

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2020

Par

Guillem TAURINYA

Né le 5 juillet 1992 à Meru

Les mycoses du pied : différents types, diagnostic, traitements et conseils à l'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIoux

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

M. Bertrand COURTIoux, Maître de conférences des universités

M. Nicolas GUERY, Pharmacien d'officine

M. Alexandre COUBRET, Pharmacien d'officine

Président

Directeur

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2020

Par **Guillem TAURINYA**

Né le 5 juillet 1992 à Méru

Les mycoses du pied : différents types, diagnostic, traitements et conseils à l'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

M. Bertrand COURTIOUX, Maître de conférences des universités

M. Nicolas GUERY, Pharmacien d'officine

M. Alexandre COUBRET, Pharmacien d'officine

Président

Directeur

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

« On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux »

Antoine de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince*

*« - Où avez-vous attrapé ces mycoses ?
- Désolé, docteur, un vrai amateur ne révèle pas ses coins à champignons. »*

Philippe Geluck, *Le tour du chat en 365 jours*

Remerciements

A mon jury de thèse,

A Monsieur Bertrand COURTIoux, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse de A à Z, et d'avoir toujours répondu présent lors des diverses interrogations que ce travail a pu me poser.

A Monsieur Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ma thèse et d'avoir consacré du temps à la relecture de ce travail. Recevez tout mon respect et mes sincères remerciements.

A Monsieur Nicolas GUERY, Docteur en Pharmacie à Limoges

Merci, de tout ce que vous m'avez appris et enseigné pour me préparer au métier de Pharmacien d'officine. Encore merci pour m'avoir accepté comme stagiaire de 6^{ème} année dans votre pharmacie, et d'avoir fait de moi un pharmacien accompli. C'est un vrai honneur de vous avoir dans ce jury.

A Monsieur Alexandre COUBRET, Docteur en Pharmacie à Confolens

Grand ami et grand pharmacien d'officine, je te remercie sincèrement de faire partie de ce jury de thèse, tes conseils sur l'officine et la fête sont un plus dans la vie de tous les jours.

A ma famille,

A mes parents, merci d'avoir été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments, pour votre soutien inconditionnel et votre éducation. J'ai de la chance de vous avoir !

A mes grands-parents (mamie Annie, papi Francis et papi Octavio), merci pour toute vos astuces de la vie et du quotidien, pour ces nombreuses parties de Rami, pour avoir toujours raison, pour les œufs mimosas, les tomates du jardin, les leçons de philo, les paellas géantes sur le toit de la maison tout en regardant des vieilles cassettes d'enregistrement du « plus grand cabaret du monde » et en faisant tourner les serviettes. Ces moments-là resteront inoubliables.

A mes petits frères, Victor et Lucas, pas merci pour les trahisons, mais merci pour les repas de famille, les films de beaufs au cinéma, les footings au canal, les épisodes de Malcolm l'été qu'on a vu et revu, et tout ce que je pourrais oublier que vous m'avez apporté.

A mes cousins, tantes et oncles merci pour votre soutien de toujours.

A mémé Clémentine, partie trop tôt, merci pour tout ce que tu m'as enseigné, les bonbons que tu nous offrais quand on était petits, et la culture italienne.

A mes potes,

La bande : Alexis, Alex, Steph et Guigui le princeps, merci pour ces soirées de folie, remplies d'intelligence et de culture générale, mais surtout de bêtises.

A ma « maman Limougeaude » Ludi : merci pour tous tes précieux conseils qui sont un plus au quotidien.

Aux corporatistes de la Farandolist et de la Brucewillist, pour les meilleures années de fac de ma vie, sans parler des repêches (les vrais savent). Merci à Jérémy, Aurore, Ludivine, Alex, Alexis, Damien, Arnaud, Julie (Papaï où t'es ?), Anne, Elias, Simon, Lucile, Léa, Jean-Baptiste, François, Amélie et Anaïs (mes deux beaux préférées) Edouard, Marianne, Ludo et aux petits culs : Camille, Camille, Lucie et Philou.

Aux vieux corpos : Denis, JC, Catha, Lisou, Juliette, Quentin, Gwecket, Glucho, Capu, Fred et Charlotte (le plus beau sujet de thèse est le tien et de loin), merci de m'avoir enseigné la Fête avec un grand F, et le cointreau flambé (ma flore intestinale s'en souvient encore).

Aux nouveaux VPI : Caro, PMC et Clarisse : je vous remercie d'avoir pris la relève et ce, de façon exceptionnelle, je ne pouvais espérer meilleur(e)s remplaçant(e)s. Continuez à porter haut les couleurs Limougeaudes à l'international !

Aux amis de l'international : Jeanne (t'es où Jeanne ?), Capu, Matt, Gontard, Grosjean, Koda, Anaïs, Duckit (dit Ducrit), Phuong, merci pour ces congrès et SEP aux quatre coins de l'Europe, merci pour les concours de choppe, les muevelo en soirée, et au plaisir de vous recroiser en voyage ou en congrès !

Aux barcelonais : Maria, Toni, Joan, Ana i Ana. Merci pour m'avoir hébergé et fait partager des week-end exceptionnels dans la capitale Catalane.

Aux autres amis : PF, Fanny, Delphine, Anto, Div', Marjorie, Marjolene, Agathe, Thomas, Rémy, Pierrot et Florine. Je vous remercie pour tous ces bons moments passés en votre compagnie.

A ma première promo et promo de cœur, merci pour tous ces moments passés avec vous en cours, TP, WEI, Gala, restaurants et Laser Game, ils resteront gravés à jamais dans ma mémoire.

A ma deuxième promo, merci d'avoir accepté un vieux débile parmi vous.

A toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé et me suis formé pour devenir un pharmacien,

A la Pharmacie de la Rocade, un grand merci pour m'avoir permis de mettre le pied à l'étrier : Lionel, Renaud, Anne-Sophie, Audrey, Laurence, Nicolas, Mélissa, Sophie, Elodie, Maëlle, Patricia, c'est vous les premiers à m'avoir fait aimer l'officine.

A la Pharmacie de Vernet-les-Bains, merci à Pierre, Cécile, Julie, Manon et Mathieu.

A la Pharmacie Romans : merci à Gérard et Brigitte de m'avoir accepté un été à la dernière minute et de m'avoir permis de m'améliorer grandement (rien n'est jamais acquis), merci au reste de l'équipe : Sébastien, Gabrielle et Alain.

Enfin à la Pharmacie Val de l'Aurence et à son équipe : Nicolas, Mathieu, Pascale, Amandine, Christelle, Sandrine, Clémence, Alexia et Grâce. Merci de m'avoir accompagné dans la conclusion de ces études de Pharmacie (qui ont été bien longues).

Au cocktail vert,

Je t'ai rencontré en P2, lors de mon premier WEI, et jusqu'au dernier gala de P10 tu m'auras fait vivre de sacrés moments de fête, pour cela je te remercie.

A Claude et Colette,

Merci de m'avoir accueilli à Limoges lorsque j'y suis arrivé, à 18 ans sans connaître personne, ni quoique ce soit à la vie, de m'avoir fait découvrir des endroits emblématiques de cette ville et de m'avoir initié au golf (et donc un peu à la Pharmacie). Surtout merci pour tous ces repas le dimanche à midi chez vous, avec les excellentes recettes de Colette (où que vous soyez actuellement mes plus tendres pensées vous accompagnent).

A France Gall, Jean-Jacques Goldman, Daniel Balavoine et Michel Berger,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour la chanson Française, de par vos textes justes, sincères et vos mélodies hors du commun vous avez ensoleillé mes journées ainsi que mes trajets en voiture de Limoges à Prades, 5h30 ça passe plus vite quand la musique est bonne !

A Limoges,

Ma ville, je t'aime, je porte ton emblème ... Ce fut difficile les premiers temps de s'habituer à tes hivers froids et humides, tes étés chauds et sans air, et tes habitants sans accent. Mais merci par la suite de m'avoir fait découvrir une superbe gastronomie, des restaurants et des bars abordables et de qualité, bref tu as été une superbe ville étudiante. On se quitte mais ce n'est pas un adieu définitif.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	20
I. Généralités sur les champignons.....	21
I.1. Organisation et structure des champignons	21
I.2. Multiplication du thalle et reproduction du champignon	24
I.2.1. Phase de croissance	24
I.2.2. Phase reproductive.....	24
I.2.2.1. Reproduction asexuée	24
I.2.2.2. Reproduction sexuée	25
I.3. Physiopathologie des champignons pour l'Homme	26
II. <i>Candida</i>	28
II.1. Morphologie	28
II.2. Pouvoir pathogène.....	28
II.2.1. Intertrigo	29
II.2.2. Périonyxis et onyxis.....	30
II.3. Diagnostic.....	31
II.3.1. Prélèvements, acheminement, conservation	31
II.3.2. Examen direct	32
II.3.3. Cultures.....	32
II.3.3.1. Milieu standard.....	33
II.3.3.2. Milieux chromogéniques.....	33
II.3.3.3. Milieu fluorogénique	34
II.3.3.4. Identification.....	35
II.4. Prise en charge thérapeutique	35
II.4.1. Traitement de l'intertrigo	35
II.4.2. Traitement de l'onychomycose	35
III. Dermatophytes	37
III.1. Propriétés	37
III.1.1. Biologie	37
III.1.2. Structure.....	37
III.1.3. Reproduction	37
III.2. Pouvoir pathogène.....	37
III.3. Physiopathologie, aspects cliniques, diagnostic différentiel, évolution et pronostic ...	37
III.3.1. Intertrigo des pieds, pied d'athlète	37
III.3.2. Onychomycose.....	40
III.3.2.1. Anatomie de l'ongle sain	40
III.3.2.2. Physiopathologie et aspect clinique	42
III.3.2.2.1. Onychomycoses sous-unguéales	42
III.3.2.2.1.1. Onychomycoses sous-unguéales latérodistales	42
III.3.2.2.1.1.1. Variété hyperkératosique	42
III.3.2.2.1.1.2. Variété onycholytique	44
III.3.2.2.1.1.3. Variété mélanolytique	45
III.3.2.2.1.2. Onychomycoses sous-unguéales proximales sans atteinte paronychique	45
III.3.2.2.2. Onychomycoses superficielles.....	47
III.3.2.2.2.1. Formes superficielles classiques.....	47

