

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 Janvier 2015
Par Mme Anne Brans

Thèse réalisée en commun avec Céline Boursiez

LES MYCOSES SUPERFICIELLES :
Pharmacologie des anti-fongiques

Membres du jury :

Président :

Monsieur le professeur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique – Université Lille 2
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Haubourdin

Assesseur :

Monsieur le professeur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie – Université Lille 2
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Armentières

Membres extérieurs :

Madame Charlotte Bouly, Docteur en pharmacie
Pharmacien assistant à Saint-Omer

Madame Caroline Hocry, Docteur en médecine générale
Médecin remplaçant à Mouchin



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER

Professeur Philippe CHAVATTE

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
<hr/>			

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

Aux membres du jury :

Vous me faites l'honneur de me lire et de m'écouter et je vous en remercie. Merci également pour vos précieux conseils et vos encouragements. Veuillez trouver, ici, l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens également à remercier :

Marina Carrère-d'Encausse et Michel Cymes qui, avec le journal de la santé, ont beaucoup compté dans la réussite de mes études.

Tous les patients que j'ai croisé, qui ont contribué à l'élargissement de mes connaissances.

Tous les collègues que j'ai eu depuis 2004 et qui, chacun à leur manière, m'ont formée.

Surtout, Céline Boursiez, ma chère binôme, pour son amitié et sa si grande collaboration.

Enfin, je souhaite dédier cette thèse :

A ma mère, qui je le sais, pleure de joie là où elle est.

A ma famille entière, qui me supporte avec tact depuis de nombreuses années.

A mes amis, qui sont la famille que je me suis choisie et qui, par conséquent, me supportent aussi.

Et à mes colocataires, qui m'apportent tant de réconfort.

LES MYCOSES SUPERFICIELLES :
Pharmacologie des antifongiques

Table des matières

INTRODUCTION	15
1 Du champignon à la mycose superficielle.....	17
1.1 Physiologie des champignons.....	17
1.1.1 Généralités	17
1.1.2 Structure des champignons	18
1.1.3 Aspect morphologique des champignons [3]	20
1.1.4 Caractéristiques générales des champignons [3]	20
1.2 Physiopathologie des mycoses superficielles	21
1.2.1 Définition d'une mycose superficielle et généralités	21
1.2.2 Agents pathogènes responsables des mycoses superficielles	21
1.2.3 Facteurs de pathogénicité	28
1.2.4 Mécanisme de défense de l'hôte [12]	29
1.2.5 Facteurs favorisant des mycoses [1], [3].....	30
1.3 Diagnostic biologique des mycoses superficielles	34
1.3.1 Examen en lumière de Wood	35
1.3.2 Diagnostic mycologique	36
2 Pharmacologie des antifongiques utilisés dans le traitement des mycoses superficielles.....	43
2.1 Antifongique: définition.....	43
2.2 Les différentes familles d'antifongiques et leur mécanisme d'action ...	43
2.2.1 Les antifongiques d'origine naturelle	45
2.2.2 Les antifongiques de synthèse	52
2.2.3 Les antiseptiques.....	81
2.3 Les différentes voies d'administration des antifongiques en fonction des formes galéniques [1]	82
2.4 Traitement des animaux lors de zoonoses	84
BIBLIOGRAPHIE	86
INDEX DES FIGURES	90
INDEX DES TABLEAUX.....	92
CONCLUSION	92

INTRODUCTION

Par mon expérience au comptoir de plusieurs officines, j'ai été confrontée à un grand nombre de cas d'affections fongiques très différentes.

En effet, les mycoses superficielles sont particulièrement variées et fréquentes ; de plus, leurs caractères souvent bénin et indolore poussent souvent à l'automédication. Ainsi le pharmacien d'officine est très régulièrement amené à prodiguer ses conseils aux patients.

Il est important de comprendre que nous avons affaire à des champignons microscopiques qui peuvent ne pas être pathogènes mais opportunistes.

Je développerai, dans un premier temps, la physiologie des champignons impliqués dans ces infections, puis la physiopathologie des dermatophyties et levuroses, et, enfin les différentes stratégies mises en œuvre par les agents pathogènes pour coloniser les tissus, ainsi que les mécanismes de défense de l'hôte.

Dans un second temps, il sera question du diagnostic biologique et mycologique.

Au début du XXème siècle, la pratique mycologique se bornait à l'isolement et à l'identification des champignons du revêtement cutané, principalement les agents des teignes dont la fréquence à cette époque était intimement liée au bas niveau d'hygiène.

Avec la survenue des antibiotiques en 1945, l'attention a été attirée par *Candida albicans* (ou *Monilia albicans*) responsable du classique muguet buccal post-antibiothérapie.

A cette époque, on décrivait de temps en temps des mucormycoses chez les malades soumis à une corticothérapie massive et prolongée comme les grands asthmatiques ou certains patients atteints de périartérite noueuse.

Dans les années soixante, le développement des chimiothérapies anticancéreuses puis, dans les années soixante-dix, l'essor des techniques de transplantation et, par là-même, des immunosuppresseurs, ont permis, malheureusement, à de nouvelles espèces de se développer.

Enfin la prévalence des infections fongiques a beaucoup augmenté ces trente dernières années, ce qui a influencé l'attention portée à la mycologie médicale.

Ce développement est lié au vieillissement de la population avec les complications induites, à un accroissement des déficits immunitaires, qu'ils soient infectieux (SIDA), iatrogènes ou idiopathiques, et enfin, à une fréquentation plus généralisée des tatamis, des vestiaires sportifs, des piscines et des locations de chaussures de bowling ou de patins à glace, vecteurs, malgré l'attention des professionnels, de mycoses cutanéomuqueuses.

Certaines pathologies présentent des formes sévères comme la kératite fongique dont le pronostic est très défavorable en raison bien souvent d'un retard diagnostique ; et les affections, même bénignes, entachent parfois gravement la qualité de vie des patients, comme la dermite séborrhéique, qui est une réelle source de complexe, voire de handicap à la pratique sportive.

Cela a favorisé le développement de nombreuses molécules dans l'arsenal thérapeutique à disposition du médecin et du pharmacien.

Dans un troisième temps, ce sont ces médicaments antifongiques qui seront étudiés, et notamment leurs caractéristiques pharmacologiques.

Les conseils à l'officine seront présentés dans un deuxième mémoire par Céline Boursiez.

Exerçant en France métropolitaine, et ne pouvant nous rendre dans les régions concernées, nous avons choisi de ne pas traiter les mycoses tropicales.

1 Du champignon à la mycose superficielle

1.1 Physiologie des champignons

1.1.1 Généralités

Dans le règne fongique actuellement décrit, règne des *fungi*, on recense environ 69 000 espèces connues de champignons. Mais, nos connaissances actuelles ne représentent qu'une infime partie de la réalité car ce chiffre est largement sous estimé puisqu'on estime à environ un million le nombre d'espèces, regroupées dans approximativement 400 genres. Parmi elles, seulement 500 sont susceptibles d'être pathogènes pour l'homme et cette liste s'allonge chaque année. Mais en réalité jusqu'à aujourd'hui, moins d'une cinquantaine sont incriminées dans la plupart des affections mycosiques en médecine humaine. [1], [2]

Les champignons, également appelés mycètes, sont des organismes immobiles, ne possédant ni feuilles, ni tiges, ni racines, dépourvus de chlorophylle et hétérotrophes pour le carbone. C'est à dire, qu'ils doivent se nourrir de constituants organiques prélevés sur d'autres organismes par absorption, et non par phagocytose à la différence du règne animal. Ils doivent ainsi se développer selon un mode:

- saprophytique: le mycète se nourrit de matières organiques en décomposition.
- symbiotique (ou interaction positive): le champignon et son hôte sont en étroite collaboration et leur association est bénéfique pour les deux parties .
- parasitaire: le champignon puise chez son hôte les éléments nutritifs dont il a besoin pour sa croissance et sa reproduction au détriment de ce dernier qui en pâtit de façon plus ou moins grave. C'est ce parasitisme qui est à l'origine de maladies chez l'homme ou l'animal, que l'on appelle mycoses.
- commensal: le champignon est naturellement fréquent chez l'hôte qui lui fournit les éléments nutritifs dont il a besoin et sur lequel il se développe et se reproduit mais qui en revanche n'obtient aucun bénéfice du commensal. Seul le mycète tire avantage de cette interaction sans que cela nuise à l'hôte. On peut assimiler cette association à un parasitisme bien toléré. La différence entre le terme commensal et saprophyte est que l'hôte est un organisme vivant. [1]

Généralement, ils sont saprophytes ou commensaux. C'est le passage de la forme saprophyte ou commensale à la forme parasitaire selon certaines conditions qui induit la pathogénicité du champignon appelée mycose. En effet, sous l'influence de différents facteurs, le champignon à l'origine considéré comme commensal peut prendre l'avantage et se comporter en pathogène. [1]

1.1.2 Structure des champignons

Les champignons sont des eucaryotes car leur information génétique est entourée par une membrane différente de la membrane cytoplasmique. En effet, les mycètes possèdent cytoplasme et noyaux. Ils peuvent être unicellulaires comme les levures ou pluricellulaires. [3]

Les mycètes se développent sous forme de filaments ou hyphes plus ou moins développés ou ramifiés, que l'on appelle le thalle. On distingue le thalle végétatif et le thalle reproducteur. [1]

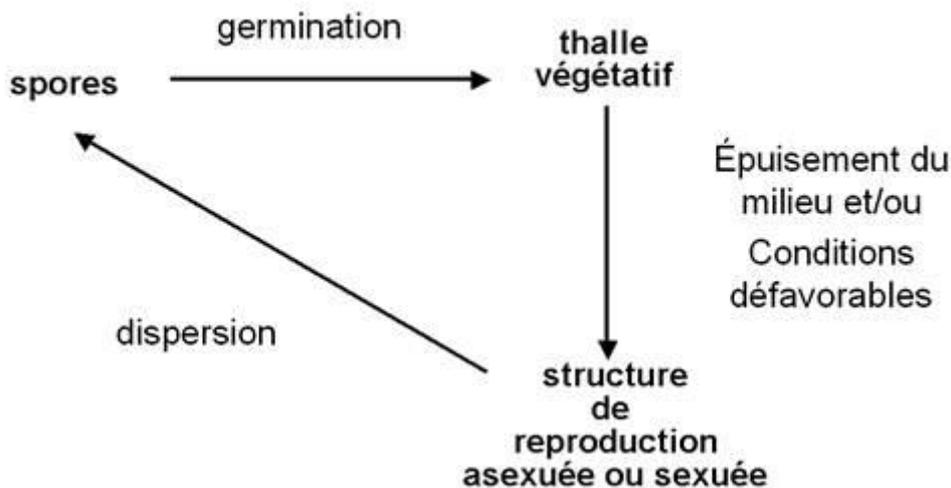


Figure 1 : Cycle évolutif des champignons [4]

- Le thalle végétatif:

Il prend naissance à partir d'une spore qui s'est fixée sur un substrat nutritif. Cette spore commence à gonfler et va se modifier en émettant un filament appelé tube germinatif. Grâce à des conditions favorables, la croissance va alors débuter et le thalle va devenir filamenteux. Parfois ce thalle peut rester à l'état unicellulaire, ce que l'on observe chez certaines levures. Lorsque les filaments ou hyphes sont formés, ils vont se ramifier. L'ensemble est alors nommé mycélium. Les filaments mycéliens représentent donc les éléments constitutifs du thalle et contiennent le cytoplasme et les noyaux.

On peut distinguer différentes formes de mycélium:

- cloisonné: qui caractérise les Eumycètes dont font partie la majorité des champignons pathogènes
- continu ou non cloisonné: ce sont les Phycomycètes
- pseudomycélien: formé de cellules qui bourgeonnent et s'allongent tout en restant attachées les unes aux autres sans aucune communication entre elles. Cette forme s'observe chez les levures du genre *Candida*.

La paroi des champignons est riche en chitine ce qui lui assure une excellente protection face aux contraintes extérieures. Lorsque les conditions sont défavorables, le thalle stoppe alors sa croissance, sa paroi s'épaissit et des mécanismes de protection s'activent pour résister à ces situations.

- Le thalle reproducteur:

Chez les champignons, la reproduction se fait fréquemment selon un mode asexué, mais dans certaines conditions, on peut observer une reproduction sexuée.

Reproduction asexuée:

Il y a production de spores dites asexuées par des structures différenciées ou spécialisées du thalle qui se fragmentent pour les libérer. Ces spores et ces organes de fructification peuvent être de formes très variables selon les groupes de champignons. Lors de la reproduction asexuée, la cellule fongique se divise par simple mitose et il y a alors conservation intégrale du matériel génétique assurant ainsi la propagation de lignées stables. On observe généralement ce mode de reproduction chez les champignons filamenteux. Ces spores libérées vont ensuite se fixer sur substrat nutritif et vont se développer selon le mode végétatif.

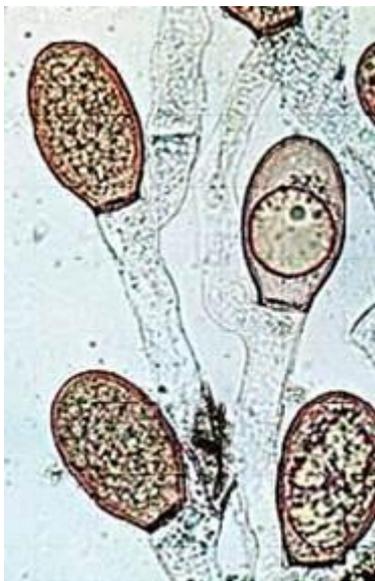
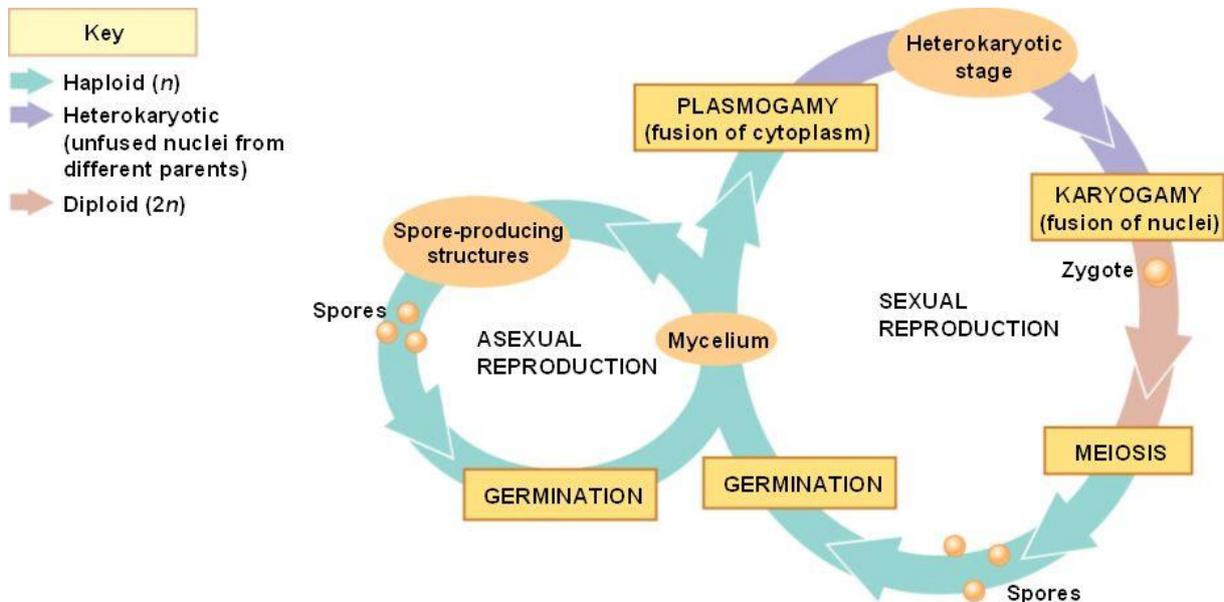


Figure 2 : Mycélium+sporange (organe spécialisé du thalle pour libérer les spores) [4]

Reproduction sexuée:

La fertilité, dans la plupart des cas, résulte de l'association de deux thalles issus de deux signes opposés, (un mâle et un femelle). Il y a alors production d'une spore sexuée qui est libérée dans l'environnement. Cette spore va ensuite germer et disperser, selon le mode de reproduction asexuée, des spores asexuées. Cette reproduction sexuée permettant ainsi un brassage génétique s'effectue en 3 temps:

- la plasmogamie: mise en commun des cytoplasmes par fusion de cellules ou d'organes spécialisés
- la caryogamie: fusion des 2 noyaux pour donner naissance à un zygote
- la méiose suivie d'une mitose.



Légende:

- asexual reproduction: reproduction asexuée
- sexual reproduction: reproduction sexuée
- spore-producing structures: structures productrices de spores
- plasmogamy (fusion of cytoplasm): plasmogamie (fusion des cytoplasmes)
- heterokaryotic stage: stade hétérocaryote
- karyogamy (fusion of nuclei) : caryogamie (fusion des noyaux)

Figure 3 : Cycle de reproduction des dermatophytes [5]

1.1.3 Aspect morphologique des champignons [3]

Les champignons peuvent avoir une forme très différente selon leur état dans le monde vivant. Par exemple, un champignon peut être sous forme de levure à l'état parasitaire alors qu'il est filamenteux à l'état saprophyte. De plus, des espèces distinctes peuvent apparaître sous des formes quasi similaires à l'état parasitaire.

Selon les conditions de culture utilisées, (milieu de culture, pH, température, degré d'humidité...), la morphologie aussi bien microscopique que macroscopique des colonies d'une même espèce peut changer considérablement. Ces modifications peuvent porter sur: la forme, l'aspect, la taille, la couleur ou la forme des cloisons. Ces variations sont réversibles lorsque les conditions standard de culture sont restituées. C'est pourquoi, il est indispensable de toujours conserver les mêmes méthodes de culture pour identifier les colonies.

1.1.4 Caractéristiques générales des champignons [3]

- généralement aérobie
- croissance à une température comprise entre 0° et 50°C pour l'ensemble des champignons, avec une température optimale de développement variable pour chaque espèce (27 à 30°C en général pour les parasites de l'homme)

- l'humidité favorise leur développement
- la sécheresse inhibe la croissance et favorise la formation des éléments de conservation
- la lumière inhibe la croissance de beaucoup de champignons
- un PH acide inférieur ou égal à 7 est optimal pour leur développement (par exemple, l'utilisation abusive de savons à PH acides favorise les candidoses)

1.2 Physiopathologie des mycoses superficielles

1.2.1 Définition d'une mycose superficielle et généralités

Une mycose est une infection, entraînant des lésions, provoquée par des champignons ou mycètes microscopiques.

L'ingestion de champignons toxiques ou macroscopiques fait appel aux sciences de la réanimation médicale et de la toxicologie à la différence de la mycologie médicale qui s'intéresse aux champignons microscopiques susceptibles de provoquer chez l'homme des mycoses.

Un champignon peut être présent à l'état commensal dans l'organisme mais sous certaines conditions il va devenir parasite et engendrer une mycose.[2]

Généralement, la dénomination de ces infections fongiques dérive du nom du genre du champignon incriminé auquel on ajoute le suffixe "-ose" (mycose à *Candida* appelée candidose). Parfois, elle provient du nom de la partie atteinte du corps en lui ajoutant le suffixe "-mycose" (mycoses de l'ongle appelées onychomycoses) pouvant être suivie du nom du champignon en cause. Des termes plus généraux couramment employés restent toujours utilisés comme le pied d'athlète qui désigne une mycose du pied à Dermatophytes ou à *Candida*. [1]

Parmi les mycoses, on distingue:

- les mycoses superficielles qui font l'objet de cette thèse: ce sont des mycoses qui touchent la peau, les phanères (ongles, cheveux et poils) et les muqueuses, en particulier au niveau digestif et génital. Elles ne sont pas mortelles mais souvent très contagieuses, gênantes et inesthétiques et peuvent être aussi un foyer secondaire d'une pathologie mycosique déjà présente mais localisée ailleurs dans l'organisme.
- les mycoses profondes: elles vont atteindre des structures plus profondes de l'organisme comme les organes ou les viscères. A l'inverse des mycoses superficielles, elles sont rarement contagieuses mais peuvent fréquemment et sérieusement engager le pronostic vital. [2]

1.2.2 Agents pathogènes responsables des mycoses superficielles

Parmi les agents responsables des mycoses superficielles, on isole 3 groupes de champignons:

- les dermatophytes
- les levures
- les moisissures: elles sont rarement impliquées dans la survenue de mycoses superficielles. Elles peuvent, néanmoins, être responsables de certaines

onychomycoses. Etant donné, leur faible incidence en mycologie médicale, elles ne seront pas incluses dans cette thèse. [6]

1.2.2.1 Les dermatophytes

Définition et épidémiologie:

Les dermatophytes sont des champignons microscopiques filamenteux et kératinophiles. Ils présentent une affinité importante pour la kératine de l'épiderme et des phanères (ongles, poils et cheveux) et respectent les muqueuses (absence de kératine dans les muqueuses). Ils sont absents de la flore commensale de la peau et sont toujours pathogènes pour l'homme et l'animal. Ils entraînent des lésions superficielles désignées sous différents termes: dermatophytoses, dermatophyties, épidermomycoses, épidermophytoses, épidermophyties quand elles siègent sur la peau, teignes quand elles touchent le cuir chevelu ou encore onychomycoses quand elles affectent les ongles... [1]

Dans le groupe des dermatophytes, il existe trois genres pathogènes pour l'homme définis selon la morphologie des spores asexuées issues de la culture, rassemblant une quarantaine d'espèces [3], [7]:

- le genre *EPIDERMOPHYTON* (E): *E.floccosum* est la seule espèce pathogène pour l'homme et parasite l'épiderme. On observe des macroconidies en forme de massue à paroi et cloison mince et il n'y a pas de microconidies.

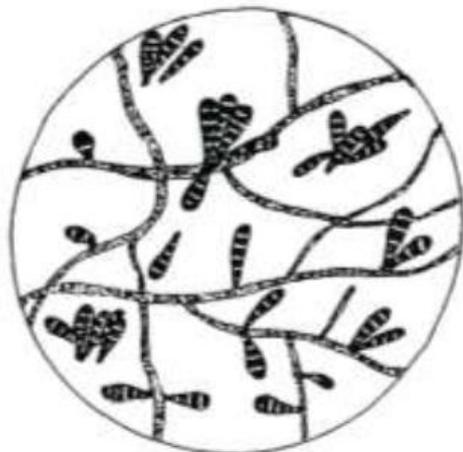


Figure 4 : Aspect microscopique du genre *Epidermophyton* [7]

- le genre *MICROSPORUM* (M): ce genre regroupe plusieurs espèces dont la plus fréquente en France est *M.canis* qui affecte l'épiderme, les poils et plus rarement les ongles. Les macroconidies de grande taille sont en forme de fuseau à paroi épaisse et à surface échinulée (avec de petites épines) et les microconidies sont le plus souvent piriformes voire parfois rondes.



