenteux en raison de leur texture poudreuse et de la volatilité des spores. La méthode parfaitement standardisée de prétraitement et d'extraction à l'acide formique et l'acétonitrile qui a été optimisée et simplifiée (107) est actuellement utilisée de manière courante pour les moisissures et les dermatophytes. Brièvement, une partie de la colonie est mise en suspension dans un tube contenant de l'éthanol à 70° pour l'inactiver, une fois l'alcool éliminé, la colonie fongique est recouverte par un volume d'acide formique à 70% afin de réaliser une lyse chimique de la paroi, et après incubation de cinq minutes à température ambiante, un volume équivalent d'acétonitrile (dont le rôle est de précipiter les protéines) est ajouté à l'acide formique. Après centrifugation, 1,5 µL de surnageant est déposé sur la cible. Le dépôt est ensuite recouvert par une goutte de matrice.

Une matrice est composée de petites molécules d'acide possédant un fort pouvoir d'absorption dans la gamme de longueur d'onde du laser. L'ionisation par laser assisté d'une matrice permet une séparation plus douce des molécules, et donc la détection des biomolécules fragiles comme les peptides, les protéines et les glycoprotéines (122). Ainsi, le choix de la matrice utilisée en SM MALDI - TOF influe sur la qualité des spectres obtenus en termes de nombre et d'intensité relative des pics. Les principales matrices utilisées sont l'acide α-cyano-4-hydroxycinnamique (HCCA), l'acide sinapinique (SA) et l'acide 2,5-hydroxybenzoïque (DHB). Une solution équimolaire d'une de ces

molécules est généralement préparée dans un mélange d'eau, de solvant organique (acétonitrile ou l'éthanol) et d'acide trifluoroacétique (124). Bien que les deux études fondatrices aient utilisé le DHB (118), le HCCA est désormais la matrice la plus employée et la plus recommandée pour l'identification des dermatophytes (125), et des champignons microscopiques en général.

➢ Les bases de spectres de référence et les algorithmes de comparaison des spectres

Dans la première étude, réalisée en 2008, Erhard et *al*. (118) ont comparé, en aveugle, la SM MALDI - TOF, l'identification morphologique conventionnelle et le séquençage de l'ADN des régions ITS des gènes codant l'ARNr pour identifier des isolats cliniques de dermatophytes. Pour toutes les identifications par SM MALDI-TOF, un degré de confiance de 99,9% a été obtenu avec les principales espèces, c'est-à-dire *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans*, et *A. benhamiae*.

Rapidement, il a été clairement établi que la précision de l'identification des champignons filamenteux par SM MALDI-TOF dépend de la qualité de la base de références utilisée. En effet, les résultats diffèrent considérablement selon qu'ils ont été obtenus à partir de la base de données standard du fabricant ou de la même base enrichie par l'utilisateur avec des spectres de référence « maison ».

L'enrichissement des bases de données commerciales, avec des spectres de référence provenant de souches de dermatophytes dont l'identification est validée par les méthodes de référence, est essentiel pour une identification précise des dermatophytes. En fait, toutes les études qui ont évalué la SM MALDI-TOF pour l'identification des dermatophytes, ont utilisé leur propre base de références, soulignant ainsi la sérieuse limitation des bases de spectres de référence commercialisées.
De plus, l'identification correcte d'une espèce dépend du nombre de souches introduites dans la base de données de spectres de référence pour une même espèce. Par exemple, en utilisant respectivement la base Bruker standard ou enrichie, Theel et *al*. (113) n'ont correctement identifié que 4,7% et 36,8% des 171 isolats analysés, et Karabiçak et *al*. (121) 13,5% et 31% des 115 isolats et 11 souches de référence testés dans leurs études. De Respinis et *al*. (112) ont eux évalué les performances du système Vitek MS Plus. Un total de 134 souches de dermatophytes ont été ajoutées pour élargir la base de spectres de référence du fabricant, qui a ensuite été validée avec 131 isolats cliniques de dermatophytes. Avec cette base de données enrichie, les auteurs ont correctement identifié 95,8% des isolats après 3 jours de culture.

La faible reproductibilité des spectres observée notamment pour les champignons filamenteux avec des phénotypes hétérogènes limite l'intérêt de leur identification par SM MALDI-TOF.
L'architecture des bases de données de spectres de référence pour l'identification des dermatophytes est relativement mal documentée. Dans les études de Theel et *al*. (113) et Karabiçak et *al*. (121), chaque extrait protéique obtenu à partir des souches de référence a été déposé sur huit spots et les spectres ont été collectés en trois exemplaires, donnant un total de 24 spectres par isolat.

Pour améliorer l'identification par SM MALDI-TOF des champignons filamenteux, il a fallu évaluer l'architecture de bases de références distinctes. Normand et *al*. (126) ont construit des bases de spectres de référence d'architecture différentes pour 30 espèces de champignons filamenteux et comparé en détail l'efficacité de chaque base pour l'identification de 200 isolats cliniques collectés de manière prospective, dont 38 espèces dans 28 genres. Cette étude a clairement démontré que l'efficacité de l'identification est améliorée de façon significative en augmentant à la fois le nombre de spectres de masse générés à partir de subcultures distinctes pour une souche donnée et le nombre de

souches par espèce. Cela présente également un avantage pour les espèces rares ou émergentes, pour lesquelles le nombre de souches disponibles est insuffisant pour construire une base de données de spectres de référence efficace.

➢ Taxonomie

Des erreurs d'identification récurrentes concernant les espèces étroitement apparentées telles que *T. rubrum, T. violaceum* et *T. soudanense* ; *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes* ; *T. equinum* et *T. tonsurans* ; et *M. audouinii et M. canis* ont été rapportées dans plusieurs études (104,112,113, 119,122).

Par exemple, dans la Figure 22, l'analyse des spectres de masse MALDI-TOF d'isolats du complexe *T. rubrum* montre l'hétérogénéité des profils protéiques au sein des isolats de *T. rubrum* et la similitude entre les isolats des espèces étroitement apparentées de *T. violaceum* et de *T. soudanense*.

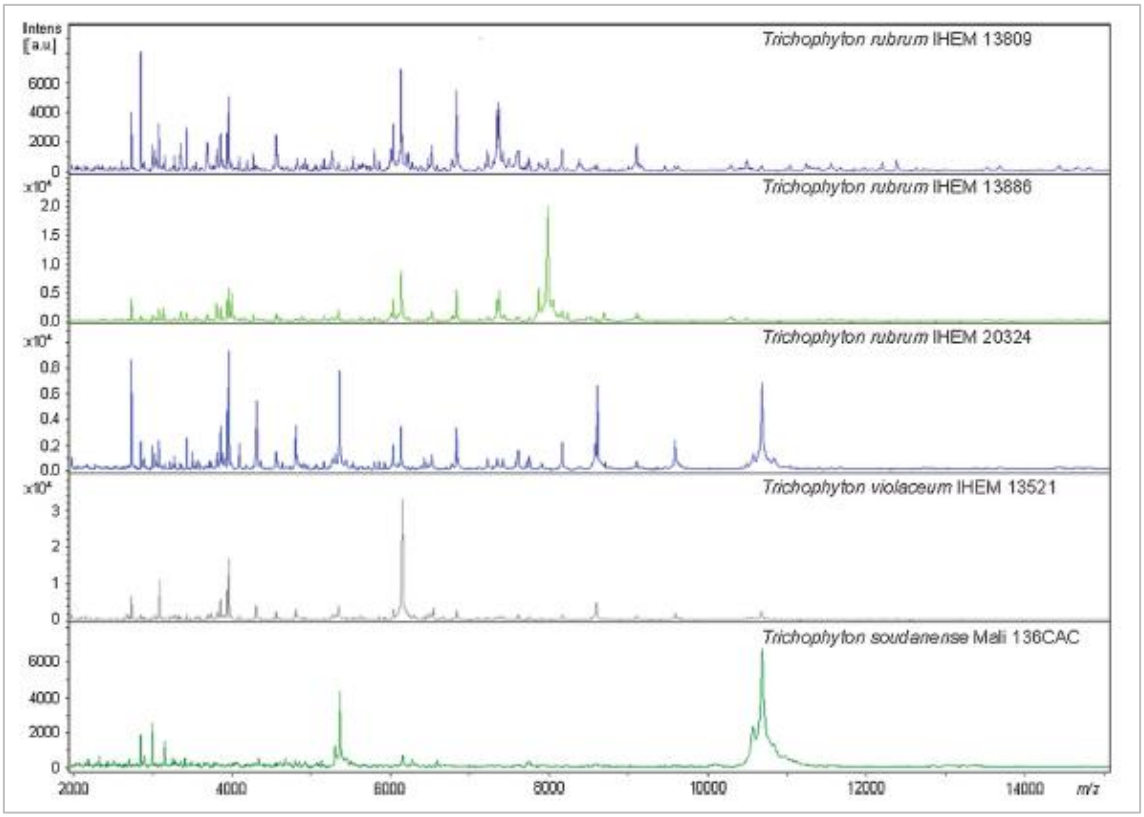


Figure 22 : Spectres de masse MALDI-TOF obtenus à partir d'isolats du complexe T. rubrum montrant l'hétérogénéité relative des profils protéiques au sein des isolats de T. rubrum et la similitude relative entre les isolats des espèces étroitement apparentées de T. violaceum et T. soudanense (122)

L'identification erronée entre *T. rubrum*, *T. soudanense* et *T. violaceum* dans plusieurs études utilisant des bases de données de spectres de référence distinctes montre que l'identification par SM MALDI - TOF est limitée par la performance du « gold standard » d'identification utilisé. Le gold standard actuel pour l'identification des isolats de dermatophytes est l'analyse du code-barres de la région ITS du gène codant l'ARNr. Cependant, *T. rubrum* et *T. soudanense*, sont difficilement différentiables en utilisant la séquence ITS. Ce même problème limite également l'identification précise des espèces du complexe *T. mentagrophytes*, d'où l'importance de mettre à jour les bases de données de séquences nucléotidiques avec les séquences d'ADN de dermatophytes conformes à la définition actuelle des espèces de dermatophytes.

➢ Perspectives

Bien que le contenu des banques de références commerciales (Bruker, BioMérieux) évolue en permanence, il reste largement insuffisant pour couvrir la diversité des moisissures et des dermatophytes à identifier dans les laboratoires. Cependant, la constitution de bases de données complémentaires n'est pas à la portée de tous les laboratoires. Une application web, reposant sur des algorithmes originaux couplés à une base de références conséquente comprenant 11851 spectres (938 espèces, 246 genres fongiques), a été développée avec plusieurs CHU, dont le CHU de Bordeaux, pour mieux identifier les champignons filamenteux impliqués en pathologie humaine (127). Le seuil d'identification a été établi à partir d'un premier panel de 422 souches (126 espèces incluant des espèces de dermatophytes), préalablement identifiées par séquençage. Les performances de l'application ont ensuite été testées sur un panel de 501 isolats cliniques (88 taxa de moisissures et de dermatophytes) provenant de 5 CHU. Au total 87,35% des isolats du panel d'évaluation ont été correctement identifiés au niveau de l'espèce, 5,22% au niveau du genre et 7,43% n'ont pas pu être identifiés. Par comparaison, pour le même panel, avec la base de données Bruker daltonic sur le logiciel MALDI Biotyper, les taux d'isolats non-identifiés atteignaient 39,7% pour un seuil établi à 1,7 et 74,3% pour le seuil de 2,0 recommandé par le fournisseur. Par ailleurs, le temps d'analyse pour une plaque de 96 échantillons était de 90 secondes sur Internet pour 58 minutes avec le MALDI Biotyper. La première application en ligne nommée MSI (biological-Mass-Spectrometry-Identification) a été lancée en 2017 (127–129).

Le projet MSI proposé par Sorbonne Université est actuellement le système d'identification le plus complet pour les champignons filamenteux. Une nouvelle application MSI-2 caractérisée par des algorithmes encore plus précis et une base de données plus étendue (> 1100 espèces fongiques), a été mise à disposition des utilisateurs gratuitement sur internet en 2021 (https://msi.happy-dev.fr/) (130). Elle permet aux mycologues et aux microbiologistes d'identifier les espèces de champignons filamenteux, y compris les dermatophytes, en ligne à partir du spectre MALDI-TOF qu'ils ont obtenu dans leur laboratoire, ce qui constitue une avancée importante.

Très récemment, Jabet et *al*. (131) ont encore amélioré la base de références de MSI-2 pour l'identification des dermatophytes. La banque finale comprend 3984 spectres provenant de 111 souches identifiées par séquençage, de 20 espèces différentes. L'acquisition des spectres a été réalisée à l'aide du Microflex Bruker, à partir de cultures réalisées sur deux milieux différents (SCG et milieu Conidia) et collectée tous les trois jours après l'apparition des colonies. L'augmentation du nombre de souches de référence par espèce et l'inclusion de plus de spectres par souche de référence isolée de cultures d'âges différents ont amélioré les performances d'identification. Le pourcentage d'identification correcte au niveau de l'espèce est passé de 63,4 à 91,7%. Concernant les complexes d'espèces pour lesquels les erreurs d'identification sont fréquentes, une amélioration majeure a été obtenue pour les *Microsporum spp* en permettant la distinction entre *M. audouinii* et *M. canis* avec un haut niveau de confiance. En revanche, pour les complexes *T. rubrum/T. violaceum/T. soudanense*, *T. interdigitale/T. mentagrophytes* et *T. equinum/T. tonsurans*, des confusions entre espèces étroitement apparentées peuvent encore se produire.

➢ Impact au laboratoire

L'application MSI-2, utilisée au Laboratoire de Mycologie du CHU de Bordeaux, a clairement amélioré les performances de l'identification par SM MALDI-TOF des dermatophytes en routine, grâce à l'enrichissement continu de la base de références notamment avec des spectres issus de cultures sur

divers milieux et d'âge différents pour s'adapter à la plupart des pratiques de laboratoire. Pour distinguer les espèces moléculairement proches pour lesquelles des erreurs peuvent subsister, les biologistes prennent en compte leurs caractéristiques morphologiques, les données épidémiologiques et le contexte clinique.

La SM MALDI-TOF constitue donc une avancée technique majeure et elle est aujourd'hui reconnue comme une méthode d'identification fiable, robuste, reproductible, économique et facile à mettre en œuvre. C'est une alternative pratique à l'identification des dermatophytes par l'analyse de leur morphologie macroscopique et microscopique, qui est relativement fastidieuse et nécessite une expertise qui devient rare, ou par séquençage de l'ADN. Avec une base de données de spectres de référence de qualité, elle offre une précision comparable à celle du séquençage de l'ADN.

4. Diagnostic moléculaire des dermatophytoses

Le diagnostic mycologique conventionnel par culture manque de sensibilité, avec un taux de positivité des cultures généralement inférieur (jusqu'à 30%) à celui de l'examen microscopique direct, notamment dans le cas des prélèvements d'ongle (132). Divers facteurs peuvent en être la cause tels qu'une quantité d'échantillon prélevée insuffisante, le prélèvement de matériel non parasité, la présence de filaments mycéliens non viables, un traitement antifongique initié avant le prélèvement etc. (133–135) De plus, environ 5 à 15% des échantillons sont faussement négatifs à l'examen microscopique direct (132,136). À l'inverse des conidies ou des hyphes de moisissures strictement saprophytes peuvent être observés à l'examen direct en cas de prélèvement trop superficiel ou trop distal dans les onychomycoses, conduisant ainsi à un résultat faussement positif (94,136). Enfin, l'identification du dermatophyte isolé en culture peut s'avérer difficile en raison des similitudes morphologiques entre différentes espèces ou du polymorphisme de certaines espèces (137).

C'est dans ce contexte que des méthodes moléculaires ont été développées pour suppléer aux insuffisances du diagnostic morphologique tout en apportant une réponse plus rapide au clinicien.

4.1. Identification des espèces de dermatophytes isolées en culture

La plupart des méthodes moléculaires récemment décrites sont basées sur l'amplification et l'analyse de séquences d'ADN.

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe Taxonomie (cf. page 21), le polymorphisme des régions ITS1 et ITS2 est suffisant pour pouvoir distinguer spécifiquement la majorité des espèces de dermatophytes (60,63,64,138,139). Les séquences d'ADNr 28S sont également appropriées (71) mais moins discriminantes (140). Les gènes codant pour la topoisomérase II et la chitine synthase 1 ont également été utilisés comme cibles pour identifier les dermatophytes au niveau de l'espèce (141–144).

➢ La PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

La PCR-RFLP repose sur l'amplification d'un gène cible par PCR classique, suivie d'une digestion enzymatique des produits d'amplification par des enzymes de restriction, et l'analyse du polymorphisme des longueurs des fragments de restriction obtenus après leur séparation par électrophorèse sur gel d'agarose ou de polyacrylamide. En fonction des enzymes de restriction choisis, des profils de digestion différents sont obtenus selon l'espèce ou la souche de dermatophytes.

Kamiya et *al*. ont ciblé le gène codant pour la topoisomérase II, pour identifier six espèces de dermatophytes (*T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, M. canis, M. gypseum* et *E. floccosum*) par cette technique (145).

En ciblant le domaine V4 hypervariable de la petite sous-unité ribosomique 18S, Machouart et *al*. ont pu distinguer neuf espèces de dermatophytes (146).

L'amplification et la digestion de l'ADNr 18S et de la région ITS, ont permis à Jackson et *al*., d'obtenir 14 profils de digestion distincts pour 50 isolats cliniques aléatoires de *T. rubrum*. Dans cette même étude, l'amplification de la région ITS à l'aide des amorces ITS1/ITS4, suivie de la digestion des amplifiats par l'endonucléase Mva I, a produit des fragments de restriction uniques et facilement identifiables pour la majorité des 17 espèces de dermatophytes analysées. Cependant, certaines espèces étroitement apparentées, telles que *T. rubrum/T. soudanense* et *T. quinkeanum/T. schoenleinii* n'ont pas pu être distinguées (147). Rezaei-Matehkolaei et *al*. ont ensuite montré que cette technique (amorces ITS1/ITS4 et digestion par Mva I), permet d'identifier et de différencier avec une bonne spécificité plusieurs espèces pathogènes dont *T. rubrum, T. interdigitale*, *T. violaceum, M. audouinii et E. floccosum* et qu'elle peut être utilisée pour le dépistage rapide d'espèces étroitement apparentées telles que *M. canis/M. ferrugineum* (148).

Plusieurs autres équipes ont utilisé la PCR-RFLP pour l'identification des dermatophytes (145,149–151).

- **Le séquençage**

Le séquençage de la région ITS1 et/ou ITS2 après amplification a prouvé son intérêt pour l'identification de nombreuses espèces fongiques dont les dermatophytes. Quelques études ont porté sur l'amplification des deux régions ITS (152,153). Il a été montré que la région ITS1 présente suffisamment de variabilité interspécifique pour permettre de distinguer entre elles *T. rubrum, T. soudanense* et *T. violaceum*, étant donné que ces deux dernières espèces ont une séquence identique dans la région ITS2. En revanche, la région ITS2 constitue une meilleure cible pour différencier les espèces du complexe *M. canis* (*M. canis, M. audouinii*, *M. ferrugineum)*, cette séquence montrant quelques polymorphismes nucléotidiques simples (154,155). Une étude récente comparant l'efficacité de plusieurs paires d'amorces ITS a conclu que ITS86F/ITS4 amplifiant la région ITS2 est la paire d'amorce la plus performante donnant les meilleurs taux d'amplification et d'identification (155).

Lorsque le séquençage ITS n'est pas suffisant pour identifier notamment une espèce du genre *Trichophyton*, d'autres gènes spécifiques peuvent être séquencés, comme par exemple le gène codant l'ARNr 28S permettant de distinguer *T. mentagrophytes* de *T. interdigitale*, ou le gène de la chitine synthase I pour différencier *T. benhamiae*, *T. interdigitale* et *T. rubrum*. Il peut être également pertinent de séquencer pour croiser les informations les gènes *TEF 1-α*, *TUB* et le gène de la topoisomérase II, qui auraient un pouvoir discriminant plus important au niveau des complexes d'espèces (71,145,156,157).

Li et *al*. ont même conçu une puce à oligonucléotides pour l'identification de 17 espèces de dermatophytes (158). La méthode repose sur l'amplification des régions ITS1 et ITS2 à l'aide d'amorces universelles, suivie de l'hybridation des produits PCR marqués à la digoxigénine à un réseau d'oligonucléotides (17-mer à 30-mer) immobilisés sur une membrane en nylon. La puce porte des oligonucléotides de séquence spécifique de chaque espèce. Après hybridation, la quantification du signal permet de détecter la présence des différentes espèces représentées sur la puce.

D'autres méthodes moléculaires (PCR-RAPD et rep-PCR) permettant l'identification des dermatophytes ont été publiées et sont également rapportées dans le tableau 4.