III.3.2.2.2.2. Forme mélanonychique.....	48
III.3.2.2.2.3. Formes émergeant sous le repli proximal.....	48
III.3.2.2.2.3.1. Taches leuconychiques mono- ou polydactyliques	48
III.3.2.2.2.3.2. Leuconychies striées transversales mono- ou polydactyliques	48
III.3.2.2.2.3.3. Forme avec extension profonde.....	49
III.3.2.2.3. Onychomycoses type « endonyx »	49
III.3.2.2.4. Formes mixtes	50
III.3.2.3. Diagnostic différentiel.....	50
III.4. Diagnostic	52
III.4.1. Prélèvement	52
III.4.2. Examen direct	53
III.4.3. Cultures.....	53
III.4.4. Diagnostic moléculaire.....	56
III.5. Prise en charge thérapeutique	56
III.5.1. Intertrigo	56
III.5.1.1. Antifongiques locaux à spectre étroit.....	56
III.5.1.2. Antifongiques locaux à spectre large.....	57
III.5.1.2.1. Imidazolés	57
III.5.1.2.2. Pyrines	61
III.5.1.2.3. Allylamines	61
III.5.2. Onychomycose.....	63
III.5.2.1. Traitements locaux.....	63
III.5.2.2. Traitements par voie orale.....	69
III.5.2.3. Traitements non médicamenteux	74
III.5.2.4. Molécules d'avenir, utilisées dans d'autres pays	75
III.5.2.5. Impact sur la qualité de vie.....	77
IV. Conseils et prise en charge à l'officine	78
V. Analyse de différents produits proposés en parapharmacie	83
V.1. Huiles essentielles.....	85
V.2. Produits contre l'intertrigo et le pied d'athlète	86
V.3. Produits contre l'onychomycose	89
V.3.1. ADDAX® : solution ongles mycosés	89
V.3.2. Amorolfine URGO 5 %	90
V.3.3. EXCILOR® ongles mycosés : solution ou stylet.....	90
V.3.4. NAILNER®.....	92
V.3.5. NALOC®.....	93
V.3.6. ONYKOLEINE®	96
V.3.7. SCHOLL® : Solution mycose des ongles 2 en 1 (97).....	97
V.3.8. URGO® filmogel ongles abîmés (98)	98
V.3.9. VICKS VAPORUB®	100
V.3.10. XERIAL® 40 ongles gel	102
V.3.11. WARTNER CRYOPHARMA® traitement de l'ongle mycosé	103
Conclusion	106
Références bibliographiques	107
Annexes	116
Serment De Galien.....	120

Table des illustrations

Figure 1 : Mycélium coenocytique (partie terminale en croissance).....	21
Figure 2 : Mycélium septé.	21
Figure 3 : Détail de la cloison.	22
Figure 4 : Mycélium des levures.	22
Figure 5 : Constitution de la paroi du champignon.....	23
Figure 6 : Spores asexuées (mitospores).	24
Figure 7 : Schéma de la reproduction asexuée et sexuée	25
Figure 8 : Intertrigo interdigito-palmaire à <i>Candida</i>	29
Figure 9 : Intertrigo Interdigito-plantaire à <i>Candida</i>	29
Figure 10 : Onychomycose proximale avec péri-onyxis.....	30
Figure 11 : Onychomycose sous unguéale proximale avec onyxis secondaire.....	30
Figure 12 : Milieu chromID	33
Figure 13 : Milieu CHROMagar	34
Figure 14 : Milieu CandiSelect.....	34
Figure 15 : Mycose interdigitale du pied (exsudative) ou pied d'athlète	38
Figure 16 : Mycose interdigitale du pied squameuse	38
Figure 17 : Dermatophytie de la plante des pieds.....	39
Figure 18 : Atteinte interdigitale du dessus du pied	39
Figure 19 : Anatomie de l'ongle	40
Figure 20 : Voies classiques d'infection lors d'une onychomycose	42
Figure 21 : DLSO avec hyperkératose sous-unguéale.....	42
Figure 22 : DLSO avec dermatophytome diffus	43
Figure 23 : Syndrome "une main-deux pieds".....	43
Figure 24 : DLSO avec onycholyse	44
Figure 25 : DLSO par chevauchement	44
Figure 26 : DLSO mélanolychique	45
Figure 27 : Onychomycose sous unguéale proximale (OSP).....	45
Figure 28 : OSP avec taches leuconychniques, a : proximale isolée, b : polydactyliques	46
Figure 29 : OSP avec double bande leuconychnique monodactylique.....	46
Figure 30 : Onychomycose superficielle (OS).....	47
Figure 31 : OS forme leuconychnique superficielle.....	47
Figure 32 : OS forme leuconychnique localisée.....	48

Figure 33 : OS avec extension en profondeur	49
Figure 34 : Onychomycose "endonyx"	49
Figure 35 : OE avec tablette de forme normale	50
Figure 36 : Aspect du psoriasis unguéal	51
Figure 37 : Examen direct d'une colonie de <i>T. rubrum</i>	53
Figure 38 : <i>T. rubrum</i> en culture sur milieu de Sabouraud	53
Figure 39 : Aspect d'une culture de <i>T. rubrum</i>	55
Figure 40 : Aspect d'une culture de <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	55
Figure 41 : Aspect d'une culture de <i>T. mentagrophytes</i>	55
Figure 42 : Aspect d'une culture d' <i>Epidermophyton floccosum</i>	56
Figure 43 : Molécule d'acide undécylénique	57
Figure 44 : Molécule de bifonazole	58
Figure 45 : Molécule de nitrate d'Econazole	58
Figure 46 : Molécule de Miconazole	59
Figure 47 : Molécule d'Omoconazole	60
Figure 48 : Molécule de nitrate d'oxiconazole	60
Figure 49 : Molécule de Ciclopirox olamine	61
Figure 50 : Molécule de Terbinafine	62
Figure 51 : Molécule de ciclopirox	64
Figure 52 : Molécule de l'Amorolfine.....	65
Figure 53 : Composants de la boîte d'AMYCOR ONYCHOSET®	66
Figure 54 : Différentes étapes de l'application d'AMYCOR ONYCHOSET®	67
Figure 55 : ONYSTER®	68
Figure 56 : Molécule d'Itraconazole	70
Figure 57 : Molécule de Fluconazole	71
Figure 58 : Molécule de Griséofulvine	73
Figure 59 : Chaîne de synthèse de l'hème.....	75
Figure 60 : Principe de l'ALA-PDT antibactérienne et antifongique.....	75
Figure 61 : Molécule d'efinaconazole.....	76
Figure 62 : Molécule de tavaborole.....	76
Figure 63 : Flyer de présentation des mycoses des pieds	81
Figure 64 : Flyer prévention mycose des pieds.....	82
Figure 65 : MYCOAPAISYL® : flacon poudreux et crème	86
Figure 66 : Zones d'application du LAMISILATE MONODOSE®	87

Figure 67 : LAMISILATE MONODOSE®	87
Figure 68 : Scholl mycose des pieds kit complet	88
Figure 69 : ADDAX solution ongles mycosés	89
Figure 70 : Amorolfine URGO 5%	90
Figure 71 : EXCILOR® : stylet et solution.....	92
Figure 72 : Différents produits NAILNER®	93
Figure 73 : Application du NALOC®	94
Figure 74 : NALOC®	96
Figure 75 : ONYKOLEINE®	97
Figure 76 : SCHOLL solution mycose des ongles 2 en 1	98
Figure 77 : Représentation schématique des résultats	99
Figure 78 : URGO® filmogel ongles abîmés.....	100
Figure 79 : VICKS VAPORUB®	101
Figure 80 : XERIAL® 40 ongles gel.....	102
Figure 81 : WARTNER CRYOPHARMA® traitement de l'ongle mycosé.....	103

Table des tableaux

Tableau 1 : Différents modes de fécondation	26
Tableau 2 : Modalités de prélèvements, acheminements et conservation des candidoses superficielles	31
Tableau 3 : Modalités de prélèvements, acheminements et conservation des candidoses sous-cutanées et profondes	32
Tableau 4 : Tests permettant d'identifier les différentes espèces de <i>Candida</i>	35
Tableau 5 : Tableaux de synthèse des diagnostics différentiels	52
Tableau 6 : Tableau synthétique des caractéristiques des Dermatophytes.....	54
Tableau 7 : Antifongiques utilisés dans le traitement des intertrigos.....	62
Tableau 8 : Antifongiques systémiques : efficacité dans la phase III des essais pivots.....	72
Tableau 9 : Tableau comparatif des produits de parapharmacie disponibles à l'officine sans ordonnance	104

Table des abréviations

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVK : Anti Vitamine K

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CE : Conformité Européenne

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CSP : Code de la Santé Publique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIP : Dossier Informatique du Produit

DLSO : Disto Lateral Superficial Onychomycosis

DM : Dispositif Médical

FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

INR : International Normalized Ratio

IS : ImmunoSuppresseur

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

MAL : MéthylAminoLévulinate

OE : Onychomyose Endonyx

OS : Onychomyose Superficielle

OSDL : Onychomyose Superficielle Disto-Latérale

OSP : Onychomyose Sous-unguéale Proximale

PAL : Phosphatases Alcalines

PCR : Polymérase Chain Reaction

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

TTO : Tea Tree Oil (Huile essentielle d'Arbre à thé)

VIH : Virus d'Immunodéficiency Humaine

Introduction

Lorsque l'on parle de champignons, on évoque souvent des mets culinaires délicieux et des cueillettes interminables en automne. Cela concerne les macromycètes pouvant être bons comme toxiques voire mortels, lorsqu'ils véhiculent des micromycètes pathogènes. Certains micromycètes peuvent être infectieux pour l'Homme et les parasiter en se développant sur la surface de la peau et des muqueuses, les ongles et le cuir chevelu. Ils provoquent alors ce que l'on appelle des mycoses.

Que ce soit pour la reconnaissance des champignons macromycètes, ou pour conseiller un patient atteint de mycose, le rôle du pharmacien d'officine est primordial.

C'est en ayant été atteint d'une onychomycose des pieds au cours de mes études de pharmacie, que l'idée m'est venue de réaliser une thèse sur les différentes mycoses des pieds. De plus l'absence de prise au sérieux de cette pathologie par les médecins au cours de mon stage hospitalo-universitaire m'a conforté dans cette idée.

Ces pathologies sont trop souvent considérées comme « bénignes », par les soignants comme par les patients du fait qu'elles n'entraînent pas de douleurs ni de gênes trop importantes pour ces derniers, et sont souvent laissées de côté ou trop peu traitées, laissant place à un risque de surinfection.

Or, le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la sensibilisation du patient concernant ces diverses mycoses pouvant atteindre le pied.

Dans un premier temps nous parlerons de généralités sur ces champignons, voyant la façon dont s'organise leur structure, comment se reproduisent-ils ? Comment deviennent-ils infectieux pour l'Homme ?

Dans un second temps nous traiterons les deux principales classes de champignons responsables de mycoses aux pieds : les *Candida* et les Dermatophytes.

Enfin, nous verrons les conseils que peut donner le pharmacien en officine pour un patient ayant des mycoses, et nous analyserons les différents produits de pharmacie et parapharmacie dont dispose le pharmacien, et ceux vraiment utiles qu'il peut proposer au patient.

I. Généralités sur les champignons

I.1. Organisation et structure des champignons

Les champignons ou Eumycètes présentent une organisation rudimentaire, ils sont constitués d'un appareil végétatif : le thalle. La structure basique du thalle est un filament cylindrique appelé hyphe, souvent très ramifié, et parfois communicant sous forme de réseau pour former le mycélium sur lequel vont se différencier les organes de reproduction et de dissémination.

- Le thalle constitue la partie végétative du champignon. Lorsqu'il est filamenteux, celui-ci se nomme, mycélium. Ces filaments mycéliens, s'allongent seulement par leur partie apicale.
- Le thalle est dit, coenocytique chez les Siphomycètes, il est formé de siphons tubulaires, il contient une longue vacuole axiale entourée de plusieurs noyaux.

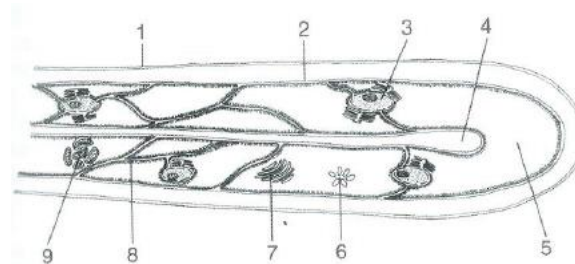


Figure 1 : Mycélium coenocytique (partie terminale en croissance).