Figure 5 : Aspect microscopique du genre *Microsporum* [7]

- le genre *TRICHOPHYTON* (T): les *Trichophyton* ont une affinité pour toutes les structures riches en kératine avec une préférence pour les ongles et les espaces inter-orteils. De nombreuses espèces appartiennent à ce genre et *T.rubrum* est l'espèce la plus courante en France. Les macroconidies sont en forme de saucisse, à paroi mince et lisse alors que les microconidies sont rondes ou piriformes selon les espèces.



Figure 6 : Aspect microscopique du genre *Trichophyton* [7]

répartition des dermatophytes selon leur mode de vie: [3]

Classification des principales espèces de dermatophytes		
ANTHROPOPHILES	ZOOPHILES	GEOPHILES TELLURIQUES OU
<i>E.floccosum</i>		
<i>M.langeroni</i> <i>M.audouini</i>	<i>M.canis</i> <i>M.nanum</i> <i>M.persicolor</i>	<i>M.gypseum</i> <i>M.fulvum</i>

<i>T.violaceum</i> <i>T.soudanense</i> <i>T.tonsurans</i> <i>T.rosaceum</i> <i>T.rubrum</i> <i>T.interdigitale</i>	<i>T.mentagrophytes</i> <i>T.verrucosum</i> <i>T.ochraceum</i>	
---	--	--

Tableau 1 : Classification des principales espèces de dermatophytes selon leur mode de vie [3]

- Les dermatophytes anthropophiles: ce sont les plus couramment en cause lors d'infections fongiques (80 à 90% des cas) . La contamination se fait toujours d'homme à homme, soit par contact direct (mains, cheveux...), soit par contact indirect (objets ou vêtements souillés, sols contaminés par des squames parasités...). Lors de mycoses, impliquant des espèces anthropophiles, on observe rarement de réactions inflammatoires et allergiques mais le manque d'immunité vis à vis de ces pathogènes induit des récurrences fréquentes.

- Les dermatophytes zoophiles: la transmission à l'homme se fait par un animal. Il peut s'agir d'animaux d'élevage, de rente, de compagnie ou plus rarement d'animaux sauvages. La contamination peut également se faire par contact direct (caresses) ou indirect (squames ou poils contenant les spores virulentes laissés sur le sol, un fauteuil...). L'animal en cause peut présenter des lésions cliniquement visibles mais peut être aussi porteur sain comme c'est souvent le cas chez le chat (surtout le chaton) et le chien.

- Les dermatophytes géophiles ou telluriques: la transmission à l'homme est très souvent accidentelle car il faut un traumatisme avec de la terre contaminée pour que le pathogène s'implante. Ce phénomène est donc rare. En revanche, les animaux peuvent véhiculer des espèces géophiles qui secondairement vont contaminer l'homme.

Les mycoses causées par des espèces zoophiles ou telluriques provoquent souvent des réactions inflammatoires et allergiques importantes grâce à une immunité marquée. Leur transmission interhumaine est exceptionnelle à l'inverse des dermatophytes anthropophiles qui sont très contagieuses.

Répartition géographique: [1]

La majorité des dermatophytes sont cosmopolites comme *E.floccosum*, *T.rubrum*, *T.mentagrophytes*, *M.canis...* alors que d'autres espèces restent localisées à certaines régions du globe comme *M.ferruginum* en Asie et en Afrique ou encore *T.concentricum* en Asie et en Indonésie. Certaines espèces comme *T.schoenleinii* et *M.ferruginum* qui ne sont pratiquement plus isolés en France de nos jours diminuent en fréquence et se limitent de plus en plus à des zones géographiques étroites. A l'inverse, d'autres sont en augmentation s'adaptant aux populations autochtones et deviennent prédominantes, conduisant à des épidémies en milieu scolaire dans les grandes villes cosmopolites. C'est le cas de *M.audouinii* var. *langeronii* et de

T.soudanense. D'autres comme *T.tonsurans* réapparaissent sous nos climats du fait des courants migratoires.

1.2.2.2 les levures et épidémiologie

Les levures sont des champignons microscopiques unicellulaires de forme ovoïde ou sphérique habituellement commensaux de la peau et des muqueuses. Elles ne deviennent pathogènes que dans certaines conditions (on parle de pathogènes opportunistes) et se reproduisent par bourgeonnement. Selon les espèces, ce bourgeonnement peut s'allonger et donner un pseudofilament. [8]

En médecine, on distingue:

- les candidoses cutanéomuqueuses aiguës: les plus fréquentes, secondaires à des facteurs locaux et généraux, facilement curables par un traitement antifongique.
- les candidoses cutanéomuqueuses chroniques: exceptionnelles, en relation avec un déficit de l'immunité cellulaire. [3]

Les principales levures impliquées dans les mycoses superficielles en France métropolitaines par ordre de fréquence décroissante sont représentées par les genres [8]:

- *Candida* : les infections à *Candida*, appelées candidoses, représentent la majorité des cas de mycoses superficielles (80%). Ce genre regroupe de nombreuses espèces dont la plus courante est *C.albicans*. Cette espèce est retrouvée dans plus de 50% des levures isolées chez l'homme. *C.albicans* est une levure commensale des muqueuses digestives et génitales et n'est jamais présente sur la peau saine. Dans certaines situations, *C.albicans* devient pathogène (passage de sa forme commensale à sa forme parasitaire) et provoque des lésions cutanéomuqueuses. Ces facteurs favorisants doivent systématiquement être identifiés pour permettre une meilleure prise en charge.



Figure 7 : Aspect microscopique de *Candida albicans* [9]

- *Malassezia* ou *Pityrosporon*: les levures appartenant au genre *malassezia* sont lipophiles, kératinophiles et pour la plupart lipodépendantes. Ce sont des levures commensales de la flore cutanée qui vivent en saprophyte sur la peau de

l'homme et qui sont localisées principalement dans les zones riches en glandes sébacées de part leur lipophilie. La kératinophilie explique leur absence au niveau des muqueuses. Sous l'influence de différents facteurs, ces levures vont devenir pathogènes (chaleur et humidité, immunodépression, peau grasse, grossesse, hypercorticisme...). Il semblerait que des facteurs de prédispositions génétiques interviennent également. *M.furfur* est l'espèce la plus représentative de ce genre. Elle est isolée chez la plupart des individus sains (80% selon Bastide,2011) et sa colonisation débute très tôt dans la vie, vraisemblablement dès la naissance. *M.furfur*, saprophyte fréquent de la peau surtout séborrhéique, est l'agent du pityriasis versicolor mais aussi de la dermatite séborrhéique. Ces malassezioses ou pityrospores sont des pathologies courantes en dermatologie et leurs récives sont très fréquentes mais elles sont généralement bénignes et leur contagiosité quasi nulle. Elles sont surtout inesthétiques. Ces affections mycosiques sont plus fréquentes dans les zones tropicales et lors de la saison chaude dans les régions tempérées.

M.furfur est une levure dimorphique qui se présente sous forme de spores à l'état saprophyte et sous forme de spores et de pseudo-filaments à l'état pathogène. Les spores peuvent avoir des morphologies différentes dont deux formes prédominent, la ronde et l'ovale. Pendant longtemps, cette variation morphologique a laissée prétendre à l'existence de deux espèces distinctes entraînant chacune une pathologie différente:

- la forme ronde, appelée *Pityrosporum orbiculare*, responsable du Pityriasis versicolor et isolée généralement au niveau du tronc
- la forme ovale, dénommée *Pityrosporum ovale*, saprophyte du cuir chevelu et responsable des états séborrhéiques et pelliculaires. [8]

En réalité, il s'agit d'une seule et même levure qui adopte des morphologies distinctes et une localisation différente, vraisemblablement selon des conditions liées à l'hôte. C'est pourquoi, l'appellation *Malassezia furfur* est par conséquent retenue. [10]

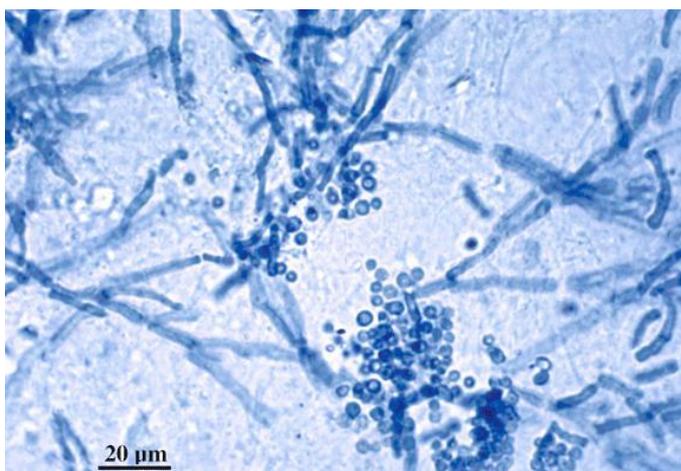


Figure 8 : Aspect microscopique de *Malassezia furfur* [11]

- *Trichosporon*: les trichosporinoses sont des infections rarement rencontrées en France dues à des levures commensales de la peau et quelques fois des muqueuses (pharynx et tube digestif surtout). Les levures du genre *Trichosporon*

sont très rarement responsables de lésions superficielles (intertrigos, onyxis, dermatoses du pied...). La mauvaise hygiène, la chaleur, l'humidité et l'immunodépression favorisent le passage de ces levures à l'état parasitaire. L'espèce la plus courante en France est *Tr.mucoïdes* impliquée dans des dermatomycoses du pied. [8]

1.2.3 Facteurs de pathogénicité

Tout d'abord, quand un champignon se fixe chez un hôte, il doit se nourrir, se protéger et se reproduire afin d'assurer sa survie. Généralement chez un sujet sain, l'infection fongique peut être limitée ou stoppée grâce à ses mécanismes de défense. En revanche, lorsque le sujet est fragilisé ou en présence de facteurs propices, le champignon peut devenir pathogène. Une fois implanté chez son hôte, le champignon peut présenter des formes variables: mycélium ou pseudomycélium, levuriforme. Cette variabilité morphologique s'accompagne également d'une variabilité biologique, génétique et antigénique. L'implantation du champignon dans un organisme se déroule en 3 étapes [1]:

- colonisation et adhérence
- pénétration
- multiplication et survie

Colonisation et adhérence [1]

Le champignon va se fixer au niveau cutanéomuqueux et développer des mécanismes d'adhérence aux épithéliums. La paroi hydrophobe du mycète va favoriser sa fixation au niveau de l'épithélium de l'hôte. De plus, on observe des interactions plus spécifiques du type ligand-récepteur. Dans la paroi des champignons, on trouve des mannoprotéines, appelées adhésines, qui vont reconnaître spécifiquement des ligands présents dans l'épithélium de l'hôte. Selon l'espèce de champignon, les constituants de la paroi peuvent être différents et ces adhésines peuvent avoir des propriétés variées. Par exemple, l'une d'elles a les propriétés d'une lectine et va se lier aux résidus glucidiques des glycoprotéines de l'hôte ou encore une autre va reconnaître le fibrinogène.

Pénétration dans l'organisme [1]

Pour pénétrer dans les tissus de l'organisme hôte, le champignon va modifier sa morphologie. Il va passer de sa forme saprophytique ou commensale à sa forme parasitaire. De plus, il va produire de nombreuses substances qui vont favoriser sa pénétration et son pouvoir pathogène. Parmi ces substances, on peut citer de multiples protéases. En exemple, on peut mentionner les kératinases produites par les dermatophytes qui vont permettre au mycélium de pénétrer dans les structures riches en kératine. En effet, les dermatophytes sont des champignons qui ont une affinité importante pour les tissus kératinisés comme la peau et les phanères (ongles, cheveux, poils...).

Certains champignons vont sécréter des toxines afin de perturber les mécanismes de défense de l'hôte. D'autres systèmes de pénétration selon les espèces peuvent également intervenir comme le transport passif de spores ou de formes parasitaires par les macrophages de l'hôte. Ce mécanisme permet de disséminer au niveau systémique le champignon de son foyer initial aux tissus profonds.

Survie et multiplication du champignon [2]

Après pénétration dans l'organisme, un champignon peut rester quiescent chez le porteur. On parle de portage, de commensalisme ou de colonisation et le champignon reste au stade saprophyte. Dans certaines circonstances ou sous la pression de différents facteurs, ces champignons vont développer chez l'hôte une maladie : il y a passage du stade saprophyte au stade pathogène.

De plus, une fois pénétré dans l'organisme hôte, le champignon doit assurer sa survie et sa multiplication. Or, il est confronté à un milieu différent de son milieu originel et aux mécanismes de défense de l'hôte qui cherchent à l'éliminer. Seules les espèces pathogènes peuvent donc subsister à ces conditions défavorables. Tout d'abord, le champignon doit être capable de vivre et de se multiplier à 37°C et de résister à des pressions osmotiques élevées. Ces contraintes sont essentiellement applicables pour les champignons entraînant des mycoses profondes. De plus, selon la localisation de la mycose, tel que l'os, il doit résister à un milieu très sec généralement grâce à une paroi très résistante et à la capacité de la cellule fongique à s'hypertrophier. Mais la principale contrainte du champignon est d'échapper aux réactions de défenses immunitaires de l'organisme dans lequel il se trouve. Pour cela, le champignon a le pouvoir de modifier les constituants de sa paroi afin de se camoufler et il peut également relarguer des substances immunosuppressives. Enfin, certaines espèces, grâce à une enveloppe qui double la paroi fongique ou à la présence de molécule dans la paroi, résistent à la phagocytose.

A fin de se développer dans l'organisme hôte, le champignon doit trouver les éléments nutritifs indispensables à sa croissance. Il puise ses nutriments grâce à la lyse tissulaire. La localisation de mycètes pathogènes dans l'organisme est généralement fonction de leurs exigences nutritionnelles. Par exemple, les dermatophytes qui sont kératinophiles ne peuvent survivre que dans les structures riche en kératine, ce qui explique leur présence dans la peau et les phanères.

1.2.4 Mécanisme de défense de l'hôte [12]

Face à l'infection fongique, l'organisme hôte va mettre en œuvre différentes réactions de défense qui suffisent habituellement à stopper le développement du champignon et à l'éliminer.

L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques. En effet, la peau constitue le premier obstacle à la pénétration des mycètes. Elle assure un rôle protecteur vis à vis des infections, notamment fongiques, grâce à son film lipidique de surface et à la présence de kératine. La sécheresse naturelle de la peau et sa vitesse de renouvellement sont aussi des facteurs protecteurs. Une humidité

excessive, surtout au niveau des plis cutanés, favorise la colonisation de champignons. L'équilibre de la flore commensale joue un rôle important pour limiter la croissance de champignons opportunistes comme *Candida albicans* qui peuvent émerger lors de traitements antibiotiques. L'hôte sécrète également des substances antifongiques dans son épiderme. Au niveau du sébum et des sécrétions sudorales, on trouve des acides gras saturés à longues chaînes qui ont un pouvoir inhibiteur sur les dermatophytes. La présence de transferrine insaturée au niveau du derme va aussi inhiber le développement des dermatophytes en piégeant le fer nécessaire à leur croissance. Mais chez certaines espèces, comme *Candida Albicans*, on observe des systèmes capables de récupérer les atomes de fer fixés aux protéines de l'hôte. Les muqueuses, barrières physiques entre le milieu interne et extérieur, constituent aussi un mécanisme important de défense. Elles libèrent également des substances fongicides.

Lorsque le pathogène pénètre dans le derme, on observe une réaction inflammatoire non spécifique induisant l'activation du complément, l'afflux de cellules effectrices (macrophages et polynucléaires), et la production de cytokines. Cette réaction va également jouer un rôle protecteur contre le pathogène. Conjointement à cette réponse inflammatoire, la défense immunitaire spécifique est primordiale dans la lutte des champignons pathogènes. Cette immunité adaptative est mise en jeu comme le montre la survenue de certaines infections fongiques chez des patients immunodéprimés notamment infectés par le VIH ou traités par des immunosuppresseurs. Elle fait intervenir l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire qui agissent ensemble pour combattre l'infection. Cette réponse immunitaire agit par le biais de nombreux acteurs comme des anticorps spécifiques de type Ig, des lymphocytes T, des cytokines...

Il est important de faire la différence entre la colonisation naturelle d'un champignon potentiellement pathogène sur le revêtement cutané-muqueux et la survenue d'une mycose qui est le passage de sa forme commensale ou saprophyte à sa forme parasitaire. Ce changement de forme peut être favorisé par différentes caractéristiques propres au pathogène, comme la croissance à une température de 37°C.

1.2.5 Facteurs favorisants des mycoses [1], [3]

Il existe de nombreuses prédispositions à la survenue de mycoses. Ces facteurs favorisant l'infection fongique dépendent à la fois du patient, de son environnement ou d'une pathologie sous-jacente. D'autres causes extrinsèques, pour la plupart d'origine iatrogène, peuvent également intervenir. En cas de lésions caractéristiques de mycoses superficielles, la mise en évidence de facteurs favorisants, par un interrogatoire du patient, va considérablement aider au diagnostic et orienter la démarche thérapeutique à suivre.

1.2.5.1 Facteurs favorisants liés au patient

- l'âge du patient

Bien que la plupart des infections fongiques peuvent survenir à tous les âges, on observe que les âges extrêmes de la vie sont plus particulièrement propices au développement de certaines mycoses superficielles.

Chez l'enfant, dès la naissance, des levures prolifèrent au niveau cutané probablement favorisées par la finesse de la peau et l'absence de défense locale efficace. Les teignes du cuir chevelu sont très fréquentes chez l'enfant surtout avant la puberté. La disparition des teignes à la puberté s'explique par une modification de la composition du cheveu. Dans le cheveu adulte, la kératine s'enrichit en acides gras soufrés ce qui est défavorable au développement de ces dermatophytoses. Les candidoses comme le muguet ou les candidoses génito-fessières affectent principalement les enfants. La perlèche est également courante chez les nourrissons mais aussi chez les personnes âgées. En effet, le sujet âgé présente des troubles trophiques qui induisent une sécheresse cutanée et des muqueuses, notamment buccale, ce qui le rend plus faible vis à vis des infections fongiques. Chez l'adulte, on rencontre plus fréquemment des dermatophytoses du pied ou palmoplantaire qui sont quasiment exclusives de son âge. De même l'intertrigo inguino-crural se manifeste que rarement avant l'âge de la puberté. Le pityriasis versicolor est une pathologie se développant généralement entre la puberté et la soixantaine et elle est exceptionnelle chez le nourrisson et le sujet âgé.

- le sexe du patient

La répartition par sexe des mycoses superficielles est moins significative que celle faite par l'âge. A l'exception des mycoses anatomiquement liées au sexe comme la balanite chez l'homme, l'intertrigo sous mammaire ou la vulvovaginite de la femme. On remarque néanmoins que certaines pathologies se développent plus favorablement chez un des deux sexes. La femme est plus souvent touchée par les mycoses de l'ongle des mains. Les teignes tondantes sont un peu plus fréquentes chez la fillette alors que le garçon sera plus touché par les teignes suppurées et le favus. Les intertrigos inguinocruraux semblent prédominer chez les adultes de sexe masculin.

- l'état physiologique du patient

L'état physiologique du patient est un élément primordial dans la survenue de mycoses cutanéomuqueuses. En effet, certains états pathologiques ou non favorisent le développement de champignons. De même, toute altération ou rupture de la barrière cutanéomuqueuse qu'elle soit minime ou étendue (brulures) est propice à la colonisation de champignons. A fin d'illustrer cette idée, j'ai regroupé ces informations sous forme de tableau

Etat physiologique du patient	Mycoses superficielles favorisées
-------------------------------	-----------------------------------

Diabète (diminution des capacités de l'organisme à éliminer les agents pathogènes)	Intertrigos des grands plis Pityriasis Versicolor Dermatophytoses du pied
Obésité	Intertrigos des grands plis Pityriasis Versicolor
Grossesse (surtout au 3 ^e trimestre et du à l'augmentation des hormones stéroïdiennes)	Candidoses génitales
Cycle menstruel de la femme (surtout durant la phase progestative)	Candidoses génitales
Insuffisance vasculaire des membres inférieurs (notamment chez le sujet âgé)	Dermatophytoses du pied onyxis
Hypersudation, augmentation de la température cutanée et macération	Herpès circiné Pityriasis Versicolor Dermatophytoses du pied
Immunodépression acquise (comme le SIDA)	Nombreuses mycoses superficielles

Tableau 2 : Principales infections fongiques développées en fonction de l'état physiologique du patient

1.2.5.2 Facteurs favorisant iatrogènes

La prise de nombreux médicaments peut favoriser le développement de mycoses, ce qui nécessite, lors de leur administration, des conseils d'utilisation. Parmi ces médicaments, on peut citer:

- les antibiotiques (surtout ceux à large spectre): ils perturbent la flore bactérienne et favorise donc la colonisation fongique de certaines espèces commensales. La prolifération de *Candida albicans*, par exemple peut être responsable d'un muguet au niveau de la muqueuse buccale, de candidoses génito-fessières ou de mycoses vaginales ou digestives.
- les corticostéroïdes (surtout s'ils sont utilisés à forte dose et pour un traitement prolongé): ils peuvent induire un Pityriasis versicolor ou un Herpès circiné.
- les contraceptifs: selon les études, ils pourraient être impliqués dans l'apparition d'un Pityriasis versicolor.
- les savons à pH acides: leur utilisation abusive pour la toilette intime peut déséquilibrer la flore vaginale et entraîner des candidoses génitales.
- les chimiothérapies et radiothérapies anticancéreuses: elles peuvent provoquer des ulcérations de la peau et des muqueuses et elles diminuent les défenses

immunitaires, tout comme les immunosuppresseurs ou les anti-rejets utilisés lors de greffes, ce qui favorise la survenue de mycoses.

- les prothèses notamment dentaires peuvent aussi être un facteur de candidoses buccales.

1.2.5.3 Facteurs favorisants liés au mode de vie ou à l'activité professionnelle du patient

- le mode de vie

Le port de vêtements serrés et synthétiques favorise la macération et les frottements ce qui fragilise la peau et la rend ainsi plus vulnérable aux mycoses. De même, le port de chaussures fermées (bottes en caoutchouc, baskets, chaussures de sécurité...) est généralement à l'origine des mycoses du pied. Le manque d'hygiène est également un facteur favorisant de mycoses. Les lieux où l'humidité est constante (saunas, piscines, douches...) sont d'excellents réservoirs de mycoses surtout pour les pieds. La fréquentation de salle de sports (douche, vestiaire...) et la pratique de sports pieds nus (arts martiaux) sont aussi responsables de nombreuses dermatophyties du pied. Enfin, à moindre échelle, notons que les voyages intercontinentaux permettent un brassage des populations ce qui entraîne l'importation de mycoses habituellement absentes sous nos climats.

- l'activité professionnelle

Les métiers nécessitant un contact quasi permanent avec les animaux favorisent l'implantation de mycoses zoophiles ou d'origine animale. Parmi ces professions on peut citer: les éleveurs qu'ils soient de rentes (bovins, ovins...) ou de loisirs (chiens, chats...), les vétérinaires, ou encore certains laborantins qui manipulent souris, cobayes, lapins... Ces populations sont plus susceptibles de contracter des teignes suppuratives.