Method	Key features	Target	Organisms identified
PCR RAPD	Amplification of random segments of genomic DNA with single primer of arbitrary nucleotide sequence	Random primer OPAA11, OPD18, OPAA17, OPU15	*T. . verrucosum*, *T. schoenleinii*, *T. terrestre*, *T. mentagrophytes* complex, *T. concentricum*, *T. ajelloi*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. fulvum*, *M. audouinii*, *M. nanum*, *M. cookei*, *E. floccosum*, *M. persicolor*, *T. equinum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. ferrugineum*
		Random primer (unnamed)	*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* and var. *interdigitale*
		Random primer (unnamed)	*T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*
		Random primer OPD18	*T. rubrum*, *T. soudanense*, *T. gourvilli*
		Random primer GACA 4	*M. canis*, *M. gypseum*, *T. rubrum*, *T. ajelloi*, *E. floccosum*
		Random primer AC10, GTG5, M13, AP3	*T. verrucosum*, *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. terrestre*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. concentricum*, *T. ajelloi*, *M. canis*, *M. gallinae*, *M. gypseum*, *M. fulvum*, *M. audouinii*, *M. persicolor*, *M. vanbreuseghemii*, *E. floccosum*, *E. stockdaleae*
Rep-PCR (Diversilab® system)	Random primers hybridize on repetitive sequence on the fungal genome. Fragments of different size are produced depending on the species	All genome	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. canis*
PCR RFLP	Restriction enzymes producing different fragment patterns after digestion	DNA topoisomerase II	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *M. gypseum*, *E. floccosum*
		Hypervariable V4 domain of 18S rDNA	*E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *T. soudanense*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*
		18SrDNA + ITS	*M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. persicolor*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. terrestre*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*
		ITS	*T. interdigitale*, *T. rubrum*, *T. violaceum*, *M. persicolor*, *M. audouinii*, *M. nanum*, *E. floccosum*
PCR and gene sequencing	PCR amplification of specific genes followed by sequencing and comparison of sequences in a database	ITS	*E. floccosum*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* complex, *M. canis*, *M. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. praecox*, *M. audouinii*, *M. cookei*, *M. ferrugineum*, *M. nanum*, *M. persicolor*, *T. erinacei*, *T. schoenleinii*, *T. soudanense*, *T. terrestre*, *T. verrucosum*
		28S rRNA	*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* and var. *interdigitale*
		Chitin synthase	*T. mentagrophytes* complex, *T. rubrum*
		DNA topoisomerase II	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *M. gypseum*, *E. floccosum*
Oligonucleotide array	PCR amplification followed by hybridization of the digoxigenin-labelled PCR products to an array of oligonucleotides on a nylon membrane	ITS1 and ITS2	*T. verrucosum*, *T. schoenleinii*, *T. terrestre*, *T. mentagrophytes* complex, *T. concentricum*, *T. ajelloi*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. fulvum*, *M. nanum*, *M. cookei*, *E. floccosum*, *M. persicolor*, *T. equinum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. ferrugineum*, *M. audouinii*

PCR polymerase chain reaction, *RAPD* random amplified polymorphism DNA, *RFLP* restriction fragment length polymorphism

Tableau 4 : Méthodes de biologie moléculaire les plus représentatives pour l'identification des différentes espèces de dermatophytes isolées en culture (151)

Les méthodes de séquençage ciblant la région ITS sont les techniques les plus utilisées pour l'identification définitive d'une souche fongique. Cependant, seuls les laboratoires de référence et les laboratoires disposant de plateforme de biologie moléculaire peuvent disposer de cet outil (151).

Par ailleurs, d'après Monod et *al.* (144), l'identification des dermatophytes par alignement et comparaison des séquences en utilisant la base de données NCBI accessible au public est souvent problématique. Cette base est pléthorique et comprend des séquences identiques sous des noms différents (notamment les séquences ITS et 28S), car la nomenclature des espèces comme par exemple celles du complexe *T. mentagrophytes* a longtemps fait débat (159,160). De plus, certaines souches ont également été mal identifiées par les déposants de séquences. Un moyen de contourner ce problème, serait selon lui, de recourir directement à la base de données de séquences ITS accessible au public sur le site Web dermatophyte Centraalbureau voor Schimmelcultures (http://www.cbs.knaw.nl/dermatophytes/) ou de créer une base de données interne au laboratoire.

4.2. Outils moléculaires pour la détection et l'identification des dermatophytes directement à partir du prélèvement

Les principaux inconvénients de la culture sont sa faible sensibilité (± 75 %) et le délai long de rendu du résultat, en particulier pour les dermatophytes à croissance lente tels que *M. audouinii* et *T. verrucosum* (2 à 4 semaines) ou ceux ne fructifiant pas en primo-culture. De ce fait, ces quinze dernières années, de nombreux travaux se sont concentrés sur la détection des dermatophytes directement à partir de prélèvements d'ongles, de cheveux ou de peau (92,161).

En effet, les outils moléculaires permettent un diagnostic rapide en 48 heures et de s'affranchir de la culture grâce à l'extraction directe de l'ADN fongique à partir des échantillons cliniques. De nombreuses méthodes dites « maison » et quelques kits commerciaux, utilisant la PCR conventionnelle ou la PCR en temps réel (q-PCR), ont été développés et sont rapportés dans le tableau 5 (151).

Method	Key features	Target	Organisms identified
Nested PCR	Conventional PCR followed by amplification of smaller region inside the initial amplified fragment	Chitin synthase I	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*
		ITS1	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*
PCR	Conventional real time PCR	ITS1 + ITS2	*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *M. audouinii*, *T. violaceum*
		ITS1	Dermatophyte species
		Chitin synthase I + ITS1	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*
	Commercially available kits		
	Dermatophyte PCR kit (Statens Serum Institute)	Chitin synthase I + ITS2	*T. rubrum*
	FTD dermatophyte kit (Fast-track diagnostics)	No data available	*T. mentagrophytes* complex, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. rubrum* complex, *M. canis*, *M. audouinii*
	Dermatophyte real-time PCR test (IDEXX Laboratories)	No data available	*M. canis*, *M. gypseum*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *T. megninii*, *T. violaceum*
	DermaGenius Nail plus multiplex (PathoNostics)	ITS region	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* complex, *C. albicans*, *C. parapsilosis*
PCR-RLB	Membranes with immobilized probes hybridized to denatured PCR products. Detection with streptavidin peroxidase and chemiluminescence	ITS	*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. violaceum*, *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *E. floccosum*, *T. verrucosum*
PCR ELISA	PCR amplification followed by hybridization of digoxigenin-labelled PCR products to an array of biotin-labelled probes	Topoisomerase II	*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. violaceum*, *M. canis*, *E. floccosum*
	Onychodiag (Bio Advance)	Hypervariable V4 domain of 18S rDNA	*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, other nondermatophyte species
PCR-RFLP	Restriction enzymes producing different fragment patterns depending on the species after digestion	ITS + 18S	*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*

PCR polymerase chain reaction, *RLB* reverse line blot, *ELISA* enzyme-linked immunosorbent assay, *RFLP* restriction fragment length polymorphism

Tableau 5 : Méthodes de biologie moléculaire représentatives pour l'identification des dermatophytes directement à partir d'échantillons d'ongles, de peau ou de cheveux (151)

L'extraction de l'ADN fongique présent dans les échantillons cliniques peut être effectuée par la méthode traditionnelle au phénol-chloroforme ou à l'aide de kits d'extraction commerciaux tout aussi efficaces et plus pratiques à manipuler. La présence de kératine dans les échantillons cliniques nécessite sa digestion préalable par des méthodes enzymatiques (protéinase K) ou non enzymatiques (Na_2S) (92,144).

➢ Méthodes dites « maison »

Diverses étapes post-PCR peuvent être réalisées pour augmenter la sensibilité et la spécificité d'une PCR. La PCR nichée (ou nested PCR) est une technique dans laquelle la première amplification est suivie d'une seconde amplification à l'aide d'un couple d'amorces internes d'hybridant à l'intérieur du premier fragment. Une PCR nichée pan-dermatophyte ciblant la chitine synthase I mise au point en 2007 par Garg et *al*. pour le diagnostic des onychomycoses, montre une sensibilité de 83,8% bien supérieure à celles de l'examen direct microscopique après digestion des ongles par de la potasse et

de la culture (162). En 2009, cette même technique (cible = chitine synthase I) est appliquée à la détection directe et l'identification des dermatophytes dans la peau et les cheveux, avec la même sensibilité de 83,8% (163). La même année, une PCR nichée dirigée contre ITS1 permet de détecter et d'identifier efficacement *T. rubrum* et *T. mentagrophytes* dans des échantillons d'ongles et de peau (164). Déjà en 2005, une amorce ITS1 spécifique du genre *Trichophyton* a permis d'identifier directement *T. rubrum* dans du matériel inclus en paraffine sans recourir à la culture (165). Ainsi, la sensibilité plus élevée de la PCR nichée pan-dermatophyte conduit l'équipe de Garg à la proposer comme gold standard pour le diagnostic des dermatophytoses (162,163). Cependant, cette recommandation est contestée par d'autres en raison des risques de contamination plus élevés dus aux deux étapes successives d'amplification.

En 2007, Arabatzis et *al*. développent une q-PCR en multiplex, basée sur l'amplification des régions ITS1 et ITS2 et sur l'utilisation de sondes spécifiques des principales espèces et complexes d'espèces pathogènes, pour le diagnostic des dermatophytoses en moins de 24 heures. La PCR est alors évaluée cliniquement sur une période de 6 mois en testant 92 échantillons de peau, d'ongles et de cheveux provenant de 67 patients suspects de dermatophytose. La PCR est positive pour les 40 échantillons qui se révèlent être également positifs à l'examen direct ou en culture, avec une identification correcte de l'espèce en cause dans les échantillons à partir desquels *M. audouinii, T. interdigitale, T. rubrum* ou *T. violaceum* ont poussé en culture. Elle permet également de détecter 7 échantillons positifs supplémentaires pourtant négatifs à l'examen direct et en culture (166).

En 2010, Bergmans et *al*. mettent au point une q-PCR ITS1 pour détecter et identifier simultanément en quelques heures, dans des prélèvements d'ongles, de peau et de cheveux, onze espèces parmi les plus prévalentes au sein des genres *Epidermophyton, Microsporum* et *Trichophyton* (167). Comparée aux méthodes conventionnelles par Wisselink et *al*. pour l'analyse de 1437 échantillons cliniques, la sensibilité de la q-PCR atteint 97%, traduisant une augmentation significative du taux de détection des dermatophytes par rapport à la culture (168). En 2014, une autre q-PCR en multiplex ciblant la chitine synthase I et la région ITS est développée pour la détection et l'identification de *T. interdigitale* et *T. rubrum* dans des échantillons d'ongles. Sa sensibilité s'avère excellente (97% contre 81,1% pour les méthodes conventionnelles) tout comme sa spécificité (169).

En 2011, une méthode de PCR-ELISA permettant la détection en 24 heures dans des échantillons cliniques de cinq espèces de dermatophytes (*E. floccosum, M. canis, T. interdigitale, T. rubrum* et *T. violaceum*) fréquemment isolées est publiée. Elle consiste en une amplification par PCR du gène de la topoisomérase II en présence de digoxigénine, suivie de l'hybridation des produits de PCR marqués à la digoxigénine à des sondes oligonucléotidiques marquées à la biotine. Après fixation des produits PCR biotinylés sur une microplaque, la détection est réalisée à l'aide d'un anticorps spécifique anti-digoxygénine. La sensibilité de cette méthode par rapport à la culture est d'environ 90%. La spécificité est bonne puisqu'aucune hybridation croisée n'est observée, que ce soit avec l'une des cinq espèces de dermatophytes ou avec l'ADN humain (132). Une équipe allemande qui a aussi évalué cette PCR-ELISA pour le diagnostic des onychomycoses rapporte une sensibilité de 79% et une spécificité de 85,5% (170).

Plus récemment, Elavarashi et *al*. ont utilisé la PCR-RFLP pour détecter et identifier *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* et *E. floccosum* directement à partir de prélèvements d'ongles ou de grattages cutanés, à l'aide d'une amorce spécifique des dermatophytes ciblant l'ADNr 18S afin d'optimiser la technique. Même si la sensibilité de la PCR-RFLP est supérieure à celles de l'examen direct et de la culture, les trois enzymes de restriction Mva I, Hae III et Dde I utilisées, n'ont pas permis de différencier

les 10 *T. rubrum* var. *raubitschekii* parmi les 47 isolats de *T. rubrum* et les 3 *T. interdigitale* parmi les 25 isolats de *T. mentagrophytes* (171). Cette méthode est par ailleurs assez complexe et laborieuse pour être facilement adaptée en routine.

➢ Kits commerciaux

En parallèle de ces techniques dites « maison », parfois difficiles à reproduire, plusieurs kits commerciaux ont été développés ces dernières années pour détecter directement les dermatophytes à partir du prélèvement biologique. Pour des raisons de confidentialité, les cibles utilisées ne sont pas toujours indiquées.

Le kit Onychodiag a été un des premiers développés par la société Bioadvance (Bussy-Saint-Martin, France) pour le diagnostic des onyxis à dermatophytes. Il s'agit d'une PCR-ELISA conçue pour détecter la présence de dermatophytes dans les ongles sans aller jusqu'à l'identification de l'espèce. Ce kit évalué en 2007 par Savin et *al*., montre une sensibilité de 83,6% et une spécificité de 100% (172).

Une société danoise, Statens Serum Institute a commercialisé une PCR duplex en point final pour le diagnostic des onyxis dermatophytiques en 5 heures, qui combine une PCR pan-dermatophyte avec une PCR spécifique de *T. rubrum*. Les cibles sont la chitine synthase I pour la détection de tous les dermatophytes et ITS2 pour *T. rubrum* (136). D'après Kondori et *al*. qui ont évalué cette PCR duplex ses valeurs prédictives positive et négative, sa spécificité et sa sensibilité seraient respectivement de 93%, 87%, 94% et 85%, après confirmation par un examen direct et/ou une culture positive. Les performances de ce kit PCR en font un outil attrayant pour le diagnostic de routine des onychomycoses à dermatophytes (173), l'inconvénient étant que seul *T. rubrum* peut être identifié, même s'il s'agit du principal agent étiologique.

Fast-track diagnostics (Luxembourg) a développé le kit FTD Dermatophytes qui est une q-PCR multiplex permettant la détection simultanée de *M. canis, M audouinii* et *M. ferrugineum*, du complexe *T. mentagrophytes,* du complexe *T. rubrum,* de *T. tonsurans* et de *T. violaceum*. Le kit est conçu pour être utilisé avec de l'ADN extrait directement à partir de squames cutanées, de cheveux ou d'ongles, mais également à partir d'écouvillons et de cultures. IDEXX Laboratories (Wetherby, Royaume-Uni) utilise la même technologie pour la détection et l'identification des dermatophytes chez le chien et le chat. Aucune étude n'a encore été publiée sur l'évaluation de cette q-PCR.

BioEvolution (Bry-sur-Marne, France) a commercialisé un kit de q-PCR appelé « Dermatophyte » pour détecter l'ensemble des dermatophytes directement à partir d'échantillons de peau, de cheveux ou d'ongles mais sans distinction des espèces. Ce kit constitue l'adaptation en temps réel du kit Onychodiag, la société Bioadvance ayant été renommée BioEvolution. Une seule évaluation clinique de ce kit a pour l'instant été réalisée par Petinataud et *al*. (174) sur 180 prélèvements d'ongle provenant de 90 patients atteints d'onychopathie et dont l'origine dermatophytique était suspectée. Les premiers résultats rapportent une sensibilité supérieure à celle de la culture et le diagnostic d'un nombre supérieur d'onychomycoses par rapport à la culture seule. Les auteurs soulignent également le fait que la PCR permettraient de s'affranchir de la qualité du prélèvement contrairement aux techniques conventionnelles. La critique majeure de ce kit est l'absence d'identification au niveau de l'espèce, qui constitue une information indispensable pour l'épidémiologie et la mise en œuvre d'un traitement adapté dans le cas des dermatophytoses cutanées et des teignes.

Un autre kit de q-PCR en multiplex, est depuis peu disponible sur le marché, le DermaGenius Nail de la société PathoNostics (Maastricht, Pays-Bas). Ce test PCR a été spécifiquement conçu pour détecter les deux espèces les plus prévalentes dans les atteintes unguéales, *T. rubrum* et *T. interdigitale*, mais aussi la levure *Candida albicans*. La première évaluation rétrospective du kit à partir de 138 prélèvements d'ongles de doigts et d'orteils rapporte une sensibilité et une spécificité du test PCR de 80% et 74,4%, respectivement, lorsque l'histologie et la culture sont utilisées comme référence pour définir l'onychomycose (175).

En conclusion, le recours à la q-PCR en multiplex pour la détection et/ou l'identification des dermatophytes devrait s'étendre en parallèle à la mise sur le marché de kits commerciaux simples, rapides et sensibles, laissant présager une orientation diagnostique « tout-PCR » dans certains laboratoires. Les méthodes moléculaires étant par ailleurs plus sensibles que les méthodes diagnostiques conventionnelles, il est probable qu'on observe une plus grande prévalence des infections à dermatophytes et/ou à *Candida spp* dans les infections superficielles, comme l'ont rapporté Wisselink et *al*. (151,168).

4.3. Choix des méthodes et des procédures pour le diagnostic de routine

Les méthodes PCR pour identifier les dermatophytes dans les échantillons cliniques sont très attrayantes. Cependant, différents points sont à considérer avant leur introduction pour le diagnostic de routine au laboratoire (144) :

(i) l'hétérogénéité des échantillons prélevés, qui peut s'avérer problématique pour l'automatisation de l'extraction ;

(ii) les résultats attendus, qui ne sont pas les mêmes dans les dermatophytoses cutanées et les teignes d'une part et les onychomycoses d'autre part. Dans les échantillons de peau et de cheveux, une espèce de dermatophyte parmi une douzaine environ doit être identifiée. Dans les échantillons d'ongles, seul *T. rubrum* ou *T. interdigitale* (ou dans de rares cas une autre espèce anthropophile telle que *T. soudanense*) doivent être identifiés. Cependant, l'agent infectieux peut être un champignon filamenteux autre qu'un dermatophyte. En effet, dans de nombreux cas d'onychomycose ne répondant pas à un traitement systémique standard par la terbinafine ou l'itraconazole, le rôle pathogène de moisissures appartenant aux genres *Fusarium, Acremonium* ou *Aspergillus* a été reconnu (176). De ce fait, lorsqu'un « non dermatophyte » est responsable de l'atteinte, un traitement adapté doit être prescrit ;

(iii) le risque de contamination, même s'il est plus limité avec les méthodes de q-PCR ;

(iv) l'importance relative d'obtenir un résultat en peu de temps, puisqu'il n'y a pas d'urgence pour initier le traitement d'une onychomycose et que dans la plupart des cas de dermatophytose cutanée et des teignes, un traitement peut être débuté simplement sur la base des résultats de l'examen mycologique direct qui prend 5 minutes ;

(v) le coût (prix des réactifs et des équipements, temps nécessaire à la réalisation des analyses) et la quantité d'échantillons à analyser par semaine/par jour. Le coût d'une PCR est actuellement abordable, notamment pour les laboratoires disposant d'une plateforme de diagnostic moléculaire et/ou en regroupant les analyses à effectuer (par exemple une fois par semaine) puisque les résultats ne sont pas urgents.

L'introduction d'une procédure « tout PCR » en routine est tentante, mais de notre point de vue, la réalisation de la culture fongique reste essentielle notamment en termes d'épidémiologie pour rechercher l'origine de l'infection, et pour mettre en œuvre un traitement adapté, toutes les méthodes développées n'offrant pas la possibilité de distinguer les espèces. Par conséquent, les outils moléculaires qui présentent clairement des avantages pourraient être utilisés en complément de l'examen mycologique direct et des cultures. Plusieurs options peuvent être envisagées en fonction de la stratégie diagnostique souhaitée (174) :

(i) la PCR pourrait être réalisée d'emblée sur tous les prélèvements, en parallèle du diagnostic conventionnel. En première ligne elle permettrait un diagnostic rapide et fiable pour les cliniciens, même si ce schéma implique un coût plus élevé ;

(ii) la PCR ne pourrait être réalisée que sur les échantillons positifs à l'examen direct. Cela implique que l'examen direct soit performant pour permettre un dépistage efficace. Les techniques de microscopie utilisant les fluorochromes sont très sensibles pour détecter les hyphes et les spores mêmes rares dans les échantillons dermatologiques (177–180). Les résultats positifs pourraient ainsi être rendus dans les 24 heures et les échantillons négatifs à l'examen direct mis en culture pour pallier aux faux négatifs de l'examen direct et assurer la détection et l'identification de tous les pathogènes, y compris les levures ;

(iii) la PCR pourrait être réalisée en deuxième ligne, uniquement sur les échantillons toujours négatifs en culture au bout d'une semaine par exemple, pour pallier au manque de sensibilité du diagnostic conventionnel.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses méthodes moléculaires ont été décrites pour la détection et l'identification directe des dermatophytes à partir de la peau, des cheveux et des ongles, mais beaucoup n'ont été testées que sur un petit nombre d 'échantillons cliniques. Actuellement, les laboratoires qui les utilisent en routine sont des pionniers. Cependant, comme dans un avenir proche, le recours à ces outils devrait s'amplifier (y compris dans les laboratoires de ville) car de plus en plus de kits commerciaux sont en cours de validation, il est important que l'expérience acquise dans ces laboratoires soit partagée pour optimiser le choix des méthodes et des stratégies diagnostiques.