1 : paroi stratifiée du thalle, 2 : membrane cytoplasmique, 3 : noyau, 4 : vacuole, 5 : zone de croissance, 6 : ribosomes, 7 : nappes réticulaires (appareil de Golgi), 8 : réticulum endoplasmique, 9 : mitochondries.

Source : (1)

- Pour les Septomycètes, le thalle est articulé, et est formé de cellules cylindriques, qui sont disposées bout à bout, séparées par des cloisons incomplètes présentant un pore central.

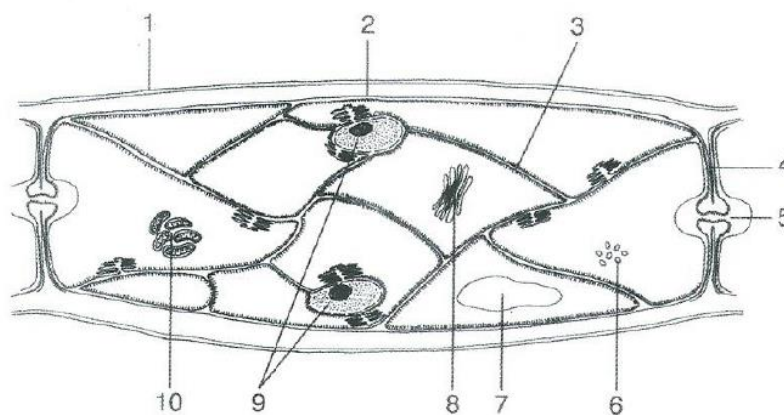


Figure 2 : Mycélium septé.

1 : paroi stratifiée du thalle, 2 : membrane cytoplasmique, 3 : réticulum endoplasmique, 4 : cloison, 5 : pore, 6 : ribosomes, 7 : vacuoles, 8 : nappes réticulaires (appareil de golgi), 9 : dicaryon, 10 : mitochondries.

Source : (1)

- Pour les ascomycètes, la cloison centrale appelée septum est simple. Le septum est complexe chez les basidiomycètes, qui présentent un renflement au niveau du dolipore (séparant les cellules, avec une coiffe et un parenthésome (réseau endomembranaire situé à la base de la coiffe (2)). Le mycélium des levures lui, est unicellulaire.

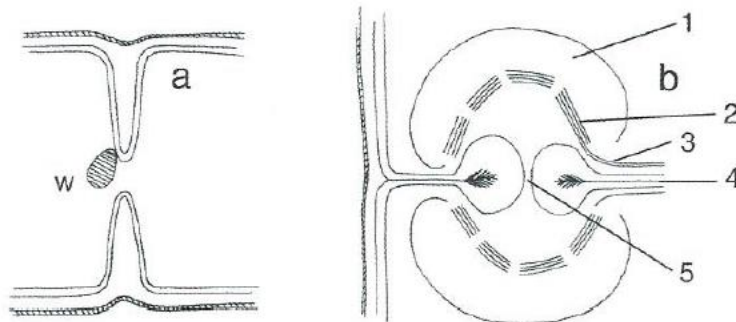


Figure 3 : Détail de la cloison.

a : septum simple chez les ascomycètes, b : septum complexe des basidiomycètes. 1 : coiffe, 2 : parenthésome, 3 : réticulum endoplasmique, 4 : paroi, 5 : dolipore.

Source : (1)

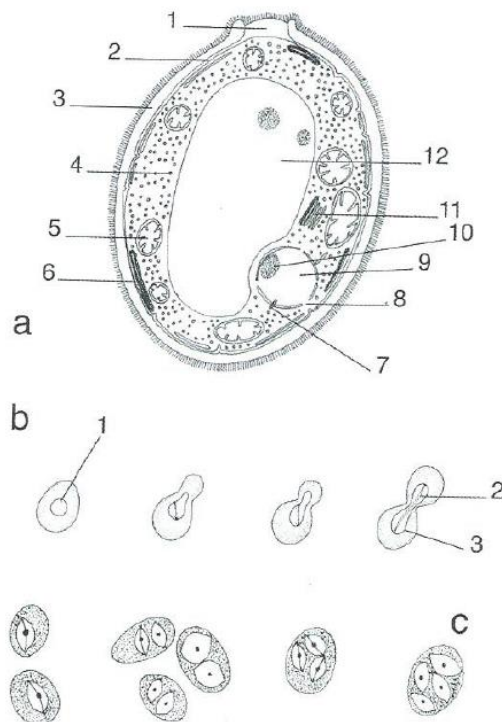


Figure 4 : Mycélium des levures.

a : Diagramme d'une levure. 1 : cicatrice du bourgeon, 2 : membrane cellulaire, 3 : paroi cellulaire, 4 : ribosomes, 5 : mitochondrie, 6 : réticulum endoplasmique, 7 : microtubule, 8 : pore nucléaire, 9 : noyau, 10 : nucléole, 11 : appareil de golgi, 12 : grande vacuole centrale. b : Division d'une levure. 1 : origine du fuseau polaire, 2 : fuseau, 3 : membrane nucléaire. c : Sporulation (méiose). Asques et ascospores.

Source : (1)

La paroi des champignons se présente tel un assemblage de couches particulièrement complexes. Schématiquement, la couche basale constituée de microfibrilles de chitine est entourée d'une zone protéique, d'une couche de glycoprotéines enchâssée dans une matrice de glucanes associées à des mannanes et d'un manteau externe de glucanes. La chitine est une macromolécule pariétale spécifique des champignons (liaison β 1-4 d'acétylglucosamine). Les glucanes correspondent à des liaisons β 1-3 et β 1-6 de glucose. D'autres résidus osidiques peuvent enrichir la paroi : mannose, galactose, tréhalose ... Les composants de la paroi jouent un rôle comme antigène ou sont des cibles sur lesquelles agissent certains antifongiques.

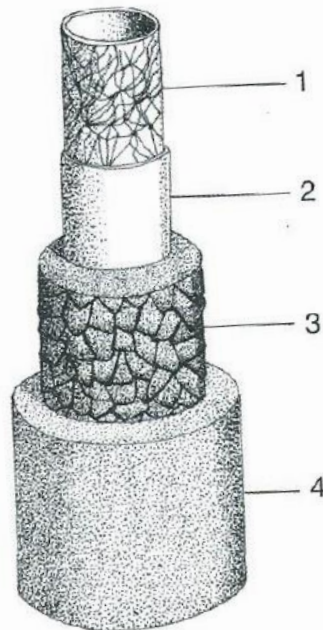


Figure 5 : Constitution de la paroi du champignon.

1 : Microfibrilles de chitine, 2 : zone protéique, 3 : réseau de glycoprotéines et de glucanes, 4 : manteau externe de glucanes

Source : (1)

Les (1-3) - β -D-glucanes, constituants majeurs de la paroi des champignons impliqués dans les infections fongiques invasives (candidoses, aspergilloses, pneumocystose ...), sont libérés dans la circulation pendant l'infection. Ces infections sont courantes dans les affections hématologiques et chez les sidéens. Elles représentent un nombre croissant de maladies nosocomiales chez les transplantés et chez les patients soumis à des traitements immunosuppresseurs (3). Des taux de (1-3) - β -D-glucanes sont normalement présents à des valeurs basses dans le sérum des sujets sains, mais des taux élevés contribuent au diagnostic précoce des infections fongiques chez les patients à risque. Les anticorps monoclonaux dirigés contre le mannane de *Candida albicans* et contre le galactomannane d'*Aspergillus fumigatus* sont spécifiques et utilisés pour la détection des antigènes circulants dans le diagnostic de la candidose invasive et de l'aspergillose (1).

I.2. Multiplication du thalle et reproduction du champignon

Le développement se réalise en deux phases : une phase de croissance et une phase reproductive.

I.2.1. Phase de croissance

Lors de cette phase, l'appareil végétatif colonise le substrat par extension et ramification. On retrouve deux types de ramifications :

- Ramification par dichotomie : via l'apex.
- Ramification par bourgeonnement : de façon latérale.

De plus cette phase correspond à une phase de nutrition, les hyphes vont absorber à travers leur paroi, l'eau ainsi que les éléments nutritifs contenus dans les substrats en les dégradant par émission d'acides et d'enzymes.

I.2.2. Phase reproductive

Elle comprend deux types de reproduction : la reproduction asexuée qui correspond à la forme anamorphe, et la reproduction sexuée qui correspond à la forme téléomorphe.

I.2.2.1. Reproduction asexuée

La reproduction asexuée se réalise sans la fusion des gamètes. Elle se caractérise par la dispersion de spores asexuées, permettant une propagation des moisissures afin de coloniser d'autres substrats. On appelle cette forme de reproduction la sporulation.

Lors de la sporulation, les spores qui sont des petites cellules à métabolisme réduit entourées d'une paroi protectrice, seront produites en grande quantité par des structures spécialisées, développées à partir de mycélium.

Il y a différentes formes de reproduction asexuée, et il existe différents types de spores (figure 6).

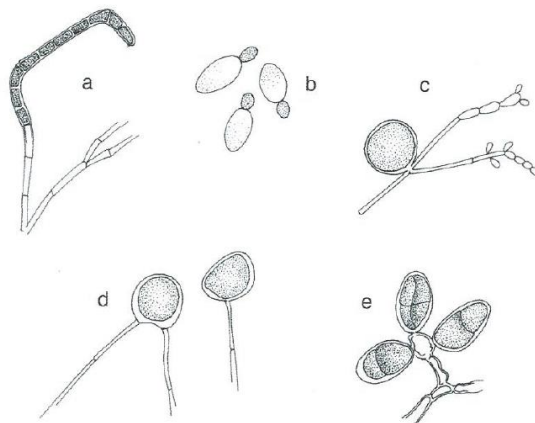


Figure 6 : Spores asexuées (mitospores).

a : Arthrospores (*Geotrichum*), b : Blastospores (*Candida*), c : Chlamydo-spores et blastospore (*C. albicans*), d : Chlamydo-spores (*Madurella*), e : Dictyospores (*Alternaria*).

Source : (1)

Une fois formées, les spores se détachent du mycélium sous l'effet d'un choc mécanique, d'un frôlement ou d'un courant d'air.

Elles vont ensuite se propager de différentes façons.

Après leur propagation et lorsque les spores sont déposées sur un substrat, elles peuvent rester inertes si l'environnement n'est pas favorable à leur développement. Lorsque toutes les conditions environnementales deviennent favorables, les spores vont germer telles des graines et émettre du mycélium.

I.2.2.2. Reproduction sexuée

Elle se base sur la fusion de deux gamètes haploïdes (n) qui va donner naissance à un zygote diploïde ($2n$).

Une structure (+) à n chromosomes rencontre une autre structure (-) à n chromosomes, et la fusion des deux cytoplasmes va donner naissance à un nouveau mycélium ayant $2n$ chromosomes.