Les professions entraînant de multiples traumatismes cutanés sont quant à elles plus exposées aux mycoses d'origine tellurique ou géophile. On peut évoquer le cas des agriculteurs qui manipulent le foin ou d'autres végétaux moisissés, des pêcheurs, des forestiers... On observe que dans le cas des métiers comme barman, plongeur, ménagère..., les microtraumatismes des ongles et des doigts sont fréquents et ils sont en contacts réguliers avec l'eau ce qui provoque souvent des onyxis ou des intertrigos interdigitaux. Chez le boulanger ou le confiseur qui utilisent le sucre, il y a également augmentation du risque d'onyxis candidosiques.

1.2.5.4 Facteurs favorisants liés à l'entourage du patient

Lorsqu'un patient présente des lésions caractéristiques d'une mycose cutanéomuqueuse, il est indispensable de l'interroger sur l'existence de cas similaires dans son entourage, aussi bien familiale que scolaire. L'entourage pouvant

être la source de la contamination. En effet, les teignes de l'enfant entraînent souvent une épidémie familiale. Il est donc utile de conseiller au patient d'éviter le prêt de ses objets de toilettes (peigne, brosses, serviettes..), ainsi que bonnets ou écharpes qui peuvent véhiculer le pathogène. Notons tout de même, que les teignes sont de moins en moins fréquentes sous nos climats du fait de l'amélioration de notre niveau de vie. Elles s'observent plus particulièrement dans les pays sous développés et chez les personnes immigrées, notamment provenant d'Afrique. De même que pour les dermatophytoses du pied, l'échange de chaussures ou de chaussettes contaminées est à proscrire.

Par ailleurs, il faut également questionner le patient sur l'existence d'un animal domestique dans son milieu. Comme on l'a déjà vu précédemment les animaux peuvent potentiellement être la source de contamination et transmettre à l'homme quelques mycoses superficielles. Il faut donc demander au patient, si son animal présente également des lésions. Les chiens, les chats ou encore les lapins peuvent transmettre des teignes ou un herpès circiné à leur entourage. Mais certains animaux peuvent être des porteurs sains et ne présenter alors aucun signe de mycose.

1.3 Diagnostic biologique des mycoses superficielles

Si le diagnostic des mycoses superficielles se base généralement sur les signes cliniques associés à un interrogatoire du patient, le diagnostic mycologique est fondamental pour confirmer le diagnostic de mycose et guider le traitement.

Le diagnostic biologique, clinique et les renseignements rapportés par le patient sont complémentaires pour confirmer une mycose, identifier l'espèce de champignon en cause, permettre l'instauration du meilleur traitement et informer sur les conseils de prévention. En effet, un résultat biologique ne peut pas être interprété sans connaissance des données cliniques et épidémiologiques du patient. Par exemple, en cas de suspicion de teigne chez l'enfant, il est important pour le biologiste de savoir si le patient provient d'un pays étranger où les teignes anthropophiles sont endémiques ou si l'origine de la contamination est due à un animal domestique car le diagnostic des dermatophytes peut s'avérer difficile du fait de leur polymorphisme. De même, chez un patient immunodéprimé ou présentant une pathologie sous jacente, le biologiste s'appliquera à rechercher le plus rapidement possible toutes les espèces susceptibles d'être pathogènes. Par ailleurs, lors de mycoses exotiques, le clinicien va préciser au biologiste la pathologie suspectée en fonction de l'origine géographique de son malade ou des voyages effectués en zone d'endémie car des milieux de cultures spécifiques devront dans certains cas être nécessaires. Toutes ces informations vont donc influencer la démarche biologique.

La méthodologie du diagnostic biologique des mycoses superficielles repose sur :

- la révélation d'une éventuelle fluorescence sous rayonnement ultra-violet de certaines lésions fongiques cutané-phanériennes
- la mise en évidence du (ou des) Champignon(s) à l'état parasitaire par examen direct du produit biologique prélevé et l'isolement et l'identification de ce(s) champignon(s) par cultures (« diagnostic mycologique »).

L'isolement en culture permet de confirmer l'infection fongique et dans certains cas de tester la sensibilité in vitro aux antifongiques.

L'ordonnance prescrivant l'examen mycologique d'une mycose muqueuse ou cutané-phanérienne sera donc rédigée ainsi : « Examen mycologique d'une lésion de ... : prélèvement, examen direct et cultures (isolement et identification) ». L'éventuelle recherche d'une fluorescence sous lampe de Wood pourra être mentionnée si elle n'a pas été effectuée par le clinicien. [13]

1.3.1 Examen en lumière de Wood

L'examen en lumière de Wood consiste en une fluorescence sous rayonnement ultra-violet de certaines lésions cutanées, de la barbe et/ou de la moustache et du cuir chevelu. La couleur de cette fluorescence permet le diagnostic de certaines mycoses et oriente le praticien vers un type de champignon. Dans certaines situations, cet examen peut également contribuer à un diagnostic différentiel mycologique ou non. De plus, la fluorescence permet de voir l'étendue des zones atteintes, de révéler les lésions invisibles à l'œil nu et de guider le geste de prélèvement pour l'examen mycologique. Néanmoins, l'absence de fluorescence ne permet pas d'écarter le diagnostic d'une mycose.

En pratique courante, cet examen est utilisé pour le diagnostic de certaines dermatophytoses et des malassezioses. Pour les teignes, ce test est systématiquement réalisé: on observe par exemple une fluorescence verte des petits cheveux cassés courts (qui seront prélevés pour le diagnostic mycologique) lors des teignes tondantes microsporiques. [13]

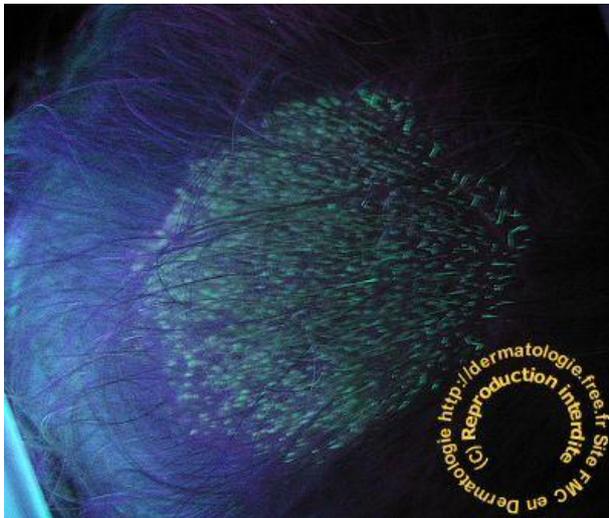


Figure 9 : Examen d'une plaque d'alopecie en lumière de Wood : fluorescence jaune-vert pâle typique (M canis) [14]

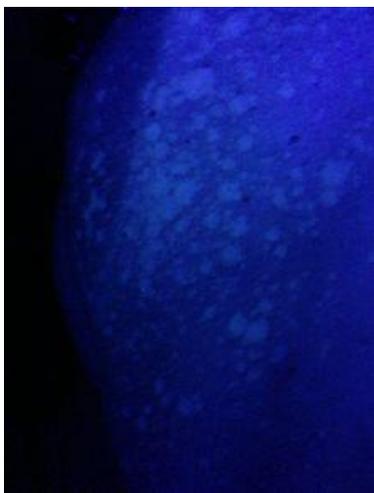


Figure 10 : Fluorescence des lésions du Pityriasis versicolor sous lumière de Wood [15]

1.3.2 Diagnostic mycologique

Ce diagnostic consiste à mettre en évidence la forme parasitaire d'un champignon dans les tissus, de confirmer l'origine mycosique, d'identifier l'espèce responsable et occasionnellement de tester sa sensibilité in vitro à différents antifongiques (antifongigramme). Mais l'antifongigramme est très peu utilisé lors des mycoses superficielles. De plus, il permet d'éliminer les diagnostics différentiels, de connaître l'origine de la contamination et d'adapter le traitement. Les étapes sont: le prélèvement, l'examen direct et l'isolement et l'identification par culture. [16]

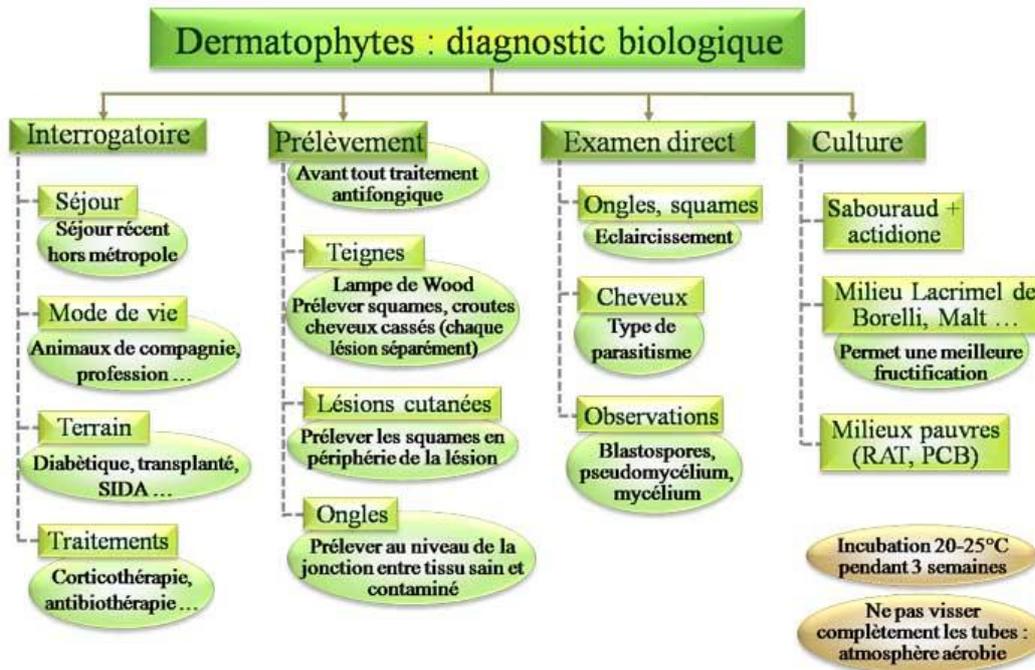


Figure 11 : Etape du diagnostic biologique des dermatomycoses [17]

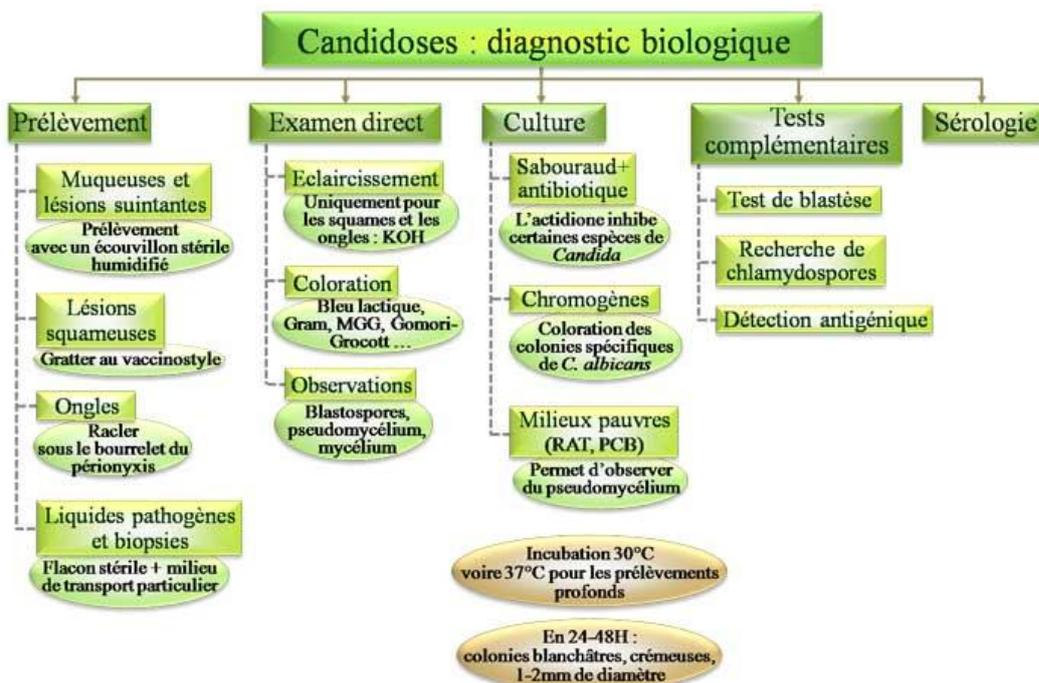


Figure 12 : Etape du diagnostic biologique des candidoses [17]

1.3.2.1 Le prélèvement [1]

Le prélèvement doit être de bonne qualité, de quantité suffisante et effectué si possible par le biologiste lui-même (voire un dermatologue). Il doit également être effectué avant l'instauration de traitement (local ou général) ou à distance de celui-ci (en moyenne: 1 mois pour les crèmes, 3 mois pour les vernis, 2 à 3 mois pour les traitements oraux). De plus, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions stériles pour empêcher la contamination du produit biologique à analyser par les bactéries, mais aussi par les levures et champignons présents dans le milieu

extérieur ou à l'état commensal chez le patient. Cela nécessite l'utilisation de matériel de prélèvement stérile, une toilette au préalable le matin au savon neutre et un nettoyage de la zone atteinte avec du sérum physiologique avant le prélèvement.

Les techniques de prélèvement et le matériel sont fonction des lésions à prélever et de leurs localisations.

Lésions cutanées:

- Lésions sèches: recueillir les squames par grattage à l'aide d'une curette ou de la lame d'un scalpel au niveau de la bordure ou périphérie de la lésion, là où le champignon est le plus abondant (le centre de la lésion étant en voie de guérison). Les produits biologiques sont récupérés dans un récipient stérile (boîte de Pétri). En cas de folliculite, des poils et du duvet peuvent aussi être prélevés à la pince à épiler.
- Lésions suintantes: recueillir le pus ou l'exsudat avec 2 écouvillons (un pour l'examen direct, un pour la culture).
- Lésions discrètes et squames peu abondantes: prélever à l'écouvillon et appliquer un ruban adhésif sur la lésion puis le retirer d'un coup sec pour l'examen direct. Cette méthode, appelée le scotch test, est surtout utilisée pour le diagnostic de Pityriasis versicolor.



Figure 13 : Prélèvement de squames utilisant la technique du scotch test [18]

Lésions de la barbe, de la moustache, des poils et du cuir chevelu:

- recueillir les squames et les croûtes
- prélever des cheveux et poils à la pince à épiler

Les onyxis ou mycoses des ongles:

- couper à la pince à ongle la partie d'ongle décollée
- racler les débris friables sous la tablette inférieure de l'ongle pour l'examen direct
- si présence de taches sur l'ongle, gratter la surface de la tablette
- si périonyxis associé, recueillir à l'écouvillon le pus ou l'exsudat

Lésions des muqueuses: prélever avec 2 écouvillons (un pour l'examen direct et un pour la culture)

Biopsies: examen plus rarement utilisé, pour recueillir des fragments tissulaires.

Les produits biologiques, une fois prélevés et recueillis dans un récipient stérile, doivent être analysés rapidement au laboratoire. S'ils ne peuvent pas être traités dans l'immédiat, ils seront conservés généralement au réfrigérateur pour empêcher la prolifération des germes (fongiques ou bactériens). La transmission du prélèvement au laboratoire est accompagnée d'une fiche de renseignements: informations cliniques et épidémiologiques, localisation de la lésion et existence ou non d'une pathologie associée.

1.3.2.2 Examen direct [1]

L'examen direct des produits biologiques prélevés est une étape importante et indispensable au diagnostic. Il permet de visualiser le champignon à l'état parasitaire dans la lésion, d'orienter le clinicien sur son identité et d'évaluer son abondance. L'observation de filaments mycéliens oriente le diagnostic en faveur des dermatophytes ou des moisissures. La présence de levures plus ou moins bourgeonnantes, éventuellement sous forme de pseudomycélium voire mycélium démontre une candidose. C'est un examen rapide, contrairement à l'identification par culture qui est longue, et permet d'apporter la preuve d'une mycose même si les cultures sont négatives (prises d'antifongiques ou diminution de l'activité du champignon du fait de l'ancienneté de l'infection). Dans certains cas, il permet un diagnostic immédiat et donc l'instauration du traitement sans attendre les résultats de la culture. En effet, si on visualise des petites spores rondes regroupées en grappes de raisin dans ce cas, on peut affirmer le diagnostic d'une malassezirose.

Les produits biologiques riches en kératine (squames, cheveux, poils, ongles...), qui sont opaques, nécessitent un éclaircissement, par de la potasse par exemple, pour bien visualiser les champignons pathogènes. Selon l'origine et la consistance du prélèvement, on distingue différentes techniques pour réaliser l'examen direct:

- examen direct à l'état frais sans préparation: étude directe sans fixation, ni coloration spécifique des échantillons apposés sur lame pour les prélèvements des muqueuses à l'écouvillon par frottis
- examen direct à l'état frais après éclaircissement: étude des produits biologiques riches en kératine, auxquels on peut si besoin ajouter un colorant
- examen direct après coloration: méthode très peu utilisée pour le diagnostic des mycoses superficielles

1.3.2.3 Culture [1]

Le but de la culture est le développement et l'isolement de colonies qui une fois quantifiées permettent de préciser l'identité du champignon responsable de l'infection fongique. Le résultat de la culture doit être en rapport avec celui de l'examen direct. Si le résultat de l'examen direct est négatif, et que celui de la culture montre la présence de colonies de champignons connus pour être présents en grand nombre

dans le milieu extérieur et/ou naturellement chez le patient, le diagnostic de mycose ne peut pas être confirmé.

La culture a besoin de milieux spéciaux: solides, aérobie de préférence, pH légèrement acide, éléments nécessaires à la croissance du champignon... Les prélèvements doivent être ensemencés de façon stérile sur les milieux de culture. On distingue les milieux d'isolement et les milieux d'identification.

- Milieux d'isolement:

Le milieu de culture de référence est le milieu de Sabouraud, qui permet la pousse de tous les champignons pathogènes pour l'homme.

- milieu de Sabouraud simple sans antibiotiques: peu utilisé car les risques de contamination du prélèvement par des bactéries sont fréquents et peuvent gêner la croissance du champignon.

- milieu de Sabouraud-chloramphénicol (ou gentamicine): la présence d'antibiotiques élimine les bactéries et favorise donc la pousse du champignon.

- milieu de Sabouraud-chloramphénicol-cycloheximide: le cycloheximide inhibe un grand nombre de champignons saprophytes issus du milieu extérieur. Ce type de milieu est le plus utilisé pour la culture des prélèvements superficiels (peau, phanères) et pour l'isolement des dermatophytes.

- milieux chromogéniques: utilisés pour l'identification de *Candida albicans* par l'intermédiaire de substrats chromogènes correspondant à une enzyme.

- Milieux d'identification:

Ces milieux sont utilisés quand les cultures issues des milieux d'isolement ne mettent pas en évidence des fructifications ou des spores nécessaires à l'identification précise du champignon. Il y a alors repiquage d'un fragment de la culture obtenue sur milieu d'isolement, sur un milieu (généralement pauvre en sucres) plus favorable au développement des spores. Le choix du milieu dépend de l'espèce fongique recherchée ou de la nature du prélèvement. Par exemple, un film d'huile d'olive est ajouté à la surface du milieu Sabouraud-chloramphénicol pour favoriser la croissance des levures lipophiles et est indispensable pour les levures lipodépendantes comme *Malassezia furfur*.

La température d'incubation de ces milieux, pour les prélèvements de mycoses superficielles, se situe en général entre 25 et 30°C. Certaines espèces, notamment celles qui poussent très lentement, nécessite une température plus élevée. (32°C pour *Trichophyton verrucosum* qui se cultive mieux à cette T°C).

1.3.2.4 Identification et interprétation des cultures [1]

La lecture des résultats de la culture s'effectue dès 48h puis 3 fois par semaine jusqu'à 4 à 6 semaines au total. Un résultat négatif ne peut pas être rendu avant un mois et demi. Cette étape permet l'identification stricte du pathogène, d'adapter le traitement et de préciser le mode de contamination. L'identification finale du champignon responsable se fait: par la vitesse de pousse, sur la morphologie des cultures et au moyen de tests complémentaires.

la vitesse de pousse

La vitesse de pousse est fonction:

- de la richesse de l'inoculum (plus l'inoculum est important, plus elle est rapide)

- du degré d'humidité (une atmosphère humide favorise la pousse)
- de l'aération des préparations
- de la température (la pousse est plus rapide à 30°C qu'à 27°C)

Elle est rapide (48h) pour les levures et plus lente pour les dermatophytes, voire très lente pour certaines espèces (*T. verrucosum*).

la morphologie des colonies

Les colonies sont soit levuriformes soit filamenteuses. L'identification repose sur l'aspect macroscopique et microscopique des colonies.

	Colonies levuriformes (<i>Candida</i> et <i>Malassezia</i>)	Colonies filamenteuses (Dermatophytes)
Aspect macroscopique	<ul style="list-style-type: none"> - la couleur (blanche, crème...) - l'aspect (sec, brillant, mat...) - le relief (colonies plates, bombées, plissées...) - la morphologie du pourtour des colonies (contours arrondis, franges...) - pousse ou non sur milieu de Sabouraud-cycloheximide <p>=> orientation vers le genre (exemple des levures du genre <i>Candida</i>: crémeuses, couleur blanche...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la couleur (blanche, verte, brune...) - l'aspect (duveteux, poudreux, velouté...) - le relief (plat, plissé...) - la consistance (friable, élastique, molle...) - la forme des colonies (étoilée, arrondie...) - la taille des colonies - la présence d'un pigment au verso (couleur, diffusible ou non)
Aspect microscopique	<ul style="list-style-type: none"> - la forme (ronde, ovale) - la taille - le mode de bourgeonnement (uni-, bi- ou multipolaire) - la morphologie de la base du bourgeon - la présence de pseudomycélium ou de vrai mycélium - la formation des organes de fructification - la présence ou non d'une capsule <p>=> critères de genre parfois d'espèce</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la forme, le diamètre et la morphologie des filaments - la présence de filaments cloisonnés ou non - la présence de spores ou d'organes de fructification - le mode de formation, la morphologie et la disposition des spores

Tableau 3 : Aspect macroscopique et microscopique des colonies levuriformes et filamenteuses après culture

tests complémentaires

Quand les critères morphologiques sont insuffisants pour déterminer l'identification précise de l'espèce impliquée dans l'infection fongique, on peut avoir recours à des tests complémentaires comme le test de filamentation, l'utilisation de méthodes colorimétriques...

1.3.2.5 Conclusion [1]

En pratique courante le diagnostic des mycoses cutanéomuqueuses repose généralement sur les signes cliniques et le diagnostic biologique n'est pas toujours réalisé alors qu'il devrait être systématique. Le diagnostic mycologique (diagnostic de certitude) permet de déterminer précisément l'agent pathogène et par conséquent de choisir le meilleur traitement. De plus, il permet d'effectuer un diagnostic différentiel avec d'autres pathologies (bactériennes, virales).