TRAITEMENTS

1. Principaux antifongiques utilisés dans le traitement des dermatophytoses en France

Les champignons microscopiques étant des micro-organismes eucaryotes, les cibles cellulaires sont limitées : membrane plasmique, paroi, acides nucléiques et processus de division cellulaire (181,182). Les différentes familles d'antifongiques utilisés par voie locale ou systémique en France pour traiter les dermatophytoses (183), ainsi que leur mécanisme d'action sont rapportés dans le tableau 6.

Classe thérapeutique	Médicaments (et formes galéniques)	Mécanisme d'action
Allylamine	Terbinafine (systémique et topique)	Inhibition de la squalène-époxydase
Azolés	Systémique : fluconazole, itraconazole Topique : bifonazole, éconazole, fenticonazole, isoconazole, kétoconazole, miconazole, omoconazole, oxiconazole, sertaconazole, tioconazole	Inhibition de la lanostérol-14-α-déméthylase
Dérivé du benzohydrofurane	Griséofulvine (systémique)	Blocage de la division cellulaire en métaphase
Hydroxypyridone	Ciclopirox olamine (topique)	Chélation des cations métalliques trivalents Inhibition des enzymes dépendantes de ces cations (catalase, peroxydase) Inhibition de la chaine respiratoire
Morpholine	Amorolfine (topique)	Inhibition de la Δ14-réductase et de la Δ8,7-isomérase

Tableau 6 : Mécanismes d'action des différentes familles d'antifongiques utilisés pour traiter les dermatophytoses

La plupart ont pour cible la voie de biosynthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane fongique, en inhibant différentes enzymes essentielles de cette voie métabolique : la lanostérol-14-α-déméthylase cytochrome P-450 dépendante pour les imidazolés et les triazolés, la squalène-époxydase pour les allylamines, la Δ14-réductase et la Δ8,7-isomérase pour les morpholines (184,185). La griséofulvine interfère avec la formation des microtubules, altérant la croissance fongique et la division cellulaire (186). La ciclopirox olamine s'accumule dans la cellule fongique, dans laquelle elle se lie de manière irréversible à certaines structures comme la membrane cellulaire, les mitochondries, les ribosomes ou les microsomes. Son activité fongicide repose sur l'inhibition de l'absorption par les cellules fongiques de certaines substances (ions métalliques, ions phosphates et potassium) (187).

La majorité des antifongiques utilisés sont fongistatiques (188). La plupart d'entre eux sont des topiques disponibles sous forme de crèmes, émulsions, gels, lotions, pommades, poudres, shampooings, solutions filmogènes et vernis à ongles. Dans certaines dermatophytoses, les surinfections bactériennes étant fréquentes, un antimicrobien ayant à la fois une action antibactérienne et antifongique peut être utile (189).

Le traitement des dermatophytoses avec des antifongiques systémiques nécessite que la molécule pénètre facilement dans les structures kératinisées et y persiste (en fonction de son affinité pour la kératine ou de l'adhérence à la kératine) suffisamment longtemps pour exercer son action (190,191). Le kétoconazole, l'itraconazole et la terbinafine ont une affinité élevée pour la kératine, alors qu'elle est faible pour la griséofulvine et le fluconazole (192,193), ce qui explique que les trois premiers antifongiques soient préférés aux deux derniers pour le traitement. Actuellement, seulement trois molécules sont disponibles en France : la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole. En effet, les spécialités à base de kétoconazole par voie orale ont été retirées du marché en 2011 pour un fort risque d'hépatotoxicité, et suite à des problèmes de fabrication, les spécialités à base de griséofulvine par voie orale ne sont plus commercialisées depuis le 1er février 2021.

2. Schémas thérapeutiques

➢ Atteintes de la peau glabre et des plis

Un traitement local est en général suffisant et doit être privilégié en cas de nombre limité de lésions. Les préparations topiques les plus couramment utilisées sont des formulations à base d'azolés comme l'éconazole, le kétoconazole, le miconazole et l'oxiconazole, bien que la terbinafine et la ciclopirox olamine puissent être appliquées (189,194). Le choix de la forme galénique dépend ensuite de l'aspect de la lésion et la durée du traitement est de deux à trois semaines (195). En raison du caractère fongistatique des molécules actives, le traitement doit être prolongé au-delà de l'amélioration clinique.

En cas de lésions plus étendues ou d'infection récidivante ou chronique, en plus des topiques locaux, un traitement par voie générale doit être administré pendant quatre, voire six semaines dans le pied d'athlète (194–196). La terbinafine est la molécule de choix (197). Le fluconazole détient aussi une AMM pour le traitement des dermatophytoses cutanées chez l'adulte (198). L'itraconazole peut être utilisé en cas de résistance aux traitements habituels et ses posologies pourront être augmentées en cas de lésions hyperkératinisées des paumes et des plantes (199).

➢ Atteintes des ongles

Dans les onyxis à dermatophytes, si la matrice est épargnée et que peu d'ongles sont atteints, un traitement local peut suffire. Les solutions filmogènes à base d'amorolfine ou de ciclopirox olamine sont privilégiées dans cette indication, pendant une durée de trois à six mois selon l'étendue des lésions. Au préalable, il est fortement conseillé d'enlever le maximum de kératine parasitée avant de débuter le traitement. Le recours à un pédicure est donc souhaitable. Une avulsion mécanique ou chimique de l'ongle, avant le traitement local, peut être aussi un bon complément. L'efficacité clinique des antifongiques locaux, utilisés seuls, reste cependant assez limitée.

En cas d'atteinte matricielle, d'onychodystrophie totale ou de lésions des plis ou des plantes associées, il est nécessaire d'associer au traitement local de l'ongle, un traitement par voie générale. Le traitement de première intention chez l'adulte fait appel à la terbinafine pendant trois à six mois pour les ongles des pieds, et six semaines à trois mois pour les ongles des mains (201). Le fluconazole et l'itraconazole peuvent également être utilisés en seconde intention, en cas d'intolérance ou d'absence de réponse à la terbinafine (198,199). La prescription de ces deux antifongiques se fait selon le principe des « pulses » : itraconazole, une semaine par mois (pendant deux mois pour les ongles des mains, trois mois pour les ongles des pieds), fluconazole, une fois par semaine (pendant six mois pour les ongles des mains, neuf mois pour les ongles des pieds) (189).

➢ **Atteintes du cuir chevelu et des poils (teignes, folliculites, sycosis)**

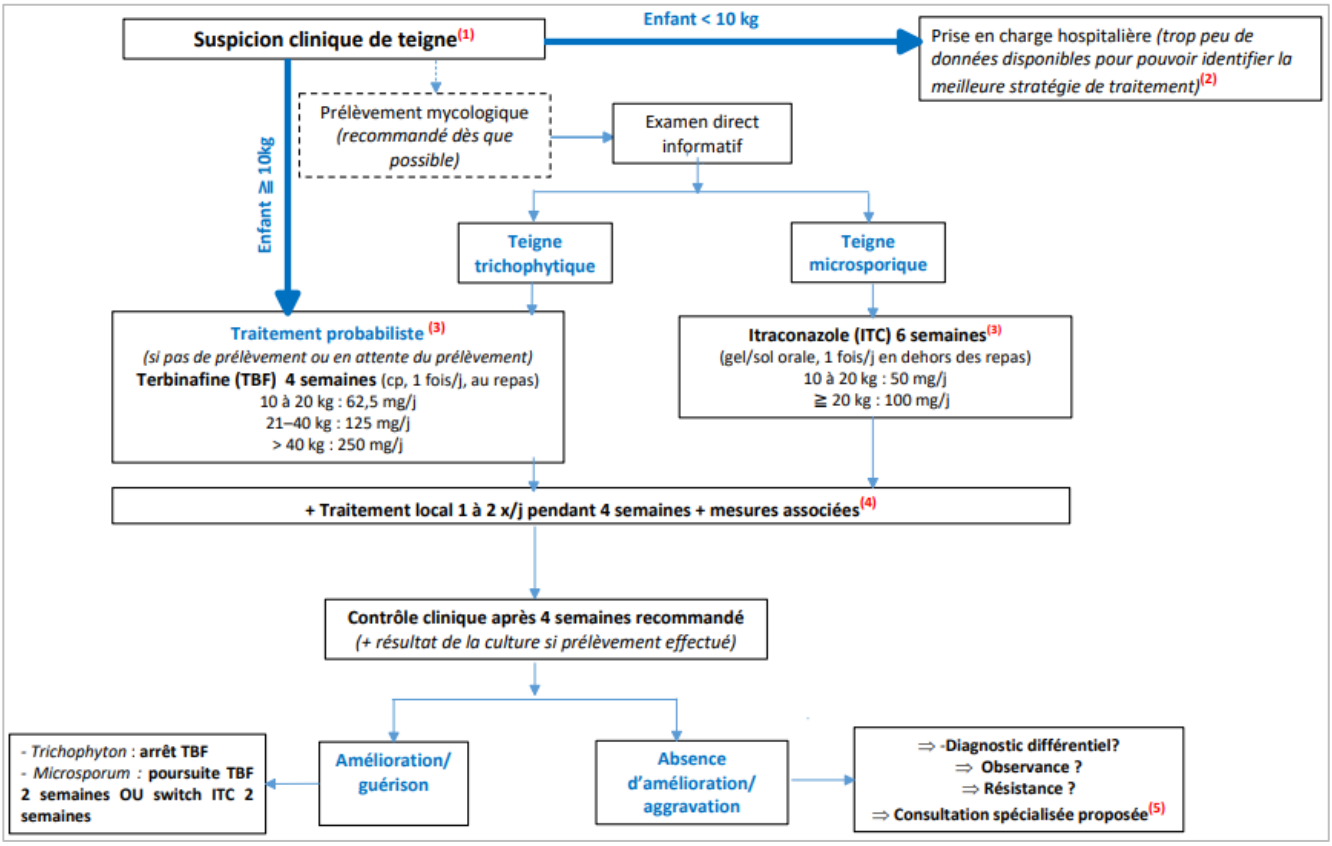


Figure 23 : Algorithme de prise en charge des enfants atteints de teignes du cuir chevelu, d'après (200)

Le traitement nécessite, pour être efficace, la prise d'un antifongique par voie orale et l'application d'un topique antifongique sur les lésions au niveau du cuir chevelu ou des poils (194). Les teignes du cuir chevelu touchent essentiellement les enfants. Suite à l'arrêt de la commercialisation de la griséofulvine, qui disposait d'une autorisation de mise sur le marché chez l'enfant de moins de 15 ans, la terbinafine ou l'itraconazole sont désormais préconisés en France en première intention dans le traitement des teignes (Figure 23) (200). La terbinafine, déjà couramment prescrite aux États-Unis et au Canada, est particulièrement active sur les dermatophytes du genre *Trichophyton*, en particulier *T. tonsurans*, alors que l'itraconazole serait plus actif sur les dermatophytes du genre *Microsporum*.

De manière générale, les infections dermatophytiques nécessite un traitement prolongé, non dénué d'effets secondaires (202). De ce fait, il est fréquent que les patients négligent ou même abandonnent leur traitement (182,203).

3. Résistance aux antifongiques chez les dermatophytes : problème émergent et défi pour la communauté médicale ?

3.1. Résistance ou Récalcitrance

Deux types de résistance sont généralement distingués (194) :

- La résistance primaire ou naturelle, se rencontre chez certaines espèces fongiques qui sont insensibles à un antifongique donné ou tout au moins pour lesquelles les concentrations

minimales inhibitrices (CMI) d'antifongiques sont supérieures aux concentrations utilisables en thérapie. Ce type de résistance est un caractère d'espèce exprimé par tous les individus constituant l'espèce.

- La résistance secondaire ou acquise, se développe chez des isolats qui appartiennent à une espèce sensible. Cette résistance est la conséquence d'un événement qui a eu lieu préalablement ou pendant le traitement antifongique. C'est un caractère de souche.
  Les résistances acquises ont toutes un déterminisme génétique. Elles résultent généralement d'événements mutationnels ou de la dérégulation de l'expression de certains gènes, ce qui conduit le plus souvent à leur surexpression. Les conséquences de ces événements d'un point de vue cellulaire et les mécanismes mis en jeu par le micro-organisme pour résister à l'action d'un antifongique sont multiples et dépendent de l'antifongique utilisé (203,204).

La résistance microbiologique doit être distinguée de la résistance clinique qui est définie comme la persistance de l'infection fongique ou des symptômes malgré une thérapie antifongique bien conduite (203).
Résistance et récalcitrance sont des termes couramment employés en cas d'absence de réponse clinique dans les dermatophytoses. Alors que le terme de résistance est plus adapté à la non sensibilité in vitro vis-à-vis d'un antifongique donné, la récalcitrance est un terme plus large et plus pertinent sur le plan clinique car il englobe à la fois la résistance microbiologique in vitro et toutes les autres causes possibles d'échec thérapeutique telles que des facteurs liés à l'hôte, un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique défavorable de l'antifongique ou encore à la présentation clinique de l'infection (Tableau 7) (205).

Facteurs liés à	Implications
Agent pathogène	Adaptabilité à l'hôte, Facteurs de virulence, Probable variation de la sensibilité aux antifongiques
Hôte	Immunité - Déficits immunitaires iatrogènes ou acquis, - Altération de l'Immunité locale par une mauvaise utilisation de stéroïdes topiques - Prédominance d'une réponse immunitaire Th2 Observance du traitement de longue durée
Antifongique	Mécanisme d'action, Rapport CMF/CMI, Absorption sous-optimale, Concentration dans la couche cornée, adhérence à la kératine, Résistance
Présentation clinique de l'infection	Onychomycose (rôle possible des biofilms), Granulome de Majocchi, *Tinea imbricata* Atteinte des paumes des mains/plantes des pieds

Tableau 7 : Facteurs responsables des dermatophytoses récalcitrantes (205)

Le traitement antifongique des dermatophytoses est généralement efficace mais de plus en plus de cas de dermatophytoses chroniques ou récalcitrantes sont documentés. Par ailleurs, depuis 2017, les rapports concernant des souches de *T. rubrum*, *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes* résistantes à la terbinafine se multiplient. En Inde, des épidémies de dermatophytoses cutanées résistantes à la

terbinafine ont été décrites (206). Elles ont été attribuées à l'utilisation généralisée de crèmes topiques en vente libre contenant à la fois un antibactérien, un antifongique et un dermocorticoïde, car une exposition répétée à des concentrations sous-inhibitrices d'antifongique associée à l'immunodépression induite par le corticoïde augmente le risque de résistance (205). Cependant, des cas d'infections à *Trichophyton* résistants à la terbinafine sont également observés dans d'autres pays d'Asie et du Moyen-Orient tels que le Japon et l'Iran (207). En Europe, des souches résistantes de *T. rubrum et T. interdigitale* ont été identifiées en Suisse, en Allemagne, en Pologne, en Belgique et au Danemark (208).

3.2. Mécanismes de résistances

Les principaux mécanismes de résistances aux antifongiques décrits chez les dermatophytes sont représentés dans la figure 24 :

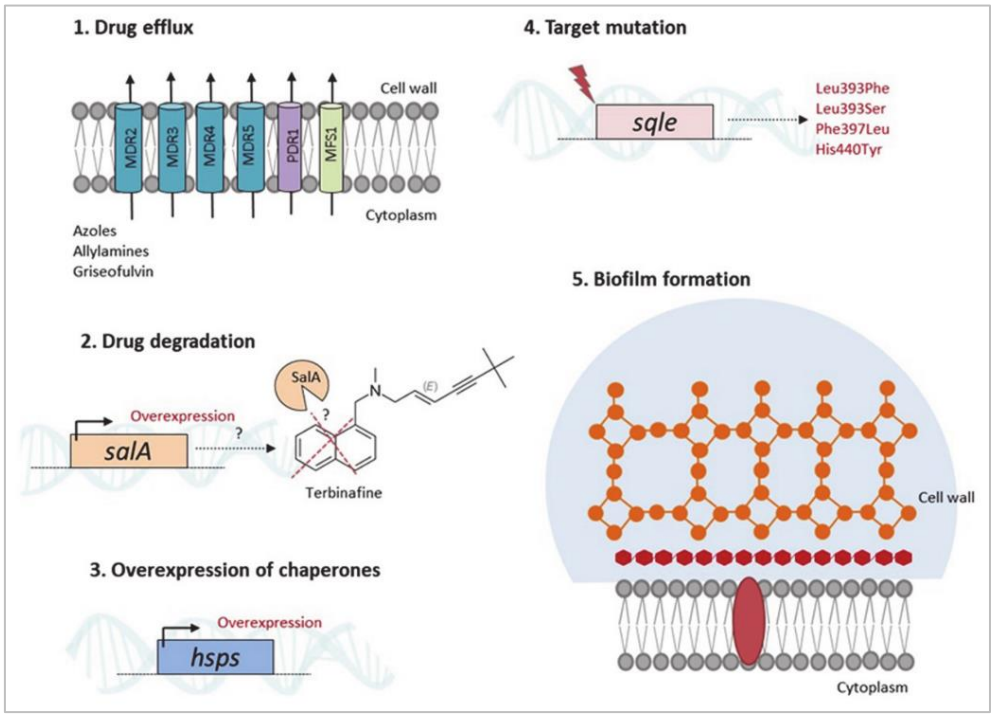


Figure 24 : Mécanismes de résistances aux antifongiques décrits chez les dermatophytes (207)

➢ Focus sur la terbinafine

La résistance à la terbinafine peut être due à une modification de l'enzyme cible, la squalène-époxydase (Sqle), par mutations ponctuelles au sein du gène *SQLE*. Les deux premières mutations décrites et caractérisées chez des isolats cliniques de *T. rubrum* résistants à la terbinafine correspondent à une substitution d'acides aminés Leu393Phe et Phe397Leu. Les isolats présentent une résistance croisée à tous les inhibiteurs de la Sqle testés (209,210). Ces mutations se situent dans la même région que plusieurs mutations identifiées précédemment chez des souches de *Saccharomyces cerevisiae* ou d'*Aspergillus fumigatus* résistantes à la terbinafine, suggérant donc que cette région peut correspondre au site d'affinité de la terbinafine.

Plus récemment, parmi 2056 isolats cliniques de *T. rubrum* et *T. interdigitale*, provenant de patients avec des atteintes au niveau des pieds, collectés sur une période de 3 ans au CHU de Lausanne, seulement 17 (<1%) sont résistants à la terbinafine. Le séquençage du gène *SQLE* a montré que tous

les isolats résistants sont porteurs de mutations ponctuelles *SQLE* conduisant à des substitutions d'acides aminés au niveau de quatre positions Leu393, Phe397, Phe415, et His440. L'expression de ces mutations chez une souche d'*A. vanbreuseghemii* (anciennement *T. mentagrophytes*) sensible, a permis de confirmer au niveau moléculaire leur implication dans la résistance in vitro des isolats à la terbinafine (211). Les valeurs des CMIs de terbinafine, déterminées par la méthode de dilution en milieu liquide, varient d'un isolat à l'autre en fonction de la mutation *SQLE*. Alors que les valeurs de CMIs sont similaires pour tous les mutants Leu393Phe, des différences importantes sont observées entre les mutants Phe397Leu.
Dans l'étude clinique de Ebert et *al*. portant sur 199 souches de *T. mentagrophytes* (ITS génotype VIII) isolées de prélèvements cutanés chez des patients provenant de différents régions en Inde, 180 (91%) sont des mutants Phe397Leu avec une CMI de terbinafine de 8 µg/mL (206). Des valeurs de CMI plus élevées de 16 µg/mL sont observées chez des mutants Leu393Phe. La mutation Ala448Thr est retrouvée à la fois chez des isolats sensibles et des isolats résistants à la terbinafine, mais elle est associée à une augmentation des CMIs d'itraconazole et de voriconazole. Ces différences de sensibilité in vitro à la terbinafine (CMIs) chez les isolats cliniques de *Trichophyton SQLE* muté, notamment ceux porteurs de la même mutation (Phe397Leu), pourrait s'expliquer par l'existence d'autres mécanismes de résistances.
Dans ces deux études, tous les patients infectés avec un isolat résistant avaient été préalablement traités par la terbinafine, ce qui suggère que l'utilisation massive de la terbinafine contribue à la sélection de la résistance.