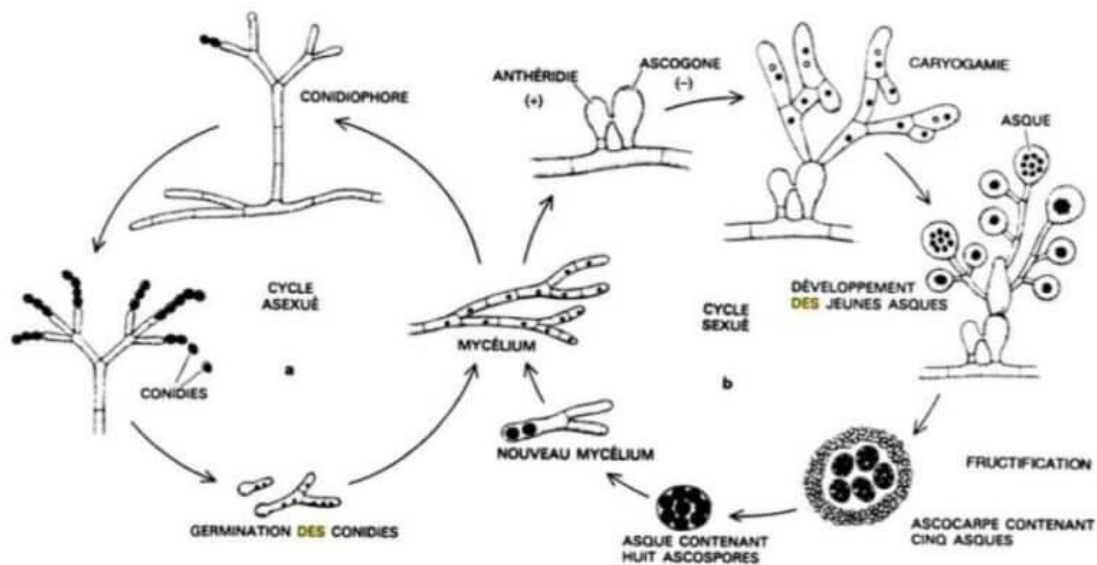


Figure 7 : Schéma de la reproduction asexuée et sexuée

Source : (4)

Selon les champignons, il existe différents modes de fécondation résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Différents modes de fécondation

Mode de fécondation	Description
Planogamie	Fusion des gamètes complémentaires et flagellés
Oogamie-siphonogamie	Fécondation des gamètes femelles dans les sporocystes femelles par des gamètes flagellés venant des gamétocystes mâles par l'intermédiaire d'un siphon
Siphonogamie	Accolement d'un gamétocyste mâle non flagellé au gamétocyste femelle puis émission d'un siphon
Trichogamie	Fusion des parois du gamète mâle non flagellé (le spermatie) et de l'organe femelle (ascogone), puis injection du noyau mâle
Cystogamie	Emission d'un diverticule par 2 mycélia compatibles, accolement de ces 2 diverticules, et production d'une cloison appelée gamétocyste, celle-ci permet le mélange des cytoplasmes
Somatogamie	Fusion de 2 mycélia compatibles

I.3. Physiopathologie des champignons pour l'Homme

Les champignons vivent normalement en saprophytes (vivent dans un organisme sans être pathogène) et dépendent donc pour leur nutrition des composés organiques du substrat. Ils se nourrissent en excréant des enzymes qui diffusent dans ce substrat et récupèrent ensuite les composés digérés, à travers la paroi de leurs cellules, par absorption (assimilation). Quelques champignons microscopiques sont, ou deviennent (dans certains cas), pathogènes pour l'Homme. Le nombre des espèces régulièrement rapportées comme pathogènes est évalué à une centaine. En fait, ce chiffre est beaucoup plus élevé car certaines espèces, normalement saprophytes, peuvent en présence d'un terrain immunitaire faible devenir pathogènes, et sont alors rapportées comme parasites opportunistes.

La pénétration des champignons dans l'intimité des tissus entraîne une réaction inflammatoire, ensemble de processus exsudatifs et prolifératifs impliquant une libération des phagocytes mono- ou polynucléés et des cellules immunocompétentes sur le lieu de l'agression fongique, caractérisés par la formation d'un granulome. Il s'agit d'une infiltration cellulaire, comme il s'en forme autour des corps étrangers, avec présence de granulocytes neutrophiles et éosinophiles, de lymphocytes, de macrophages et de cellules géantes, centrés sur l'élément parasitaire.

La maladie provoquée résulte du parasitisme par des champignons exogènes, ayant leur habitat dans le sol ou sur des plantes, ou par des champignons endogènes, qui vivent normalement à l'état saprophytique sur les muqueuses et les téguments des sujets sains (*Candida*), mais qui à la suite d'une diminution des défenses immunitaires de l'organisme deviennent pathogène.

Les parasites à risque infectieux fongique, notamment aspergillaire, peuvent être regroupés en plusieurs catégories en fonction de la pathologie sous-jacente, du niveau d'immunodépression et des traitements associés. On distingue quatre catégories de populations (5).

1 : Populations à très haut risque :

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Déficits immunitaires combinés sévères.
- Neutropénies.
- Aplasie médullaire sévère.

-

2 : Populations à haut risque :

- Corticothérapie haute dose dans le cadre du traitement d'une LAL.
- Neutropénie post-chimiothérapie de durée inférieure à 14 jours.
- Transplantation d'organe solide (poumon, foie, rein, cœur, pancréas, intestin).
- Maladies pulmonaires chroniques traitées par corticoïdes ou autres IS.
- Granulomatose septique.
- Nouveau-nés en réanimation néo-natale.
- LAM en rechute ou réfractaire.

-

3 : Populations à risque moindre :

- Corticothérapie à haute dose, répétée ou prolongée.
- Patients positifs pour le VIH, au stade SIDA.

-

4 : Autres :

- Traitement par anti-TNF et autres anticorps monoclonaux.
- Biothérapies diverses.

II. *Candida*

Les levures du genre *Candida* peuvent provoquer des pathologies graves dont la fréquence reste constante malgré le développement de nouvelles molécules thérapeutiques. Il en existe plus de 200 espèces et c'est le 4^{ème} agent responsable de septicémies. Elles provoquent des infections opportunistes superficielles (qui touchent la peau, les phanères et les muqueuses) et/ou profondes (touchant un organe), dans la pire des situations des infections systémiques (plusieurs organes ou septicémie). Ici, nous nous intéresserons à *Candida albicans* qui est une des levures les plus fréquemment retrouvées.

II.1. Morphologie

Candida albicans est une levure non capsulée, non pigmentée et aérobie.

Elle est caractérisée par une structure végétative composée de spores pouvant être allongées ou arrondies.

Cette levure peut mesurer 3 à 15 µm, elle est caractérisée par un polymorphisme que l'on peut retrouver *in vitro* et *in vivo* qui lui permet de se soustraire aux défenses liées à l'immunité cellulaire.

Sa reproduction est asexuée par bourgeonnement multipolaire. Ce dernier se forme lorsque la levure arrive en fin de phase S (étape caractérisée par la formation du fuseau et la duplication de l'ADN). Elles produisent trois sortes de filaments :

- Le pseudo-mycélium, produit par une cellule mère donnant naissance à une cellule fille allongée, cylindrique qui bourgeonnera à son tour en restant attachée à la cellule qui lui a donné naissance, le tout aboutissant à une structure filamenteuse longue ayant des étranglements au niveau des contacts intercellulaires.
- Le mycélium vrai, où le bourgeon va s'allonger pour donner naissance à une structure tubulaire allongée plus longue que la cellule mère, au diamètre régulier.
- Les Chlamydospores de structure arrondie ayant un diamètre de 6 à 15 µm (1).

La paroi des *Candida* possède une grande plasticité ce qui lui permet de jouer un rôle important dans le maintien de l'intégrité des levures. Elle est constituée de trois couches :

- Couche externe : riche en protéines et glycoprotéines.
- Couche centrale : riche en chitine et en β -(1,3) et β -(1,6) glucanes.
- Couche interne : riche en mannoprotéines.

II.2. Pouvoir pathogène

Les candidoses ont deux niveaux de pathogénicité : d'une part les candidoses superficielles qui sont non invasives et d'autre part, les candidoses profondes qui elles sont invasives. Dans cette thèse nous aborderons les candidoses superficielles avec notamment les intertrigo, périonyxis et onyxis. Elles surviennent en présence de facteurs favorisants :

- Facteurs locaux : tels que l'humidité, irritations chroniques, altérations du revêtement cutané et macération.
- Facteurs généraux :

- Immunodépression, diabète, grossesse.
- Prise de médicaments : immunosuppresseurs, corticoïdes, antibiotiques.

II.2.1. Intertrigo

Ici, il s'agit d'un intertrigo à petits plis, interdigitopalmair se présentant sous la forme d'une lésion ulcéreuse à bord blanchâtre et décollé ou, plus discrètement, par un érythème couvert d'un enduit blanchâtre au bord du pli. Il simule l'intertrigo à dermatophytes, beaucoup plus fréquent dans cette localisation, avec lequel il peut aussi coexister. L'intertrigo interdigitopalmaire reste cependant plus fréquent. Il se rencontre habituellement chez les sujets dont les mains sont soumises de façon répétitive à l'humidité (ménagère, plongeurs, coiffeurs), à des substances sucrées (pâtisseries), ou porteurs de gant de caoutchouc. L'aspect des lésions est identique à celles des pieds.



Figure 8 : Intertrigo interdigito-palmair à *Candida*

Source : (6)



Figure 9 : Intertrigo Interdigito-plantaire à *Candida*

Source : (6)

II.2.2. Périonyxis et onyxis

Comme précédemment l'atteinte des mains reste plus fréquente que celle des pieds, cette pathologie est aussi plus souvent retrouvée chez la femme que chez l'homme. Les facteurs favorisants sont les lésions unguéales, il est important d'insister sur les microtraumatismes répétés.

Le champignon pénètre au départ, la sertissure périunguéale, provoquant ainsi un bourrelet rouge, douloureux (péri-onyxis) autour de la zone matricielle, à la base de l'ongle.

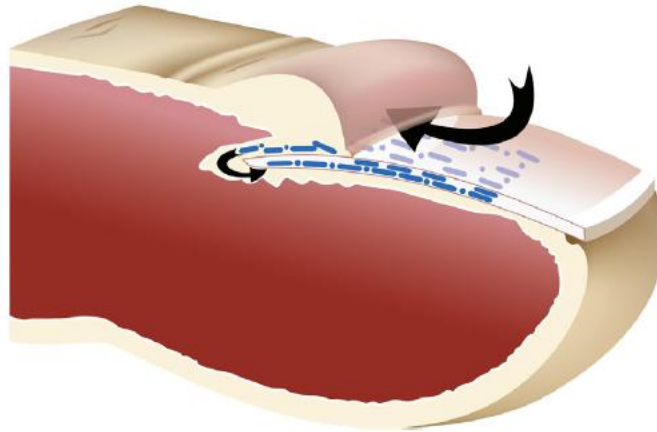


Figure 10 : Onychomycose proximale avec péri-onyxis

Source : (7)

La pression de la lésion permet l'écoulement d'une sérosité qui relâche la tension. L'atteinte unguéale fait suite au péri-onyxis. Les lésions touchent au début la partie proximale pour gagner ensuite les bords latéraux et distaux de l'ongle. Celui-ci va alors devenir rugueux, strié se colorant en marron et vert.



Figure 11 : Onychomycose sous unguéale proximale avec onyxis secondaire

Source : (7)

Parfois il se décolle réalisant une onycholyse. Dans ce cas-là, la tablette unguéale est complètement fragilisée et se détache de son lit auquel elle n'adhère plus.

II.3. Diagnostic

Le diagnostic d'une infection à *Candida* s'inscrit dans la démarche classique d'identification d'un micro-organisme suspect au laboratoire, et se compose des étapes suivantes :

- Un prélèvement superficiel ;
- Un examen direct ;
- Et des cultures des différents prélèvements permettant d'isoler et de quantifier les colonies de levures.