Dans l'avenir, l'arrivée de la biologie moléculaire sera probablement la méthode de choix pour porter rapidement et de façon certaine le diagnostic de mycoses. Les techniques de biologie moléculaire permettent un diagnostic plus rapide que le diagnostic mycologique et surtout elles sont plus fiables car les échecs des cultures sont fréquents et elles manquent de spécificité. Mais face au coût important qu'elles nécessitent, les méthodes de biologie moléculaire ne sont pas encore utilisées en routine et pour le moment elles sont surtout mises à profit pour le diagnostic des infections nosocomiales où il est indispensable d'identifier avec certitude les différentes espèces ou souches responsables

2 Pharmacologie des antifongiques utilisés dans le traitement des mycoses superficielles

Depuis plusieurs années, l'arsenal thérapeutique des antifongiques s'est considérablement enrichi, notamment pour le traitement des mycoses cutanées, cutanéomuqueuses et des phanères. On dispose aujourd'hui d'un grand éventail de molécules, ayant un spectre d'activité plus ou moins large et présentes sous différentes galéniques, pour soigner ces mycoses. Bien que le choix de l'antifongique repose sur l'identification de l'agent pathogène isolé, il va aussi dépendre de la localisation, du type et de l'étendue de la lésion ainsi que du contexte clinique. Par ailleurs, pour un traitement efficace, la restauration de l'état immunitaire du patient, l'élimination des facteurs favorisant les mycoses superficielles et les règles d'hygiène sont indispensables à la guérison en complément des antifongiques.

La plupart des mycoses superficielles se soignent par un traitement local mais cependant elles peuvent nécessiter un traitement par voie orale.[1], [19]

Dans ce chapitre, seuls les antifongiques utilisés pour le traitement des mycoses superficielles seront abordés.

2.1 Antifongique: définition

Un antifongique est un médicament capable d'inhiber spécifiquement les différents champignons isolés en mycologie médicale et responsables de mycoses. On distingue les molécules fongicides qui vont détruire le champignon pathogène et les molécules fongistatiques qui vont limiter le développement du mycète qui sera ensuite éliminé lors du renouvellement tissulaire. La majorité des antifongiques utilisés sont des fongistatiques. [1]

2.2 Les différentes familles d'antifongiques et leur mécanisme d'action

Pour qu'un antifongique puisse agir sur la cellule fongique, il doit traverser la paroi du champignon. La plupart des antifongiques agissent sur les stérols de la membrane cytoplasmique du champignon et principalement sur l'ergostérol, qui en est le constituant essentiel, par inhibition des enzymes participant à la synthèse de ce dernier ou par la formation avec l'ergostérol de complexes insolubles altérant ainsi la perméabilité membranaire. Le réticulum endoplasmique est le siège des inhibiteurs de la biosynthèse de l'ergostérol. Certains antifongiques vont inhiber la croissance du champignon en agissant sur le métabolisme intracellulaire en bloquant la division

cellulaire en métaphase ou en inhibant la chaîne respiratoire dans les mitochondries grâce à des propriétés chélatrices .

Des résistances aux antifongiques peuvent survenir. Elles proviennent souvent d'une modification du champignon: existence de biotypes différents; modification de la perméabilité membranaire par un changement de la composition en phospholipides et en stérols ce qui induit une diminution de la pénétration de l'antifongique; modification de la cible par une mutation sur une enzyme du cytochrome P 450 entraînant une diminution de son affinité pour les azolés. [19]

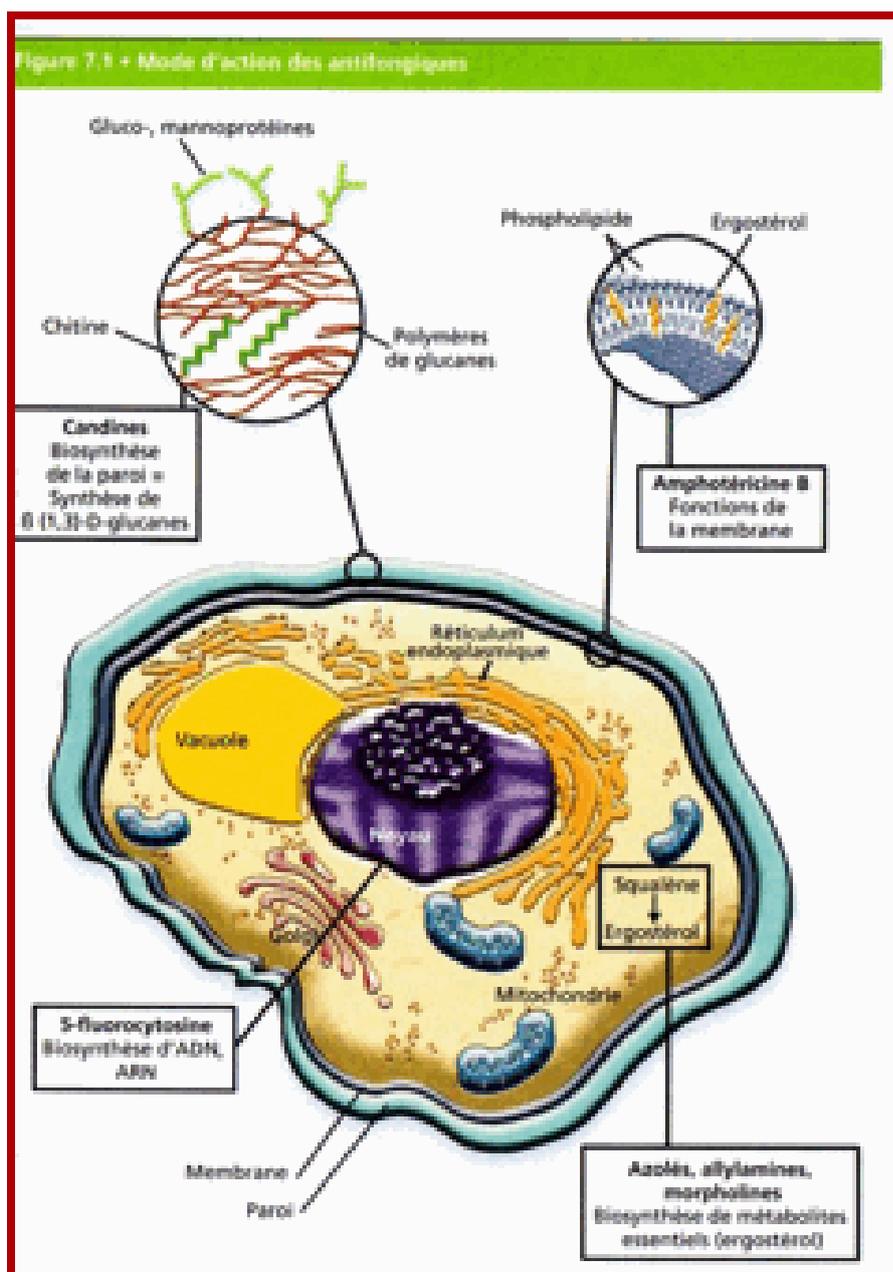


Figure 14 : Cibles d'action des antifongiques [20]

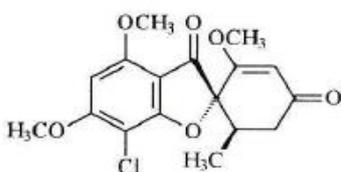
Parmi les antifongiques actuellement utilisés, on dispose de molécules soit d'origine naturelle soit de synthèse. Les antifongiques naturels sont représentés par les polyènes (amphotéricine B et nystatine) et la griséofulvine. La majorité des

antimycosiques, employés en médecine, sont des molécules de synthèse. Ce groupe renferme de nombreuses molécules parmi lesquelles on trouve les dérivés azolés, la terbinafine, la ciclopiroxolamine, l'amorolfine...

2.2.1 Les antifongiques d'origine naturelle

2.2.1.1 La griséofulvine: GRISEFULINE* (comprimés)

Griséofulvine



Griséofulvine
GRISEFULINE®

Figure 15 : Molécule de griséofulvine [21]

Découverte en 1939, la griséofulvine est une molécule d'origine naturelle qui a été isolée à partir d'une culture de *Penicillium griseofulvum*. Elle a été le premier antifongique utilisé en clinique humaine (1958) par voie orale pour le traitement des teignes. [19]

- Pharmacocinétique:

Après absorption *per os*, le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. La prise de griséofulvine au cours d'un repas riche en graisse améliore sa résorption intestinale. Elle se lie à environ 80% des protéines plasmatiques ce qui lui permet une bonne diffusion tissulaire surtout dans les zones riches en kératine pour laquelle elle a une grande affinité. Elle passe la barrière transplacentaire. Elle est fortement métabolisée au niveau hépatique et éliminée dans les selles. Son temps de demi-vie est d'environ 10 à 15 heures. [19]

- Mode d'action:

La griséofulvine a une grande affinité pour la kératine sur laquelle elle se fixe rendant les cellules kératinisées résistantes à l'action des champignons et permettant le remplacement des cellules atteintes par des cellules saines.

De plus, elle altère le fonctionnement des microtubules de la cellule fongique en bloquant sa mitose, ce qui inhibe la croissance du champignon.

Enfin, elle est également dotée d'une action anti-inflammatoire à forte dose. [19]

- Spectre d'action et indications:

Elle possède une action, *in vivo*, uniquement fongistatique et a un spectre d'activité étroit limité aux dermatophytes atteignant les cheveux, les ongles et la peau. Les levures, les bactéries et les agents de mycoses profondes sont résistants. [19]

Elle est donc indiquée dans le traitement [22]:

- des teignes (traitement de 6 à 8 semaines voire 12 semaines).

C'est actuellement le seul antifongique possédant l'AMM dans le traitement des teignes du cuir chevelu. [23]

Des études contrôlées font état de succès cliniques variant de 80 à 90%. De plus, elle est très bien tolérée surtout chez les enfants.

La méta-analyse de Tey a comparé l'efficacité de la griséofulvine à celle de la terbinafine pour le traitement de la teigne du cuir chevelu, à partir d'une recherche des études disponibles jusqu'à 2010. Sept études ont été incluses, il n'y a pas eu de différence significative entre griséofulvine et terbinafine. RR de 1,22 en faveur de terbinafine (IC95% = 0,788-1,919 ; p=0,37). Cependant, lors d'une analyse en sous-groupe, la terbinafine a été supérieure sur les lésions à *Trichophyton* et la griséofulvine a été supérieure sur les lésions à *Microsporum*. [24]

Les figures ci-dessous illustrent ces conclusions.

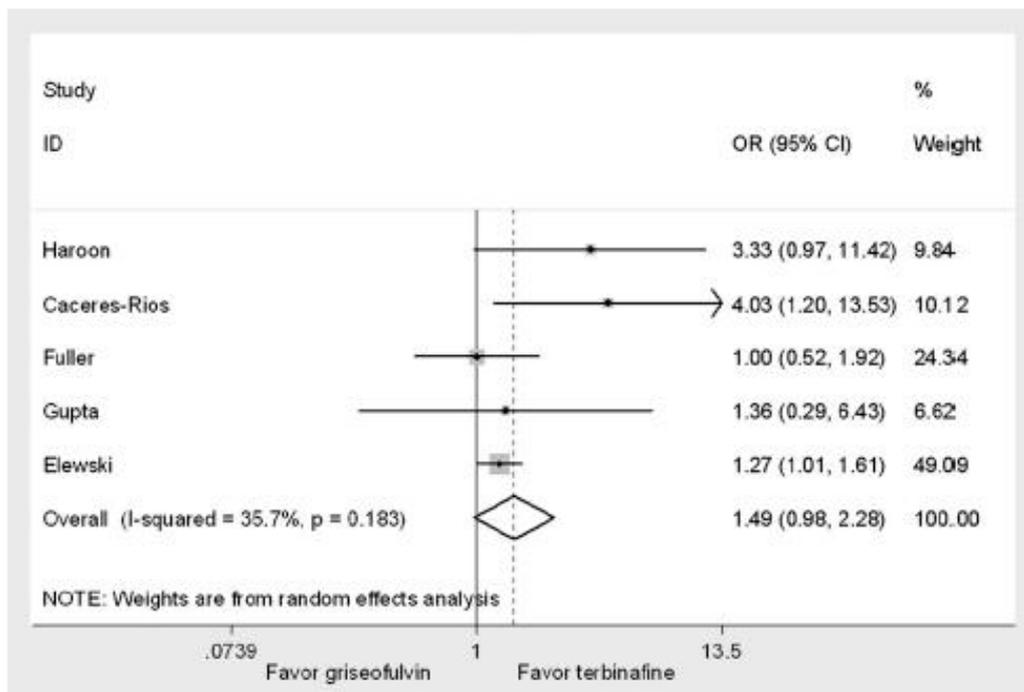


Fig 2. Forest plot of studies consisting of *Trichophyton* species predominantly ($\geq 65\%$). CI, Confidence interval; OR, odds ratio.

Figure 16 : Efficacité de la terbinafine versus griséofulvine dans le traitement de la teigne [25]

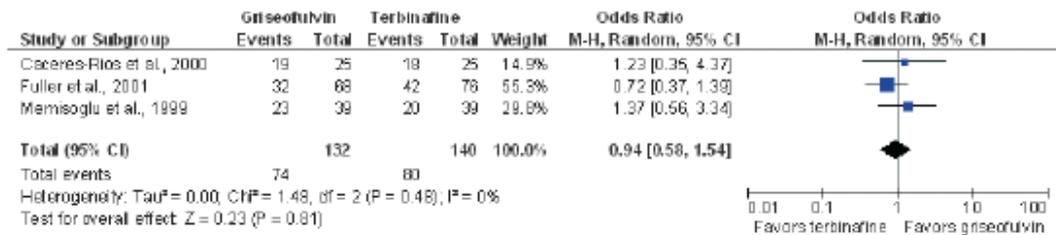


Figure 1. Forest plot of all included studies—cure rates at week 8.

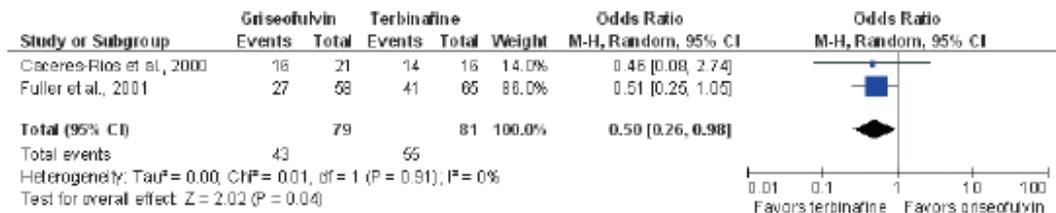


Figure 2. Forest plot of cure rates for *Trichophyton* spp. at week 8.

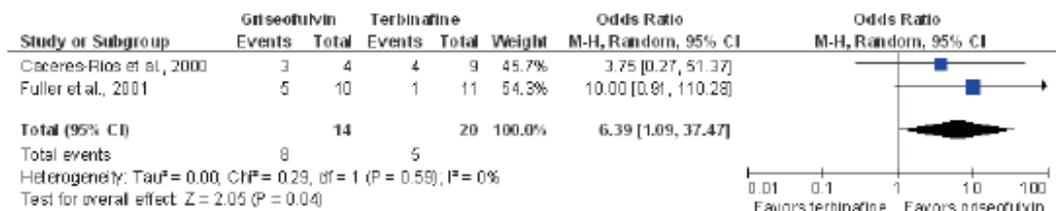


Figure 3. Forest plot of cure rates for *Microsporum* spp. at week 8.

Figure 17 : Efficacité de la terbinafine versus griséofulvine dans le traitement de la teigne chez l'enfant [26]

La méta-analyse ne peut toute fois prouver l'efficacité que sur des traitements de griséofulvine de 8 semaines et de terbinafine de 4 semaines. On peut imaginer que la terbinafine rattraperait les effets de la griséofulvine si on prolongeait le traitement pendant 8 semaines. [24]

- des onychomycoses à dermatophytes des pieds (traitement de 1 à 2 ans) et des mains (traitement de 6 à 12 mois). Mais aujourd'hui, elle est supplanté dans cette indication par la terbinafine [22]

- des dermatophyties de la peau glabre (traitement de 2 à 4 semaines) [22]

- des pieds d'athlète et des dermatophyties plantaires et des plis cutanés (traitement de 4 à 8 semaines) [22]

Analysis 2.5. Comparison 2 Different types of antifungals, Outcome 5 Cured (terbinafine 250 mg versus griseofulvin 500 mg).

Review: Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot

Comparison: 2 Different types of antifungals

Outcome: 5 Cured (terbinafine 250 mg versus griseofulvin 500 mg)

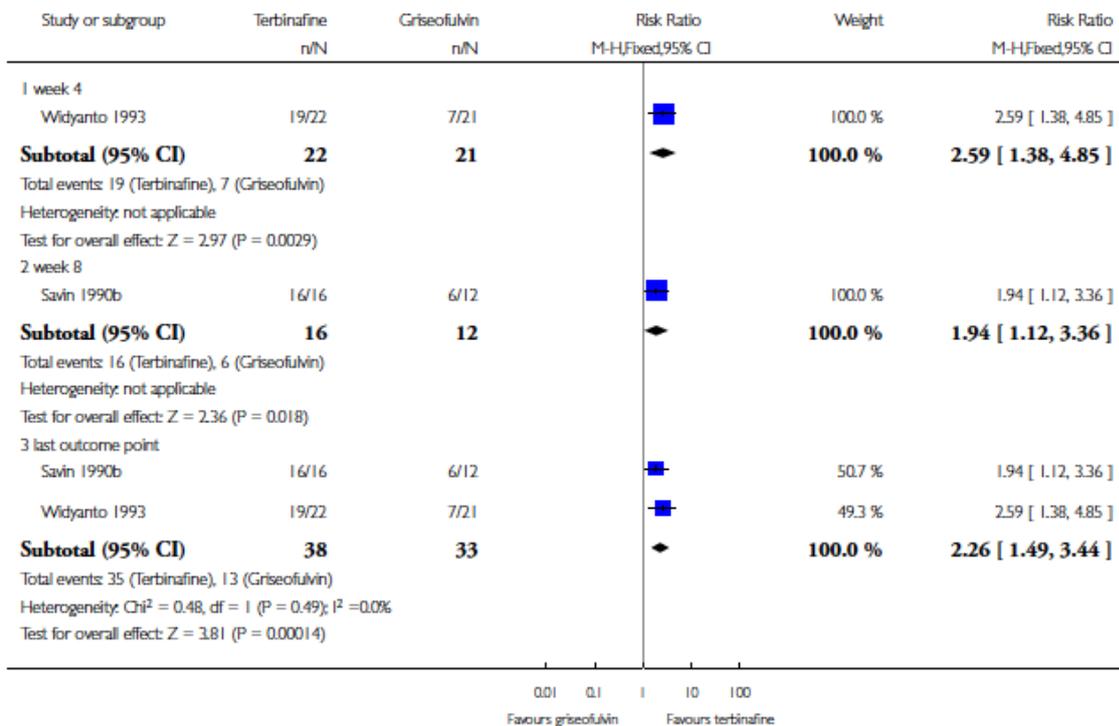


Figure 18 : Efficacité de la terbinafine versus griséofulvine dans les traitements oraux des mycoses de la peau des pieds [27]

Pendant longtemps, elle a été le traitement de référence des dermatophyties mais aujourd'hui elle plus rarement utilisée en raison de ses nombreux inconvénients (beaucoup d'effets indésirables et interactions médicamenteuses, surveillance hématologique) et par l'arrivée de nouveaux antifongiques mieux tolérés et plus actifs. [22]

- Posologie et mode d'administration:

La griséofulvine se présente sous forme de comprimés sécables de 250 et 500 mg et se prend en 2 prises par jour au cours des repas. Chez l'adulte, la posologie est 500 à 1000mg/jour et chez l'enfant elle est de 10 à 20 mg/kg/jour. [22]

- Effets indésirables:

Les effets indésirables rencontrés sont:

- des troubles gastro-intestinaux: gastralgies, anorexie, nausées, perturbation du goût, sensation de soif.
- des manifestations neurologiques: céphalées, vertiges, insomnie ou somnolence. Ces effets secondaires sont rares mais accentués par la consommation d'alcool car on observe un effet antabuse.
- des réactions cutanées: allergies, rashes ou photosensibilisation.

Plus rarement, on observe une anémie hypochrome et une leucopénie et exceptionnellement des hépatites.

Enfin, la griséofulvine risque de déclencher une crise de porphyrie aiguë chez les porphyriques. [22]

- Contre-indications:

La griséofulvine est contre-indiquée en cas de grossesse (effet tératogène) et d'allaitement, d'allergie connue à la molécule, de porphyries et d'exposition au soleil et aux rayons UV. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

Aux vues des effets indésirables, il est préconisé de surveiller mensuellement la NFS, si le traitement est supérieur à un mois ou si la dose dépasse 1.5g/jour, et la fonction hépatique (recommandation) en cas d'insuffisance hépatique. Il est conseillé de toujours prendre la griséofulvine au cours d'un repas et d'éviter l'exposition au soleil et aux ultraviolets (photosensibilisation) ainsi que de consommer de l'alcool pendant le traitement (effet antabuse).

La griséofulvine est un inducteur enzymatique puissant et par conséquent elle diminue l'effets de nombreuses substances endogènes et exogènes en augmentant leur métabolisme. L'alcool (ainsi que les médicaments contenant de l'alcool) et les contraceptifs oraux sont déconseillés (préconiser un autre mode de contraception, mécanique de préférence, pendant le traitement chez une femme et un mois après son arrêt).

Les associations médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi sont les suivantes: les antivitamines K, la ciclosporine, l'isoniazide la bromocriptine, les hormones thyroïdiennes, et les autres médicaments hépatotoxiques. [22]

2.2.1.2 Les polyènes: (formes orales et à usage local)

Cette famille est représentée par:

- la nystatine: MYCOSTATINE* (comprimés, suspension buvable)

- l'amphotéricine B: FUNGIZONE* (gélules, suspension buvable, lotion à usage local)

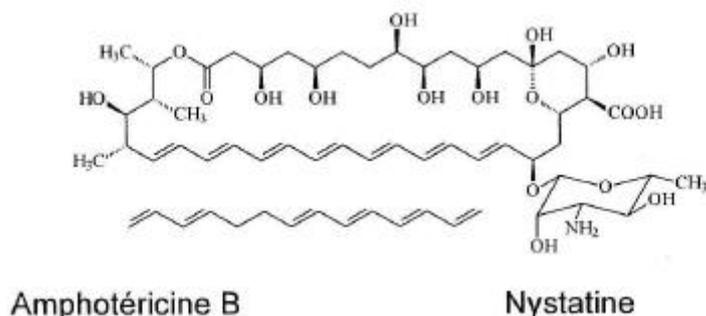


Figure 19 : Molécules d'amphotéricine B et de nystatine [21]

Ce sont des molécules d'origine naturelle extraites à partir de cultures d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. La plus ancienne est la nystatine,

découverte en 1950 par Hazen et Brown pour le traitement des candidoses digestives et mucocutanées. L'amphotéricine B a été découverte en 1955 par Gold et Vandeputte et fut à l'époque le seul antibiotique polyénique actif par voie intraveineuse et le premier antifongique efficace dans le traitement des mycoses profondes. Aujourd'hui, il reste toujours l'antifongique de référence. [19]

Les polyènes sont appelés ainsi en raison de leur structure complexe caractérisée par un nombre variable de doubles liaisons conjuguées CH=CH. Ce sont des macrolides polyéniques. C'est la chaîne polyénique lipophile qui différencie l'amphotéricine B (heptaène) et la nystatine (tétraène). [28]

- Pharmacocinétique:

Par voie orale, l'amphotéricine B n'est pratiquement pas absorbée par le tube digestif chez l'homme et la nystatine ne l'est pas du tout. Donc de part leur absence de toxicité par voie orale, on les utilise dans le traitement des mycoses digestives. Seule l'amphotéricine B est utilisée en voie intraveineuse pour le traitement des mycoses systémiques. [19]

- Mode d'action:

Les polyènes agissent sur la membrane plasmique, en formant des complexes insolubles avec l'ergostérol des membranes fongiques ce qui altère la perméabilité membranaire et entraîne la fuite de métabolites essentiels à la vie de la cellule fongique. [19]

- Spectre d'action et indications:

L'amphotéricine B et la nystatine sont des antifongiques fongistatiques *in vivo* sur les *Candida albicans* par contact direct. Elles n'entraînent pas de résistances même après des traitements longs. Elles n'ont aucune action sur les dermatophytes.