Fait intéressant, chez *Trichophyton indotineae*, espèce anthropophile appartenant au complexe d'espèces *T. mentagrophytes*, épidémique dans le nord de l'Inde et hautement résistante à la terbinafine, la mutation Phe397Leu au sein du gène *SQLE* a également été détectée (212,213).

L'observation selon laquelle la délétion du gène *TruMDR2* (Multi Drug Resistance), codant pour les transporteurs de type ABC (ATP-Binding Cassette), chez *T. rubrum* rend les mutants plus sensibles à la terbinafine que les souches sauvages (214), suggère que l'efflux actif de l'antifongique pourrait être impliqué dans la résistance. En 2018, Kano et *al*. ont montré que chez une souche de *M. canis* résistante à la terbinafine, cultivée en présence de l'antifongique, l'expression des gènes *MDR1, MDR2* et *MDR4*, et du gène *PDR1* (Pleiotropic Drug Resistance) codant un facteur de transcription lui-même activateur de l'expression des gènes codant les protéines d'efflux, était deux à quatre fois plus élevée que chez la souche sauvage cultivée en absence de terbinafine (215).

Un autre mécanisme possible pourrait être la surexpression du gène *SALA*, codant pour la salicylate-1-monooxygénase, comme cela a été démontré par transformation d'une souche sensible de *T. rubrum* (216). La protéine provoquerait le clivage du noyau naphtalène de la terbinafine entrainant sa dégradation et donc la résistance.

➢ Focus sur les azolés

À ce jour, la résistance aux azolés reste rare chez les dermatophytes, quelques cas sont décrits, souvent associés à une résistance à la terbinafine. La résistance est due à une surexpression des gènes codant pour des pompes d'efflux, qui transportent activement l'antifongique (et d'autres molécules) à l'extérieur de la cellule fongique (217,218), réduisant ainsi sa concentration intracellulaire et ses effets inhibiteurs (218,219). Par exemple, en 2006 Fachin et *al*. (214) ont observé une augmentation du niveau d'expression des gènes *TruMDR2* et *TruMDR1* chez *T. rubrum* après son exposition à des antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole) (217). En 2019, Monod et *al*. ont

rapporté que chez *T. rubrum* la résistance aux azolés pourrait être médiée par le transporteur ABC TruMDR3, lorsqu'il est surexprimé. Les auteurs ont alors suggéré que les transporteurs ABC, comme TruMDR2, pourraient être impliqués dans la résistance aux azolés (190). Cette supposition s'est confirmée en 2021, lorsque la même équipe suisse en délétant le gène *TruMDR2* chez *T. rubrum* a restauré sa sensibilité à l'itraconazole (220). De plus, en 2019, un transporteur de la superfamille MFS (Major Facilitator Superfamily), TruMFS1, a été identifié chez *T. rubrum* (190). La délétion du gène *MFS1* chez *T. benhamiae* augmente sa sensibilité au fluconazole, par rapport à la souche sauvage, alors qu'aucun effet n'est observé pour le chloramphénicol (221).

➢ Résistance croisée

Plusieurs cas de résistances croisées ont aussi été rapportés chez les dermatophytes, révélant une sensibilité réduite à différentes classes d'antifongiques, dont les allylamines et les azolés. Récemment, en Inde des souches de *T. interdigitale* isolées de dermatophytoses cutanées et d'intertrigos résistantes à la terbinafine l'étaient également au fluconazole, au sertaconazole, à l'itraconazole, au voriconazole et à la griséofulvine (222). Une résistance croisée à la terbinafine et aux azolés, associée à la surexpression de *TruMDR3*, a été rapportée chez un isolat de *T. rubrum* (190). Une résistance multi-drogues et du transport d'efflux, par surexpression des gènes *MDR2, MDR4, MDR5* et du gène *PDR1*, ont été rapportés dans plusieurs études (190,214,217,218,223).

Cependant, Sacheli et Hayette (224) ont indiqué dans leur publication de décembre 2021 que l'acquisition de mutations conduisant à des substitutions d'acides aminés dans la Sqle, considérée comme le principal mécanisme de résistance aux allylamines, peut également induire une résistance croisée aux azolés et aux allylamines. La double mutation Phe397Leu/Ala448Thr qui est l'une des plus décrite se traduit par une CMI plus élevée pour le fluconazole par rapport à la simple mutation Phe397Leu. De même, Kong et *al*. ont conclu que si la simple mutation Ala448Thr n'induit pas une plus grande résistance aux azolés, la double mutation Phe397Leu/Ala448Thr a un impact notable sur les CMIs des triazolés (225). Dans l'étude de Ebert et *al*., la sensibilité réduite à l'itraconazole et au voriconazole observée chez 10 % des isolats cliniques de *T. mentagrophytes* de type VIII a été attribuée à la double mutation Phe397Leu/Ala448Thr (206). Ils ont constaté que la résistance aux triazolés était plus fréquente chez les isolats sensibles à la terbinafine, alors que la résistance à la terbinafine était plus fréquente chez les isolats sensibles aux triazolés. La mutation Ala448Thr a probablement un impact sur la synthèse de l'ergostérol induisant des changements conformationnels et peut entraîner une diminution de la sensibilité aux azolés (206).

L'ensemble de ces résultats suggèrent que les mutations ponctuelles *SQLE* et le transport d'efflux peuvent être impliqués à la fois dans la résistance aux allylamines et aux azolés, ce qui complique le choix de la bonne molécule pour le traitement.

3.3. Réponses au stress cellulaire

Le stress engendré par des concentrations sub-inhibitrices de molécules antifongiques et cytotoxiques favorise la mise en place de réponses compensatoires, par la surexpression de gènes impliqués dans la détoxification cellulaire, l'efflux actif des molécules, les voies de signalisation, ce qui contribue à augmenter la tolérance à ces molécules (203).

Sur la base de l'analyse des séquences ARN d'une souche de *T. rubrum* exposée à l'acriflavine, Persinoti et *al*. (226) ont montré une surexpression des gènes impliqués dans la détoxification cellulaire, et en particulier des gènes codant pour les catalases, qui protègent la cellule du stress oxydatif et des dérivés

réactifs de l'oxygène. L'expression accrue de ces gènes peut constituer un mécanisme compensatoire pour maintenir le niveau intracellulaire de l'enzyme, protégeant ainsi les cellules des effets cytotoxiques de la molécule.

En réponse à une exposition à l'acide undécylénique (acide gras insaturé ayant une activité fongistatique sur les dermatophytes), l'analyse des séquences ARN toujours chez *T. rubrum* a également révélée la surexpression de plusieurs gènes codant pour d'autres enzymes antioxydantes (en plus des catalases), comme la superoxyde dismutase, les peroxydases, la glutathion transférase ou encore la glutathion peroxydase, conduisant à une détoxification oxydative enzymatique des cellules fongiques (203,227).

La capacité des champignons (et donc des dermatophytes) à sécréter des enzymes est liée à leur pathogénicité, à leur réponse au stress cellulaire, ainsi qu'à leurs mécanismes de détoxification (76,228). *Trichophyton rubrum* sécrète des estérases et d'autres enzymes en fonction des nutriments apportés dans le milieu de culture. De plus, le profil électrophorétique des estérases sécrétées par *T. rubrum* a révélé de nouvelles isoformes lorsqu'il a été cultivé en présence de concentrations sub-inhibitrices de griséofulvine et de tioconazole (229). Ces isoformes de l'estérase peuvent participer directement à la détoxification cellulaire ou à une réponse cellulaire au stress non spécifique, conduisant à une tolérance aux antifongiques.

Plusieurs voies de signalisation, activées en réponse à un stress pour maintenir l'intégrité cellulaire, sont impliquées dans le phénomène de tolérance aux antifongiques. Les principales sont la voie médiée par la protéine kinase C (Pkc1) ou voie de maintien de l'intégrité de la paroi fongique (Cell Wall Integrity pathway = CWI) qui contrôle l'activation de la voie des MAP kinases Mkc1, et celle du Ca^{2+}/Calcineurine qui est une sérine/thréonine phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline (230).
Yu et *al*. ont analysé par microarrays l'expression des gènes chez une souche de *T. rubrum* exposé à des concentrations sub-inhibitrices de kétoconazole et d'amphotéricine B (231). En réponse à l'amphotéricine B, une diminution de l'expression de quatre gènes de kinase dont deux gènes codant pour les MAP kinases (MpkA et Ste7), et d'un gène codant pour une sérine/thréonine protéine kinase (Sps1), impliquée dans la sporulation fongique, a été observée (231–233). À l'inverse, chez *T. rubrum* cultivé en présence de terbinafine le gène de la kinase Sps1 est surexprimé (234). Une surexpression du gène de la MAP kinase MpkA, enzyme clé de la voie CWI, en présence d'itraconazole a également été rapporté chez *T. rubrum* (235).

Les protéines de choc thermique (Heat shock protein), Hsp70, Hsp90 et PacC, sont des facteurs de virulence importants chez les dermatophytes, et sont sécrétées en réponse au stress cellulaire engendré par les antifongiques mais aussi des températures ou des pH extrêmes (236–239). Martinez et *al*. (240) ont démontré que l'exposition des dermatophytes à des doses sublétales de cytotoxiques ou d'antifongiques modulent l'expression de plusieurs gènes *HSP*, avec notamment une surexpression des gènes codant pour les protéines appartenant principalement à la famille Hsp70 pour la terbinafine, et de ceux codant pour les protéines de la famille des petites Hsp pour l'itraconazole (240,241). Plusieurs études sont en cours afin de comprendre les liens entre ces protéines chaperonnes et leurs co-facteurs et le développement de résistances (240).

3.4. Biofilms

Les biofilms sont définis comme une communauté de micro-organismes attachés irréversiblement à une surface, à l'intérieur d'une matrice d'exopolysaccharides et sont considérés comme les formes les

plus répandues de croissance microbienne. Ils sont responsables d'un large spectre d'infections microbiennes chez l'homme et sont associés à une résistance accrue au traitement.

Dès 2002, Burkhart et *al*. (242) émettent l'hypothèse selon laquelle la formation de biofilms pourrait contribuer à la capacité des dermatophytomes à adhérer à la tablette unguéale, expliquant ainsi la grande difficulté à les traiter (Figure 25).



Figure 25 : Dermatophytome caractérisé par une masse blanche bien circonscrite dans la lame unguéale, concentrant une grande quantité de champignons, et peu accessible aux antifongiques locaux et systémiques (242)

En 2014, Costa-Orlandi et *al*. (243) rapportent que *T. rubrum* et *T. interdigitale* sont capables de former des biofilms matures in vitro en 72 heures sur une surface en polystyrène. Récemment, Brilhante et *al*. démontrent que toutes les espèces de dermatophytes évaluées (*M. canis, M. gypseum, T. mentagrophytes, T. rubrum* et *T. tonsurans*) sont capables de former des biofilms, de densités et d'architectures différentes en fonction de l'espèce, in vitro sur des surfaces inertes et ex vivo sur des fragments d'ongles (244).
La production de biofilms par les dermatophytes dans les tissus de l'hôte, pourrait expliquer en partie la résistance clinique, les échecs thérapeutiques et la survenue d'infections récalcitrantes, notamment dans les onychomycoses.
Récemment, il a été montré que les CMIs de griséofulvine, d'itraconazole et de terbinafine vis-à-vis de biolfilms de *M. canis* et *T. mentagrophytes* formés in vitro sont plus élevées que celles obtenues vis-à-vis des cultures planctoniques. De plus, les biofilms de *M. canis* et *T. mentagrophytes* formés ex vivo à partir de poils de chat sont plus tolérants à ces antifongiques que les biofilms obtenus in vitro (245). Cette étude suggère que la source et la disponibilité des nutriments au sein du biofilm influencent également la tolérance aux antifongiques. La terbinafine a un puissant effet inhibiteur in vitro sur un biofilm en formation de *T. rubrum*, alors que l'effet inhibiteur de l'amphotéricine B est plus important que celui de la terbinafine sur le biofilm mature (246). Ces résultats suggèrent une efficacité variable des antifongiques standards lors de la formation de biofilm (Figure 25).

Même si la résistance (certains auteurs préfèrent plutôt parler de tolérance) médiée par le biofilm des dermatophytes est peu connue, plusieurs facteurs peuvent expliquer cette résistance comme : (i) la plus forte densité de cellules au sein du biofilm ; (ii) la présence de la matrice polymérique qui agit comme une barrière réduisant ou empêchant la diffusion des agents antimicrobiens ; (iii) la surexpression de gènes de résistance, et plus particulièrement de ceux codant pour les pompes à efflux ; (iv) l'existence d'une sous population de cellules particulières dites persistantes qui seraient quiescentes et donc capables de survivre à des concentrations élevées en antifongique. À la suite du traitement, ces cellules qui ne sont pas des mutants peuvent reformer un biofilm ; (v) la réduction de

la teneur en stérols de la membrane contribuerait aussi à la résistance durant les phases de croissance intermédiaire et de maturation du biofilm (230,247).
Ces biofilms posent donc un problème majeur puisque la dose d'antifongique nécessaire pour les éradiquer pourrait être supérieure aux concentrations thérapeutiques les plus élevées administrables.

3.5. Impact au laboratoire

Désormais, les biologistes et les cliniciens doivent prendre en compte l'émergence de résistances aux antifongiques chez les dermatophytes. Il faut cependant garder à l'esprit que certaines moisissures telles que les *Acremonium spp, les Aspergillus spp, les Fusarium spp,* ou les *Scytalidium spp,* sont intrinsèquement résistantes à la terbinafine (et/ou aux azolés) recommandée en première ligne dans le traitement des onychomycoses à dermatophyte ; ainsi un échec thérapeutique ne doit pas être immédiatement associé à une résistance. Par ailleurs, à l'heure actuelle, la recommandation de changer le traitement pour un azolé dans un cas confirmé d'onychomycose due à une souche de *Trichophyton* résistante à la terbinafine semble raisonnable.

De ce fait, la détermination des CMIs in vitro des antifongiques prend tout son sens afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Cependant, actuellement, les antifongigrammes ne sont pas réalisés en routine par les laboratoires et les seuils cliniques de sensibilité (ou Clinical breakpoints = CBPs) pour classer les isolats comme sensibles ou résistants ne sont pas disponibles, ce qui rend difficile l'interprétation de l'impact clinique des CMIs.

Une procédure standardisée (document E.Def 11.0) avec une technique de microdilution en milieu liquide validée par l'EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) a été publiée très récemment (248). Elle peut être facilement mise en œuvre dans les laboratoires spécialisés utilisant déjà la méthode de EUCAST. Elle a été validée pour la terbinafine, le voriconazole, l'itraconazole et l'amorolfine vis-à-vis de *T. rubrum* et *T. interdigitale*. Le but est d'élargir rapidement les tests de sensibilité in vitro des dermatophytes aux antifongiques à tous les laboratoires car la résistance émerge rapidement et elle est probablement largement sous-diagnostiquée.
Une alternative pourrait être le séquençage direct du gène *SQLE*, à partir de l'ADN fongique extrait de la culture ou directement du prélèvement.

4. Alternatives et perspectives thérapeutiques

4.1. Molécules déjà sur le marché

Des modifications des schémas thérapeutiques établis sont déjà proposées pour traiter les souches de dermatophytes résistantes à la terbinafine à l'origine d'atteintes étendues de la peau glabre, en particulier en Inde (205). Dans leur publication de 2021, Gawaz et *al*. conseillent d'augmenter la dose de terbinafine (250 mg/jour) ou de changer pour l'itraconazole en traitement continu (200 mg/jour) ou en pulse thérapie. Une augmentation de la dose d'itraconazole (300 – 400 mg/jour) doit être envisagée en cas de résistance aux azolés associée à une résistance à la terbinafine. L'utilisation de SUBA-itraconazole (50 mg deux fois par jour) est également une alternative car cette nouvelle formulation avec une intégration dans un polymère augmente sa disponibilité. Les auteurs suggèrent également d'associer un topique à l'antifongique systémique pour une meilleure efficacité. La durée du traitement doit être comprise entre 8 et 12 semaines et jusqu'à un an en cas de dermatophytoses multirésistantes (249).

Une autre option pour traiter les souches résistantes est d'utiliser des antifongiques déjà disponibles. Les échinocandines sont des inhibiteurs non compétitifs de la β - (1,3) - D-glucane synthase, qui constitue une cible de choix puisqu'elle est présente chez la plupart des champignons pathogènes et absente des cellules de mammifères. La β - (1,3) - D-glucane synthase est impliquée dans la synthèse du β - (1,3) - D-glucane, composant structural majeur de la paroi fongique. L'anidulafungine a une bonne activité in vitro vis-à-vis des dermatophytes (250). Cependant, à l'heure actuelle, les échinocandines n'existent que sous forme intraveineuse, non recommandée pour le traitement des dermatophytoses.
Les nouveaux triazolés disponibles par voie orale, voriconazole, posaconazole et isavuconazole, sont très actifs in vitro vis-à-vis de *T. rubrum*, avec des CMI90 plus basses que celles de l'itraconazole et du fluconazole et proches de celles de la terbinafine. Leur utilisation en clinique est peu rapportée et est principalement limitée à des infections graves associées à une immunodéficience sous-jacente (251,252).
Plus récemment, l'éfinaconazole, le lanaconazole et le luliconazole, nouveaux triazolés disponibles sous forme topique, ont montré une puissante activité fongicide ou fongistatique in vitro vis-à-vis des dermatophytes mais aussi des moisissures (*Aspergillus spp, Fusarium spp*) et de certaines levures (*Malassezia spp, Candida spp*). Ils présentent l'avantage d'être efficace en une seule application quotidienne. La Food and Drug Administration (FDA) a par conséquent, approuvé le lanaconazole et le luliconazole pour le traitement des épidermophyties, des intertrigos et des onychomycoses (253). Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour confirmer leur efficacité clinique (251,253,254).

Alors que des associations d'antifongiques (différentes classes d'antifongiques topiques et systémiques ou deux antifongiques systémiques différents) sont souvent prescrites dans les dermatophytoses, la pratique manque de preuves. Des études utilisant la méthode de l'échiquier qui est l'approche in vitro idéale pour déterminer l'utilité de telles associations (en montrant l'effet d'un antagonisme, d'une indifférence ou d'une synergie entre deux molécules) ont rarement été menées dans le cadre des dermatophytoses, en particulier des infections de la peau glabre (255,256). Les quelques études publiées ont toutes été réalisées dans le but de trouver la combinaison antifongique systémique et antifongique topique optimale pour traiter les onychomycoses (257). Les études cliniques testant les associations d'antifongiques sont également rares (258). Par exemple aucune étude sur l'effet synergique d'une association n'a été réalisée chez des patients après l'échec d'un traitement systémique standard, au lieu de cela, les données sont largement extrapolées à partir d'études in vitro réalisées chez des isolats cliniques cultivés en laboratoire dans des conditions contrôlées.

Des associations d'antifongiques systémiques conventionnels à d'autres molécules ont été testées dans des contextes expérimentaux et cliniques (205). Il existe des preuves in vitro de l'activité antifongique du FK-506 (tacrolimus) vis-à-vis d'un large spectre de champignons microscopiques (259). Un effet synergique a été observé in vitro entre la terbinafine et le FK-506 chez un isolat de *M. canis* résistant à la terbinafine, avec une diminution significative de la CMI à la terbinafine après l'ajout du FK-506, éventuellement par blocage de l'efflux (215). Un effet synergique entre le FK-506 ou la cyclosporine (un autre inhibiteur de la calcineurine) et les azolés ou la caspofungine a été démontré chez les *Candida spp* par la méthode de l'échiquier (260). Cependant, les effets immunosuppresseurs des inhibiteurs de la calcineurine et les interactions pharmacocinétiques de la cyclosporine en particulier avec les azolés excluent à l'heure actuelle leur utilisation en clinique. Il a également été rapporté un cas de dermatophytose profonde du visage chez un patient souffrant de psoriasis et traité par du tacrolimus sous forme topique, probablement lié à une suppression de l'immunité locale sous l'effet

du tacrolimus (261). Des analogues plus récents du FK-506 avec une activité immunosuppressive plus faible sont à l'étude (259). Une association d'antifongiques avec l'isotrétinoïne systémique a également été essayée dans le but d'augmenter la prolifération des kératinocytes et ainsi favoriser l'élimination du dermatophyte (262). Mais une telle combinaison manque de logique scientifique car d'une part la diminution de la production de sébum par l'isotrétinoïne peut réduire la biodisponibilité de l'antifongique aux niveaux des sites infectés, en particulier celle de la terbinafine ou de l'itraconazole retrouvés à de fortes concentrations dans le sébum (263), et d'autre part, en raison de l'impact de l'isotrétinoïne sur les propriétés pharmacocinétiques de l'itraconazole (264). Des études in vitro ont également démontré un effet antifongique des statines et des interactions synergiques avec la terbinafine et les azolés, mais encore une fois, l'utilité clinique de telles associations reste à établir (265).