Ici, nous ne nous intéresserons pas au diagnostic indirect, car il est essentiellement utilisé dans les candidoses à localisation profonde.

II.3.1. Prélèvements, acheminement, conservation

Le prélèvement devra être recueilli dans un récipient stérile et acheminé rapidement au laboratoire, dans le cas contraire il devra être conservé à une température de 4°C entre 24 et 48 heures. Le prélèvement réalisé doit être de qualité et réalisé à distance de tout traitement antifongique. Il existe différentes façons de prélever, d'acheminer et de conserver selon les localisations, qu'elles soient superficielles ou profondes.

Tableau 2 : Modalités de prélèvements, acheminements et conservation des candidoses superficielles

Localisation clinique des lésions	Prélèvement	Conditionnement	Délai d'acheminement	Température de conservation si acheminement différé
Cutanées sèches (périonyxis secs)	Curette de Brocq, vaccinostyle, ciseaux	Recueil du produit de raclage en flacon stérile	1-3 jours	+ 4°C
Lésions suintantes : plis, périonyxis avec pus, muqueuses et orifices naturels	Ecouvillonnage	Recueil avec plusieurs écouvillons stériles	< à 24 heures	+ 4°C
Pustules, abcès	Curette (gratter) et écouvillonnage	Recueil en flacon stérile, écouvillons stériles	< à 24 heures	+ 4°C

Source : (1)

Tableau 3 : Modalités de prélèvements, acheminements et conservation des candidoses sous-cutanées et profondes

Localisation clinique des lésions	Prélèvement	Conditionnement	Délai d'acheminement	Température de conservation si acheminement différé
Nodules sous cutanés, lésions sous cutanées ou cavités (sinus)	Biopsie	Recueil en flacon stérile	< à 24 heures	+ 4 °C
Broncho-pulmonaire	Lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA), aspiration bronchique	Recueil en flacon stérile	< à 24 heures	+ 4 °C
Pleurale, articulaire	Ponction pleurale, liquide ponction	Recueil en flacon stérile (20 ml)	< à 24 heures	+ 4 °C
Péritonéal	Liquide de dialyse, redons, drains	Recueil en flacon stérile (1 ml)	< à 24 heures	+ 4 °C
Cérébral	Ponction lombaire	Recueil en flacon stérile (1 ml)	< à 24 heures	+ 4 °C
Tissus profonds (foie)	Biopsie	1 flacon pour mycologie et 1 flacon pour l'anatomo-pathologie	< à 2 heures	Traitement immédiat
Septicémie	Sang, cathéters	Hémocultures, flacons stériles	< à 24 heures	Traitement immédiat

Source : (1)

II.3.2. Examen direct

Il s'agit de la première étape réalisée au laboratoire permettant de mettre en évidence la présence de levures au niveau du site prélevé, et de poser un diagnostic pour éventuellement démarrer un traitement approprié.

L'examen direct peut se réaliser de deux façons :

- Soit directement à l'état frais dans un liquide non coloré tel que le sérum physiologique stérile.
- Soit par l'utilisation d'un colorant qui permettra de visualiser les éléments du champignon (blastospores, filaments ou pseudofilaments), grâce à une solution de lugol à 2 % de bleu de Toluidine, de bleu de lactophénol ou de noir de chlorazole (1). Pour les ongles, il faudra aussi réaliser un éclaircissement à la potasse (KOH).

Cet examen permet de mettre en évidence des éléments fongiques qui sont en faveur d'une levure pathogène, la présence seule de blastospores, peut n'être qu'un simple portage.

II.3.3. Cultures

La plupart du temps les cultures seront réalisées sur milieu standard (Sabouraud), mais pourront aussi être faites sur milieu chromogénique ou milieu fluorogénique. Il faudra ensuite identifier la levure sur les colonies bien isolées.

II.3.3.1. Milieu standard

Il s'agit du milieu gélosé de Sabouraud auquel est additionné du chloramphénicol et/ou de la gentamicine. Le cycloheximide peut y être rajouté, il empêche la croissance de moisissures pouvant contaminer la culture, mais peut freiner la pousse de certaines espèces de *Candida* (pas *Candida albicans*). La température d'incubation pour les prélèvements superficiels est de 22 à 25 °C, pour une durée allant de 24 à 48 heures.

II.3.3.2. Milieux chromogéniques

Ici les géloses utilisées sont chromogènes. Le milieu confère à la colonie qui s'y développe une coloration particulière selon l'espèce qui y est présente. Cela est permis grâce à l'utilisation de substrats qui d'une enzyme spécifique (ici la N-acétyl- β -D-galactosaminidase), qui après dégradation formeront des produits colorés.

Il existe plusieurs milieux chromogéniques pouvant être utilisés pour *Candida albicans* :

- Le chromID® de BioMérieux où les colonies se colorent en bleu :

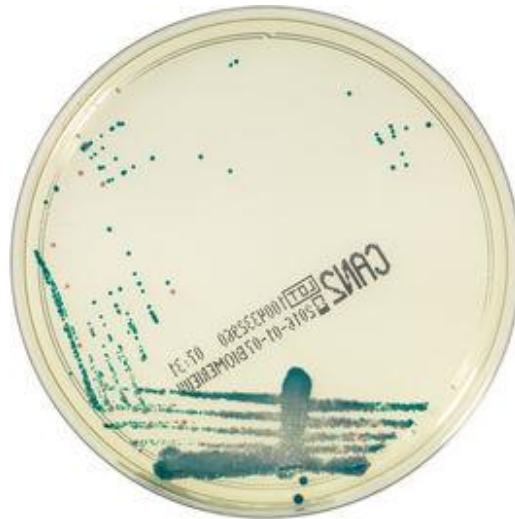


Figure 12 : Milieu chromID

Source : (8)

- Le CHROMagar met en évidence des colonies vertes :



Figure 13 : Milieu CHROMagar

Source : (9)

- Le CandiSelect de Bio-Rad où les colonies se colorent en rose violet.



Figure 14 : Milieu CandiSelect

Source : (10)

II.3.3.3. Milieu fluorogénique

Le milieu Fluoroplate, suite à une incubation de 24 à 48 heures permet la croissance de colonies de *Candida albicans*, avec une coloration bleue fluorescente. Les boîtes doivent être observées sous lumière ultraviolette à une longueur d'onde de 366 nm.

II.3.3.4. Identification

Il faut ensuite identifier la levure à partir des colonies individualisées, *Candida albicans* étant la plus impliquée dans les processus pathologiques, il sera nécessaire de la rechercher en priorité. L'identification se base sur des critères morphologiques, physiologiques et parfois immunologiques (1). Il faudra utiliser des tests identifiant *Candida albicans* et d'autres identifiant les espèces non *albicans*. Voici un tableau de ces divers tests :

Tableau 4 : Tests permettant d'identifier les différentes espèces de *Candida*

Tests permettant l'identification de <i>C. albicans</i>	Tests permettant l'identification des espèces non <i>albicans</i>
Test de germination	Réduction des sels de tetrazolium
Test de chlamydosporulation	Tests immunologiques
Bichrolatex® <i>albicans</i>	Tests enzymatiques
Test d'immunochromatographie sur membrane	Test Auxacolor®
Test métabolique	Dispositif Fungichrom®

II.4. Prise en charge thérapeutique

II.4.1. Traitement de l'intertrigo

Après la réalisation d'une toilette, il faudra appliquer une crème, lait ou lotion antifongique (azolé, Amphotéricine B, Terbinafine ou encore Ciclopiroxolamine) au niveau de la lésion cutanée. On préférera une lotion pour les lésions suintantes, et une crème pour les lésions sèches et desquamantes. Il est impératif que le traitement soit complété par des mesures luttant contre les facteurs favorisants tels que l'humidité et la macération.

II.4.2. Traitement de l'onychomycose

Il doit se faire après prélèvement de l'ongle et confirmation de la présence de *Candida*. Il faudra éliminer aussi une surinfection.

Il faut débiter le traitement par une action locale, après un bain antiseptique des pieds avec de la BETADINE SCRUB® par exemple, les ongles atteints sont ensuite massés plusieurs fois par jour par un topique (gel ou lotion) antifongique, un imidazolé ou la ciclopiroxolamine en lotion (MYCOSTER®).

Sur un périonyxis, on peut employer de l'Amphotéricine B en lotion (FUNGIZONE®), ou un imidazolé en crème, tout en alternant avec un antiseptique type HEXOMEDINE TRANSCUTANEE®.

Dans tous les cas, un traitement *per os* doit être utilisé. Le kétoconazole NIZORAL® était utilisé anciennement à la dose de 200 mg/kg/jour pendant trois semaines, mais il a été retiré du marché en raison de sa toxicité. Les triazolés utilisables sont l'itraconazole SPORANOX® 200 mg matin et soir une semaine par mois pendant 2 mois et le fluconazole TRIFLUCAN®, à la posologie de 300 mg par semaine pendant 6 mois. Cependant cette indication est hors AMM pour ces deux médicaments, de plus le SPORANOX® n'est délivrable que sous prescription

initiale hospitalière. Il ne reste donc que la terbinafine LAMISIL® comme antifongique utilisable, cependant celui-ci est plus actif sur les dermatophytes que sur les *Candida*.

III. Dermatophytes

Ce sont des champignons microscopiques et kératinophiles responsables des dermatophytoses qui sont des mycoses superficielles fréquentes.

Ils provoquent des lésions superficielles cutanées (dermatophytoses circinées), des onyxis des mains et surtout des pieds et des teignes du cuir chevelu.

Ils appartiennent au phylum des Ascomycètes, à la classe des Eucaryotes et à l'ordre des Onygnales.

III.1. Propriétés

III.1.1. Biologie

Ce sont des champignons aérobies. Leur température de croissance se situe entre 20 et 30°C, le pH qui leur est adéquat est entre 5 et 7. Pour se développer les dermatophytes nécessitent de l'eau, des sources carbonées et des sources azotées. Il est possible que certaines espèces nécessitent des sources de vitamines.

III.1.2. Structure

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux ayant un mycélium cloisonné. Ils sont entourés d'une paroi contenant des chitines et des polysaccharides (galactomannanes), et ont la forme d'un tube constitué de cellules ayant des cloisons perforées.

III.1.3. Reproduction

In vivo, ils se reproduisent par la formation d'arthrospores. Leur reproduction sur les milieux de culture, se fait de façon asexuée à partir du thalle. La reproduction sexuée survient lorsque deux souches complémentaires de la même espèce se rencontrent, une de signe +, l'autre de signe -.

Cette reproduction n'est jamais observée sur milieu de Sabouraud, elle a lieu sur le milieu de Takashio, qui est un repiquage sur milieu sélectif type Sabouraud dilué.

III.2. Pouvoir pathogène

Le champignon pénètre dans la couche cornée de l'épiderme grâce à la présence d'une lésion préexistante. La spore va germer et donner des filaments ayant une croissance centrifuge (tendant à s'éloigner du centre).

Au niveau des ongles, la contamination provient de l'intertrigo. L'atteinte de l'ongle va débiter par le bord libre (tiers distal latéral) puis longer la gouttière latérale pour aller jusqu'à la matrice. Le développement fongique se fait essentiellement par la partie ventrale de l'ongle car c'est là que la kératine est la moins résistante.