Les formes orales sont indiquées:

- dans le traitement des candidoses buccales (muguet buccal, perlèche) et digestives (muguet œsophagien et intestinal) (traitement de 2 à 3 semaines).
- dans la stérilisation de foyer de candidose intestinale pouvant entretenir une candidose cutanée, vaginale, viscérale ou généralisée (traitement de 2 à 3 semaines).
- dans la prévention des candidoses buccales au cours de traitement antibiotiques, corticoïdes ou immunosuppresseurs.

Les formes à usage local sont indiquées:

- dans le traitement des candidoses cutané-muqueuses (intertrigos candidosiques, érythème fessier du nourrisson surinfecté par des *Candida*, anites, balanites, vulvites, perlèches, dermatoses diverses surinfectées par des *Candida*) (traitement de 2 semaines). Mais en général, les imidazolés à usage topique sont prescrits en première intention.
- dans le traitement des candidoses vaginales (traitement de 3 semaines). [22]

- Posologies et modes d'administrations: [19]

- l'amphotéricine B orale: FUNGIZONE* orale:

suspension buvable à 100mg/ml: doses de 50 mg/kg/jour pour les nourrissons et les enfants (soit 1 ml/2 kg/jour chez le nourrisson et 1 cuillère à café 3 fois/jour chez l'enfant) et 3 à 4 cuillères à café/jour chez l'adulte.

capsules à 250 mg: 6 à 8 gélules par jour chez les adultes (soit 1,5 à 2 g/jour).

La FUNGIZONE* orale se prend en 2 à 3 prises/jour en dehors des repas.

- l'amphotéricine B en lotion: FUNGIZONE* lotion (solution aqueuse à 3%): 1 application 2 à 4 fois/jour dans le traitement des candidoses cutané-muqueuses.

- la nystatine: MYCOSTATINE*:

suspension buvable à 100 000 UI/ml: doses de 1 à 4 millions UI/jour (soit 10 à 40 ml/jour) chez l'enfant et de 0,5 à 3 millions UI/jour (soit 5 à 30 ml/jour) chez le nourrisson.

comprimés à 500 000 UI: doses de 4 à 6 millions UI/jour (soit 8 à 12 comprimés/jour) chez l'adulte (2 à 8 comprimés/jour chez l'enfant).

La MYCOSTATINE* s'administre à raison de 3 à 4 prises orales par jour également en dehors des repas

comprimés vaginaux à 100 000UI: 1 ou 2 comprimés par jour pendant 20 jours.

D'autres spécialités contiennent de la nystatine en association avec d'autres molécules [22]:

- AURICULARUM*: poudre auriculaire associant antibiotiques (polymyxine B et oxytétracycline), corticoïde (dexaméthasone) et antifongique (nystatine) indiquée dans le traitement des otites externes à tympan fermé à raison de 3 à 5 gouttes 2 fois/jour chez l'adulte et de 1 à 2 gouttes 2 fois/jour chez l'enfant.

- POLYGYNAX* (ovules) et POLYGYNAX VIRGO* (capsules vaginales effilées): ces spécialités renferment un antifongique (nystatine) et deux antibactériens (polymyxine B et néomycine) et sont indiquées dans les candidoses vulvo-vaginales associées à une crème ou un gel antifongique en cas de vulvite ou d'anite, ou en tant que traitement d'appoint des infections cervico-vaginales bactériennes à raison de 1 à 2 ovules/jour pendant 10 à 20 jours chez l'adulte ou de 1 instillation le soir pendant 6 jours chez la femme ou la petite fille pour POLYGYNAX VIRGO*.

- TERGYNAN*: comprimés vaginaux associant la nystatine à de la néomycine et du métronidazole qui sont des antibactériens. Ce médicament est prescrit à raison de 1 à 2 comprimés/jour pendant 10 jours dans les mêmes indications que POLYGYNAX* et POLYGYNAX VIRGO*.

- Effets indésirables:

Par voie orale ou en usage local, les effets indésirables sont exceptionnels. On peut cependant observer des nausées voire des vomissements avec les formes orales et des possibilités d'allergie. [22]

- Contre-indications:

L'hypersensibilité connue aux produits, bien qu'elle soit exceptionnelle, et l'application de la lotion sur la muqueuse buccale sont contre-indiqués. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

Les formes orales doivent être administrées en dehors des repas pour améliorer leur efficacité (au moins 10 minutes après). Les suspensions buvables peuvent être utilisées en bain de bouche de quelques minutes ou en application locales dans la bouche. Si la solution a pour but de traiter un éventuel foyer de candidose digestive, il est conseillé de l'avalier après l'avoir gardée en bouche quelques minutes.

Lors de candidoses cutanéomuqueuses, éviter l'utilisation de savons à pH acide favorisant la multiplication de *Candida albicans* et préconiser des savons à pH alcalin pour rétablir l'équilibre de la flore.

Enfin, éviter les pansements et topiques digestifs lors de l'administration orale. [22]

2.2.2 Les antifongiques de synthèse

2.2.2.1 Les dérivés azolés: [28]

Les azolés, issus de longues années de recherche, sont apparus à la fin des années 50. Cette classe est de loin, la plus utilisée en clinique et par conséquent la plus étudiée par la communauté scientifique. Elle ne cesse d'être améliorée depuis 50 ans.

Les antifongiques azolés ont l'avantage d'avoir un large spectre d'activité et sont utilisés dans le traitement des infections locales et systémiques. Ils sont actifs sur l'ensemble des champignons impliqués dans les mycoses superficielles: dermatophytes, levures (genre *Candida* et *Malassezia*) et moisissures. De plus, cette classe pharmacologique renferme de nombreux composés utilisés soit en topique soit par voie générale. Les molécules de cette classe ont toutes le suffixe "-conazole". Les spécialités disponibles sont nombreuses et diverses à la fois par leur classe pharmacologique et par leur galénique spécifiquement adaptée à la peau, aux phanères et aux muqueuses.

Les dérivés azolés sont des antifongiques de synthèse caractérisés par un hétérocycle à 5 atomes dans leur structure. On distingue deux familles: les imidazolés qui sont les molécules les plus anciennes, mises sur le marché dès 1969, et les triazolés, molécules plus récentes apparues à partir de 1987.

2.2.2.1.1 Les molécules

Les imidazolés:

Les imidazolés possèdent un hétérocycle avec 3 atomes de carbone et 2 atomes d'azote. [28]

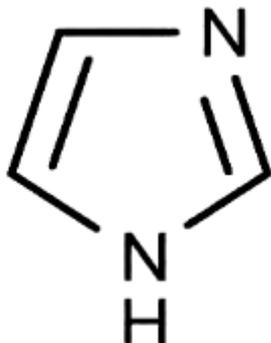


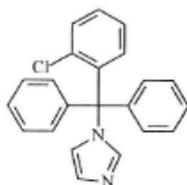
Figure 20 : Structure imidazole [28]

L'utilisation des imidazolés est généralement limitée à des usages externes car ils sont très faiblement résorbés par voie orale. Seul le miconazole est utilisé par voie orale mais il est très peu résorbé par le tube digestif (action locale). Le kétoconazole a également été utilisé par voie orale mais en raison de son hépatotoxicité et de ses nombreuses interactions médicamenteuses, seul son usage en topique est commercialisé aujourd'hui. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a suspendu l'autorisation de mise sur le marché du kétoconazole (NIZORAL*) par voie orale en juin 2011 dans son indication de traitement des infections fongiques en raison de son hépatotoxicité, à la fois plus fréquente et plus sévère que les autres médicaments de la même famille. [29]

Les imidazolés sont les antifongiques les plus couramment utilisés pour le traitement des mycoses cutané-muqueuses. Ils sont généralement très efficaces et bien tolérés et sont pour la plupart bactéricides. Ils sont disponibles sous diverses formes galéniques et peuvent donc être prescrits soit en usage locale soit par voie orale soit par voie vaginale.

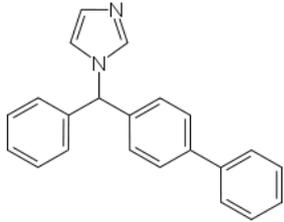
Les imidazolés sont représentés par:

- les diphénylméthylimidazoles:



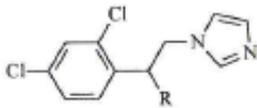
Clotrimazole: MYCOHYDRALIN*

Figure 21 : Molécule de clotrimazole [21]

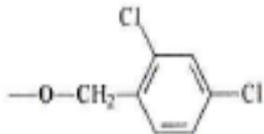


Bifonazole: AMYCOR* AMYCOR ONYCHOSET*
 Figure 22 : Molécule de bifonazole [21]

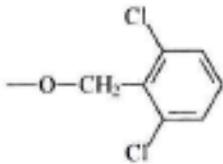
- les phényléthylimidazoles:



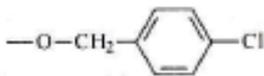
R=



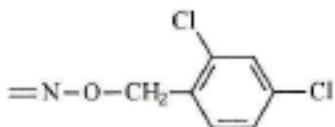
Miconazole: DAKTARIN* GYNO-DAKTARIN*, LORAMYC*
 Figure 23 : Molécule de miconazole [21]



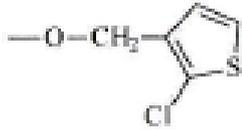
Isoconazole: FAZOL* FAZOL G*
 Figure 24 : Molécule d'isoconazole [21]



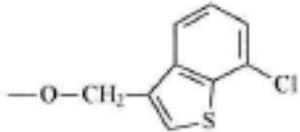
Econazole: PEVARYL* GYNO-PEVARYL* GYNO-PEVARYL LP* MYLEUGYN*
 MYCOAPASYL* ...
 Figure 25 : Molécule d'éconazole [21]



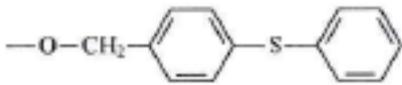
Oxiconazole: FONX*
 Figure 26 : Molécule d'oxiconazole [21]



Tioconazole: TROSYD* GYNO-TROSYD*
Figure 27 : Molécule de tioconazole [21]

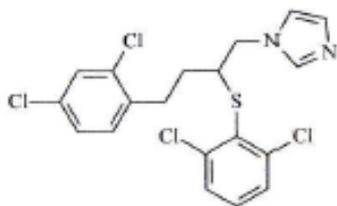


Sertaconazole: MONAZOL*
Figure 28 : Molécule de sertaconazole [21]



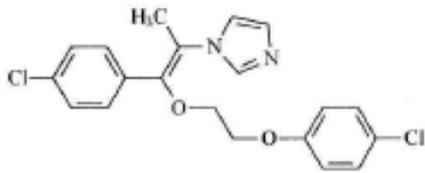
Fenticonazole: LOMEXIN* TERLOMEXIN*
Figure 29 : Molécule de fenticonazole [21]

- le phénylbutylimidazole:



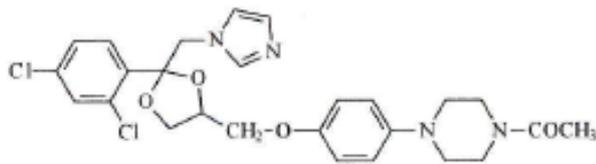
Butoconazole: GYNOMYK*
Figure 30 : Molécule de butoconazole [21]

- le phényléthylèneimidazole:



Omoconazole: FONGAMIL* FONGAREX*
 Figure 31 : Molécule d'omoconazole [21]

- le dioxoloanilméthoxyphénylpipérazine:



Kétoconazole: KETODERM*
 Figure 32 : Molécule de kétoconazole [21]

Les triazolés:

Les triazolés sont des dérivés azolés apparus plus tardivement et ils possèdent 3 atomes d'azote dans leur hétérocycle. [28]

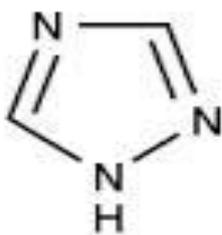


Figure 33 : Structure triazole [28]

Ce groupe renferme des molécules plus récentes, plus efficaces et moins toxiques que les imidazolés. Elles sont administrées soit par voie orale (résorption suffisante), soit par voie injectable et sont principalement utilisées dans le traitement des mycoses profondes. Seul, deux molécules ont un intérêt dans la prise en charge des mycoses superficielles [28]:

- le fluconazole: TRIFLUCAN*, BEAGYNE*

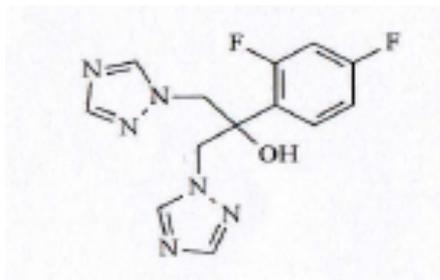


Figure 34 : Molécule de fluconazole [21]

- l'itraconazole: SPORANOX*

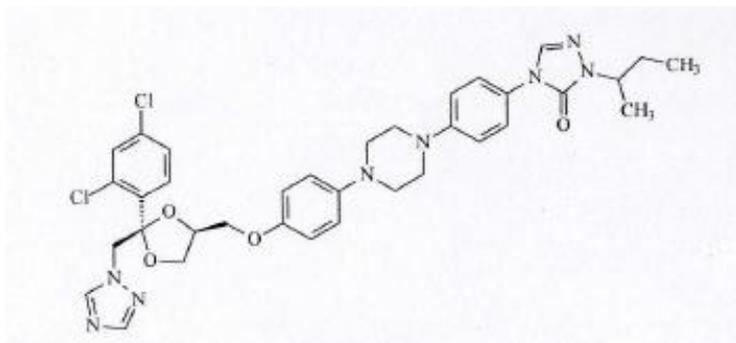


Figure 35 : Molécule d'itraconazole [21]

2.2.2.1.2 Mécanisme d'action des dérivés azolés [30]

Les dérivés azolés inhibent la synthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane cytoplasmique fongique, en bloquant le système enzymatique de la lanostérol 14 α -déméthylase. Cette enzyme, dépendante du cytochrome P450, est nécessaire à la transformation du lanostérol en ergostérol. Il y a alors accumulation des précurseurs de l'ergostérol ce qui entraîne une altération de la perméabilité membranaire.

Face à ce mécanisme principal, d'autres phénomènes sont susceptibles d'intervenir pour inhiber la croissance fongique comme une altération des fonctions respiratoires. Ils agissent au niveau du métabolisme oxydatif et peroxydatif entraînant une accumulation de peroxyde d'hydrogène qui aboutit à une asphyxie de la cellule fongique.

Ils sont considérés, *in vivo*, comme des antifongiques fongistatiques.

2.2.2.1.3 Les dérivés azolés utilisés par voie orale

Parmi, les nombreux antifongiques à usage systémique disponibles sur le marché, seuls trois, administrés *per os*, ont un intérêt dans le traitement des mycoses superficielles, les autres étant utilisés dans la prise en charge des mycoses profondes. Il s'agit du miconazole, de l'itraconazole et du fluconazole. [30]

Le Miconazole: DAKTARIN* gel buccal, LORAMYC* comprimé gingival muco-adhésif

Il fut le premier imidazolé à être utilisé par voie intraveineuse mais aujourd'hui il est uniquement prescrit en topique local ou en topique au niveau du tube digestif. [19]

- Pharmacocinétique:

Par voie orale, la résorption intestinale du miconazole est médiocre (20%) et est variable avec un important effet de premier passage hépatique (action systémique uniquement par voie veineuse). Il se lie fortement aux protéines plasmatiques (98%) et diffuse bien dans les tissus. Son métabolisme se fait au niveau hépatique et induit des dérivés inactifs éliminés principalement par voie bilio-fécale. Le temps de demi-vie est d'environ 4 heures. [22]

- Spectre d'action et indications:

Le miconazole est un antifongique fongistatique *in vivo* sur *Candida albicans* et par conséquent indiqué dans le traitement des candidoses buccales (muguet, perlèche, glossite, gingivite, stomatite). [22]

- Posologie et mode d'administration:

La galénique la plus courante et la plus utilisée par voie orale est la forme du gel buccal connu sous le nom de DAKTARIN*. Il se prend en dehors des repas (au moins 10 minutes après) et doit être gardé en bouche 2 à 3 minutes avant d'être avalé pour traiter le reste du tube digestif. La posologie chez le nourrisson et l'enfant est d'une cuillère mesure 4 fois par jour et de 2 cuillères mesure 4 fois par jour chez l'adulte. Chez le nouveau né, on peut conseiller d'appliquer le gel à l'aide du doigt dans la bouche. Le traitement recommandé est de 7 à 15 jours.

Le LORAMYC* disponible sous forme de comprimé gingival muco-adhésif est plus rarement rencontré à l'officine. Il est préconisé pour le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés (cancers et VIH). La posologie est d'un comprimé par jour à prendre après le petit déjeuner et le brossage des dents pendant 7 à 14 jours. Ses modalités d'administration sont strictes. Il faut positionner le comprimé le matin sur la gencive supérieure au niveau de la fosse canine puis exercer une pression avec le doigt sur l'extérieur de la lèvre supérieure pendant 30 secondes. Le comprimé doit être gardé dans cette position jusqu'à disparition complète. Le lendemain, il faut renouveler la même opération sur le coté opposé de

la gencive supérieure. Si le comprimé tombe ou est avalé accidentellement dans les 6 premières heures, il doit être remplacé immédiatement. [22]

- Effets indésirables:

Ils sont, en général, digestifs et bénins (nausées, diarrhées, plus rarement vomissements). De rares éruptions cutanées allergiques et une élévation des transaminases peuvent être décrites. [22]

- Contre-indications:

Le miconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au produit, d'insuffisance hépatique et avec certaines associations médicamenteuses. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

La grossesse et l'allaitement sont déconseillés et le miconazole est à proscrire en cas d'allaitement d'un nourrisson sous cisapride (risque de torsade de pointe).

Le miconazole est un inhibiteur enzymatique. Il est donc contre-indiqué avec les AVK, l'astémizole, le cisapride, le pimozide, les sulfamides hypoglycémifiants et l'halofantrine car il inhibe leur métabolisme. L'association avec la phénytoïne et le disopyramide est à utiliser avec précaution. [22]

L'itraconazole: SPORANOX* gélule et solution buvable

L'itraconazole a la spécificité d'avoir une plus grande affinité pour l'enzyme cytochrome P450 fongique que pour le cytochrome P450 de l'homme. [19]

- Pharmacocinétique:

Cette molécule est bien absorbée par voie orale surtout si elle est administrée au cours d'un repas (55%). Sa biodisponibilité diminue de 60% si la prise se fait à jeun. De même, elle diminue si l'acidité gastrique diminue donc éviter l'association avec des antiacides. Mais, son absorption est irrégulière chez un même individu ou d'une personne à une autre.

L'itraconazole est une molécule lipophile fortement liée aux protéines plasmatiques (>99%) ce qui explique sa mauvaise diffusion dans les liquides de l'organisme mais sa forte concentration au niveau tissulaire d'où son activité *in vivo*.

Le métabolisme est entièrement hépatique, notamment en hydroxy-itraconazole qui est un des métabolites actifs *in vivo* dont l'activité est comparable à celle de l'itraconazole. Les métabolites sont éliminés principalement dans les selles (50% en 4 jours) et dans les urines (35% en 4 jours). La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. [22]

- Spectre d'action et indications:

L'itraconazole est un antifongique triazolé à large spectre actif sur la plupart des champignons pathogènes pour l'homme. Dans le cadre de cette thèse, il est notamment actif sur les dermatophytes (*Trichophyton sp.*, *Microsporum sp.* et *E.floccosum*) et les levures (*Candida sp.*, en particulier *Candida albicans* et *Pityrosporum sp.*) responsables de mycoses superficielles.

Pendant longtemps, l'itraconazole a été réservé aux traitements des mycoses systémiques ou viscérales mais aujourd'hui, il est indiqué également dans la prise en charge de certaines mycoses superficielles:

- Candidoses orales et/ou œsophagiennes (chez les patients infectés par le VIH pour la forme buvable)
- Kératites fongiques (gélules)
- Pityriasis versicolor (gélules)
- Dermatophyties cutanées (gélules). [31]

Bien que l'itraconazole puisse être utilisé pour certaines infections fongiques superficielles, il n'est pas celui choisi en première intention. L'indication pour le Pityriasis versicolor et les dermatophyties cutanées se justifie lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement en raison de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels. [19]

L'itraconazole en gélule présente aussi des indications hors AMM dans le traitement des candidoses vulvo-vaginales récidivantes après échec d'une thérapeutique locale bien conduite à la dose de 200 mg/jour pendant 2 jours puis à J5 et J6 de chaque cycle menstruel (efficacité prouvée pour un traitement de 6 mois) et dans la prise en charge des onychomycoses à la posologie de 200 mg matin et soir durant 1 semaine par mois pendant 2 à 3 mois). Contrairement à de nombreux pays européens et américains, l'itraconazole n'a pas d'AMM en France pour les mycoses de l'ongle malgré des études qui ont démontré son efficacité en prise journalière ou sous forme séquentielle. Mais selon une étude effectuée en 1998, malgré son efficacité démontrée dans la prise en charge des onychomycoses du pied en traitement continu, l'itraconazole, n'est pas plus efficace que la terbinafine qui reste le traitement de choix. [19]

Extrait d'une revue américaine:

"Triazole and allylamine antifungal drugs have largely replaced griseofulvin and ketoconazole as first-line medications in the treatment of onychomycosis. These agents offer shorter treatment courses, higher cure rates and fewer relapses. Of the newer drugs, terbinafine (Lamisil) and itraconazole (Sporanox) are the most widely used, with fluconazole (Diflucan) rapidly gaining acceptance. These medications share characteristics that enhance their effectiveness: prompt penetration of the nail and nail bed, persistence in the nail for months after discontinuation of therapy and generally good safety profiles. Published studies measuring "mycologic cure" (negative KOH preparation or negative cultures) and "clinical cure" (normal nail morphology) have demonstrated the effectiveness of all three medications."