4.2. Molécules en cours d'essais cliniques et identification de nouvelles cibles

Actuellement, plusieurs molécules de synthèse ayant une activité antifongique sont en cours d'études précliniques et/ou cliniques, certaines avec de nouveaux mécanismes d'action pour surmonter l'émergence de résistances. On peut citer (266),

- Parmi les molécules ciblant la paroi fongique :
  - deux inhibiteurs de la β-(1,3)-D-glucane synthase, la rezafungine (CD101, échinocandine) et l'ibrexafungerp (SCY-078, premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques, les triterpénoïdes),
  - le fosmanogepix (APX001) qui inhibe la Gwt1 (GPI-anchored wall protein transfer 1), une inositol acyltransférase catalysant l'acylation de l'inositol, étape précoce dans la voie de biosynthèse de l'ancre GPI,
  - la nikkomycine Z qui inhibe les chitine-synthases.

- Parmi les agents ciblant la membrane plasmique : trois tétrazolés, azolés de quatrième génération, VT-1598, VT-1129, VT-1161, qui sont de nouveaux inhibiteurs de la lanostérol-14-α-déméthylase.

- Parmi les agents ayant des cibles intracellulaires :
  - l'olorofim, premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques, les orotomides, qui inhibe la dihydroorotate dehydrogenase, enzyme clef de la biosynthèse des pyrimidines, essentielles à la synthèse des acides désoxyribonucléotidiques,
  - la molécule VL-2397 qui est un sidérophore de bas poids moléculaire capable de chélater les ions aluminium au lieu du fer, et dont le mécanisme d'action reste méconnu,
  - ou encore le MGCD290 qui inhibe les histones désacétylases fongiques et la protéine Hsp90, qui sont des protéines jouant un rôle important dans la régulation des gènes et dans le contrôle des fonctions cellulaires.

Cependant la majorité de ces molécules sont évaluées pour le traitement des infections fongiques invasives à *Candida spp*, *Cryptococcus spp* et *Aspergillus spp* (267,268) et peu d'études concernent actuellement les dermatophytoses.

Le VT-1161 est en phase de 1 de développement (essai clinique NCT02267356) dans le traitement des onychomycoses (269,270). Il a une bonne activité in vitro vis-à-vis de *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* et *E. floccosum*. Il a été conçu pour inhiber sélectivement la lanostérol-14α-déméthylase présente dans les cellules fongiques, sans affinité pour les homologues de cette protéine présents dans les cellules humaines. Dans un modèle in vivo d'infection à *T. mentagrophytes* chez le cochon d'Inde, l'administration d'une dose orale unique permet d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures à celles des CMIs efficaces in vitro pendant 48 heures (269).
L'AR-12, qui est un dérivé du célécoxib inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase (COX-2), possède un large spectre d'activité antifongique. Il est également très actif vis-à-vis de *T. rubrum* (271). L'AR-12 qui inhibe l'acétyl coenzyme A (acétyl-CoA) synthétase est considéré comme un antitumoral et est actuellement en cours d'essai clinique dans le traitement des lymphomes et des tumeurs solides (essai NCT00978523). Il pourrait cependant être utilisé dans les infections à dermatophytes comme traitement de deuxième ligne, et notamment dans le traitement des onychomycoses grâce à sa bonne pénétration dans la tablette unguéale.

Historiquement, l'identification de substances antifongiques actives repose sur le criblage de molécules synthétiques ou de composés naturels et l'évaluation de leur capacité à inhiber in vitro la croissance de pathogènes fongiques. Cependant, ces substances peuvent être toxiques pour l'hôte en raison de la proximité entre les cellules fongiques et humaines en termes de structure et de processus biochimiques, ce qui limite cette approche (272). Le ciblage de gènes essentiels à la viabilité fongique mais absents chez les mammifères, ou de gènes déterminant des traits pathogènes caractéristiques, semble plus pertinente.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis de tester des hypothèses concernant l'essentialité, la fonctionnalité et la régulation de l'expression de certains gènes chez les dermatophytes. Le gène codant pour le facteur de transcription StuA est un exemple de gène spécifique des champignons avec une fonction singulière chez les dermatophytes. La délétion de ce facteur de transcription, qui est impliqué dans divers processus cellulaires, a un impact sur la virulence et la physiologie de *T. rubrum* (273,274) et sur la reproduction sexuée chez *A. benhamiae* (275). Sa délétion altère également la croissance et la production des hyphes aériens lors de la culture en milieu solide (273). Ces résultats soulignent l'importance de StuA chez les dermatophytes anthropophiles et zoophiles, ce qui en fait une cible potentielle pour le développement de nouvelles molécules antifongiques (207).

Un autre exemple concerne des événements de rétention d'intron dans les gènes codant pour les protéines Hsp, identifiés à partir du séquençage de transcriptome entier (ARN-seq) de *T. rubrum* exposé à l'acide undécanoïque. Les résultats suggèrent que les membres de la famille Hsp70 sont impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes par épissage alternatif au cours du développement et de la réponse aux stimuli extracellulaires chez le dermatophyte, lui conférant éventuellement des avantages adaptatifs. Ainsi, les protéines Hsp semblent être également des cibles antifongiques potentielles (276). En effet, chez *T. rubrum,* les gènes *HSP90, HSP88-like, HSP20, HSP60, HSP70* et *CDC37* sont surexprimés en réponse à une exposition à la terbinafine, et l'inhibition chimique de la Hsp90 par le 17-AAG diminue la croissance fongique dans les ongles et montre un effet synergique avec l'itraconazole et la micafungine (240,241). Même si ces cibles cellulaires potentielles semblent prometteuses pour le développement de nouveaux antifongiques, des études approfondies sont nécessaires pour en évaluer la faisabilité (207).

4.3. Phytothérapie et Aromathérapie

L'idée selon laquelle les plantes peuvent être la source de composés médicinaux, également dotés de propriétés antifongiques, est indiscutable. De nombreux rapports sur les plantes médicinales et les composés chimiques qui en sont dérivés, tels que les métabolites secondaires, les composés phénoliques, les huiles essentielles et les extraits, mettant l'accent sur leur stabilité, leur biodisponibilité et leur activité antimicrobienne sont publiés dans la littérature (277,278).

Le chitosane est un polysaccharide cationique composé de résidus de D-glucosamine liés en β-1,4 et de N-acétyl-D-glucosamine (279). Il n'existe naturellement que chez certains champignons (les *Mucorales*). D'autre part, la chitine, polymère le plus abondant dans la nature après la cellulose (280), retrouvé principalement dans les carapaces des crustacés, les cuticules des insectes et les parois cellulaires des champignons (281), peut être utilisée pour la production du chitosane par clivage des groupes N-acétyle dans les résidus N-acétyl-2 amino-2-désoxy-D-glucose.
Le chitosane est non toxique, biodégradable, biocompatible et possède des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires (280), qui peuvent être mises à profit pour traiter les dermatophytoses (282). Ces propriétés varient avec le degré de N-acétylation et le poids moléculaire de la molécule de chitosane (280,281). Son activité antifongique serait due à sa nature cationique et son poids moléculaire élevé, qui lui permettent d'interférer avec des résidus chargés négativement à la surface de la cellule fongique, modifiant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire. Il peut également empêcher la transcription de l'ADN et la synthèse de l'ARN par perméation du noyau cellulaire. Des valeurs de CMI pour l'activité antifongique du chitosane ont été rapportées par plusieurs auteurs allant de 1,1 mg/mL pour *M. canis* à 2,2 mg/mL pour *T. mentagrophytes* (283,284).

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées sur les huiles essentielles (HE), et en particulier sur les métabolites secondaires qui en dérivent, terpénoïdes, alcaloïdes, flavonoïdes, et saponine connus pour leur propriétés antioxydantes (181). Plusieurs auteurs ont évalué l'activité antifongique de différentes HE (285–303), notamment chez *T. rubrum* et *M. canis*, et déterminés leurs CMIs. Par exemple, pour le Laurier noble (*Laurus nobilis)*, la CMI est de 50 mg/mL vis-à-vis de *T. rubrum* et de 25 mg/mL vis-à-vis de *M. canis* (194).

Différents mécanismes d'action pouvant expliquer les propriétés antifongiques des HE et de leurs composés organiques volatiles ont été répertoriés tels que (i) la réduction de la teneur en ergostérol par altération de sa biosynthèse, (ii) des dommages au niveau de la membrane plasmique, de la paroi et la lyse du mycélium, (iii) la destruction des membranes mitochondriales internes et l'expansion du réticulum endoplasmique, (iv) des effets néfastes sur la germination des spores.
Globalement, il semble que l'activité antifongique des HE ne soit pas due à un seul mécanisme d'action mais qu'elle résulte des effets de différents composés, principalement des terpènes phénoliques comme le carvacrol et le thymol, sur plusieurs cibles cellulaires (194).

Dans une étude récente, Trifan et *al*. (304) se sont intéressés à quatre HE issues de quatre plantes de la famille des *Apiaceae.* Ils ont évalués le potentiel antifongique des extraits végétaux en fonction des valeurs de CMI, comme suit : activité forte pour une CMI = 50–500 µg/mL, activité modérée pour une CMI = 500 - 1500 µg/mL) et activité faible pour une CMI > 1500 µg/mL (277).
L'HE d'ajowan avec une CMI de 256 µg/mL s'est avérée très active vis-à-vis de *T. rubrum* et *T. mentagrophyte*s, tandis que les HE de coriandre, de carvi et d'anis ont affiché une activité antifongique modérée (CMI = 512 µg/mL). Parmi les composés volatiles testés, le thymol, le linalol et la carvone ont également un potentiel antifongique modéré (CMI = 1024 µg/mL). La détermination

des concentrations minimales fongicides a également montré que les HE d'*Apiaceae* et leurs principaux composés sont fongicides vis-à-vis de *T. rubrum* et de *T. mentagrophytes*. Dans un contexte clinique de dermatophytoses récurrentes et multirésistantes, cette notion est importante car l'utilisation d'agents fongistatiques est généralement associée à la résistance fongique (305,306). Cependant, les CMIs obtenues sont bien plus élevées que celles de la terbinafine (CMI = 0,031 µg/mL).
Néanmoins, même si les effets antifongiques des HE étudiées ne justifient pas leur utilisation en monothérapie, un effet synergique entre la terbinafine et les HE, à des concentrations sous-inhibitrices significativement plus faibles, a été observé par la méthode de l'échiquier (FIC index < 0,5), chez *T. rubrum*.

Cet effet pourrait être dû à la capacité des HE à faciliter l'entrée de la terbinafine dans la cellule fongique avec une potentialisation de son effet inhibiteur sur la biosynthèse de l'ergostérol.
En effet, les composés organiques des HE sont lipophiles, de petite taille moléculaire ce qui permet leur diffusion passive à travers la membrane des champignons. Comme nous l'avons évoqué, ils attaquent plusieurs cibles cellulaires, et il est également rapporté que plusieurs des constituants principaux des HE d'*Apiaceae* peuvent moduler la virulence et la résistance de *T. rubrum*. Par exemple, Ponte et *al*. (307) ont montré que le linalol, composé majeur de l'HE de coriandre, agit comme un inhibiteur des pompes d'efflux, ce qui se traduit par une augmentation de la sensibilité aux azolés de souches multirésistantes de *Trichophyton.* Le thymol, principal constituant de l'HE d'ajowan, peut potentialiser l'activité du fluconazole vis-à-vis d'isolats cliniques de *T. rubrum* en inhibant les protéinases (élastase et kératinase) qui contribuent à sa virulence (291). Le thymol est également un inhibiteur des pompes d'efflux (308). Obaïd et *al*. (309) ont démontré que l'anéthole, identifié comme le composé principal de l'HE d'anis, diminue l'expression du gène de la kératinase chez *T. rubrum.*

Ainsi, l'association de la terbinafine aux HE pourrait améliorer l'efficacité du traitement par rapport à la monothérapie et réduire la toxicité dose-dépendante. Le développement de formes topiques serait d'autant plus intéressant que les HE qui sont des mélanges de molécules de bas poids moléculaire agissent comme des activateurs de perméation de la terbinafine à travers l'ongle (310). Les résultats de l'étude de Trifan et *al*. offrent de nouvelles perspectives pour le traitement des dermatophytoses récalcitrantes, même si les auteurs soulignent que les formulations à base d'HE d'*Apiaceae* doivent prendre en compte la qualité et la standardisation des HE. Par ailleurs, comme l'activité antifongique des HE résulte de l'effet de différents composés sur plusieurs cibles cellulaires, l'apparition simultanée de plusieurs mutations pour qu'une souche devienne résistante semble peu probable (311,312).

4.4. Méthodes physiques

La photothérapie dynamique (PDT) (313), utilisée en dermatologie est un traitement destiné à détruire des tissus pathologiques. Elle est basée sur l'activation d'une substance photosensibilisante (en général un précurseur de porphyrines, molécules de bas poids moléculaire qui pénètrent facilement dans l'épiderme) par un rayonnement mono- ou polychromatique dont la longueur d'onde de la lumière d'excitation est adaptée au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante. Il en résulte, en présence d'oxygène, une formation de dérivés oxygénés et de radicaux libres cytotoxiques. La sélectivité de la PDT repose sur la concentration de la substance photosensibilisante dans des cellules à métabolisme élevé.
En 2021, Shen et *al*. (314) ont cité la PDT comme une possible option thérapeutique vis-à-vis des dermatophytes résistants à la terbinafine. En effet, l'équipe a rapporté une inhibition par PDT de la croissance in vitro de tous isolats cliniques de *T. rubrum* et *T. interdigitale* sauvages ou *SQLE* muté analysés, indépendamment de la CMI de la terbinafine et du type de substitutions d'acides aminés dans

la squalène-époxydase. Cependant, il manque encore de recul et d'autres études sont nécessaires pour apprécier son utilité dans le traitement des dermatophytoses récalcitrantes (224), notamment des onychomycoses, seule ou en complément des traitements classiques.

Le laser par ses performances reconnues en dermatologie pourrait trouver sa place dans le traitement des onychomycoses des orteils (313), notamment en raison de l'absence d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Toutefois, des essais contrôlés plus randomisés sont encore nécessaires car cette technique pour l'instant ne semble pas montrer une efficacité supérieure aux médicaments antifongiques et le coût des séances reste très élevé.

CONCLUSION

Les dermatophytes sont les agents les plus fréquents des infections fongiques de la peau et des phanères. La remarquable capacité de ce groupe de champignons à survivre dans différents écosystèmes résulte de leur diversité morphologique et écologique ainsi que de leur grande adaptabilité à des conditions environnementales changeantes.
Leur classification a beaucoup évolué depuis les premières descriptions de ces champignons. Dans la taxonomie actuelle, les arguments moléculaires supplantent les critères essentiellement morphologiques utilisés initialement. Selon la dernière révision de la taxonomie des dermatophytes, ces champignons se répartissent en sept clades, élevés chacun au rang de genre, correspondant assez bien à la différenciation entre les espèces géophiles ancestrales, et les espèces plus évoluées, zoophiles ou anthropophiles, qui ont choisi la voie parasitaire.

Paradoxalement, malgré les progrès de la médecine, la prévalence des infections à dermatophytes augmente d'année en année. *Trichophyton rubrum* est le dermatophyte le plus répandu dans le monde entier alors que dans les années 40, il n'était présent qu'en Asie et en Afrique de l'Ouest. Il est en effet responsable de 90% des infections chez l'Homme, surtout des lésions interdigito-plantaires et des onyxis des pieds. Il est suivi par *T. interdigitale*, alors que *M. canis* est la principale espèce zoophile responsables de teignes du cuir chevelu et d'atteintes cutanées en Europe et dans les pays méditerranéens.

Le diagnostic mycologique conventionnel par culture reste d'actualité. Seule la SM de type MALDI-TOF, permettant une identification rapide et standardisée de l'ensemble des bactéries et des champignons, isolés en routine, s'est généralisée dans les laboratoires de microbiologie. Lorsque l'on a réussi à isoler le dermatophyte en culture, la mise à disposition grâce à l'application en ligne MSI-2, d'une base de données de spectres de référence exhaustive et conforme à la nomenclature actualisée des dermatophytes, permet une identification par SM MALDI-TOF plus économique et d'une précision comparable à celle du séquençage de l'ADN. Ce nouvel outil d'identification contribuera à la clarification taxonomique des dermatophytes dont découlera une meilleure connaissance de l'épidémiologie des dermatophytoses et de l'impact de l'espèce en cause sur l'efficacité de la prise en charge et des traitements des patients atteints de dermatophytoses.
Le recours aux techniques de biologie moléculaires, développées afin de pallier le manque de sensibilité de la microscopie (faux-négatifs des examens directs), et d'apporter une réponse au clinicien plus rapide que la culture, devrait se démocratiser. Plusieurs kits, permettant la détection de l'ADN fongique directement à partir des échantillons cliniques en moins de 48 heures, sont maintenant commercialisés. Bien qu'ils présentent clairement des avantages, ils ne ciblent habituellement qu'une seule ou que quelques espèces de dermatophytes, ainsi leur place dans le diagnostic de routine en complément de l'examen mycologique direct et des cultures, reste à déterminer en fonction de la stratégie diagnostique souhaitée.

Au début du troisième millénaire, les options thérapeutiques sont limitées, alors que l'augmentation des cas de dermatophytoses chroniques et récalcitrantes ainsi que l'émergence de souches de *Trichophyton spp* résistances à la terbinafine (et/ou aux azolés) devient préoccupante. La situation en Inde est particulièrement alarmante avec une augmentation chaque année de l'incidence de la résistance, et elle pourrait également devenir rapidement problématique dans d'autres pays, par

exemple en Europe ou aux États-Unis, si aucune surveillance n'est réalisée. Dans l'immédiat, il est donc important que les laboratoires spécialisés mettent en place un dépistage systématique des souches résistantes par des méthodes phénotypiques (antifongigramme) ou génotypiques (séquençage du gène *SQLE*) en cas d'échec thérapeutique ou de suspicions de dermatophytoses récalcitrantes.

La terbinafine étant la molécule de choix pour le traitement des dermatophytoses, il est également important que des mesures préventives soient prises avant que la situation ne s'aggrave comme par exemple (i) renforcer les actions de bon usage des antifongiques dans le traitement des mycoses cutanées, (ii) restreindre l'utilisation des associations d'antifongiques et de corticoïdes, (iii) et de manière plus radicale limiter l'utilisation de la terbinafine dans le traitement des onychomycoses, probables réservoirs pour le développement de la résistance.

Bien que les dermatophytoses soient les infections fongiques les plus courantes dans le monde, les recherches concernent principalement les infections fongiques invasives. Pour répondre aux besoins actuels, il est important que des essais cliniques soient réalisés pour évaluer l'efficacité des nouvelles molécules d'antifongiques ou des molécules déjà disponibles (triazolés, échinocandines) dans le traitement des dermatophytoses récalcitrantes et résistantes. Le manque d'études sur la corrélation entre les CMIs et l'efficacité clinique est également criant.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chabasse D, Bouchara JP, de Gentile L, Brun S, Cimon B, Penn P. Cahier de formation n°31 - Les dermatophytes [Internet]. 2004. 159 p. (Bioforma). Disponible sur: https://sjbm.fr/images/cahiers/2004-Bioforma-31-Les%20dermatophytes.pdf
2. Moriello KA, DeBoer DJ. Fungal flora of the coat of pet cats. Am J Vet Res. 1991;52:602-6.
3. Cabañes FJ, Abarca ML, Bragulat MR, Castellá G. Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. Mycopathologia. 1996;133:1-7.
4. Subelj M, Marinko JS, Ucakar V. An outbreak of Microsporum canis in two elementary schools in a rural area around the capital city of Slovenia, 2012. Epidemiology and Infection. 2014;142:2662-6.
5. Chabasse D, Contet-Audonneau N. Dermatophytes et dermatophytoses. EMC - Maladies infectieuses. 2011;8(2):1-15.
6. Badillet G. Dermatophyties et dermatophytes. Atlas Clinique et biologique (3e ed). Paris: Editions Varia; 1991.
7. Baran R, Pierrard GE. Onychomycoses. Paris: Masson; 2004.
8. Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology – an update. Part 1 : Dermatomycoses : causative agents, epidemiology and pathogenesis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2014;12(3):188-210.
9. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. Mycopathologia. 2008;166(5):335-52.
10. Antuori A, Fernández G, Fernández A, Alcaide M, Boada A, Bielsa MI, et al. Epidemiology of dermatophytic infections between 2008 and 2017 in Barcelona, Spain. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed). 2019;37(10):642-7.
11. Rippon JW. The changing epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. In: McGinnis MR, éditeur. Current Topics in Medical Mycology [Internet]. New York, NY: Springer Verlag; 1985 [cité 2 févr 2022]. p. 208-34. (Current Topics in Medical Mycology; vol. 1). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9547-8_8
12. Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: Rippon JW, éditeur. Medical Mycology [Internet]. Philadelphie, Pennsylvanie: Saunders; 1988 [cité 2 févr 2022]. p. 169-275. Disponible sur: https://ci.nii.ac.jp/naid/10014880222
13. Segal E, Frenkel M. Dermatophyte infections in environmental contexts. Research in Microbiology. 2015;166(7):564-9.
14. Segal E, Elad D. Human and zoonotic dermatophytoses : epidemiological aspects. Frontiers in Microbiology. 2021;12:713532.
15. Gits-Muselli M, Benderdouche M, Mingui A, Hamane S, Alanio A, Bretagne S. Émergence de Trichophyton tonsurans dans les teignes de la région urbaine de Paris, étude épidémiologique sur les quatre dernières années. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2015;142:S437.
16. Hirose N, Suganami M, Ogawa YS, Hiruma M, Ogawa H. Screening examination and treatment of Trichophyton tonsurans infection in judo athletes affiliated with the University Judo Federation of Tokyo : screening examination and treatment of T. tonsurans. Mycoses. 2011;54:e35-8.