III.3. Physiopathologie, aspects cliniques, diagnostic différentiel, évolution et pronostic

III.3.1. Intertrigo des pieds, pied d'athlète

Ils sont caractérisés par des lésions plantaires favorisées des troubles circulatoires ainsi que le port prolongé de chaussures imperméables. L'intertrigo se manifeste par un prurit qui peut être parfois violent, celui-ci est exacerbé par la transpiration et le contact de l'eau. Certaines

fois, le patient peut ne ressentir que des brûlures. Le siège de l'infection est situé au niveau des plis interdigitaux (essentiellement le quatrième) et sous digitaux avec extension à la voute plantaire. La partie dorsale et les bords latéraux sont moins souvent touchés.

Il existe trois aspects cliniques type :

- L'intertrigo exsudatif (ou squameux), présentant souvent des rhagades (gerçures) au fond des plis entre et sous les orteils. Les chaussures serrées compriment les orteils, créant un environnement chaud et humide favorable à la macération et à l'infection. Les espaces interdigitaux vont devenir secs, squameux et fissurés ou blancs et macérés. La démangeaison est plus intense lorsqu'on retire chaussures et chaussettes ;



Figure 15 : Mycose interdigitale du pied (exsudative) ou pied d'athlète

Source : (11)



Figure 16 : Mycose interdigitale du pied squameuse

Source : (11)

- L'infection squameuse chronique de la plante du pied. Il s'agit dermatophytie plantaire hyperkératosique du pied, qui est dite *en mocassin*, c'est une forme de mycose chronique résistante au traitement. Le pied est totalement atteint et couvert de squames blanches, fines et argentées. La peau est rose et sensible et/ ou prurigineuse (11). Le champignon en cause est généralement *Trichophyton rubrum*.

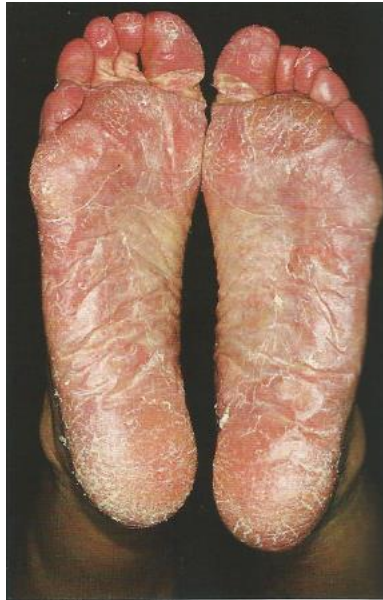


Figure 17 : Dermatophytie de la plante des pieds

Source : (11)

- La dermatophytie vésiculeuse aiguë du pied. C'est une infection très inflammatoire, elle peut provenir d'une infection chronique des espaces inter-orteils. Cela entraîne une évolution rapide des vésicules sur la plante ou sur le dos du pied. Les vésicules peuvent soit fusionner en bulles soit rester intactes sous la forme de collections liquidiennes situées sous les squames au niveau de la plante du pied. Il y a alors souvent une co-infection bactérienne fréquente. A cela peut aussi s'ajouter une infection de l'ongle : onychomycose.



Figure 18 : Atteinte interdigitale du dessus du pied

Source : (11)

Les principaux diagnostics différentiels de la dermatophytie du pied sont le psoriasis et l'eczéma localisé. L'examen au KOH permettra de différencier une mycose d'un eczéma.

Après une première dermatophytie, le patient devient porteur et est d'avantage sujet aux récurrences (11).

Les personnes atopiques sont particulièrement sujettes aux infections chroniques et/ou récurrentes à *Trichophyton rubrum*.

III.3.2. Onychomycose

III.3.2.1. Anatomie de l'ongle sain

Pour bien comprendre le processus d'onychomycose, il est essentiel de bien comprendre l'anatomie et la physiologie de l'appareil unguéal normal.

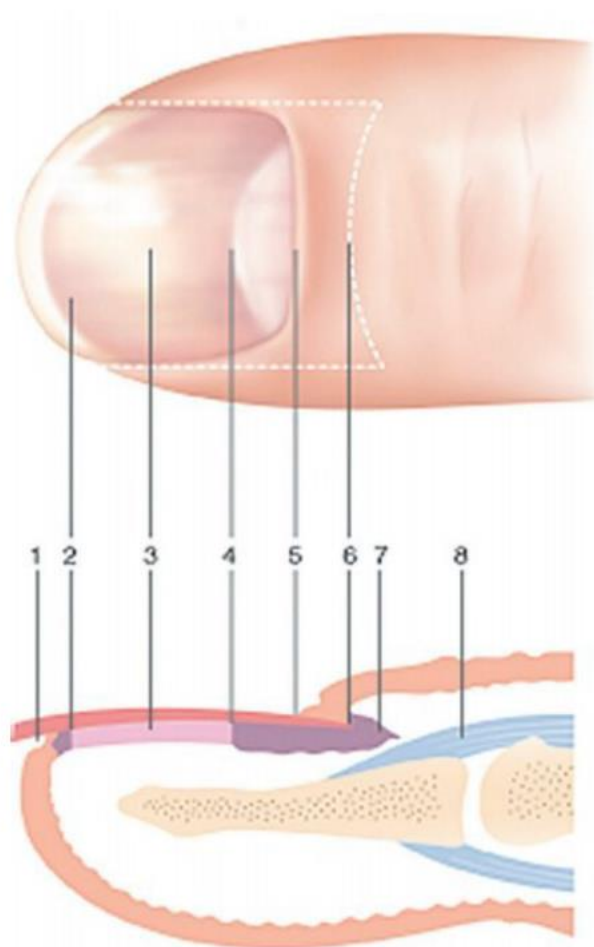


Figure 19 : Anatomie de l'ongle

Source : (12)

Zone visible :

1. Sillon distal
2. Hyponychium
3. Lit unguéal
4. Limite distale de la lunule
5. Cuticule terminant le repli sus unguéal.

Zone masquée par le repli sus-unguéal :

6. Bord proximal de la base de l'ongle logé dans le cul-de-sac. 7. Matrice. 8. Tendeur extenseur.

L'appareil unguéal est situé sur le périoste (ensemble de couches à la périphérie de l'os) de la phalange distale, il comprend quatre structures spécialisées :

- la matrice, responsable de la production de l'ongle ;
- le lit, sur lequel repose l'ongle ;
- le repli sus-unguéal, couvrant la partie proximale de l'ongle ;
- l'hyponychium dont l'ongle se détache.

L'ongle. C'est une lame cornée, de forme rectangulaire ayant le bord dorsal convexe. Son côté dorsal est lisse et brillant. De l'arrière à l'avant, il est composé de deux parties :

- la racine de l'ongle, masquée par le repli sus-unguéal ;
- le corps de l'ongle. C'est la zone visible composée de lunule blanc opaque et de la zone rosée du lit. A l'avant de la lunule, le lit déroule ses crêtes longitudinales entre lesquelles s'engrènent les arêtes longitudinales de la tablette expliquant sa forte adhérence au lit (12).

Le repli postérieur ou sus-unguéal. Il s'agit de la prolongation de l'épiderme de la face dorsale de la phalange distale. Il permet de plaquer la racine de l'ongle sur la matrice. Avec les replis latéraux il sert de propagation aux processus pathologiques. Il se termine par une production cornée appelée la cuticule, celle-ci ferme l'espace situé entre la tablette et le repli.

Les rainures latérales et postérieures. La plaque en dehors de son extrémité distale (appelée bord libre) s'insère dans les rainures latérales et postérieures. Les premières rainures latérales deviennent de plus en plus profondes lorsqu'elles s'approchent de la rainure unguéale postérieure avec laquelle elles se confondent.

La matrice. Elle constitue la lèvre inférieure de la rainure proximale et mord le quart postérieur de la lèvre supérieure. Elle se situe au-dessus de la phalange osseuse distale. Elle est responsable de la production de lame unguéale, qui se forme à la vitesse de 1/10^{ème} de mm par jour aux mains, et moitié moins vite au niveau des ongles des pieds, en l'absence de pathologie.

III.3.2.2. Physiopathologie et aspect clinique

Lors d'une onychomycose, le champignon peut emprunter différentes voies, définissant ainsi un type d'onychomycose particulier. Nous allons ici nous intéresser aux différentes voies propres aux dermatophytes, en utilisant la nouvelle classification de Baran et Hay (7).

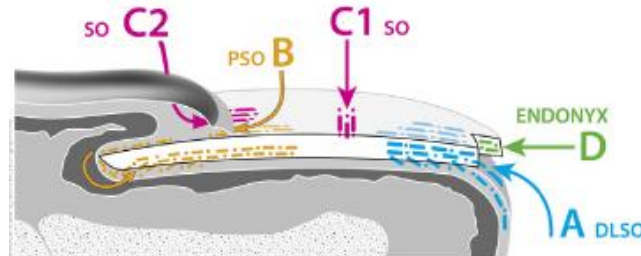


Figure 20 : Voies classiques d'infection lors d'une onychomycose

SO : Onychomycose superficielle, PSO : Onychomycose superficielle proximale, DLSO : Onychomycose superficielle latéro-distale, C1 : onychomycose superficielle classique, C2 : onychomycose superficielle émergeant du pli proximal de l'ongle.

Source : (7)

III.3.2.2.1. Onychomycoses sous-unguéales

Il en existe deux types, les latérodistales et les proximales. La plupart du temps elles sont latérodistales.

III.3.2.2.1.1. Onychomycoses sous-unguéales latérodistales

III.3.2.2.1.1.1. Variété hyperkératosique

C'est l'atteinte mycosique la plus fréquente au niveau des pieds, elle est très souvent précédée d'une atteinte fongique au niveau de la plante des pieds. Le champignon principalement responsable est *Trichophyton rubrum*, il produit des petites vésicules de 1-2 mm de diamètre qui laissent une collerette desquamative caractéristique (13). Le dermatophyte quitte ensuite la plante du pied pour migrer vers la pulpe des orteils et envahit ainsi la couche cornée de l'hyponychium, ou les gouttières latérales et enfin le lit unguéal. Cela aboutit à une dermatite subaiguë, avec une réaction inflammatoire responsable d'une hyperkératose friable et poudreuse de cette région de l'ongle.



Figure 21 : DLSO avec hyperkératose sous-unguéale

Source : (7)

L'hyperkératose peut se diffuser à tout l'ongle ou être limitée, elle se comporte de la même façon qu'un dermatophytome, avec des masses de cellules nécrotiques et des amas de champignons rendant inaccessible une médication locale.



Figure 22 : DLSO avec dermatophytome diffus

Source : (7)

Lors d'une rupture des attaches ventrales de la plaque unguéale, il y aura décollement de la tablette, sous laquelle siègent hyperkératose et onycholyse. La tablette se colore de façon opaque à blanchâtre avec certaines fois une coloration profonde jaune orangée évoquant une atteinte à *Trichopyton mentagrophytes* var. *nodulaire*.

Il existe un syndrome « une main – deux pieds » essentiellement dû à *Trichophyton rubrum*, mais aussi à *T. interdigitale* et *Neoscytalidium* spp. (Figure 30). Ce syndrome atteint les ongles d'une seule main puis ceux des deux pieds, par invasion sous-unguéale disto-latérale. Il existe en deux formes :

- une forme sèche avec lésions squameuses.
- une forme inflammatoire, vésiculeuse et pustuleuse beaucoup plus rare.