"The FDA-labeled dosage of itraconazole is 200 mg once daily taken continuously for 12 weeks to treat toenail infections and for six weeks to treat fingernail infections. The FDA has labeled pulse therapy only for the treatment of fingernail infections. Pulse treatment consists of 200 mg taken twice daily for one week per month, with the treatment repeated for two to three months (i.e., two to three "pulses"). This dosage, given in three to four pulses, has also been shown to be effective in the treatment of toenail infections. Published studies have demonstrated similar success rates for continuous and pulse therapies, with mycologic cure rates ranging from 45 to 70 percent and clinical cure rates ranging from 35 to 80 percent."

" In a 1998 study of 378 patients with dermatophytic onychomycosis, continuous terbinafine therapy was shown to be more effective than continuous itraconazole therapy in patients with toenail onychomycosis. Intention-to-treat analysis showed nearly 85 percent negative cultures in the treatment group compared with 55 percent in the placebo group, and 65 percent clinical improvement in the terbinafine group compared with 37 percent in the itraconazole group" [32]

- Posologie et mode d'administration:

Cette spécialité a le statut de médicament à prescription initiale hospitalière.

Il existe 2 formes orales d'itraconazole (forme injectable réservée aux traitements des mycoses systémiques et viscérales):

- la forme gélule dosée à 100 mg: elle s'administre chez l'adulte de préférence en 1 prise après le repas. Les posologies sont différentes selon l'indication (200mg pendant 21 jours pour la kératite fongique, 200mg pendant 5 à 10 jours pour le Pityriasis versicolor et 100mg pendant 15 à 30 jours pour les dermatophyties cutanées).

- la forme buvable réservée aux hôpitaux (solution buvable à 100 mg/mesure de 10ml): cette forme est indiquée dans les candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. La posologie est de 100 à 200 mg 2 fois/jour pendant 1 à 2 semaines. La solution se prend en dehors des repas et doit être gardée en bouche pendant 20 secondes avant d'être avalée. [31]

- Effets indésirables:

Lors des traitements inférieurs à 1 mois, les effets indésirables sont rares: nausées, douleurs abdominales, céphalées, dyspepsies et réactions allergiques cutanées.

Ils sont plus fréquents lors des traitements prolongés, particulièrement chez les patients polymédicamentés ou ayant une pathologie sous-jacente grave: nausées, gastralgies, une élévation des transaminases, des hépatites et quelques cas d'hypokaliémie ont été observés. [22]

- Contre-indications:

L'itraconazole est contre-indiqué chez la femme enceinte (tératogène chez l'animal), pendant l'allaitement, en cas d'insuffisance cardiaque et en cas d'allergie à l'itraconazole ou aux antifongiques triazolés. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination n'est pas réduite mais la biodisponibilité varie. Il faut donc adapter la posologie en fonction des taux plasmatiques.

Une altération de la fonction hépatique diminue le métabolisme de l'itraconazole. Il est donc conseillé de surveiller les transaminases mensuellement pour tout traitement supérieur à 1 mois. Enfin, chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est obligatoire.

L'itraconazole est un inhibiteur du cytochrome 3A4 par conséquent les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

- associations contre-indiquées: bépridil, halofantrine (risque de torsade de pointe), statines, triazolam.

- associations déconseillées: buspirone, midazolam IV, phénytoïne, tacrolimus.

- associations à utiliser avec précaution: didanosine (prendre l'itraconazole au moins 2 heures avant), rifampicine (espacer les prises orales de 12 heures), AVK, ciclosporine, digoxine, les inducteurs enzymatiques, les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons... [22]

Le fluconazole: TRIFLUCAN* suspension buvable et gélule, BEAGYNE* gélule (voie IV réservée aux hôpitaux pour le traitement des mycoses profondes)

- Pharmacocinétique:

Le fluconazole est très bien absorbé par voie orale (90%) et sa résorption digestive est indépendante de l'alimentation. Il se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (12%) mais sa diffusion dans tous les tissus et les liquides de l'organisme est excellente. La principale caractéristique de cet antifongique est sa stabilité métabolique: 80% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines car le fluconazole est très hydrosoluble. Seul 11% est métabolisé au niveau hépatique. Sa très longue demi-vie d'élimination (20 à 30 heures) lui permet une seule administration par jour. La posologie doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale en raison de sa voie d'élimination. [22]

- Spectre d'action et indications:

Cette molécule est fongistatique sur de nombreuses souches (essentiellement impliquées dans des infections profondes) et notamment sur *Candida albicans* et les dermatophytes responsables de mycoses superficielles.

En France, le fluconazole est commercialisé sous le nom de Triflucan* indiqué dans le traitement des candidoses oropharyngées, œsophagiennes, urinaires et pour les candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses buccales. L'autre spécialité commercialisée en France est le Beagyne* utilisée dans la prise en charge des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes.

Le Triflucan* est également indiqué en hors AMM (indications validées en schémas thérapeutiques intermittents ou "pulsethérapies" chez l'adulte) dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes, des dermatomycoses et des candidoses vaginales et périnéales récidivantes, après échec d'un traitement bien conduit. [22]

- Posologie et mode d'administration:

Le Triflucan* existe en gélules dosées à 50 mg, 100 mg et 200 mg et en suspension buvable dosée à 50 mg/ 5ml et à 200 mg/5 ml. Une solution injectable est également disponible mais elle est réservée aux milieux hospitaliers pour le traitement des mycoses systémiques.

La posologie habituel est de 50 mg/ jour chez l'adulte et de 3 mg/kg/jr chez l'enfant pendant 7 à 14 jours en une prise journalière, dans le traitement des candidoses oropharyngées et des candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires. La dose peut être augmentée à 100 mg/jr chez les immunodéprimés ainsi que la durée du traitement. Un ajustement de posologie à la clairance de la créatinine est nécessaire chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance rénale. [19]

Le Triflucan* peut aussi être prescrit en hors AMM (mais validées en schémas thérapeutiques intermittents ou "pulsethérapies" chez l'adulte) dans la prise en charge:

- des onychomycoses à dermatophytes à la dose de 150 à 400 mg une fois par semaine pendant 6 mois (guérison dans 67 à 86% des cas).
- des dermatomycoses à la dose de 150 mg une fois par semaine pendant 1 à 6 semaines.
- des candidoses vaginales et périnéales récidivantes, après échec d'un traitement bien mené à la dose de 150 mg tous les 10 jours une fois par mois, puis tous les 21 jours pendant 2 mois, puis une fois par mois pendant 3 mois. [22]

Un dose unique de 150 mg (Béagyne*) est suffisante dans le traitement des candidoses vaginales aiguës et des candidoses vaginales et périnéales récidivantes. [22]

- Effets indésirables:

Les effets indésirables du fluconazole sont plutôt rares et comparables à ceux de l'itraconazole. On observe surtout des manifestations gastro-intestinales (nausées, douleurs abdominales, diarrhées). Plus rarement, une toux sèche, une agueusie ainsi que des troubles neuropsychiques modérés (céphalées surtout) sont décrits. Des cas de toxidermie bulleuse graves (syndrome de Stevens-Johnson) et quelques cas d'hépatites ont été rapportés. Mais le plus souvent, il s'agissait d'anomalies du bilan hépatique chez des sujets ayant en même temps un autre traitement hépatotoxique. [19]

- Contre-indications:

Le fluconazole est contre indiqué:

- en cas d'allergie à la molécule elle même ou aux antifongiques appartenant au groupe des triazolés.
- lors de la grossesse car les études animales n'excluent pas un risque tératogène.
- en cas d'allaitement (taux de fluconazole dans le lait similaires à ceux dans le plasma).
- chez l'enfant de moins de 6 ans pour les gélules dû au risque de "fausse route"
- avec le pimozide et l'halofantrine (risque de torsades de pointes). [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

Une surveillance hépatique est recommandée en cas de traitements longs. Il est fortement conseillé chez la femme en âge de procréer d'avoir une contraception efficace lors de la prise de fluconazole. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être diminuée si la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min en espaçant les prises ou en adaptant les posologies quotidiennes en fonction de celle-ci.

Le fluconazole interagit avec le cytochrome P450 , c'est pourquoi les médicaments nécessitant des précautions d'emploi sont nombreux: les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiant, la ciclosporine, le tacrolimus, la phénytoïne, la théophylline, le disopyramide, la rifampicine (espacer les prises de 12 heures), la rifabutine. Une surveillance clinique et biologique est recommandée avec les bases xanthiques et l'isoniazide. Les diurétiques (hydrochlorothiazide) peuvent augmenter les taux plasmatiques du fluconazole. [19]

2.2.2.1.4 Les dérivés azolés utilisés par voie locale

Les dérivés azolés utilisés par voie locale sont exclusivement représentés par les imidazolés. A l'heure actuelle, ils remportent un réel succès du fait de leur efficacité sur tous les types de mycoses superficielles et de leur innocuité. [30]

Tioconazole	TROSYD* (crème 1%) GYNO-TROSYD* (ovule gynécologique)
-------------	--

Sertaconazole	MONAZOL* (crème 2% et ovule gynécologique)
Econazole	PEVARYL* 1%, DERMAZOL* 1%, ECONAZOLE* 1%, FONGERYL* 1%, FONGILEINE* 1%, MYCOAPAYSYL* 1% (crème, émulsion, solution-spray, poudre) GYNO-PEVARYL* 150mg, GYNO- PEVARYL LP* 150mg (ovule gynécologique) MYLEUGYN LP* (ovule gynécologique)
Butoconazole	GYNOMYK* (ovule gynécologique)
Bifonazole	AMYCOR* 1% (crème) AMYCOR ONYCHOSET* (pommade associée à de l'urée)
Oxiconazole	FONX* 1% (crème, spray-solution, poudre)
Sulconazole	MYK* (crème, solution, poudre)
Fenticonazole	LOMEXIN* 2% (crème) LOMEXIN* 600mg (capsule vaginale) TERLOMEXIN* (capsule vaginale)
Omoconazole	FONGAMIL* 1% (crème, spray-solution, poudre) FONGAREX* (ovule gynécologique)
Isoconazole	FAZOL* 2% (crème, émulsion, poudre) FAZOL G* (ovule gynécologique)
Miconazole	GYNO-DAKTARIN* 400mg (capsule vaginale)
Kétoconazole	KETODERM* 2% (crème, sachet de gel moussant) KETODERM* 2% monodose (gel moussant)
Clotrimazole	MYCO-HYDRALIN* 1% (crème) MYCO-HYDRALIN* 200mg (comprimé vaginale)

Tableau 4 : Les antifongiques azolés à usage local [33]

Les imidazolés à usage local ont un large spectre d'activité et sont actifs sur l'ensemble des agents responsables de mycoses cutané-muqueuses: *Candida sp*, dermatophytes et *Malassezia sp*. Ils sont également actifs sur les bactéries Gram positif ce qui est une propriété intéressante pour les mycoses surinfectées. Les résistances sont rares pour les agents responsables de mycoses superficielles. [30]

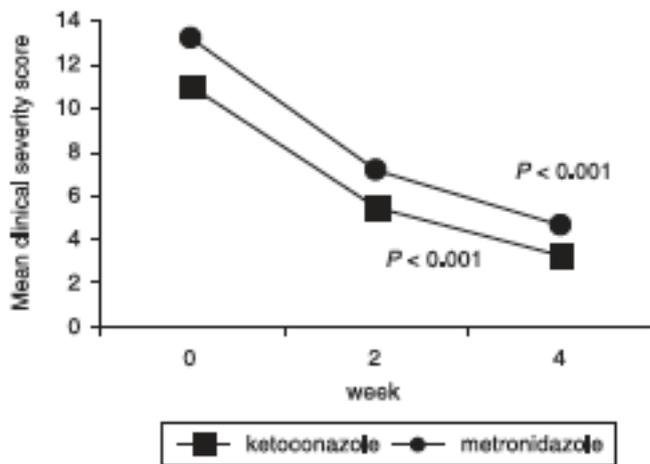


fig. 2 Decrease in the mean clinical severity scores in both groups.

Figure 36 : Efficacité du kétoconazole dans le traitement de la dermatite séborrhéique [34]

Table 2 Results of the clinical, mycological, and therapeutic assessments at all four visits

	Visit 1 (baseline) Day 0	Visit 2 (intermediate) Day 7	Visit 3 (final) Day 15	Visit 4 (follow-up) Day 28
Average of clinical signs ^a	7.1	3.2	1.2	0.4
Direct examination	Ps + B: 26 cases. B: 1 case	NP	Ps + B: 1 case	Ps + B: 2 cases
Cultures	<i>C. albicans</i> : 24 <i>C. parapsilosis</i> : 2 <i>C. glabrata</i> : 1	NP	<i>C. albicans</i> : 1 (3.7 %)	<i>C. albicans</i> : 2 (7.4 %)
Treatment evaluation	NP	NP	Cure: 24/27 (88.8 %) Improvement: 2/27 (7.4 %) Failure: 1/27 (3.7 %)	Cure: 24/27 (88.8 %) Improvement: 1/27 (3.7 %) Failure: 2/27 (7.4 %)
Side effects	-	-	1 case (3.7 %) with increased erythema	No erythema

NP not performed, Ps Pseudohyphae, B Blastocandida

^a Clinical signs (erythema, scaling, maceration, and edema), minimum average = 0, maximum average = 9

Springer

Figure 37 : Efficacité du sertaconazole 2% crème dans la dermatite génito-fessière infantile candidosique [35]

Ils pénètrent bien dans la couche cornée et certaines molécules y demeurent plusieurs jours. Leur passage systémique est très limité en usage local (< 2% de la dose appliquée) voire peu probable mais non exclu en cas d'application sur des surfaces étendues, sur peau lésée et chez le nourrisson. Ils présentent donc une excellente tolérance. [30]

Leurs indications sont les suivantes [22]:

- candidoses cutanéomuqueuses (traitement de 2 à 4 semaines)

- candidoses vulvo-vaginales pour les ovules ou les capsules gynécologiques en association à une crème, une émulsion ou un gel antifongique en cas de vulvite ou d'anite
- dermatophyties de la peau glabre (traitement de 2 à 3 semaines)
- pied d'athlète ou intertrigo des orteils (traitement curatif de 2 à 6 semaines, et prophylaxie des rechutes par pulvérisation quotidienne de poudre entre les orteils, dans les chaussures et les chaussettes qui doivent être de préférence en coton)
- teignes et folliculites à *T.rubrum* (traitement d'appoint de 1 à 3 mois avec griséofulvine par voie orale)
- kérions et sycosis (traitement de 1 à 3 mois)
- onychomycoses distales (traitement de plusieurs mois après meulage des ongles atteints). L'Amycor onychoset*, pommade associant le bifonazole (antifongique) à de l'urée à 40% (kératolytique) est plus adapté au traitement des mycoses de l'ongle (traitement de 2 à 3 mois).
- Pityriasis versicolor (le gel moussant monodose de kétoconazole à 2% en application unique est la spécialité la plus adaptée et la plus pratique; les autres azolés peuvent être aussi utilisés surtout sous forme de solutions, mais en traitement de 3 semaines)
- dermatite séborrhéique de l'adulte (gel de kétoconazole sachets)

Les posologies et les modes d'administration de ces imidazolés sont résumés dans les tableaux suivants [22], [30]:

DCI	Spécialités	Présentation	Posologie	Conseils
Bifonazole	AMYCOR ONYCHOSSET*	pommade: 1% de bifonazole + 40% d'urée avec un grattoir et des pansements adhésifs	1 application/jour sur l'ongle atteint sous pansement occlusif jusqu'à élimination complète de l'ongle malade (1 à 3 semaines) puis poursuivre le traitement pendant 4 à 8 semaines avec la crème sans urée	Traitement des onychomycoses des ongles et des orteils. Lors du renouvellement de l'application: baigner l'ongle dans de l'eau chaude, et éliminer la partie ramollie avec le grattoir.
	AMYCOR* 1%	crème, spray- solution, poudre	1 application/jour	- crème et émulsion: masser jusqu'à pénétration complète et appliquer sur la lésion et 1 cm autour
Oxiconazole	FONX* 1%	crème, spray- solution, poudre	1 application/jour	
Fenticonazole	LOMEXIN* 2%	crème	1 application/jour	

Omoconazole	FONGAMIL* 1%	crème, spray-solution, poudre	1 à 2 applications/jour	- en cas d'intertrigo: appliquer les crèmes en petite quantité pour éviter la macération
Isoconazole	FAZOL* 2%	crème, émulsion, poudre	2 applications/jour	
Econazole	PEVARYL* 1% DERMAZOL* 1% ECONAZOLE* 1% FONGERYL* 1% FONGILEINE* 1%	crème, émulsion, spray-solution, poudre	2 applications/jour	
Sertaconazole	MONAZOL* 2%	crème	1 application/jour	
Tioconazole	TROSYD* 1%	crème	1 à 2 applications/jour	
Clotrimazole	MYCO-HYDRALIN* 1%	crème	2 applications/jour	
Kétoconazole	KETODERM* 2%	crème	1 à 2 applications/jour	
		gel moussant monodose en tube	- seul produit actif en application unique pour le traitement du Pityriasis versicolor - appliquer la totalité du tube sur tout le corps, y compris le cuir chevelu, à l'aide d'un gant humide en évitant tout contact avec les yeux, faire mousser en insistant sur les zones atteintes, laisser agir 5 minutes puis rincer - signaler au patient qu'une dépigmentation persistante ne signifie pas l'inefficacité du traitement (repigmentation cutanée normale après 2 à 3 mois mais pouvant être accélérée par l'exposition solaire)	
		gel moussant en sachets (8)	Traitement de la dermatite séborrhéique de l'adulte: 2 applications/semaine pendant 1 mois puis 1 fois/semaine ou par quinzaine sur les zones atteintes préalablement mouillées, faire mousser, laisser agir 5 minutes puis rincer	

Tableau 5 : Dérivés imidazolés locaux destinés aux traitements des mycoses cutanées et des muqueuses [22], [30]

DCI	Spécialités	Présentation	Posologie	Conseils
Isoconazole	FAZOL G*	3 ovules de 300 mg	1 ovule le soir pendant 3 jours	- se laver les mains avant la mise en place
Omoconazole	FONGAREX*	1 ovule de 900 mg	1 ovule le soir en administration unique	- introduire les ovules,
Miconazole	GYNO-DAKTARIN*	3 capsules vaginales de 400 mg	1 capsule le soir pendant 3 (6 jours si mycose rebelle ou récidivante)	comprimés ou capsules au fond du vagin, de préférence
Econazole	GYNO-PEVARYL*	3 ovules de 150 mg	1 ovule le soir pendant 3 à 6 jours (en général cure de 3 jours mais en cas de mycose rebelle ou récidivante: 2ème cure de 3 ovules immédiate ou à 10 jours d'intervalle)	en position allongée, puis rester allongée pendant 15 minutes après la mise en place pour faciliter la diffusion
	GYNO-PEVARYL LP*	1 ovule de 150 mg LP	1 ovule le soir en administration unique (en cas de mycose rebelle ou récidivante: 1 ovule le soir au coucher et 1 ovule le lendemain matin)	-prescrire au mieux ces produits juste après les règles (nombre de levures au plus bas), sinon ne pas
	MYLEUGYN LP*	1 ovule de 150 mg LP	1 ovule le soir en administration unique (en cas de mycose rebelle ou récidivante: 1 ovule le soir au coucher et 1 ovule le lendemain matin)	les arrêter pendant les règles - conseiller pour la toilette intime avec des savons à pH alcalin,
Tioconazole	GYNO-TROSYD*	1 ovule de 300 mg	1 ovule le soir en administration unique	type Gyn-Hydralin*, ou neutre, type Saforelle*, Hydralin-Apaisa*...
Butoconazole	GYNOMYK*	3 ovules de 100 mg	1 ovule le soir pendant 3 à 6 jours (en général cure de 3 jours mais en cas de mycose rebelle ou récidivante: 2ème cure de 3 ovules immédiate ou à 10 jours	-favoriser le port de sous vêtement en coton pour apaiser les

			d'intervalle)	démangeaison s et éviter la macération
Fenticonazole	LOMEXIN*	1 capsule vaginale de 600 mg	1 capsule le soir en administration unique (si mycose rebelle ou récidivante: 1 capsule le soir à renouveler au bout de 3 jours)	- Eviter pendant le traitement: les rapports sexuels, les tampons vaginaux, les injections et les douches vaginales, les savons acides, et l'utilisation d'autres antiseptiques
	TERLOMEXIN*	3 capsules vaginales de 200 mg	1 capsule le soir pendant 3 jours (si mycose rebelle ou récidivante: 2ème cure de 3 capsules immédiate ou à 1 semaine d'intervalle)	-associer à ces traitements une crème, une émulsion antifongique pendant plusieurs jours
Sertaconazole	MONAZOL*	1 ovule de 300 mg	1 ovule le soir en administration unique (si persistance des symptômes: 2ème ovule à 7 jours d'intervalle)	
Clotrimazole	MYCO- HYDRALIN*	3 comprimés vaginaux de 200 mg avec applicateur (l'avantage des comprimés vaginaux est qu'ils peuvent être administrés la journée car ils ne coulent pas)	1 comprimé/jour pendant 3 jours ou 6 jours en cas de récidive ou d'échec	

Tableau 6 : dérivés imidazolés locaux administrés par voie vaginale dans le traitement des mycoses vaginales [22], [30]

Les effets indésirables des imidazolés utilisés en local sont rares et se limitent à des irritations locales (érythème, picotement, sensation de brûlure, prurit léger...) ou de sensibilisation cédant à l'arrêt du traitement. [22]

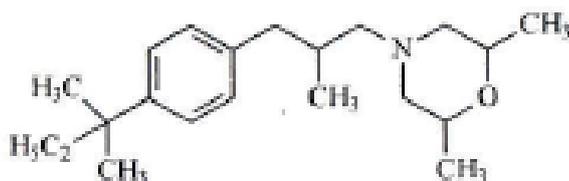
Les contre-indications absolues sont rares du fait de leur faible voire improbable passage dans le sang. L'hypersensibilité connue à l'un des composants constitue une contre-indication. [22]

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

- éviter le contact avec les yeux.
- proscrire les solutions alcoolisées chez le nourrisson ou sur les muqueuses.
- en cas d'atteinte matricielle des ongles ou de plusieurs ongles atteints, un traitement oral est nécessaire en complément du traitement local.
- par mesure de précaution, l'utilisation du kétoconazole, du bifonazole, du tioconazole, de l'omoconazole, du butoconazole et du fenticonazole est à éviter au 1er trimestre de grossesse.
- les traitements utilisés par voie vaginale peuvent dégrader le latex des préservatifs et des diaphragmes et donc diminuer leur efficacité contraceptive (éviter les rapports pendant les traitements). De même, une contraception par spermicides risque d'être inefficace et est par conséquent déconseillée. [22]

Des interactions médicamenteuses sont possibles et sont à surveiller notamment avec les anticoagulants oraux associés à l'application par voie locale sur de grandes surfaces d'éconazole (potentialisation possible du risque hémorragique). [22]

2.2.2.2 L'amorolfine: LOCERYL* 5%, CURANAIL* 5% (solution filmogène)



Amorolfine

Figure 38: Molécule d'amorolfine [21]

L'amorolfine est un antifongique de synthèse dérivé de la morpholine, utilisée depuis 1992. [21]

- Mécanisme d'action:

Elle est fongicide et fongistatique. Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, par une double inhibition enzymatique au niveau de la delta-1-4-réductase et de la delta-7-8-isomérase, ce qui induit la destruction de la membrane cellulaire fongique. [19]

- Pharmacocinétique:

Réservée à un usage local, du fait de sa toxicité par voie systémique, l'amorolfine est une solution filmogène à 5% utilisée sous forme de vernis unguéal qui pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle. Sa résorption est négligeable. [19]

- Spectre d'action et indication:

Elle possède un large spectre antifongique et agit sur les *Candida*, les dermatophytes et certaines moisissures responsables de mycose unguéale. Cependant, il faut noter une possible résistance à *Microsporum canis*.