17. Lagier L, Machet L, Poisson DM, Estève E. Épidémie de dermatophytoses chez les judokas du pôle France d'Orléans : étude prospective 2006/2011 et évaluation de l'efficacité des mesures instaurées en 2004/2005. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2012;139(11):717-22.

18. La population animale en France : les chiffres - FACCO, bien être animal [Internet]. Facco. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.facco.fr/population-animale/

19. Romano C, Valenti L, Barbara R. Dermatophytes isolated from asymptomatic stray cats. Mycoses. 1997;40:471-2.

20. Cabañes F., Abarca ML, Bragulat MR. Dermatophytes isolated from domestic animals in Barcelona, Spain. Mycopathologia. 1997;137:107-13.

21. Guzman-Chavez R, Segundo C, Cervantes-Olivares R, Tapia G. Presence of keratinophilic fungi with special reference to dermatophytes on the haircoat of dogs and cats in México and Nezahualcoyotl cities. Revista latinoamericana de microbiología. 2000;42:41-4.

22. Nakamura Y, Kano R, Nakamura E, Saito K, Watanabe S, Hasegawa A. Case Report. First report on human ringworm caused by Arthroderma benhamiae in Japan transmitted from a rabbit. Mycoses. 2002;45:129-31.

23. McAleer R. Keratinophilic fungi on four animal groups. Aust Vet J. 1980;56:387-90.

24. Mitra SK. Dermatophytes isolated from selected ruminants in India. Mycopathologia. 1998;142:13-6.

25. Moretti A, Agnetti F, Mancianti F, Nardoni S, Righi C, Moretta I, et al. Dermatophytosis in animals : epidemiological, clinical and zoonotic aspects. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. 2013;148:563-72.

26. Takahashi Y, Sano A, Takizawa K, Fukushima K, Miyaji M, Nishimura K. The epidemiology and mating behavior of Arthroderma benhamiae var. erinacei in household four-toed hedgehogs (Atelerix albiventris) in Japan. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2003;44:31-8.

27. Rhee DY, Kim MS, Chang SE, Lee MY, Choi JH, Moon KC, et al. A case of tinea manuum caused by Trichophyton mentagrophytes var. erinacei: the first isolation in Korea. Mycoses. 2009;52:287-90.

28. Veraldi S, Genovese G, Peano A. Tinea corporis caused by Trichophyton equinum in a rider and review of the literature. Infection. 2018;46:135-7.

29. Dolenc-Voljč M, Gasparič J. Human Infections with Microsporum gypseum Complex (Nannizzia gypsea) in Slovenia. Mycopathologia. 2017;182(11-12):1069-75.

30. Schönborn C, Pöhler H. Dermatophytosen des Inguinalbereiches, unter besonderer Berücksichtigung einer Microsporum-gypseum-Infektion. Dermatol Monatsschr. 1972;158:586-94.

31. Chabasse D. Les dermatophytes : d'où viennent-ils ? Comment sont-ils devenus des parasites ? Journal de Mycologie Médicale. 2008;18(1):27-35.

32. Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Onychomykose – ein Update. Hautarzt. 2012;63:30-8.

33. Lacroix C, Baspeyras M, Salmonière PDL, Benderdouche M, Couprie B, Accoceberry I, et al. Tinea pedis in European marathon runners. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2002;16(2):139-42.

34. Fischer E. How long do dermatophytes survive in the water of indoor pools? Dermatologica. 1982;165:352-4.

35. Detandt M, Nolard N. Dermatophytes and swimming pools : seasonal fluctuations. Mycoses. 1988;31:495-500.

36. Sabino R, Veríssimo C, Cunha MA, Wergikoski B, Ferreira FC, Rodrigues R, et al. Pathogenic fungi : an unacknowledged risk at coastal resorts ? New insights on microbiological sand quality in Portugal. Marine Pollution Bulletin. 2011;62:1506-11.

37. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182(1):5-31.

38. de Hoog GS, Chaturvedi V, Denning DW, Dyer PS, Frisvad JC, Geiser D, et al. Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53(4):1056-62.

39. Schoenlein JL. Zur Pathogenie der Impetigines. Arch Anat Physio Wiss Med. 1839;82.

40. Remak R. Diagnostische und pathoge& netische Unterschungen in der Klinik des Herrn Geh. Raths Dr.Schoenlein auf dessen Veranlassung angestell und mit Benutzung anderweitiger Beobachtungen veröffentlicht. Berlin : A. Hirschwald,. 1845;

41. Seeliger HPR. The discovery of Achorion schoenleinii. Mykosen. 1985;28:161-82.

42. Castellani A. Observations on a new species of Epidermophyton found in tinea cruris. Frère J Dermatol. 1910;22(5):147-50.

43. Sabouraud RJA. Les teignes. Paris: Masson; 1910.

44. Emmons CW. Dermatophytes-natural grouping based on the form of the spores and accessory organs. Arch Dermatol Syphilol. 1934;30:337-62.

45. de Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi, 3rd web-edition. 2015.

46. Gräser Y, De Hoog S, Summerbell RC. Dermatophytes : recognizing species of clonal fungi. Med Mycol. 2006;44(3):199-209.

47. Macura AB. Dermatophytes, pathogens or saprophytes. Int J Dermatol. 1995;34(8):529-39.

48. Weitzman I, Summerbell R. The dermatophytes. Clinical Microbiology Reviews. 1995;8(2):240-59.

49. Gnat S, Nowakiewicz A, Ziółkowska G, Trościańczyk A, Majer-Dziedzic B, Zięba P. Evaluation of growth conditions and DNA extraction techniques used in the molecular analysis of dermatophytes. J Appl Microbiol. 2017;122(5):1368-79.

50. Zhan P, Liu W. The changing face of dermatophytic infections worldwide. Mycopathologia. 2017;182(1-2):77-86.

51. Negroni R, Bonvehi P, Arechavala A. Historia y descripción de Microsporum fulvum, una especie válida del género descubierta en la República Argentina. Revista Argentina de Microbiología. 2008;40(1):47.

52. Hubka V, Dobia ova S, Dobia R, Kola ik M. Microsporum aenigmaticum sp. nov. from M. gypseum complex, isolated as a cause of tinea corporis. Medical Mycology. 2014;52(4):387-96.

53. Georg LK, Camp LB. Routine nutritional tests for the identification of dermatophytes. Journal of Bacteriology. 1957;74(2):113-21.

54. Weitzman I, Salkin IF, Rosenthal SA. Evaluation of trichophyton agars for identification of Trichophyton soudanense. Journal of Clinical Microbiology. 1983;18(1):203-5.

55. Dawson CO, Gentles JC. The perfect states of Keratinomyces ajelloi Vanbreuseghem, Trichophyton terrestre Durie & Frey and Microsporum nanum Fuentes. Sabouraudia. 1961;1:49-57.

56. Stockdale PM. Nannizzia incurvata gen. nov., sp. nov., A perfect state of Microsporum gypseum (Bodin) Guiart et Grigorakis. Sabouraudia. 1961;1:41-8.

57. Stockdale PM. Sexual stimulation between Arthroderma simii Stockd., Mackenzie & Austwick and related species. Sabouraudia. 1968;6:176-81.

58. Metin B, Heitman J. Sexual reproduction in dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182(1-2):45-55.

59. Martinez DA, Oliver BG, Gräser Y, Goldberg JM, Li W, Martinez-Rossi NM, et al. Comparative genome analysis of Trichophyton rubrum and related dermatophytes reveals candidate genes involved in infection. MBio. 2012;3:e00259-12.

60. Symoens F, Jousson O, Packeu A, Fratti M, Staib P, Mignon B, et al. The dermatophyte species Arthroderma benhamiae : intraspecies variability and mating behaviour. Journal of Medical Microbiology. 2013;62(3):377-85.

61. Kano R, Yoshida E, Yaguchi T, Hubka V, Anzawa K, Mochizuki T, et al. Mating Type Gene (MAT1-2) of Trichophyton verrucosum. Mycopathologia. 2014;177(1):87-90.

62. Gräser Y, Scott J, Summerbell R. The new species concept in dermatophytes - a polyphasic approach. Mycopathologia. 2008;166(5-6):239.

63. Symoens F, Jousson O, Planard C, Fratti M, Staib P, Mignon B, et al. Molecular analysis and mating behaviour of the Trichophyton mentagrophytes species complex. International Journal of Medical Microbiology. 2011;301(3):260-6.

64. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, De Hoog GS. Molecular taxonomy of Trichophyton mentagrophytes and T. tonsurans. Medical Mycology. 1999;37(5):315-30.

65. Leclerc MC, Philippe H, Guého E. Phylogeny of dermatophytes and dimorphic fungi based on large subunit ribosomal RNA sequence comparisons [Internet]. J Med Vet Mycol. 1994 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: https://academic.oup.com/mmy/article-abstract/32/5/331/1271893?redirectedFrom=fulltext

66. Mochizuki T, Takeda K, Anzawa K. Molecular markers useful for epidemiology of dermatophytoses. J Dermatol. 2015;42(3):232-5.

67. Pchelin IM, Zlatogursky VV, Rudneva MV, Chilina GA, Rezaei-Matehkolaei A, Lavnikevich DM, et al. Reconstruction of phylogenetic relationships in dermatomycete genus Trichophyton Malmsten 1848 based on ribosomal internal transcribed spacer region, partial 28S rRNA and beta-tubulin genes sequences. Mycoses. 2016;59(9):566-75.

68. White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor JW. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics (w) PCR protocols: a guide to methods and applications, red. New York Academic Press Inc. MA Innis, DH Gelfand, JJ Sninsky, TJ White. New York Academic Press Inc. 2007;art. 315-322.

69. Kidd SHC, Ellis D. Descriptions of medical fungi. 2016.

70. Bock M, Maiwald M, Kappe R, Nickel P, Näher H. Polymerase chain reaction-based detection of dermatophyte DNA with a fungus-specific primer system. Mycoses. 1994;37(3-4):79-84.

71. Ninet B, Jan I, Bontems O, Léchenne B, Jousson O, Panizzon R, et al. Identification of dermatophyte species by 28S ribosomal DNA sequencing with a commercial kit. Journal of Clinical Microbiology. 2003;41(2):826-30.

72. Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, Spouge JL, Levesque CA, et al. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(16):6241-6.

73. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, de Hoog GS. Molecular taxonomy of the Trichophyton rubrum complex. Journal of Clinical Microbiology. 2000;38(9):3329-36.

74. De Baere T, Summerbell R, Theelen B, Boekhout T, Vaneechoutte M. Evaluation of internal transcribed spacer 2-RFLP analysis for the identification of dermatophytes. Journal of Medical Microbiology. 2010;59(1):48-54.

75. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A, Trościańczyk A, Zięba P. Infection of Trichophyton verrucosum in cattle breeders, Poland : A 40-year retrospective study on the genomic variability of strains. Mycoses. 2018;61(9):681-90.

76. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A, Zięba P. Phenotypic characterization of enzymatic activity of clinical dermatophyte isolates from animals with and without skin lesions and humans. Journal of Applied Microbiology. 2018;125(3):700-9.

77. Gnat S, Nowakiewicz A, Łagowski D, Trościańczyk A, Zięba P. Multiple-strain Trichophyton mentagrophytes infection in a silver fox (Vulpes vulpes) from a breeding farm. Medical Mycology. 2019;57(2):171-80.

78. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A, Zięba P. Tinea corporis by Microsporum canis in mycological laboratory staff : Unexpected results of epidemiological investigation. Mycoses. 2018;61(12):945-53.

79. Makimura K, Tamura Y, Mochizuki T, Hasegawa A, Tajiri Y, Hanazawa R, et al. Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal Internal Transcribed Spacer 1 regions. Journal of Clinical Microbiology. 1999;37:920-4.

80. Neji S, Trabelsi H, Hadrich I, Cheikhrouhou F, Sellami H, Makni F, et al. Molecular characterization of strains of the Trichophyton verrucosum complex from Tunisia. Med Myco. 2016;54(8):787-93.

81. Wu Y, Yang J, Yang F, Liu T, Leng W, Chu Y, et al. Recent dermatophyte divergence revealed by comparative and phylogenetic analysis of mitochondrial genomes. BMC Genomics. 2009;10(1):238.

82. Ziółkowska G, Nowakiewicz A, Gnat S, Trościańczyk A, Zięba P, Majer Dziedzic B. Molecular identification and classification of Trichophyton mentagrophytes complex strains isolated from humans and selected animal species. Mycoses. 2015;58(3):118-26.

83. Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Makimura K, de Hoog GS, Satoh K, Najafzadeh MJ, et al. Nucleotide sequence analysis of beta tubulin gene in a wide range of dermatophytes. Medical Mycology. 2014;52(7):674-88.

84. Mirhendi H, Makimura K, de Hoog GS, Rezaei-Matehkolaei A, Najafzadeh MJ, Umeda Y, et al. Translation elongation factor 1-α gene as a potential taxonomic and identification marker in dermatophytes. Medical Mycology. 2015;53(3):215-24.

85. Stielow JB, Lévesque CA, Seifert KA, Meyer W, Irinyi L, Smits D, et al. One fungus, which genes? Development and assessment of universal primers for potential secondary fungal DNA barcodes. Persoonia - Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi. 2015;35(1):242-63.

86. Ahmadi B, Mirhendi H, Makimura K, de Hoog GS, Shidfar MR, Nouripour-Sisakht S, et al. Phylogenetic analysis of dermatophyte species using DNA sequence polymorphism in calmodulin gene. Med Myco. 2016;54(5):500-14.

87. Gnat S, Nowakiewicz A, Zięba P. Taxonomy of dermatophytes – the classification systems may change but the identification problems remain the same. Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology [Internet]. 2019 [cité 13 nov 2021];58(1). Disponible sur: https://doi.org/10.21307/PM-2019.58.1.049

88. Demange C, Contet-Audonneau N, Kombila M, Miegeville M, Berthonneau M, De Vroey C, et al. Microsporum gypseum complex in man and animals. J Med Vet Mycol. 1992;30:301-8.

89. Monod M. Récente révision des espèces de dermatophytes et de leur nomenclature. Revue Medicale Suisse. 2017;13:703-8.

90. Feuilhade de Chauvin M. Examen mycologique en dermatologie. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2018;145(10):623-32.

91. Valeix N. Parasitologie-Mycologie, 2ème édition. De Boeck Supérieur. 2019. (Prépa Pharma).

92. Begum J, Mir NA, Lingaraju MC, Buyamayum B, Dev K. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. Journal of Basic Microbiology. 2020;60(4):293-303.

93. Pihet M, Le Govic Y. Reappraisal of conventional diagnosis for dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182(1-2):169-80.

94. Robert R, Pihet M. Conventional methods for the diagnosis of dermatophytosis. Mycopathologia. 2008;166(5):295-306.

95. Houzé S, Botterel-Chartier F. Dermatophytoses. In: Parasitologie et Mycologie médicales Guide des analyses et pratiques diagnostiques. Paris: Elvesier-Masson; 2017. p. 409-16.

96. Chabasse D, Pihet M. Méthodes de diagnostic d'une onychomycose. Journal de Mycologie Médicale. 2014;24(4):269-78.

97. Fungi Descriptions Archives [Internet]. Doctor Fungus. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: https://drfungus.org/knowledge-base-category/fungi-descriptions/

98. Chabasse D, Pihet M. Les dermatophytes : les difficultés du diagnostic mycologique. Revue Francophone des Laboratoires. 2008;2008(406):29-38.

99. Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2005;19(suppl 1):8-12.

100. Claydon MA, Davey SN, Edwards-Jones V, Gordon DB. The rapid identification of intact microorganisms using mass spectrometry. Nat Biotechnol. 1996;14:1584-6.

101. Guilhaus M. Special feature : tutorial. Principles and instrumentation in time-of-flight mass spectrometry. Physical and instrumental concepts. Journal of Mass Spectrometry. 1995;30:1519-32.

102. Bougnoux ME, Angebault C, Leto J, Beretti JL. Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. Revue Francophone des Laboratoires. 2013;2013(450):63-9.

103. Cassagne C, Normand AC, L'Ollivier C, Ranque S, Piarroux R. Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. Mycoses. 2016;59:678-90.

104. Hedayati MT, Ansari B, Armaki MT, Shokohi T, Abastabar M, Er H, et al. Identification of clinical dermatophyte isolates obtained from Iran by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Current Medical Mycology. 2019;5:22-6.

105. Seng P, Rolain JM, Fournier PE, La Scola B, Drancourt M, Raoult D. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology. Future Microbiology. 2010;5(11):1733-54.

106. van Veen SQ, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. Journal of Clinical Microbiology. 2010;48:900-7.

107. Cassagne C, Ranque S, Normand AC, Fourquet P, Thiebault S, Planard C, et al. Mould routine identification in the clinical laboratory by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. PLOS ONE. 2011;6:e28425.

108. Ranque S, Normand AC, Cassagne C, Murat JB, Bourgeois N, Dalle F, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory. Mycoses. 2014;57:135-40.

109. Lau AF, Drake SK, Calhoun LB, Henderson CM, Zelazny AM. Development of a clinically comprehensive database and a simple procedure for identification of molds from solid media by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. Journal of Clinical Microbiology. 2013;51:828-34.

110. Schulthess B, Ledermann R, Mouttet F, Zbinden A, Bloemberg GV, Böttger EC, et al. Use of the Bruker MALDI Biotyper for identification of molds in the clinical mycology laboratory. Journal of Clinical Microbiology. 2014;52:2797-803.

111. Santos C, Paterson RR, Venâncio A, Lima N. Filamentous fungal characterizations by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Journal of Applied Microbiology. 2010;108:375-85.

112. De Respinis S, Monnin V, Girard V, Welker M, Arsac M, Cellière B, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry using the Vitek MS system for rapid and accurate identification of dermatophytes on solid cultures. Journal of Clinical Microbiology. 2014;52:4286-92.

113. Theel ES, Hall L, Mandrekar J, Wengenack NL. Dermatophyte identification using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49:4067-71.

114. Packeu A, De Bel A, L'Ollivier C, Ranque S, Detandt M, Hendrickx M. Fast and accurate identification of dermatophytes by matrix-assisted Laser desorption ionization – time of flight Mass Spectrometry : validation in the clinical laboratory. Journal of Clinical Microbiology. 2014;52:3440-3.

115. L'Ollivier C, Cassagne C, Normand AC, Bouchara JP, Contet-Audonneau N, Hendrickx M. A MALDI-TOF MS procedure for clinical dermatophyte species identification in the routine laboratory. Med Mycol. 2013;51:713-20.

116. Nenoff P, Erhard M, Simon JC, Muylowa GK, Herrmann J, Rataj W, et al. MALDI-TOF mass spectrometry – a rapid method for the identification of dermatophyte species. Med Mycol. 2013;51:17-24.

117. De Respinis S, Tonolla M, Pranghofer S, Petrini L, Petrini O, Bosshard PP. Identification of dermatophytes by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Med Mycol. 2013;51:514-21.

118. Erhard M, Hipler UC, Burmester A, Brakhage AA, Wöstermeyer J. Identification of dermatophyte species causing onychomycosis and tinea pedis by MALDI-TOF mass spectrometry. Exp dermatol. 2008;17:356-61.

119. Alshawa K, Beretti J, Lacroix C, Feuilhade M, Dauphin B, Quesne G, et al. Successful identification of clinical dermatophyte and neoscytalidium species by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. Journal of Clinical Microbiology. 2012;50:2277-81.

120. Calderaro A, Motta F, Montecchini S, Gorrini C, Piccolo G, Piergianni M, et al. Identification of dermatophyte species after implementation of the in-house MALDI-TOF MS database. International Journal of Molecular Sciences. 2014;15:16012-24.

121. Karabıçak N, Karatuna O, İlkit M, Akyar I. Evaluation of the Bruker Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) System for the identification of clinically important dermatophyte species. Mycopathologia. 2015;180:165-71.