Il semblerait que l'atteinte manuelle soit due à une tendance du sujet à excorier la plante des pieds et à arracher de fragments de kératine unguéale des orteils.



Figure 23 : Syndrome "une main-deux pieds"

a : hyperkératose SU, b : même patient montrant l'atteinte d'une seule pomme, c : même patient montrant l'infection des pieds

Source : (7)

Quelques symptômes différencient une atteinte à *T. rubrum* d'une atteinte à *T. interdigitale*. Pour *T. interdigitale* le syndrome dermatophytique chronique présente une apparition de petites vésicules prurigineuses sur la peau fine des espaces interorteils, ainsi qu'une affinité pour les couches superficielles de la tablette (qui est leuconychique).

III.3.2.2.1.1.2. Variété onycholytique

Contrairement à *C. albicans* essentiellement observée au niveau des mains, les onycholyses à *T. rubrum* (figure 31) se rencontrent plutôt au niveau des pieds.



Figure 24 : DLSO avec onycholyse

Source : (7)

L'onycholyse est dite primitive lorsqu'elle atteint la région distale latérale externe du gros orteil, elle est chevauchée du 2^{ème} orteil (figure), et est parfois le siège d'une hémorragie triangulaire.



Figure 25 : DLSO par chevauchement

Source : (7)

III.3.2.2.1.1.3. Variété mélanolytique

Elle est due à des champignons noirs, il peut s'agir de dermatophytes, de champignons filamenteux ou de levures. Cela se manifeste sous la forme d'une mélanonychie longitudinale latérodistale simple (certaines fois double) plus large au niveau du bord de la tablette. Il peut arriver que celle-ci se propage à tout l'ongle.



Figure 26 : DLSO mélanolytique

Source : (7)

III.3.2.2.1.2. Onychomycoses sous-unguéales proximales sans atteinte paronychique

Il y aurait un type d'atteinte dermatophytique différent des autres mécanismes existants, chez les patients présentant des déficits immunitaires.

Cette atteinte est due à une réactivation d'une atteinte mycosique précédente, ayant entraîné une séquestration du pathogène dans les ganglions lymphatiques avec une dissémination systémique secondaire vers la matrice et le lit unguéal.

Elle prendrait naissance sous le repli sus-unguéal.

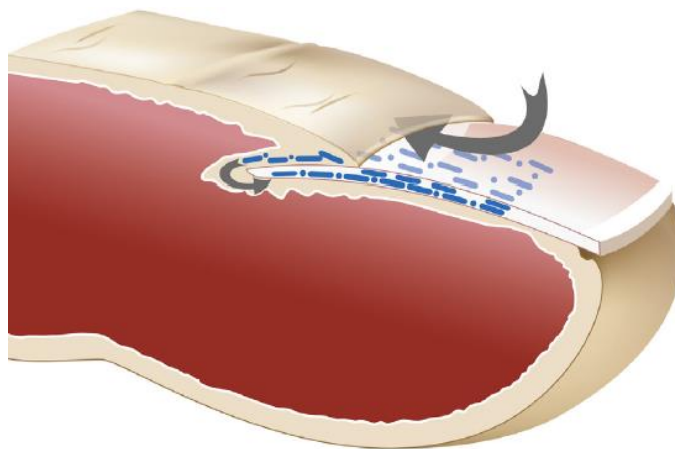


Figure 27 : Onychomycose sous unguéale proximale (OSP)

Source : (7)

Ce type d'onychomycose peut se manifester de deux façons :

- Taches leuconychiques mono- ou polydactyliques : elles apparaissent sous la cuticule et ne sont visibles que par transparence, progressivement, elles vont occuper une large surface de l'ongle. On dit de ces tâches qu'elles sont polydactyliques lorsqu'elles apparaissent en même temps et progressent ensemble. On les retrouve surtout chez les patients atteints de VIH avec une chute du taux de CD4, faisant de cette atteinte un marqueur de la maladie.

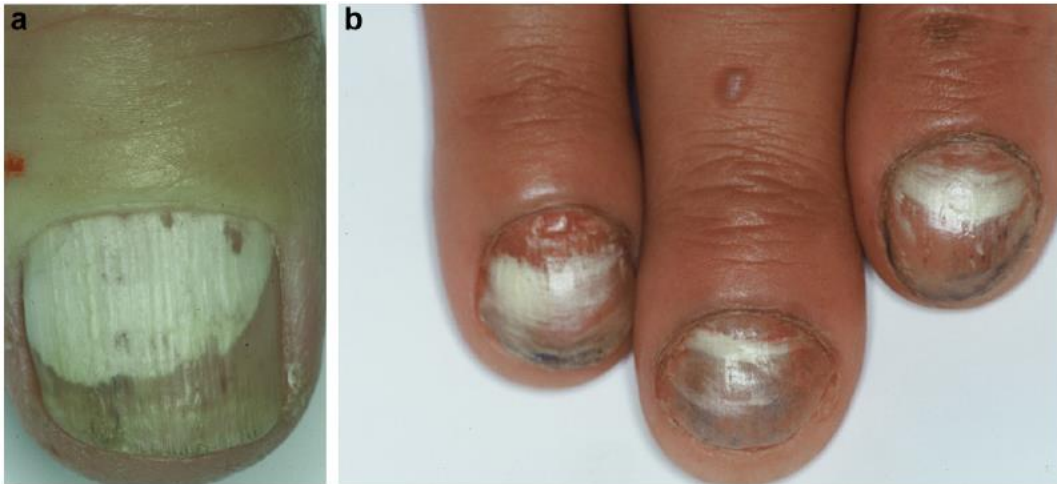


Figure 28 : OSP avec taches leuconychiques, a : proximale isolée, b : polydactyliques
Source : (7)

- Leuconychie striée transversale mono- ou polydactylique : elle est caractérisée par la présence de stries uniques ou multiples qui barrent la tablette d'un seul ou plusieurs ongles. Elles sont séparées les unes des autres par de l'ongle rosé normal (figure 36). Chez le patient immunodéprimé (greffe d'organe ou corticothérapie au long cours), elle peut atteindre tous les orteils de façon polydactylique et explosive.



Figure 29 : OSP avec double bande leuconychique monodactylique
Source : (7)

III.3.2.2.2. Onychomycoses superficielles

C'est une manifestation mycosique de couleur blanche confinée à la face dorsale de la tablette causée par *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* dans 90 % des cas.

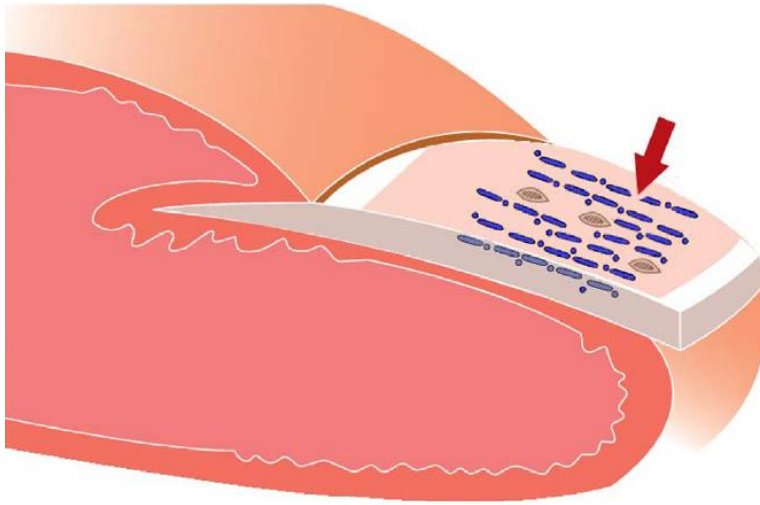


Figure 30 : Onychomycose superficielle (OS)

Source : (7)

III.3.2.2.2.1. Formes superficielles classiques

Elles se manifestent essentiellement aux ongles des orteils (plus rarement aux doigts) sous la forme de petits îlots blancs opaques, à limites nettes s'étendant progressivement à toute la surface de l'ongle (figure 38) voire la région sous-cuticulaire.



Figure 31 : OS forme leuconychique superficielle

Source : (7)

La tablette va devenir rugueuse et de consistance plus molle, elle peut s'effriter facilement après grattage à l'aide d'une curette.

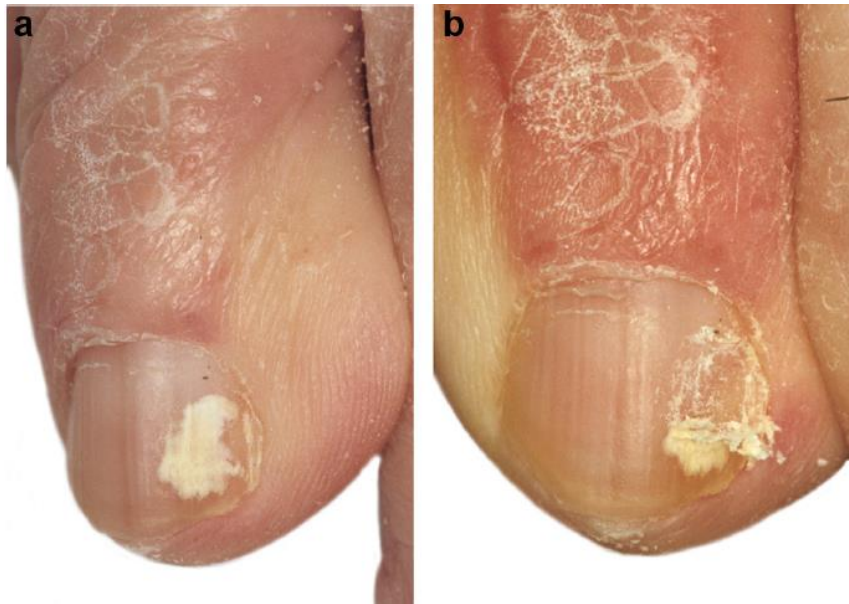


Figure 32 : OS forme leuconychique localisée
a : avant grattage, b : après grattage

Source : (7)

Plus le temps passe, plus la couleur à l'origine blanchâtre va tendre vers une teinte jaune. La mauvaise position récurrente d'un orteil contaminé, sur l'ongle de l'orteil voisin entraîne une propagation de la mycose.

III.3.2.2.2.2. Forme mélanonychique

Elle est due à *T. rubrum nigricans* ou *N. dimidiatum* et se manifeste par un amas de champignons noirs, d'abord isolés, puis se propageant par la suite sur une grande partie de l'ongle.

III.3.2.2.2.3. Formes émergeant sous le repli proximal

III.3.2.2.2.3.1. Taches leuconychiques mono- ou polydactyliques

Cette variété apparaît sous le repli sus-unguéal, lors d'une infection fongique de la face ventrale. L'envahissement peut être bipolaire, c'est-à-dire superficiel et ventral histologiquement parlant.

On peut le retrouver chez le jeune enfant ayant une tablette mince, ou chez les patients atteints de VIH (le diagnostic différentiel avec l'atteinte sous-unguéale n'est pas aisé).

Les formes polydactyliques émergent au niveau du repli postérieur et progressent simultanément comme pour les onychomycoses de variété sous-unguéale proximale.

III.3.2.2.2.3.2. Leuconychies striées transversales mono- ou polydactyliques

Au niveau de l'aspect elles rappellent les stries que l'on rencontre dans la forme d'onychomycose sous-unguéale proximale (bandes superficielles transversales, barrant

l'ongle), la différence est qu'elles prennent leur origine sous la cuticule. De plus leur fréquence de survenue est rare.