Elle est donc indiquée comme traitement de première intention des onychomycoses sans atteinte matricielle. [22]

- Posologie et mode d'emploi:

Du fait de sa rémanence, la posologie est de 1 à 2 applications/semaine. La durée de traitement recommandée est de 6 mois pour les ongles des doigts et de 9 mois pour les orteils.

Le mode d'emploi de cette solution filmogène est le suivant: limer la surface de l'ongle atteint avant la première utilisation (et si besoin ensuite), appliquer le vernis 1 à 2 fois/semaine à l'aide de la spatule sur l'ongle. Il faut enlever l'ancien film avant toute nouvelle application avec du dissolvant. [22]

- Effets indésirables et contre-indication:

Ils sont rares et se limitent à des réactions locales par de légères sensations de brûlures péri-unguéales, transitoires et n'imposant pas l'arrêt du traitement.

L'unique contre-indication est l'allergie à l'un des composants. [22]

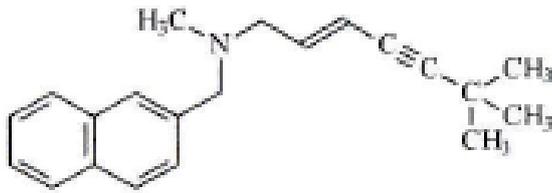
- Précautions d'emploi:

En cas d'atteinte matricielle ou si plusieurs ongles sont touchés, un traitement oral doit être associé en complément du vernis.

L'utilisation de l'amorolfine est à éviter pendant la grossesse (effet embryotoxique et foetotoxique chez l'animal), chez l'enfant et pendant l'allaitement (absence d'études). Conseiller le port de gants imperméables pour les mains traitées, s'il y a utilisation de solvants organiques comme le white-spirit, les diluants... [22]

2.2.2.3 La terbinafine: LAMISIL* (comprimés à 250 mg, crème et spray-solution à 1%), LAMISILATE* 1%(crème), LAMISILATE MONODOSE* 1% (solution) LAMISILDERMGEL* 1% (gel), FUNGSTER* 250 mg (comprimés):

La terbinafine est la seule molécule, en France, appartenant à la famille des allylamines utilisée en thérapeutique. En effet, la naftifine (crème à 1%) existe dans plusieurs pays. La terbinafine peut être administrée soit par voie orale soit en usage topique. [21]



Terbinafine

Figure 39 : Molécule de terbinafine

- Pharmacocinétique:

Par voie orale, la terbinafine est absorbée à plus de 70% par le tube digestif. Sa biodisponibilité est augmentée, lorsqu'elle est administrée au cours d'un repas. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques. Elle diffuse très bien au niveau cutané et dans les ongles (concentration unguéale fongicide dès la troisième semaine de traitement, cependant il faut 3 mois de traitement pour obtenir une imprégnation totale de la tablette unguéale). Le caractère lipophile et kératinophile de la terbinafine justifie son affinité pour les régions riches en glandes sébacées. On la retrouve dans rapidement dans le derme puis l'épiderme, les ongles, les follicules pileux et les cheveux. Sa rémanence explique une amélioration prolongée des signes cliniques après l'arrêt du traitement. Elle passe dans le lait maternel. Elle est principalement métabolisée au niveau hépatique en métabolites inactifs (70% de la dose administrée) et son élimination est essentiellement urinaire. Son temps de demi-vie est d'environ 17 heures.

En usage locale, la résorption percutanée est inférieure à 5% après application, d'où le peu d'effets systémiques. [19]

- Mécanisme d'action:

La terbinafine agit sur la synthèse de l'ergostérol, par une action fongicide, en inhibant la squalène-époxydase ce qui induit une accumulation de squalènes dans la cellule fongique et qui entraîne sa mort. [19]

- Spectre d'activité, indications et posologies:

Son spectre d'activité est large. Par voie orale, elle est fortement active sur les dermatophytes (plus grande sensibilité) et à moindre effet sur les *Candida* et certains champignons filamenteux ou dimorphiques. Elle a supplanté la griséofulvine dans les onychomycoses (taux de guérison de 40 à 60% des onyxis à dermatophytes). En topique, elle agit également sur les dermatophytes, les levures (*Candida* et *Malassezia*) et certains champignons filamenteux ou dimorphiques. [22]

Les indications thérapeutiques et les posologies sont les suivantes:

par voie orale (comprimés à 250 mg) :

- les onychomycoses des pieds (traitement de 3 à 6 mois) et des mains (traitement de 6 semaines à 3 mois) notamment en cas d'atteinte matricielle ou si plusieurs ongles sont touchés, en association au meulage des ongles et éventuellement à une solution filmogène antifongique locale. Les durées de traitement peuvent être prolongées si nécessaire.

- le pied d'athlète, les intertrigos interdigitoplantaires et les kératodermies palmo-plantaires (traitement de 2 à 6 semaines)

- les dermatophyties de la peau glabre et les candidoses cutanées (traitement de 2 à 4 semaines)

Les deux dernières indications se justifient en cas de lésions étendues, de récives ou en cas d'échec ou d'insuffisance d'un traitement local bien mené. *Per os*, la terbinafine est inefficace dans les candidoses vaginales et le pityriasis versicolor. La posologie est de un comprimé de 250 mg/jour, de préférence au cours d'un repas. [22]

par voie locale (crème, solution, gel à 1%) :

Spécialités	Indications	Posologie	Durée de traitement
LAMISIL* 1% crème	- Dermatophyties: dermatophyties de la peau glabre, intertrigos des orteils et génito-cruraux. - Candidoses cutanéomuqueuses: intertrigos génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche, vulvite, balanite, traitement d'appoint des onyxis et périonyxis - Pityriasis versicolor	1 application/jour sur une peau propre et sèche en massage léger	- Intertrigos inter-orteils à dermatophytes: 1 semaine - Dermatophyties et candidoses cutanées: 1 semaine - Pityriasis versicolor: 2 semaines
LAMISIL* 1% solution pour application cutanée	- Dermatophyties cutanées: dermatophyties de la peau glabre, intertrigos génito-cruraux et interdigitoplantaires - Pityriasis	1 à 2 applications/jour sur une peau propre et sèche	- Dermatophyties de la peau glabre, intertrigos génito-cruraux et interdigitoplantaires: 1 application/jour pendant 1 semaine - Pityriasis

	versicolor		versicolor: 2 applications/jour pendant 1 semaine
LAMISILATE* 1% crème	Intertrigos interdigito-plantaires ou pied d'athlète	1 application/jour sur une peau propre et sèche en massage léger à partir de 12 ans	1 semaine
LAMISILATE MONODOSE* 1% solution pour application cutanée	Intertrigos interdigito-plantaires ou pied d'athlète	1 application unique (réservé à l'adulte) sur les 2 pieds même si un seul est affecté sur une peau propre et sèche. Appliquer la solution en commençant par les orteils puis sur l'intégralité de la voûte plantaire ainsi que sur les côtés latéraux puis laisser sécher 1 à 2 minutes. Ne pas se laver les pieds pendant 24 heures.	
LAMISILDERMGEL 1% gel	- Dermatophyties cutanées: dermatophyties de la peau glabre, intertrigos génito-cruraux et interdigito-plantaires - Pityriasis versicolor	1 application/jour sur une peau propre et sèche en massage léger chez l'adulte	1 semaine

Tableau 7 : Indications, posologies et durées de traitement des différentes spécialités à base de terbinafine [31]

- Effets indésirables:

Par voie cutanéomuqueuse, les effets indésirables sont rares et se limitent à des réactions locales d'intolérance: érythème, prurit ne justifiant pas l'arrêt du traitement. Un eczéma de contact imposant l'arrêt reste possible.

En revanche, par voie orale, la terbinafine présente certains effets indésirables mais sa tolérance reste satisfaisante:

- troubles digestifs: nausées, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit, anorexie
- troubles du goût: dysgueusie ou agueusie, goût métallique (réversible à l'arrêt du traitement en 1 à 2 mois)
- troubles cutanés: rash, urticaire, érythème, éruption, prurit transitoire. Des réactions cutanées sévères comme un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, un exanthème pustuleux, un angio-oedème... ont été observés mais sont exceptionnels et imposent un arrêt immédiat du traitement. On note, également une aggravation possible d'un psoriasis ou d'un eczéma sous-jacent.
- troubles neurologiques: céphalées, vertiges
- myalgies, arthralgies (plus rares)

- troubles biologiques réversibles pouvant nécessiter l'arrêt du traitement concernant la fonction hépatique (augmentation des transaminases) et la numération formule sanguine (NFS: thrombopénie, agranulocytose, neutropénie). [30], [31]

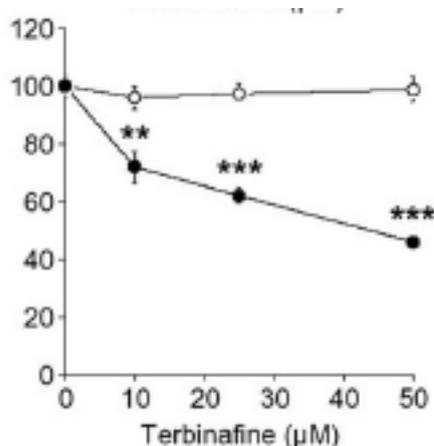


FIG. 2. Cytotoxic effects of CYP3A4 expression on cell viability of HepG2 cells treated with various drugs. HepG2 cells were infected with AdCYP3A4 (●) or AdGFP (○) at MOI 10 for 48 h and treated with 23 drugs for 24 h. Cell viability was measured by the WST-8 assay. Each point represents the mean \pm S.D. ($n = 3$). *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$, compared with the AdGFP group at each concentration of the drug.

Figure 40 : Toxicité hépatique de la terbinafine [36]

Cette étude confirme la toxicité hépatique de la terbinafine sur les cytochromes P3A4. La courbe montre la quantité de cellules hépatiques détruites quand la dose de terbinafine augmente.

- Contre-indications:

L'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des composants est une contre indication aussi bien par voie orale que locale. La terbinafine *per os* est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

Une surveillance hépatique et de la NFS est conseillée avant l'instauration et une fois par mois pendant le traitement surtout si le sujet présente des prédispositions ou si le traitement est long. Par ailleurs, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée, il convient d'ajuster la posologie.

L'utilisation de la terbinafine (voie orale et locale) est à éviter pendant la grossesse en raison de l'absence d'études et est déconseillée pendant l'allaitement car elle passe dans le lait. La voie orale est déconseillée chez l'enfant (absence d'études).

Les spécialités topiques ne doivent pas être appliquées sur les yeux et les solutions sont à proscrire pour les muqueuses (crème uniquement). [22]

La terbinafine par voie orale ne présente pas d'interactions médicamenteuses majeures. Une précaution d'emploi est nécessaire avec l'utilisation de la rifampicine (antagonisme de la terbinafine) qui diminue les taux plasmatiques de la terbinafine en augmentant sa clairance plasmatique. Enfin, des données *in vitro* et les résultats

d'une étude *in vivo* ont montré que la terbinafine est un inhibiteur du CYP 2D6. Il faut donc être vigilant avec les médicaments métabolisés par cette enzyme et ayant une marge thérapeutique étroite (propafénone, flécaïnide, métoprolol donné dans l'insuffisance cardiaque) car leurs taux sériques tendent à être augmenté et une adaptation de posologie est parfois nécessaire. [31]

2.2.2.4 La ciclopiroxolamine et le ciclopirox:

Ces deux molécules, très proches, appartiennent à la famille des pyridones et sont réservées à un usage local. [21]

La ciclopiroxolamine: MYCOSTER* 1% (crème, poudre, solution alcoolisée)
SEBIPROX* 1,5% (shampooing)

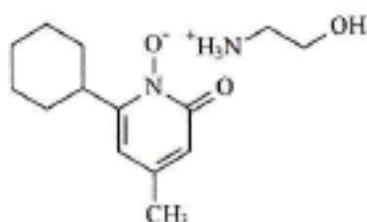


Figure 41 : Molécule de ciclopiroxolamine [21]

Le ciclopirox: MYCOSTER* 8%, ONYTEC* 8% (solution filmogène)

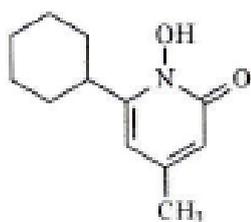


Figure 42 : Molécule de ciclopirox [21]

- Pharmacocinétique:

Après application cutanée, la ciclopiroxolamine diffuse dans l'épiderme et les follicules pilosébacés. La solution filmogène pénètre et diffuse dans la kératine unguéale. L'absorption percutanée et la résorption générale des ces molécules sont négligeables. [30]

- Mécanisme d'action:

Ces molécules inhibent le métabolisme énergétique des cellules fongiques, en empêchant la captation et l'incorporation des substrats (ions métalliques, phosphates et potassium) nécessaires à la croissance de la cellule et en chélatant le fer indispensable au fonctionnement de nombreuses enzymes (action fongistatique). De plus, elles bloquent la synthèse de l'ATP mitochondrial (action fongicide) ce qui perturbe de façon irréversible les fonctions respiratoires de la cellule fongique. Enfin, le ciclopirox et la ciclopiroxolamine ont une activité anti-inflammatoire et antibactérienne sur certaines bactéries Gram positif et Gram négatif. [33]

- Spectre d'action et indications:

Elles sont actives sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) et sur les levures (*Candida* et *Malassezia*) ainsi que sur certaines bactéries Gram positif et Gram négatif rencontrées en dermatologie. [22]

Les indications sont les suivantes:

- les formes à 1% (crème, poudre, solution alcoolisée) sont indiquées dans le traitement des dermatophyties (traitement de 2 à 3 semaines), hormis les teignes, des candidoses cutanées (traitement de 2 à 3 semaines), du pityriasis versicolor (solution alcoolisée pendant 3 semaines) et de la dermatite séborrhéique du visage (crème uniquement pendant 2 à 3 semaines).
- le shampoing à 1,5% est utilisé dans le traitement de la dermatite séborrhéique de l'adulte.
- la solution filmogène à 8% est employée comme vernis pour le traitement des onychomycoses (3 mois environ pour les doigts et 6 mois environ pour les orteils) sans atteinte de la matrice. Un traitement antifongique par voie orale est associé en complément en cas d'atteinte matricielle ou de plusieurs ongles atteints. [22]

- Posologie et mode d'administration:

- la ciclopiroxolamine en crème, poudre et solution alcoolisée: 2 applications/jour (la solution alcoolisée est utile pour les zones pileuses et la poudre en cas de macération)
- le shampoing: 2 à 3 applications/semaine pendant 1 mois (appliquer sur cheveux mouillés, faire mousser, laisser agir 3 à 5 minutes puis rincer)
- le ciclopirox sous forme de solution filmogène: 1 application/jour sur les ongles atteints jusqu'à guérison clinique et mycologique (limer l'ongle avant la pose du vernis et enlever 1 fois/semaine au dissolvant la couche filmogène pour MYCOSTER* 8%, inutile pour ONYTEC* qui est hydrosoluble). [22]

- Effets indésirables et contre-indications:

Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'allergie connue à l'un des composants. Le risque de passage systémique étant négligeable, les effets indésirables, rares, se limitent à des réactions locales d'intolérance ou de sensibilisation (érythème, prurit, sensation de brûlure, irritation) cédant à l'arrêt et n'imposant pas l'interruption du traitement. [22]

- Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses:

Aucune interaction médicamenteuse n'est rencontrée. Quelque soit la galénique, aucune spécialité ne doit être appliquée près de l'œil et l'usage de la solution alcoolisée est à proscrire chez le nourrisson et sur les muqueuses. Lors de l'utilisation de la solution filmogène sur les ongles des mains, conseiller le port de gants imperméables en cas de manipulation de solvants organiques type diluants, white-spirit... [22]

2.2.2.5 Le sulfure de sélénium: SELSUN* 2,5%(suspension pour application locale), SELSUN BLUE* 1% (suspension utilisée en shampoing)

SeS₂

Figure 43 : Molécule de sulfure de sélénium [21]

Le sulfure de sélénium se présente sous forme de suspension à 2,5% et à 1% et il est réservé à un usage local.

C'est un antifongique actif sur *Malassezia sp.*. Il semblerait qu'il agissent par un effet cytostatique au niveau de l'épiderme en diminuant l'adhérence des cornéocytes induisant ainsi l'élimination du champignon de la couche cornée. De plus, il est doté de propriétés anti-séborrhéiques et son excipient lui confère un effet détergent. [33]

Ses indications sont:

- le pityriasis versicolor pour la suspension à 2,5%: l'application de SELSUN* 2,5% doit être précédée d'une toilette générale avec une solution détergente, type MERCRYL*, suivie d'un rinçage et d'un séchage minutieux. La suspension est alors appliquée du cou jusqu'aux pieds et sur le cuir chevelu, on la laisse agir 15 minutes puis on rince, à raison de 2 à 3 fois par semaine pendant environ 3 semaines. Le SELSUN* 2,5% n'est presque plus prescrit car l'utilisation du gel moussant de kétoconazole en application unique est de loin plus pratique.

- la dermatite séborrhéique et les états pelliculaires du cuir chevelu pour la suspension à 1%: elle s'utilise en tant que shampoing de 2 à 3 minutes suivi d'un

rinçage, à la fréquence de 1 à 3 applications par semaine mais son utilisation est limitée dans le temps car son caractère détergent induit une séborrhée réactionnelle en cas de traitement long.

Le sulfure de sélénium est contre-indiqué en cas d'allergie connue à l'un des composants et, en raison de son caractère irritant, ne doit pas être appliqué sur une peau lésée ou enflammée (risque de passage systémique) ou sur les muqueuses. Eviter tout contact avec les yeux et prévenir qu'il peut tacher les vêtements. Ses effets indésirables sont une possible irritation cutanée et une séborrhée réactionnelle en cas d'usage prolongé. [22]

2.2.2.6 Le tolnaftate: SPORILINE* 1% (lotion pour application cutanée)

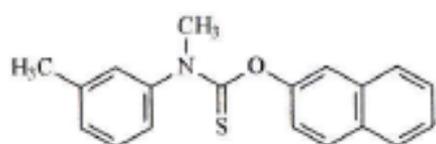


Figure 44 : Molécule de tolnaftate [21]

Antifongique local fongistatique, le tolnaftate inhibe la squalène-époxydase indispensable à la synthèse de l'ergostérol. Son spectre d'activité est étroit: dermatophytes et *Malassezia furfur*. Cette lotion pour application cutanée est indiquée en traitement d'appoint, associé à un antifongique systémique, dans les dermatophyties (intertrigos interorteils et génito-cruraux, épidermophyties de la peau glabre, sycosis et kérions et onychomycoses) et dans la prise en charge par voie locale des pityriasis versicolor peu étendus. La posologie est de 2 applications/jour de 1 à 2 gouttes sur la lésion et la région périlésionelle en léger massage après lavage et séchage minutieux de la zone à traiter. La durée de traitement, variable selon les indications, est environ de 2 à 3 semaines (poursuivre quelques jours au-delà de la guérison apparente pour éviter les récives. Les effets indésirables sont rares et se limitent à des réactions locales d'intolérance ou de sensibilisation. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants et il faut éviter le contact avec les yeux et les muqueuses. L'absence de donnée sur la résorption percutanée n'exclue pas l'éventualité d'un passage systémique (précautions chez le nourrisson et l'enfant et pendant la grossesse et l'allaitement). [37]

2.2.2.7 L'acide undécyclénique: MYCODECYL* (crème, poudre et solution pour application locale)



Figure 45 : Molécule d'acide undécyclénique [21]

L'acide undécyclénique et ses sels de zinc sont des acides gras insaturés possédant une activité fongistatique sur les dermatophytes. Le MYCODECYL* est réservé à un usage local et est utilisé comme traitement d'appoint des dermatophyties, à raison d'une application 2 fois/jour jusqu'à guérison apparente des lésions. La poudre est notamment employée en préventif chez les sportifs. L'application au contact de l'œil et sur les muqueuses sont à éviter. Des réactions locales d'intolérance peuvent être observées et l'hypersensibilité connue à l'un des composants est une contre-indication. [37]

2.2.2.8 L'acide salicylique et l'acide benzoïque

En pratique officinal, on peut être amené à rencontrer une préparation magistrale connue sous le nom de pommade de Withfield dont la formule est la suivante: acide salicylique 3%, acide benzoïque 6% et vaseline. Cette pommade est utilisée dans le traitement des dermatophyties plantaires grâce aux propriétés fongistatiques de l'acide benzoïque et aux propriétés kératolytiques et exfoliantes de l'acide salicylique, très utile au niveau du pied où la couche cornée est très épaisse et limite la diffusion de l'antifongique. . Mais le traitement est long et peut faire apparaître une légère irritation au site d'application. [30]

2.2.3 Les antiseptiques

De nombreux antiseptiques, en plus de leur action bactéricide, peuvent avoir une action antifongique. Pour exemples, on peut citer:

- la povidone iodée: BETADINE*
- l'héxétidine: HEXTRIL*
- l'hypochlorite de sodium: DAKIN*
- la chlorhexidine: SEPTAL*...
- l'alcool
- la solution de Milian
- le sulfate de cuivre: DERMOCUIVRE*, CREME DE DALIBOUR*...
- le para-hydroxybenzoate de benzyle: NISASOL*, NISASEPTOL*, NISAPULVOL*...

La plupart de ces antiseptiques ont une action fongicide ou fongistatique sur *Candida albicans* et pour certains sur les dermatophytes (iode) et sont utilisés en général en traitement d'appoint des mycoses cutanéomuqueuses en complément des véritables antifongiques. De plus, certains possèdent une action asséchante (solution de Milian)

et sont utiles pour les érythèmes fessiers des nourrissons, des intertrigos candidosiques et des dermatoses suintantes, vésiculeuses et bulleuses. [33]

2.3 Les différentes voies d'administration des antifongiques en fonction des formes galéniques [1]

Les mycoses superficielles se traitent généralement par des médicaments à usage local. Dans certains cas, elles nécessitent l'usage d'antifongiques par voie orale à action systémique.

Les antifongiques systémiques

Les antifongiques systémiques sont principalement indiqués pour soigner les mycoses profondes et sous cutanées, mais dans certaines situations, ils peuvent être utilisés pour le traitement de mycoses superficielles. Les teignes du cuir chevelu, les onychomycoses avec atteinte de la matrice, et les dermatophyties étendues ou récidivantes nécessitent souvent l'emploi d'antifongiques per os en complément des antimycosiques topiques.