122. L'Ollivier C, Ranque S. MALDI-TOF-Based Dermatophyte Identification. Mycopathologia. 2017;182:183-92.

123. Pennanec X, Dufour A, Haras D, Réhel K. A quick and easy method to identify bacteria by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2010;24:384-92.

124. Tholey A, Heinzle E. Ionic (liquid) matrices for matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry-applications and perspectives. Anal Bioanal Chem. 2006;386:24-37.

125. Chalupová J, Raus M, Sedlářová M, Šebela M. Identification of fungal microorganisms by MALDI-TOF mass spectrometry. Biotechnology Advances. 2014;32:230-41.

126. Normand AC, Cassagne C, Ranque S, L'Ollivier C, Fourquet P, Roesems S, et al. Assessment of various parameters to improve MALDI-TOF MS reference spectra libraries constructed for the routine identification of filamentous fungi. BMC Microbiology. 2013;13:76.

127. Normand AC, Becker P, Gabriel F, Cassagne C, Accoceberry I, Gari-Toussaint M, et al. Validation of a new web application for identification of fungi by use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. Journal of Clinical Microbiology. 2017;55(9):2661-70.

128. Heireman L, Patteet S, Steyaert S. Performance of the new ID-fungi plate using two types of reference libraries (Bruker and MSI) to identify fungi with the Bruker MALDI Biotyper. Medical Mycology. 2020;58:946-57.

129. Sacheli R, Henri AS, Seidel L, Ernst M, Darfouf R, Adjetey C, et al. Evaluation of the new Id-Fungi plates from Conidia for MALDI-TOF MS identification of filamentous fungi and comparison with conventional methods as identification tool for dermatophytes from nails, hair and skin samples. Mycoses. 2020;63:1115-27.

130. Normand AC, Blaize M, Imbert S, Packeu A, Becker P, Fekkar A, et al. Identification of molds with Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry : performance of the newly developed MSI-2 application in comparison with the Bruker filamentous fungi database and MSI-1. Journal of Clinical Microbiology. 2021;59:e0129921.

131. Jabet A, Normand AC, Moreno-Sabater A, Guillot J, Risco-Castillo V, Brun S, et al. Investigations upon the improvement of dermatophyte identification using an online mass spectrometry application. Journal of Fungi. 2022;8:73.

132. Beifuss B, Bezold G, Gottlöber P, Borelli C, Wagener J, Schaller M, et al. Direct detection of five common dermatophyte species in clinical samples using a rapid and sensitive 24-h PCR-ELISA technique open to protocol transfer. Mycoses. 2011;54(2):137-45.

133. Rudramurthy SM, Shaw D. Overview and update on the laboratory diagnosis of dermatophytosis. Clinical Dermatology Review, India. 2017;1:3-11.

134. Brasch J, Beck-Jendroschek V, Gläser R. Fast and sensitive detection of Trichophyton rubrum in superficial tinea and onychomycosis by use of a direct polymerase chain reaction assay. Mycoses. 2011;54(5):313-7.

135. Mehlig L, Garve C, Ritschel A, Zeiler A, Brabetz W, Weber C, et al. Clinical evaluation of a novel commercial multiplex-based PCR diagnostic test for differential diagnosis of dermatomycoses. Mycoses. 2014;57(1):27-34.

136. Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC. Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of Trichophyton rubrum. Journal of Clinical Microbiology. 2007;45:1200-4.

137. Cafarchia C, Iatta R, Latrofa MS, Gräser Y, Otranto D. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of dermatophytes. Infection, Genetics and Evolution. 2013;20:336-51.

138. Gräser Y, El Fari M, Vilgalys R, Kuijpers AFA, De Hoog GS, Presber W, et al. Phylogeny and taxonomy of the family Arthrodermataceae (dermatophytes) using sequence analysis of the ribosomal ITS region. Medical Mycology. 1999;37(2):105-14.

139. Fréalle E, Rodrigue M, Gantois N, Aliouat C-M, Delaporte E, Camus D, et al. Phylogenetic analysis of Trichophyton mentagrophytes human and animal isolates based on MnSOD and ITS sequence comparison. Microbiology. 2007;153(10):3466-77.

140. Verrier J, Krähenbühl L, Bontems O, Fratti M, Salamin K, Monod M. Dermatophyte identification in skin and hair samples using a simple and reliable nested polymerase chain reaction assay : dermatophyte PCR identification in skin and hair samples. British Journal of Dermatology. 2013;168(2):295-301.

141. Kanbe T, Suzuki Y, Kamiya A, Mochizuki T, Kawasaki M, Fujihiro M, et al. Species-identification of dermatophytes Trichophyton, Microsporum and Epidermophyton by PCR and PCR-RFLP targeting of the DNA topoisomerase II genes. Journal of Dermatological Science. 2003;33(1):41-54.

142. Hirai A, Kano R, Nakamura Y, Watanabe S, Hasegawa A. Molecular taxonomy of dermatophytes and related fungi by chitin synthase 1 (CHS1) gene sequences. Antonie Van Leeuwenhoek. 2003;83(1):11-20.

143. Kano R, Hirai A, Muramatsu M, Watari T, Hasegawa A. Direct detection of dermatophytes in skin samples based on sequences of the chitin synthase 1 (CHS1) gene. J Vet Med Sci. 2003;65(2):267-70.

144. Verrier J, Monod M. Diagnosis of dermatophytosis using molecular biology. Mycopathologia. 2017;182(1-2):193-202.

145. Kamiya A, Kikuchi A, Tomita Y, Kanbe T. PCR and PCR–RFLP techniques targeting the DNA topoisomerase II gene for rapid clinical diagnosis of the etiologic agent of dermatophytosis. Journal of Dermatological Science. 2004;34(1):35-48.

146. Machouart-Dubach M, Lacroix C, Feuilhade de Chauvin M, Le Gall I, Giudicelli C, Lorenzo F, et al. Rapid discrimination among dermatophytes, Scytalidium spp., and other fungi with a PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Ribotyping Method. Journal of Clinical Microbiology. 2001;39:685-90.

147. Jackson CJ, Barton RC, Evans EGV. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi by analysis of ribosomal-DNA intergenic spacer regions. Journal of Clinical Microbiology. 1999;37:931-6.

148. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, Shidfar MR, Zaini F, Eshraghian MR, Jalalizand N, et al. Use of single-enzyme PCR-restriction digestion barcode targeting the Internal Transcribed Spacers (ITS rDNA) to identify dermatophyte species. Iran J Public Health. 2012;41(3):82-94.

149. Shin JH, Sung JH, Park SJ, Kim JA, Lee JH, Lee DY, et al. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi using polymerase chain reaction amplification and restriction enzyme analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;48(6):857-65.

150. Ding J, Li J, Liu Z, Tan Z. Clinical identification of common species of dermatophytes by PCR and PCR-RFLP. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2004;24(6):642-4.

151. Hayette MP, Sacheli R. Dermatophytosis, trends in epidemiology and diagnostic approach. Curr Fungal Infect Rep. 2015;9(3):164-79.

152. Pryce TM, Palladino S, Kay ID, Coombs GW. Rapid identification of fungi by sequencing the ITS1 and ITS2 regions using an automated capillary electrophoresis system. Med Mycol. 2003;41(5):369-81.

153. Romanelli AM, Fu J, Herrera ML, Wickes BL. A universal DNA extraction and PCR amplification method for fungal rDNA sequence-based identification. Mycoses. 2014;57(10):612-22.

154. Li HS, Bouchara JP, Hsu MM, Barton R, Su S, Chang TC. Identification of dermatophytes by sequence analysis of the rRNA gene internal transcribed spacer regions. J med microbiol. 2008;57(5):592-600.

155. Op De Beeck M, Lievens B, Busschaert P, Declerck S, Vangronsveld J, Colpaert JV. Comparison and validation of some ITS primer pairs useful for fungal metabarcoding studies*. PLOS ONE. 2014;9(6):e97629.

156. Jousson O, Léchenne B, Bontems O, Mignon B, Reichard U, Barblan J, et al. Secreted subtilisin gene family in Trichophyton rubrum. Gene. 2004;339:79-88.

157. Kano R, Nakamura Y, Watari T, Watanabe S, Takahashi H, Tsujimoto H, et al. Molecular analysis of chitin synthase 1 (CHS1) gene sequences of Trichophyton mentagrophytes complex and T. rubrum. Curr Microbiol. 1998;37(4):236-9.

158. Li HC, Bouchara JP, Hsu KML, Barton R, Chang TC. Identification of dermatophytes by an oligonucleotide array. Journal of Clinical Microbiology. 2007;45:3160-6.

159. Beguin H, Pyck N, Hendrickx M, Planard C, Stubbe D, Detandt M. The taxonomic status of Trichophyton quinckeanum and T. interdigitale revisited : a multigene phylogenetic approach. Med Mycol. 2012;50(8):871-82.

160. Chollet A, Cattin V, Fratti M, Mignon B, Monod M. Which fungus originally was Trichophyton mentagrophytes? Historical review and illustration by a clinical case. Mycopathologia. 2015;180:1-5.

161. Fazolin Petrucelli M, Heinzen de Abreu M, Michelotto Cantelli BAM, Gonzalez Segura G, Garcia Nishimura F, Bitencourt TA, et al. Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses. Journal of Fungi. 2020;6(4):310.

162. Garg J, Tilak R, Singh S, Gulati AK, Garg A, Prakash P, et al. Evaluation of pan-dermatophyte nested PCR in diagnosis of onychomycosis. Journal of Clinical Microbiology. 2007;45:3443-5.

163. Garg J, Tilak R, Garg A, Prakash P, Gulati AK, Nath G. Rapid detection of dermatophytes from skin and hair. BMC Research Notes. 2009;2(1):60.

164. Uchida T, Makimura K, Ishihara K, Goto H, Tajiri Y, Okuma M, et al. Comparative study of direct polymerase chain reaction, microscopic examination and culture-based morphological methods for detection and identification of dermatophytes in nail and skin samples. The Journal of Dermatology. 2009;36(4):202-8.

165. Nagao K, Sugita T, Ouchi T, Nishikawa T. Identification of Trichophyton rubrum by nested PCR analysis from paraffin embedded specimen in trichophytia profunda acuta of the glabrous skin. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2005;46(2):129-32.

166. Arabatzis M, Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Kuijper EJ, de Hoog GS, Lavrijsen APM, Templeton K, et al. Diagnosis of common dermatophyte infections by a novel multiplex real-time polymerase chain reaction detection/identification scheme. Br J Dermatol. 2007;157(4):681-9.

167. Bergmans AMC, van der Ent M, Klaassen A, Böhm N, Andriesse GI, Wintermans RGF. Evaluation of a single-tube real-time PCR for detection and identification of 11 dermatophyte species in clinical material. Clinical Microbiology and Infection. 2010;16(6):704-10.

168. Wisselink GJ, van Zanten E, Kooistra-Smid AMD. Trapped in keratin; a comparison of dermatophyte detection in nail, skin and hair samples directly from clinical samples using culture and real-time PCR. J Microbiol Methods. 2011;85(1):62-6.

169. Dhib I, Fathallah A, Yaacoub A, Hadj Slama F, Said MB, Zemni R. Multiplex PCR assay for the detection of common dermatophyte nail infections. Mycoses. 2014;57(1):19-26.

170. Winter I, Uhrlaß S, Krüger C, Herrmann J, Bezold G, Winter A, et al. Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material bei Verdacht auf Onychomykose und Tinea pedis. Hautarzt. 2013;64(4):283-9.

171. Elavarashi E, Kindo AJ, Kalyani J. Optimization of PCR–RFLP directly from the skin and nails in cases of dermatophytosis, targeting the ITS and the 18S ribosomal DNA regions. JCDR. 2013;7:646-51.

172. Savin C, Huck S, Rolland C, Benderdouche M, Faure O, Noacco G, et al. Multicenter evaluation of a commercial PCR-enzyme-linked immunosorbent assay diagnostic kit (Onychodiag) for diagnosis of dermatophytic onychomycosis. J Clin Microbiol. 2007;45(4):1205-10.

173. Kondori N, Abrahamsson AL, Ataollahy N, Wennerås C. Comparison of a new commercial test, dermatophyte-PCR kit, with conventional methods for rapid detection and identification of Trichophyton rubrum in nail specimens. Med Mycol. 2010;48(7):1005-8.

174. Petinataud D, Berger S, Ferdynus C, Debourgogne A, Contet-Audonneau N, Machouart M. Optimising the diagnostic strategy for onychomycosis from sample collection to FUNGAL identification evaluation of a diagnostic kit for real-time PCR. Mycoses. 2016;59:304-11.

175. Hayette MP, Seidel L, Adjetey C, Darfouf R, Wéry M, Boreux R, et al. Clinical evaluation of the DermaGenius® Nail real-time PCR assay for the detection of dermatophytes and Candida albicans in nails. Med Mycol. 2019;57(3):277-83.

176. Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C, Lurati M, Bontems O, Monod M. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. Dermatology. 2010;220(2):164-8.

177. Holländer H, Keilig W, Bauer J, Rothemund E. A reliable fluorescent stain for fungi in tissue sections and clinical specimens. Mycopathologia. 1984;88(2):131-4.

178. Monheit JE, Cowan DF, Moore DG. Rapid detection of fungi in tissues using calcofluor white and fluorescence microscopy. Arch Pathol Lab Med. 1984;108(8):616-8.

179. Gip L, Abelin J. Differential staining of fungi in clinical specimens using fluorescent whitening agent (Blankophor). Mykosen. 1987;30(1):21-4.

180. Monod M, Baudraz-Rosselet F, Ramelet AA, Frenk E. Direct mycological examination in dermatology : a comparison of different methods. Dermatologica. 1989;179(4):183-6.

181. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. Journal of Applied Microbiology. 2020;129:212-32.

182. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. Mycopathologia. 2008;166:369.

183. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

184. Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections. Indian Dermatol Online J. 2018;9:149-58.

185. Abastabar M, Jedi A, Guillot J, Ilkit M, Eidi S, Hedayati MT, et al. In vitro activities of 15 antifungal drugs against a large collection of clinical isolates of Microsporum canis. Mycoses. 2019;62:1069-78.

186. Bar J, Samuelov L, Sprecher E, Mashiah J. Griseofulvin vs terbinafine for paediatric tinea capitis : when and for how long. Mycoses. 2019;62:949-53.

187. Sonthalia S, Agrawal M, Sehgal VN. Topical ciclopirox olamine 1% : revisiting a unique antifungal. Indian Dermatol Online J. 2019;10:481-5.

188. Del Palacio A, Garau M, Gonzalez-Escalada A, Calvo MT. Trends in treatment of dermatophytosis : biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi. Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi. 2000;17:148-58.

189. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia. 2008;166:353-67.

190. Monod M, Feuermann M, Salamin K, Fratti M, Makino M, Alshahni MM, et al. Trichophyton rubrum azole resistance mediated by a new ABC transporter, TruMDR3. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;63:e00863-19.

191. Rajagopalan M, Inamadar A, Mittal A, Miskeen AK, Srinivas CR, Sardana K, et al. Expert consensus on the management of dermatophytosis in India (ECTODERM India). BMC Dermatology. 2018;18:6.

192. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, Haeverans K. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. Journal of the American Academy of Dermatology. 1988;18:263-8.

193. Sardana K, Arora P, Mahajan K. Intracutaneous pharmacokinetics of oral antifungals and their relevance in recalcitrant cutaneous dermatophytosis : time to revisit basics. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83:730.

194. Lopes AI, Tavaria FK, Pintado ME. Conventional and natural compounds for the treatment of dermatophytosis. Medical Mycology. 2020;58:707-20.

195. Recommandations Mycoses cutanéomuqueuses [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/mycoses-cutaneomuqueuses-1685.html

196. Vital Durand D, Le Jeunne C. Dorosz - Guide pratique des médicaments, 40ème édition. Maloine. 2021.

197. Résumé des caractéristiques du produit - LAMISIL 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66387487&typedoc=R

198. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE ARROW 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66490708&typedoc=R

199. Résumé des caractéristiques du produit - ITRACONAZOLE MYLAN 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60738303&typedoc=R

200. Actualité - Traitement de la teigne de l'enfant et indisponibilité de la griséofulvine : l'ANSM précise la conduite à tenir - ANSM [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-la-teigne-de-lenfant-et-indisponibilite-de-la-griseofulvine-lansm-precise-la-conduite-a-tenir

201. SFD | Recommandations Onychomycoses [Internet]. Société Française de Dermatologie. 2007 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/page-24-recommandations

202. Subha TS, Gnanamani A. In vitro assessment of anti - dermatophytic effect of active fraction of methanolic extracts of Acorus calamus. Journal of Animal & Plant Sciences. 2009;5:450-5.

203. Martinez-Rossi NM, Bitencourt TA, Peres NTA, Lang EAS, Gomes EV, Quaresemin NR, et al. Dermatophyte resistance to antifungal drugs : mechanisms and prospectus. Frontiers in Microbiology. 2018;9:1108.

204. Cowen LE. The evolution of fungal drug resistance : modulating the trajectory from genotype to phenotype. Nat Rev Microbiol. 2008;6:187-98.

205. Khurana A, Sardana K, Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes : recent trends and therapeutic implications. Fungal Genetics and Biology. 2019;132:103255.

206. Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. Mycoses. 2020;63:717-28.

207. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Bitencourt TA, Martins MP, Rossi A. State-of-the-art dermatophyte infections : epidemiology aspects, pathophysiology, and resistance mechanisms. Journal of Fungi. 2021;7:629.

208. 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. Journal of Fungi. 2020;6:95.

209. Osborne CS, Leitner I, Favre B, Ryder NS. Amino acid substitution in Trichophyton rubrum squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2840-4.

210. Osborne CS, Leitner I, Hofbauer B, Fielding CA, Favre B, Ryder NS. Biological, biochemical, and molecular characterization of a new clinical Trichophyton rubrum isolate resistant to terbinafine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006;50:2234-6.

211. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, et al. Terbinafine resistance of trichophyton clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017;27(61):e00115-e117.

212. Kano R. ATP-binding Cassette (ABC) transporter proteins in highly terbinafine-resistant strains of Trichophyton indotineae (former species name : Trichophyton interdigitale). Medical Mycology Journal. 2021;62(1):21-5.

213. Tang C, Kong X, Ahmed SA, Thakur R, Chowdhary A, Nenoff P, et al. Taxonomy of the Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype T. indotineae. Mycopathologia. 2021;186:315-26.

214. Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Maccheroni W, Martinez-Rossi NMY. Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide susceptibility in Trichophyton rubrum. Journal of Medical Microbiology. 2006;55(Pt 8):1093-9.

215. Kano R, Hsiao YH, Han HS, Chen C, Hasegawa A, Kamata H. Resistance mechanism in a terbinafine-resistant strain of Microsporum canis. Mycopathologia. 2018;183:623-7.

216. Santos HL, Lang EAS, Segato F, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monooxygenase gene in Trichophyton rubrum. Medical Mycology. 2018;56:378-81.

217. Cervelatti EP, Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Martinez-Rossi NM. Molecular cloning and characterization of a novel ABC transporter gene in the human pathogen Trichophyton rubrum. Med Mycol. 2006;44:141-7.

218. El-Awady R, Saleh E, Hashim A, Soliman N, Dallah A, Elrasheed A, et al. The role of eukaryotic and prokaryotic ABC transporter family in failure of chemotherapy. Frontiers in Pharmacology. 2016;7:535.

219. Putman M, Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2000;64:672-93.

220. Yamada T, Yaguchi T, Tamura T, Pich C, Salamin K, Feuermann M, et al. Itraconazole resistance of Trichophyton rubrum mediated by the ABC transporter TruMDR2. Mycoses. 2021;64:936-46.

221. Yamada T, Yaguchi T, Salamin K, Guenova E, Feuermann M, Monod M. MFS1, a pleiotropic transporter in dermatophytes that plays a key role in their intrinsic resistance to chloramphenicol and fluconazole. Journal of Fungi. 2021;7:542.

222. Singh A, Masih A, Khurana A, Singh PK, Gupta M, Hagen F, et al. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2018;61(7):477-84.

223. Martins MP, Rossi A, Sanches PR, Martinez-Rossi NM. Differential expression of multidrug-resistance genes in Trichophyton rubrum. Journal of Integrated OMICS. 2019;9:65-9.

224. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal resistance in dermatophytes : genetic considerations, clinical presentations and alternative therapies. Journal of Fungi. 2021;7(11):983.

225. Kong X, Tang C, Singh A, Ahmed SA, Al-Hatmi AMS, Chowdhary A, et al. Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes species complex. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:AAC-00056.

226. Persinoti GF, de Aguiar Peres NT, Jacob TR, Rossi A, Vêncio RZ, Martinez-Rossi NM. RNA-sequencing analysis of Trichophyton rubrum transcriptome in response to sublethal doses of acriflavine. BMC Genomics. 2014;15(Suppl 7):S1.

227. Mendes NS, Bitencourt TA, Sanches PR, Silva-Rocha R, Martinez-Rossi NM, Rossi A. Transcriptome-wide survey of gene expression changes and alternative splicing in Trichophyton rubrum in response to undecanoic acid. Sci Rep. 2018;8:2520.

228. Brasch J, Martins BS, Christophers E. Enzyme release by Trichophyton rubrum depends on nutritional conditions. Mycoses. 1991;34:365-8.

229. Fachin AL, Contel EP, Martinez-Rossi NM. Effect of sub-MICs of antimycotics on expression of intracellular esterase of Trichophyton rubrum. Med Mycol. 2001;39:129-33.

230. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular evolution of antifungal drug resistance. Annual Review of Microbiology. 2017;71:753-75.

231. Yu L, Zhang W, Wang L, Yang J, Liu T, Peng J, et al. Transcriptional profiles of the response to ketoconazole and amphotericin B in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;51:144-53.

232. Friesen H, Lunz R, Doyle S, Segall J. Mutation of the SPS1-encoded protein kinase of Saccharomyces cerevisiae leads to defects in transcription and morphology during spore formation. Genes Dev. 1994;8:2162-75.

233. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase : conservation of a three-kinase module from yeast to human. Physiological Reviews. 1999;79:143-80.

234. Zhang W, Yu L, Leng W, Wang X, Wang L, Deng X, et al. cDNA microarray analysis of the expression profiles of Trichophyton rubrum in response to novel synthetic fatty acid synthase inhibitor PHS11A. Fungal Genetics and Biology. 2007;44:1252-61.

235. Diao Y, Zhao R, Diao Y, Zhao R, Deng X, Leng W, et al. Transcriptional profiles of Trichophyton rubrum in response to itraconazole. Med Mycol. 2009;47:237-47.

236. Singh SD, Robbins N, Zaas AK, Schell WA, Perfect JR, Cowen LE. Hsp90 governs echinocandin resistance in the pathogenic yeast Candida albicans via calcineurin. PLOS Pathogens. 2009;5:e1000532.

237. Leach MD, Budge S, Walker L, Munro C, Cowen LE, Brown AJ. Hsp90 orchestrates transcriptional regulation by Hsf1 and cell wall remodelling by MAPK signalling during thermal adaptation in a pathogenic yeast. PLOS Pathogens. 2012;8:e1003069.

238. Tamayo D, Muñoz JF, Torres I, Almeida AJ, Restrepo A, McEwen JG, et al. Involvement of the 90kDa heat shock protein during adaptation of Paracoccidioides brasiliensis to different environmental conditions. Fungal Genetics and Biology. 2013;51:34-41.

239. Tiwari S, Thakur R, Shankar J. Role of heat-shock proteins in cellular function and in the biology of fungi. Biotechnology Research International. 2015;2015:e132635.

240. Martinez-Rossi NA, Jacob TR, Sanches PR, Peres NT, Lang EA, Martins MP, et al. Heat shock proteins in dermatophytes : current advances and perspectives. Current Genomics. 2016;17:99-111.

241. Jacob TR, Peres NT, Martins MP, Lang EA, Sanches PR, Rossi A, et al. Heat shock protein 90 (Hsp90) as a molecular target for the development of novel drugs against the dermatophyte Trichophyton rubrum. Frontiers in Microbiology. 2015;6:1241.

242. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma : recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002;47:629-31.

243. Costa-Orlandi CB, Sardi JCO, Santos CT, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS. In vitro characterization of Trichophyton rubrum and T. mentagrophytes biofilms. Biofouling. 2014;30:719-27.

244. Brilhante RSN, Correia EEM, Guedes GMM, Pereira VS, Oliveira JS, Bandeira SP, et al. Quantitative and structural analyses of the in vitro and ex vivo biofilm-forming ability of dermatophytes. Journal of Medical Microbiology. 2017;66:1045-52.

245. Castelo-Branco DSCM, de Aguiar L, Araújo GDS, Lopes RGP, de Sales JA, Pereira-Neto WA, et al. In vitro and ex vivo biofilms of dermatophytes : a new panorama for the study of antifungal drugs. Biofouling. 2020;36:783-91.

246. Lin H, Liu X, Shen Z, Cheng W, Zeng Z, Chen Y, et al. The effect of isoflavaspidic acid PB extracted from Dryopteris fragrans (L.) Schott on planktonic and biofilm growth of dermatophytes and the possible mechanism of antibiofilm. Journal of Ethnopharmacology. 2019;241:111956.

247. Fanning S, Mitchell AP. Fungal Biofilms. PLOS Pathogens. 2012;8:e1002585.

248. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, Meletiadis J. How to : perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by Trichophyton. Clinical Microbiology and Infection. 2021;27:55-60.

249. Gawaz A, Nenoff P, Uhrlaß S, Schaller M. Therapie eines terbinafin-resistenten Trichophyton mentagrophytes Typ VIII. Hautarzt. 2021;72:900-4.

250. Badali H, Mohammadi R, Mashedi O, de Hoog GS, Meis JF. In vitro susceptibility patterns of clinically important Trichophyton and Epidermophyton species against nine antifungal drugs. Mycoses. 2015;58:303-7.

251. Deng S, Zhang C, Seyedmousavi S, Zhu S, Tan X, Wen Y, et al. Comparison of the in vitro activities of newer triazoles and established antifungal agents against Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59:4312-4.

252. Jachiet M, Lanternier F, Rybojad M, Bagot M, Ibrahim L, Casanova JL, et al. Posaconazole treatment of extensive skin and nail dermatophytosis due to autosomal recessive deficiency of CARD9. JAMA Dermatology. 2015;151(2):192-4.

253. Salehi Z, Fatahi N, Taran M, Izadi A, Badali H, Hashemi SJ, et al. Comparison of in vitro antifungal activity of novel triazoles with available antifungal agents against dermatophyte species caused tinea pedis. Journal de Mycologie Médicale. 2020;30:100935.

254. Hur MS, Park M, Jung WH, Lee YW. Evaluation of drug susceptibility test for efinaconazole compared with conventional antifungal agents. Mycoses. 2019;62:291-7.

255. Gupta AK, Kohli Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity. British Journal of Dermatology. 2003;149:296-305.

256. Gupta AK, Kohli Y. Evaluation of in vitro resistance in patients with onychomycosis who fail antifungal therapy. DRM. 2003;207:375-80.

257. Brescini L, Fioriti S, Morroni G, Barchiesi F. Antifungal combinations in dermatophytes. Journal of Fungi. 2021;7(9):727.

258. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;44:485-91.

259. Lee Y, Lee KT, Lee SJ, Beom JY, Hwangbo A, Jung JA, et al. In vitro and in vivo assessment of FK506 analogs as novel antifungal drug candidates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018;62:e01627-e1718.

260. Zhang M, Yang X, Wang D, Yu C, Sun S. Antifungal activity of immunosuppressants used alone or in combination with fluconazole. J Appl Microbiol. 2019;126:1304-17.

261. Yamamoto T, Nishioka K. Deep dermatophytosis during topical tacrolimus therapy for psoriasis. Acta Derm Venereol. 2003;83:291-2.

262. Ardeshna KP, Rohatgi S, Jerajani HR. Successful treatment of recurrent dermatophytosis with isotretinoin and itraconazole. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82:579-82.

263. Srivastava A, Kothiwala SK. Isotretinoin may affect pharmacokinetics of itraconazole in the skin : Is it rational to combine both for the treatment of dermatophytosis? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83:68-9.

264. von Bernuth H, Wahn V. Systemic treatment with isotretinoin suppresses itraconazole blood level in chronic granulomatous disease. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25:405-7.

265. Nyilasi I, Kocsubé S, Krizsán K, Galgóczy L, Papp T, Pesti M, et al. Susceptibility of clinically important dermatophytes against statins and different statin-antifungal combinations. Med Mycol. 2014;52:140-8.

266. Gintjee TJ, Donnelley MA, Thompson GR. Aspiring antifungals : review of current antifungal pipeline developments. Journal of Fungi. 2020;6(1):28.

267. Pianalto KM, Alspaugh JA. New horizons in antifungal therapy. Journal of Fungi. 2016;2(4):26.

268. McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Perfect JR, Walsh TJ. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. The Journal of Infectious Diseases. 2017;216:S474-83.

269. Garvey EP, Hoekstra WJ, Moore WR, Schotzinger RJ, Long L, Ghannoum MA. VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59:1992-7.

270. Schell WA, Jones AM, Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Alexander BD. Fungal CYP51 inhibitors VT-1161 and VT-1129 exhibit strong in vitro activity against Candida glabrata and C. krusei isolates clinically resistant to azole and echinocandin antifungal compounds. Antimicrobial Agents and Chemotherapy

[Internet]. 2017 [cité 22 janv 2022];61. Disponible sur: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.01817-16

271. Kushwaha AS, Sharma P, Shivakumar HN, Rappleye C, Zukiwski A, Proniuk S, et al. Transungual delivery of AR-12, a novel antifungal drug. AAPS PharmSciTech. 2017;18:2702-5.

272. Roemer T, Krysan DJ. Antifungal drug development : challenges, unmet clinical needs, and new approaches. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4:a019703.

273. Lang EAS, Bitencourt TA, Peres NTA, Lopes L, Silva LG, Cazzaniga RA, et al. The stuA gene controls development, adaptation, stress tolerance, and virulence of the dermatophyte Trichophyton rubrum. Microbiol Res. 2020;241:126592.

274. Bitencourt TA, Neves-da-Rocha J, Martins MP, Sanches PR, Lang EAS, Bortolossi JC, et al. StuA-Regulated Processes in the Dermatophyte Trichophyton rubrum: Transcription Profile, Cell-Cell Adhesion, and Immunomodulation. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021;11:447.

275. Kröber A, Etzrodt S, Bach M, Monod M, Kniemeyer O, Staib P. The transcriptional regulators SteA and StuA contribute to keratin degradation and sexual reproduction of the dermatophyte Arthroderma benhamiae. Curr Genet. 2017;63:103-16.

276. Neves-da-Rocha J, Bitencourt TA, de Oliveira VM, Sanches PR, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Alternative splicing in heat shock protein transcripts as a mechanism of cell adaptation in Trichophyton rubrum. Cells. 2019;8:1206.

277. de Oliveira Lima MI, Araújo de Medeiros AC, Souza Silva KV, Cardoso GN, de Oliveira Lima E, de Oliveira Pereira F. Investigation of the antifungal potential of linalool against clinical isolates of fluconazole resistant Trichophyton rubrum. J Mycol Med. 2017;27:195-202.

278. Arif T, Bhosale JD, Kumar N, Mandal TK, Bendre RS, Lavekar GS, et al. Natural products – antifungal agents derived from plants. Journal of Asian Natural Products Research. 2009;11:621-38.

279. Meng X, Xing R, Liu S, Yu H, Li K, Qin Y, et al. Molecular weight and pH effects of aminoethyl modified chitosan on antibacterial activity in vitro. International Journal of Biological Macromolecules. 2012;50:918-24.

280. Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, Acosta N, et al. Functional characterization of chitin and chitosan. Current Chemical Biology. 2009;3:203-30.

281. Kumirska J, Weinhold MX, Thöming J, Stepnowski P. Biomedical activity of chitin/chitosan based materials - influence of physicochemical properties apart from molecular weight and degree of N-acetylation. Polymers. 2011;3:1875-901.

282. Lopes AI, Tavaria FK, Pintado ME. Application of chitosan in the control of fungal infections by dermatophytes. Ann Appl Microbiol Biotechnol J. 2017;1:1006-11.

283. Balicka-Ramisz A, Wojtasz-Pajak A, Pilarczyk B, Ramisz A, Laurans L. Antibacterial and antifungal activity of chitosan. 12th ISAH Congress on Animal Hygiene présenté à: 12th ISAH Congress on Animal Hygiene; 2005; Warsaw.

284. Goy RC, de Britto D, Assis OBG. A review of the antimicrobial activity of chitosan. Polímeros. 2009;19:241-7.

285. Danielli LJ, Pippi B, Duarte JA, Maciel AJ, Lopes W, Machado MW, et al. Antifungal mechanism of action of Schinus lentiscifolius Marchand essential oil and its synergistic effect in vitro with terbinafine and ciclopirox against dermatophytes. J Pharm Pharmacol. 2018;70:1216-27.

286. Dias N, Dias MC, Cavaleiro C, Sousa MC, Lima N, Machado M. Oxygenated monoterpenes-rich volatile oils as potential antifungal agents for dermatophytes. Natural Product Research. 2017;31:460-4.

287. Aala F, Yusuf UK, Jamal F, Khodavandi A. In vitro antifungal activity of allicin alone and in combination with two med-ications against Trichophyton rubrum. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2010;26:2193-8.

288. Galgóczy L, Papp T, Pócsi I, Hegedűs N, Vágvölgyi C. In vitro activity of Penicillium chrysogenum antifungal protein (PAF) and its combination with fluconazole against different dermatophytes. Antonie van Leeuwenhoek. 2008;94:463.

289. Houël E, Rodrigues AMS, Jahn-Oyac A, Bessière J-M, Eparvier V, Deharo E, et al. In vitro antidermatophytic activity of Otacanthus azureus (Linden) Ronse essential oil alone and in combination with azoles. J Appl Microbiol. 2014;116:288-94.

290. Khan MSA, Ahmad I. Antifungal activity of essential oils and their synergy with fluconazole against drug-resistant strains of Aspergillus fumigatus and Trichophyton rubrum. Appl Microbiol Biotechnol. 2011;90:1083-94.

291. Khan MSA, Ahmad I, Cameotra SS. Carum copticum and Thymus vulgaris oils inhibit virulence in Trichophyton rubrum and Aspergillus spp. Braz J Microbiol. 2014;45:523-31.

292. Khoury M, El Beyrouthy M, Ouaini N, Eparvier V, Stien D. Hirtellina lobelii DC. essential oil, its constituents, its combination with antimicrobial drugs and its mode of action. Fitoterapia. 2019;133:130-6.

293. Maciel AJ, Lacerda CP, Danielli LJ, Bordignon SAL, Fuentefria AM, Apel MA. Antichemotactic and antifungal action of the essential oils from Cryptocarya aschersoniana, Schinus terebinthifolia, and Cinnamomum amoenum. Chem Biodivers. 2019;16:e1900204.

294. Pyun MS, Shin S. Antifungal effects of the volatile oils from Allium plants against Trichophyton species and synergism of the oils with ketoconazole. Phytomedicine. 2006;13:394-400.

295. 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;26:461.

296. Rodriguez MV, Sortino MA, Ivancovich JJ, Pellegrino JM, Favier LS, Raimondi MP. Detection of synergistic combinations of Baccharis extracts with terbinafine against Trichophyton rubrum with high throughput screening synergy assay (HTSS) followed by 3D graphs. Behavior of some of their components. Phytomedicine. 2013;20:1230-9.

297. Shin S, Lim S. Antifungal effects of herbal essential oils alone and in combination with ketoconazole against Trichophyton spp. J Appl Microbiol. 2004;97:1289-96.

298. Shin S. Essential oil compounds from Agastache rugosa as antifungal agents against Trichophyton species. Arch Pharm Res. 2004;27:295-9.

299. Sim Y, Shin S. Combinatorial anti-Trichophyton effects of Ligusticum chuanxiong essential oil components with antibiotics. Arch Pharm Res. 2008;31:497.

300. Soares LA, Gullo FP, Sardi JDCO, Pitangui NDS, Costa-Orlandi CB, Sangalli-Leite F, et al. Anti-trichophyton activity of protocatechuates and their synergism with fluconazole. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:1-9.

301. Tiwari N, Pandit R, Gaikwad S, Gade A, Rai M. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles by petals extract of Rosa indica L., its formulation as nail paint and evaluation of antifungal activity against fungi causing onychomycosis. IET Nanobiotechnology. 2017;11:205-11.

302. Tullio V, Roana J, Scalas D, Mandras N. Evaluation of the antifungal activity of Mentha x piperita (Lamiaceae) of Pancalieri (Turin, Italy) essential oil and its synergistic interaction with azoles. Molecules. 2019;24:3148.

303. Vörös-Horváth B, Das S, Salem A, Nagy S, Böszörményi A, Kőszegi T, et al. Formulation of tioconazole and Melaleuca alternifolia essential oil pickering emulsions for onychomycosis topical treatment. Molecules. 2020;25:5544.

304. Trifan A, Luca SV, Bostănaru AC, Brebu M, Jităreanu A, Cristina RT, et al. Apiaceae Essential Oils : boosters of terbinafine activity against dermatophytes and potent anti-inflammatory effectors. Plants. 2021;10(11):2378.

305. Gupta AK, Venkataraman M, Quinlan EM. New antifungal agents and new formulations against dermatophytes. In: Bouchara JP, Nenoff P, Gupta AK, Chaturvedi V, éditeurs. Dermatophytes and Dermatophytoses [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 23 janv 2022]. p. 433-71. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-67421-2_21

306. Lopes G, Pinto E, Salgueiro L. Natural products : an alternative to conventional therapy for dermatophytosis ? Mycopathologia. 2017;182:143-67.

307. Ponte HAS, Lima MIDO, Lima EDO, Pereira FDO. Linalool modulates dermatophyte susceptibility to azole drugs. Med Mycol. 2020;58:272-4.

308. de Melo JO, Bitencourt TA, Fachin AL, Cruz EMO, de Jesus HCR, Alves PB, et al. Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from Lippia gracilis Schauer genotypes. Acta Tropica. 2013;128:110-5.

309. Obaid A, Al-Janabi J, Taj-Aldin W. Bioactivities of anethole, astragalin and cryptochlorogenic acid extracted from anise oil and Moringa oleifera on the keratinase gene expression of Trichophyton rubrum. Journal of Pure and Applied Microbiology. 2020;14:615-26.

310. Adorjan B, Buchbauer G. Biological properties of essential oils : an updated review. Flavour and Fragrance Journal. 2010;25:407-26.

311. Zuzarte M, Lopes G, Pinto E, Salgueiro L. Are natural products an alternative therapy for dermatophytosis ? In: Bouchara JP, Nenoff P, et al., éditeurs. Dermatophytes and Dermatophytoses [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 23 janv 2022]. p. 473-519. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-67421-2_22

312. Christenson JK, Peterson GM, Naunton M, Bushell M, Kosari S, Baby KE, et al. Challenges and opportunities in the management of onychomycosis. J Fungi (Basel). 2018;4:87.

313. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. Lasers Med Sci. 2017;32:469-74.

314. Shen JJ, Arendrup MC, Jemec GBE, Saunte DML. Photodynamic therapy : a treatment option for terbinafine resistant Trichophyton species. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2021;33:102169.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Les dermatophytes :
à propos des espèces isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020) et actualités taxonomiques, diagnostiques et thérapeutiques

---

Résumé :

Les dermatophytoses sont des lésions superficielles de la peau glabre et des phanères causées par les dermatophytes, champignons filamenteux spécialisés, capables de dégrader la kératine. Leur prévalence chez l'homme est estimée entre 20 et 25% et continue d'augmenter. Les espèces anthropophiles, qui diffusent bien dans la population, sont les plus fréquentes. L'analyse du profil épidémiologique des dermatophytoses diagnostiquées au CHU de Bordeaux entre 2014 et 2020 confirme la prédominance des onychomycoses des orteils et des intertrigos inter-orteils (85,7% des atteintes), motif fréquent de consultation en dermatologie, et la domination sans partage de *Trichophyton rubrum* (79,6% des isolats).
Le diagnostic mycologique par culture manque de sensibilité et le délai de rendu du résultat est long. Par ailleurs, l'identification des dermatophytes est souvent compliquée par la variabilité de leurs caractères culturaux et des problèmes de nomenclature.
Les seuls antifongiques à usage systémique disponibles sont la terbinafine et les azolés. Cependant, des cas de dermatophytoses chroniques ou récalcitrantes sont de plus en plus rapportées, tout comme l'émergence depuis 2017 de souches de *T. rubrum*, *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes* résistantes à la terbinafine en Inde, en Asie et en Europe.

Dans ce contexte, le principal objectif de cette thèse est de fournir un aperçu actualisé :
(i) de la récente révision des espèces de dermatophytes et de leur nomenclature et de donner les noms d'espèces qui devraient être dorénavant adoptés ;
(ii) des avantages et des inconvénients de la spectrométrie de masse MALDI-TOF et des outils moléculaires développés pour suppléer aux insuffisances du diagnostic morphologique tout en apportant une réponse plus rapide au clinicien ;
(iii) des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance et la tolérance à la terbinafine et aux azolés, et des alternatives et perspectives thérapeutiques proposées.

Mots clés :

Dermatophytes, Dermatophytoses, Code à barres ITS, Taxonomie, Diagnostic moléculaire, Spectrométrie de masse MALDI-TOF, Résistance aux antifongiques, Alternatives thérapeutiques