Ces molécules étant absorbées au niveau digestif, leur utilisation peut entraîner des effets indésirables plus ou moins graves et présenter des interactions médicamenteuses comme nous l'avons vu précédemment.

Les antifongiques topiques

Les antifongiques à usage local sont très nombreux et se présentent sous des formes galéniques variées (gel, crème, poudre...). Ils peuvent parfois être associés à des antibiotiques et/ou des corticoïdes ou des kératolytiques dans certaines spécialités. Ils sont indiqués pour le traitement de la plupart des mycoses superficielles ou en relais ou en complément de la voie orale. Ayant une action presque exclusivement locale, ils ont l'avantage d'être très bien tolérés et de n'avoir que des effets indésirables mineurs (prurit, sensation de brûlure...) imposant très rarement l'arrêt du traitement. Le choix de la galénique dépend de la localisation de la mycose (peau glabre, muqueuse, zone pileuse, plis ou digestive), de l'aspect clinique des lésions (sèche, suintante, inflammatoire...) ou encore de l'âge du patient. Les différentes galéniques existantes confèrent donc aux antifongiques topiques des indications préférentielles:

- antifongiques per os à action locale: bien qu'ils soient administrés par voie orale, certains antimycosiques ne sont pas absorbés par la muqueuse digestive et par conséquent ils exercent une action locale par contact direct avec le champignon au niveau de cette muqueuse. C'est le cas de l'amphotéricine B, de la nystatine et du miconazole qui sont utilisés pour traiter les mycoses buccales et digestives. Ces spécialités sont commercialisées sous forme de solutions buvables, de gels buccaux ou de comprimés à sucer.

- poudres: elles sont utilisées lors de lésions macérées des plis (intertrigos interorteils, sous mammaire, inguinal...). La poudre permet l'assèchement des plis et limite la macération et l'humidité. Elle peut être également utilisée pour le traitement des chaussures, des tapis de bains...

- crèmes et pommades: leur emploi est conseillé pour les lésions sèches non macérées, limitées, squameuses et peu inflammatoires. Les crèmes et les pommades ont un pouvoir hydratant important et pénètrent bien dans l'épiderme, c'est pourquoi elles sont adaptées pour le traitement de l'hyperkératose et de la desquamation. L'application de crèmes et pommades antifongiques est déconseillée au niveau des plis et sur les lésions suintantes car elles favorisent la macération. Elles peuvent être prescrites en relais après assèchement d'un intertrigo. Les pommades plus riches et plus grasses sont prescrites pour les lésions très sèches.

- verniss ou solutions filmogènes: ils sont uniquement prescrits pour traiter les mycoses de l'ongles sans atteintes matricielles ou le cas échéant en complément du traitement systémique *per os*.

- gels et lotions: ils peuvent être utilisés pour traiter des lésions suintantes car ils limitent la macération et l'hyperhydrose. De plus, contrairement aux crèmes, ils sont facilement applicables sur les zones pileuses.

- laits ou émulsions fluides: ils ont l'avantage d'être facile à étaler et d'éviter la macération. Ils sont utilisés pour le traitement des mycoses des muqueuses et semi-muqueuses (vulvite, balanite, anite, candidose du siège...) et de la peau fragilisée par le frottement et la macération (les plis). Ils peuvent être appliqués sur des lésions suintantes, des zones sensibles et étendues.

- solutions en spray: comme les crèmes, elles s'appliquent sur des lésions étendues sèches, non macérées et non suintantes. Leur conditionnement sous forme de spray pulvérisateur constitue un atout pratique à l'inverse des crèmes qui doivent être appliquées en massage et utilisées pour des atteintes moins étendues. Les solutions en spray sont donc indiquées quand il existe une pilosité importante, sur les zones où l'application d'un topique est difficile ou encore chez des patients pressés ou négligeants. Elles sont souvent alcoolisées, par conséquent éviter leurs usages chez le nourrisson et sur les muqueuses.

- gels moussants: ils sont destinés à être appliqués sur tout le corps, de la tête au pieds en préservant le visage pour traiter des lésions étendues. Il existe différents conditionnements (tube monodose ou sachets). Le kétoconazole en tube monodose constitue le traitement le plus pratique du Pityriasis Versicolor.

- shampoings: le plus connu est le SEBIPROX* indiqué pour les mycoses touchant le cuir chevelu comme la dermatite séborrhéique.

-ovules, comprimés, capsules gynécologiques: ces formes d'antifongiques à usage local sont peu résorbées par la muqueuse vaginale et sont destinées à être insérées au fond du vagin pour traiter les candidoses vulvo-vaginales. Elles sont généralement associées à une crème, un lait ou un gel antifongique et à un produit à PH alcalin pour la toilette intime.

2.4 Traitement des animaux lors de zoonoses

Certaines teignes et l'Herpes circiné sont transmis à l'homme par l'animal, il est donc primordial de vérifier si l'animal n'est pas porteur sain (examen par fluorescence) et de le traiter le cas échéant. [38], [39]



Figure 46 : Examen sous fluorescence de Wood d'un chat atteint par *Microsporium canis* [38]

Ces affections nécessitent une consultation chez le vétérinaire et les médicaments indiqués dans leur traitement sont listés.

Dans les élevages de chats notamment, il sera parfois conseillé de tondre les animaux avant d'appliquer le traitement.

Seront prescrits :

des traitements topiques:

- Mouillage à l'eau propre de la totalité du chat puis application de Malaseb®, mélange de chlorhexidine(désinfectant), miconazole (antifongique) et de méthylchloroisothiazolidine et méthylisothiazolidine (désinfectant et conservateur) 2 fois par semaine pendant un maximum de 16 semaines selon la prescription
- Ou friction 4 fois à intervalle de 3 ou 4 jours avec une émulsion à base d'une solution huileuse d'énilconazole (Imaveral® 10g/100ml pour chevaux, bovins, chiens et chats) diluée à raison d'un volume pour 50 volumes d'eau tiède

des traitements systémiques:

- Administration de 10 à 20 mg par Kg de poids, par jour, en 2 prises de Fulviderm® comprimés (griséofulvine micronisée 150 mg) chez le chien, le chat et le chinchilla pendant, en moyenne, 4 semaines. Les animaux de moins de 12 semaines et les femelles gestantes ne pourront être traités avec ce médicament.
- Ou administration de 10 mg par Kg de poids corporel par jour de kétoconazole (Ketofungol® 200 mg comprimés) pendant 3 à 4 semaines et mélangés à la ration journalière du chien.

- Ou administration de 5 mg par Kg par jour d'itraconazole (soit 0,5 ml par Kg de solution d' Itrafungol® 10mg/ml) pendant 3 périodes de 7 jours consécutifs à intervalles de 7 jours pour le chat.

Remarque : on notera l'existence d'un vaccin contre *Microsporium canis* aux USA mais son efficacité est mal documentée et il n'est pas disponible en France.

des traitements de l'environnement sont vivement recommandés:

- Après avoir passé l'aspirateur et désinfecté avec de l'eau de javel ou du parachlorométacrésol (Crésol cooper®), vaporiser de l'énilconazole (Imaveral®) à 0,2 ou 0,4 % sur les surfaces touchées par l'animal.

- On jettera les brosses et les jouets. [39]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHABASSE D., GUIGUEN Cl., CONTET-AUDONNEAU N., *Mycologie médicale*. Les abrégés. Paris, Masson, 1999. 320p.
- [2] CANDOLFI E., FILISETTI D., LETSCHER-BRU V., VILLARD O., WALLER J., *Parasitologie-Mycologie*. Université Louis Pasteur de Strasbourg. Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale. DCEM 1/ 2006-2007. 4. 92.
http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/parasito/Polycopie_Parasito-Myco_2006-2007.pdf. (Site consulté le 14/4/12).
- [3] DELATTRE C., *Les Mycoses Superficielles, Conseils à l'Officine et Traitements*. Thèse soutenue le 16/11/2000. Université Lille 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 60.
- [4] *Les Eucaryotes: origine, évolution, diversité et biologie*. 1, 3-02, 3-03.
<http://cgdc3.igmors.u-psud.fr/microbiologie/partie1/chap3.htm>. (Site consulté le 6/6/14).
- [5] *Pathological Fungi. Fungal Life Cycle and Reproduction*.
<https://www.studyblue.com/notes/n/pathological-fungi/deck/2477394>. (Site consulté le 12/6/14).
- [6] DENGUEZLI M., *Mycoses Superficielles*. Société Tunisienne de Dermatologie.
<http://www.atlas-dermato.org/cours/mycose.htm>. (Site consulté le 14/4/12).
- [7] LOUAISIL S., *Les Dermatophytes Anthropophiles: du diagnostic au traitement*. Thèse soutenue le 29/10/2008. Université de Nantes. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 93. <http://archive.bu.univ-nantes.fr> le (Site consulté le 23/3/14).
- [8] CHABASSE D., CAUMES E., *Parasitoses et Mycoses courantes de la peau et des phanères*. Guides Médi/Bio. Paris, Elsevier, 2003. 144.
- [9] BERKHOUT R., *Candida albicans*. 1923.
http://www.doctorfungus.org/aboutdrf/legal_pop.php?url=http%3A//www.doctorfungus.org/thefungi/Candida_albicans.php. (Site consulté le 20/6/14).
- [10] MOREL H., *Les Pathologies à Malassezia furfur (Pityrosporon): Conseil à l'Officine*. Thèse soutenue le 26/01/2004. Université Lille 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 85
- [11] *Infecciones por Malassezia*. GEFOR, Juin 2011.
<http://www.gefor.4t.com/hongos/malasseziafurfur.html> (Site consulté le 20/6/14).

- [12] STERKERS G., GOUGEROT-POCIDALO M.A., *Réponses aux pathogènes, immunité anti-infectieuse*. VII: Réponses immunitaires antifongiques, 7. <http://www.assim.refer.org>. (site consulté le 20/5/12)
- [13] RISPAIL P., *Bases et Principes du Diagnostic Biologique des Mycoses Cutanéophanéariennes et Muqueuses*. Module intégré 5 de dermatologie. Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes, Octobre 2005. <http://www.med.univ-montp1.fr..> (Site consulté le 12/3/14).
- [14] PIERARD E., *Dermatophyties*. Dermatologie: cas cliniques pour la F.M.C.. Septembre 2007. <http://dermatologie.free.fr/cas56rep.htm>. (Site consulté le 20/5/14).
- [15] *Tinea versicolor*. Wikipédia. Juillet 2013. http://en.wikipedia.org/wiki/Tinea_versicolor. (Site consulté le 20/5/14)
- [16] RISPAIL P., *Bases et Principes du Diagnostic Biologique des Mycoses*. 1er cycle-PCEM2-MB7-Parasitologie. Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes, Février 2008. <http://www.med.univ-montp1.fr..> (Site consulté le 12/3/14).
- [17] NEDELEC A., *La Parasitologie sur Internet*. MémoBio. Diagnostic direct en mycologique. <http://www.memobio.fr/html>. (Site consulté le 20/5/14).
- [18] ANOFEL: ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALES, *Infections à Malassezia*. Campus de Parasitologie-Mycologie. Polycopié version 2014. <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/malassezia/site/html/iconographie.html>. (Site consulté le 20/5/14).
- [19] VIGUIE-VALLANET C., *Traitements antifongiques en dermatologie*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatologie, 98-906.A-10. Paris, Elsevier SAS, 2001. 16.
- [20] DENIS B., *Les mycoses ou Infections Fongiques*. Enseignement post-universitaire de Montmorency, novembre 2010. <http://cluster006.ovh.net>. (Site consulté le 07/9/14).
- [21] CHAVATTE P., *Les Antifongiques*. Enseignement post-universitaire. Laboratoire de chimie thérapeutique. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques-Lille. 2009.
- [22] DOROSZ Ph., VITAL DURAND D., LE JEUNE C., *Guide Pratique des Médicaments*. Paris, 30° Edition Maloine, 2011. 1820.

[23] DEVELOUX M., *Griséofulvine*. Annales de dermatologie et de vénéréologie, décembre 2001. <http://www.em-consulte.com/es/article/153345/figures/griseofulvine>. (Site consulté le 20/3/14).

[24] TEY HL., *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis*. J Am Acad Dermatol 64:663-70, 2011. HAS, Commission de transparence sur la griséofulvine du 8 janvier 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12991_GRISEFULINE_PIS_RI_Avis2_CT12991.pdf. (Site consulté le 20/3/14).

[25] TEY HL., SOON LEONG TAN A., CHEW CHAN Y., *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis*. The American Academy of Dermatology, février 2011.

[26] GUPTA AK., DRUMMOND-MAIN C., *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing particular doses of griseofulvin and terbinafine for the treatment of tinea capitis*. Pediatric Dermatology, vol 30 n°1, janvier-février 2013.

[27] BELL-SYER SEM., KHAN SM., TORGERSON DJ., *Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot*. The Cochrane Library, 2012.

[28] SIBRAC-PELAYO C., *Les antifongiques azolés: utiles et efficaces mais non dénués de danger*. Thèse soutenue en octobre 2013. Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 106.

[29] ANSM: AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE, *Recommandations du comité des médicaments à usage humain relatives à l'utilisation du kétoconazole par voie orale*. Juin 2011. ansm.sante.fr (Site consulté le 30/7/13).

[30] COUDOUX S., *Les mycoses superficielles cutanéomuqueuses: Enquête à l'officine et propositions de conseils aux patients*. Thèse soutenue le 7/7/2006. Université Grenoble I Joseph Fourier. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 110.

[31] VIDAL 2010, *Le dictionnaire, 86ème édition*. Issy-les-Moulineaux, Edition du Vidal, 2006. 3200.

[32] RODGERS P., BASSLER M., *Treating onychomycosis*. American Family Physician, 15;63(4):663-673. Février 2001.

[33] KAH N., *Dermatophyties, Candidoses et Autres Mycoses Superficielles: Rôle du Pharmacien d'Officine*. Thèse soutenue le 12/01/11. Université Nancy I Henri Poincaré. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 122.

[34] SECKIN D., GURBUZ O., AKIN O., *Metronidazole 0,75% gel versus ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study*. The Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. 21, 2007.

[35] BONIFAZ A., TIRADO-SANCHEZ A., GRANIEL MJ. et coll, *The efficacy and safety of sertaconazole cream 2% in diaper dermatitis candidiasis*. Mycopathologia, avril 2013.

[36] HOSOMI H., FUKAMI T., IWAMURA A. et coll, *Development of a highly sensitive cytotoxicity assay system for CYP 3A4-mediated metabolic activation*. The American Society for Pharmacology and experimental therapeutics. 39, 8, 2011.

[37] THERIAQUE. <http://www.theriaque.org> (Site consulté le 14/3/14).

[38] <http://www.dermatologieveterinaire.com> (Site consulté le 12/2/14).

[39] PETIT S., *Le dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France*. Paris, Edition du Point Vétérinaire, 2011.

INDEX DES FIGURES

- Figure 1 : Cycle évolutif des champignons [4]
Figure 2 : Mycélium et sporange [4]
Figure 3 : Cycle de reproduction des dermatophytes [5]
Figure 4 : Aspect microscopique du genre *Epidermophyton* [7]
Figure 5 : Aspect microscopique du genre *Microsporum* [7]
Figure 6 : Aspect microscopique du genre *Trichophyton* [7]
Figure 7 : Aspect microscopique de *Candida albicans* [9]
Figure 8 : Aspect microscopique de *Malassezia furfur* [11]
Figure 9 : Examen d'une plaque d'alopecie en lumière de Wood [14]
Figure 10 : Fluorescence des lésions du Pityriasis versicolor sous lumière de Wood [15]
Figure 11 : Etape du diagnostic biologique des dermatomycoses [17]
Figure 12 : Etape du diagnostic biologique de candidoses [17]
Figure 13 : Prélèvement de squames utilisant la technique du scotch test [18]
Figure 14 : Cibles d'action des antifongiques [20]
Figure 15 : Molécule de griséofulvine [21]
Figure 16 : Efficacité de la terbinafine comparée à la griséofulvine dans le traitement de la teigne [25]
Figure 17 : Efficacité de la terbinafine comparée à la griséofulvine dans le traitement de la teigne chez l'enfant [26]
Figure 18 : Efficacité de la terbinafine versus griséofulvine dans le traitements oraux des mycoses de la peau des pieds
Figure 19 : Molécules d'amphotéricine B et de nystatine [21]
Figure 20 : Structure imidazole [28]
Figure 21 : Molécule de clotrimazole [21]
Figure 22 : Molécule de bifonazole [21]
Figure 23 : Molécule de miconazole [21]
Figure 24 : Molécule d'isoconazole [21]
Figure 25 : Molécule d'éconazole [21]
Figure 26 : Molécule d'oxiconazole [21]
Figure 27 : Molécule de tioconazole [21]
Figure 28 : Molécule de sertaconazole [21]
Figure 29 : Molécule de fenticonazole [21]
Figure 30 : Molécule de butoconazole [21]
Figure 31 : Molécule d'omoconazole [21]
Figure 32 : Molécule de kétoconazole [21]
Figure 33 : Structure triazole [28]
Figure 34 : Molécule de fluconazole [21]
Figure 35 : Molécule d'itraconazole [21]
Figure 36 : Efficacité du kétoconazole dans le traitement de la dermatite séborrhéique [34]

Figure 37 : Efficacité du sertaconazole 2% crème dans la dermatite génito-fessière infantile candidosique [35]
Figure 38 : Molécule d'amorolfine [21]
Figure 39 : Molécule de terbinafine [21]
Figure 40 : Toxicité hépatique de la terbinafine [36]
Figure 41 : Molécule de ciclopiroxolamine [21]
Figure 42 : Molécule de ciclopirox [21]
Figure 43 : Molécule du sulfure de sélénium [21]
Figure 44 : Molécule de tolnaftate [21]
Figure 45 : Molécule de l'acide undécyclénique [21]
Figure 46 : Examen sous fluorescence de Wood d'un chat atteint par *Microsporum canis* [38]

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des principales espèces de dermatophytes selon leur mode de vie [3]

Tableau 2 : Principales infections fongiques développées en fonction de l'état physiologique du patient

Tableau 3 : Aspect macroscopique et microscopique des colonies levuriformes et filamenteuses après culture

Tableau 4 : Les antifongiques à usage local [33]

Tableau 5 : Dérivés imidazolés locaux destinés aux traitements des mycoses cutanées et des muqueuses [22], [30]

Tableau 6 : Dérivés imidazolés locaux administrés par voie vaginale dans le traitement des mycoses vaginales [22], [30]

Tableau 7 : Indications, posologies et durées de traitement des différentes spécialités à base de terbinafine [31]

CONCLUSION

Du million cinq cent mille espèces fongiques, seules cinq cent sont pathogènes pour l'homme, mais il n'y en avait que quatre vingt dans les années soixante.

Cinquante occasionnent des mycoses superficielles.

Ces pathologies sont fréquentes mais rarement graves.

Cependant, elles font régulièrement l'objet d'une automédication plus ou moins pertinente.

Elles représentent donc un enjeu de santé publique pour le pharmacien d'officine, qui peut, là, valoriser l'aide à la prise en charge qu'il apporte.

En ces temps de remise en cause de l'utilité de la pharmacie comme profession réglementée, ces maladies engagent le pharmacien à fournir le meilleur conseil possible, avec ou sans ordonnance du médecin.

De plus, les infections fongiques se développent avec l'augmentation des troubles immunitaires d'origines iatrogènes, idiopathiques et infectieuses.

Le traitement des mycoses cutanées bénéficie actuellement de nombreux antifongiques actifs et adaptés aux sites à traiter grâce à des formes galéniques spécifiques (lotions pour le cuir chevelu, ovules pour les mycoses vaginales, vernis pour les ongles, crèmes ou lotions pour la peau). Le nombre de traitements par voie orale ne cesse d'augmenter et les médicaments ont une efficacité sans cesse grandissante. Certains sont actifs sur tous les champignons (dérivés azolés), d'autres restent spécifiques d'un genre particulier (terbinafine active sur les dermatophytes surtout, griséofulvine inactive sur les levures).

Les traitements actuels se font sur des durées courtes, ce qui permet une bonne observance des sujets atteints. Le traitement doit être précédé d'un examen mycologique positif afin de ne pas se tromper de diagnostic. En effet les lésions dermatologiques peuvent simuler une dermatophytie ou une candidose, que ce soit aux ongles (psoriasis, lichen, traumatisme), sur la peau (eczématides circinées, pityriasis rosé de Gibert, psoriasis) ou sur le cuir chevelu (pelade, fausse teigne amiantacée).

Le problème des récurrences n'est pas résolu et on sait qu'il n'y a pas d'immunité vis-à-vis des champignons, mais plutôt un terrain favorable aux mycoses. Il semblerait plus vraisemblablement s'agir d'une absence d'éradication du germe que d'une réinfestation.

L'allopathie antifongique de synthèse est connue depuis de nombreuses années mais l'apparition de résistances tend à influencer l'essor de remèdes homéopathiques, phytothérapeutiques et, surtout, aromathérapeutiques.

Il faudra donc, dans un avenir proche, compter sur les médicaments dits « conseil » et l'utilisation des huiles essentielles.

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2014/2015

Nom : Brans

Prénom : Anne

Titre de la thèse en commun avec Céline Boursiez : LES MYCOSES SUPERFICIELLES

Sous-titre de la thèse : Pharmacologie des anti-fongiques

Mots-clés : levure, champignon filamenteux, champignons pseudo-filamenteux, anti-fongiques, dermatophytes, lumière de Wood, polyènes, azolés, imidazolés

Résumé :

Les mycoses superficielles représentent une source importante de conseils à l'officine. En effet, les infections par des dermatophytes comme *Trichophyton* ou par des levures comme *Candida*, font l'objet de demandes au comptoir du pharmacien, qui doit savoir conseiller aux patients des traitements et/ou des mesures hygiéno-diététiques pour venir à bout au mieux et au plus vite de ces micromycètes.

Après avoir expliqué ce qu'est un champignon microscopique, comment il interagit avec son hôte et les différentes stratégies diagnostiques, ce mémoire développe la pharmacologie des traitements anti-fongiques.

Par ailleurs, il traite des molécules synthétiques autant que celles dont l'origine est naturelle. Il détaille, tout d'abord, la pharmacocinétique de ces médicaments, puis leur mode d'action, leur spectre d'activité, leurs indications, leur posologie et leur mode d'administration, leurs effets indésirables, leurs contre-indications, les précautions de leur emploi et, pour finir, de leur interactions médicamenteuses. La partie qui touche aux conseils a été réalisée par Céline Boursiez dans une seconde thèse sur ce sujet.

Membres du jury :

Président : Dine, Thierry, Professeur de pharmacie clinique à la faculté des sciences pharmacologiques et biologiques de Lille 2

Assesseur(s) : Gressier, Bernard, Professeur de pharmacologie à la faculté des sciences pharmacologiques et biologiques de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Bouly, Charlotte, Docteur en pharmacie d'officine
Hocry, Caroline, Docteur en médecine générale