III.3.2.2.3.3. Forme avec extension profonde

Elle est due à *T. rubrum* chez les personnes présentant un déficit immunitaire, et présente une particularité histologique : un envahissement mycélien plus profond que les autres formes d'onychomycoses superficielles.

On suspecte cette atteinte, lorsque le grattage à la curette du manteau blanc qui recouvre la tablette n'est pas complètement éliminé. Un autre signe est important : l'apparition du champignon sous le repli sous-unguéal.



Figure 33 : OS avec extension en profondeur

Source : (7)

III.3.2.2.3. Onychomycoses type « endonyx »

Comme pour la forme sous-unguéale latérodistale, les dermatophytes atteignent la tablette par l'intermédiaire de la pulpe, excepté que dans ce cas présent il n'y a pas d'invasion du lit unguéal.

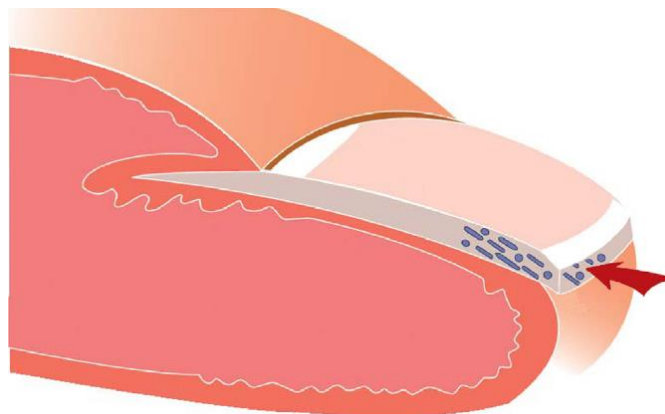


Figure 34 : Onychomycose "endonyx"

Source : (7)

Les champignons pénètrent ensuite dans la tablette ventrale et parfois la tablette entière pour former des taches de couleur « blanc-laiteux », avec ou sans épaissement du lit unguéal et sans onycholyse.



Figure 35 : OE avec tablette de forme normale

Source : (7)

Dans certains cas, on observe la présence de dépressions ponctuées de desquamations lamellaires, avec accentuation du relief des lignes longitudinales et dépressions transversales donnant un aspect tourmenté à la tablette.

III.3.2.2.4. Formes mixtes

Bien que chaque forme ait été décrite de façon distincte, celles-ci peuvent coexister, avec des mécanismes de pénétration divers.

III.3.2.3. Diagnostic différentiel

- Souvent l'onychomycose est confondue avec le psoriasis, d'ailleurs les deux peuvent coexister. Ce dernier peut se manifester au niveau de l'ongle, sans la présence d'autres signes cutanés. La seule distinction possible au niveau du psoriasis, est la formation de petites dépressions sur la surface de la tablette unguéale qui n'est pas caractéristique de l'infection fongique.

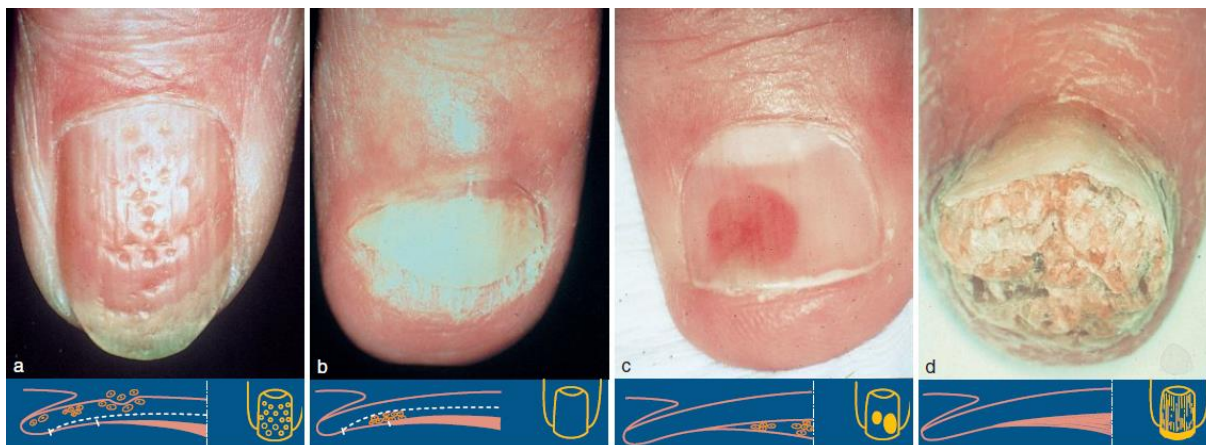


Figure 36 : Aspect du psoriasis unguéal

a : ongle en dé à coudre, b : leuconychie, c : « tâches d'huile », d : hyperkératose sous-unguéoale

Source : (12)

- Les leuconychies (taches blanches apparaissant du côté proximal) et dues à des traumatismes mineurs répétés peuvent aussi être source de confusion.
- Un autre diagnostic différentiel peut être l'eczéma ou l'habitude de s'arracher le repli proximal de l'ongle (11) rendant ainsi la tablette de l'ongle ondulée et marquée de sillons.
- Les onyxis à *Candida*, même s'ils surviennent plus fréquemment au niveau des ongles de la main, peuvent exister au niveau du pied. Celui-ci débute par un périonyxis (ou paronychie) et survient le plus souvent chez les patients immunodéprimés ayant des thérapies lourdes (immunothérapie, corticothérapie, chimiothérapie).
- Les onychomycoses à moisissures. Bien que moins fréquentes que les levures et dermatophytes, ces pseudo-dermatophytes tels que *Scytalidium dimidiatum* ou *Onychola canadensis* entraînent des onychomycoses sous-unguéoales distales. D'autres moisissures de l'environnement comme *Aspergillus versicolor* sont de véritables kératinophiles pathogènes au niveau des ongles. Souvent ils reviennent surinfecter une onychopathie sous-jacente. Ils peuvent aboutir à une onychomycodystrophie totale. On les distingue cliniquement des dermatophytes par le fait qu'ils ne provoquent pas de lésions cutanées, donc pas d'intertrigo.
- Le lichen plan : c'est une dermatose inflammatoire chronique dont la cause est inconnue, elle touche aussi bien la peau, les muqueuses et les phanères. Même si les ongles sont rarement atteints, elle reste un diagnostic différentiel d'onychomycose à dermatophyte qu'il faut envisager. La présence de fissures longitudinales aura tendance à plutôt orienter le diagnostic vers un lichen plan surtout si l'on retrouve des modifications de la muqueuse buccale et de la muqueuse génitale associées aux lésions unguéoales.

Il existe de nombreux diagnostics différentiels en plus de ceux présentés, dans cette thèse nous ne ferons que les citer dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Tableaux de synthèse des diagnostics différentiels

Source : (14)

Diagnostic différentiel des OSDL
<p>Avec hyperkératose sous-unguéale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperkératose frictionnelle, - psoriasis, - maladie de Fiessinger-Leroy, - gale norvégienne, - pachyonychie congénitale, - dermatite de contact, - maladie de Bowen, - acrokératose paranéoplasique de Bazex et Dupré, - lichen plan, - pityriasis rubra pilaire, - syndrome de Sézary, - maladie de Darier. <p>Avec onycholyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - onycholyse traumatique (friction, manucure intempestive), - psoriasis, - tumeur sous-unguéale (Maladie de Bowen, exostose), - épidermolyse bulleuse.
Diagnostic différentiel des OSP
<ul style="list-style-type: none"> - psoriasis, - leuconychie transversale traumatique, - chimiothérapies, - intoxication à l'arsenic ou au thallium.
Diagnostic différentiel des OS
<ul style="list-style-type: none"> - granulations de kératine, - psoriasis, - pelade.

Au vu de ces nombreux diagnostics différentiels, il paraît essentiel de réaliser un examen biologique afin de déterminer le champignon présent, avant de débiter le moindre traitement.

III.4. Diagnostic

III.4.1. Prélèvement

Ce dernier doit se faire en dehors de toute thérapeutique locale et orale, avec un espacement d'au moins trois mois pour les ongles.

Le clinicien doit adapter sa méthode de prélèvement selon la clinique :

- pour une onychomycose disto-latérale : l'ongle sera découpé jusqu'à la limite ongle sain/ongle pathologique. Le prélèvement se fait à ce niveau car c'est la zone où la concentration en pathogène est la plus importante.
- en cas d'onychomycose proximale ou profonde, il faut aller prélever dans la zone de développement du champignon et donc éliminer les différentes couches pour mettre à nu la tablette, afin de visualiser la région parasitée.
- s'il s'agit d'une atteinte superficielle, après avoir nettoyé la zone avec de l'alcool, le clinicien effectue un grattage de la surface de l'ongle atteint.

Si l'on observe des aspects cliniques différents sur les ongles d'un même pied, il faut prélever les ongles séparément.

Il est important de réserver un fragment pour faire l'examen anatomo-pathologique, au cas où la culture se révélerait négative avec un examen direct positif.

III.4.2. Examen direct

Il est indispensable car permet d'apporter une réponse rapide au clinicien. Il faut le réaliser de façon correcte, car la culture ne permet pas d'isoler le champignon dans 20 % des prélèvements.

Des éclaircissants sont utilisés, ils contiennent de la potasse qui va ramollir la kératine. Pour les squames et poudres d'ongles, on pourra ajouter à ces éclaircissants un colorant : la solution au noir de chlorazole, celle-ci est idéale pour éclaircir et colorer en même temps.

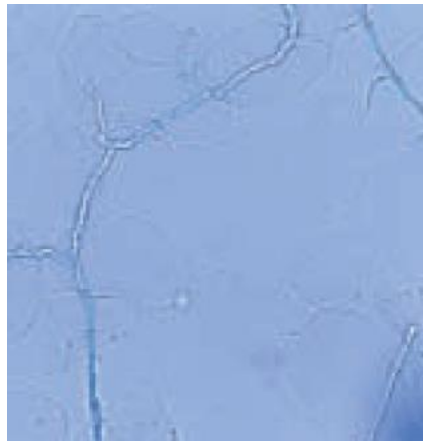


Figure 37 : Examen direct d'une colonie de *T. rubrum*

Source : (15)

Cet examen direct, mettra en évidence des filaments plus ou moins arthrosporés, ainsi que des filaments mycéliens septés.

III.4.3. Cultures

La culture se fait sur milieu de Sabouraud auquel on additionne un antibiotique et le cycloheximide (ACTIDIONE®). L'ACTIDIONE® permet d'inhiber les moisissures qui pourraient empêcher le développement des dermatophytes.

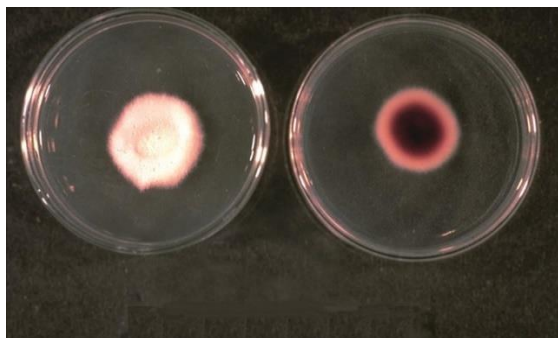


Figure 38 : *T. rubrum* en culture sur milieu de Sabouraud

Source : (16)

Il faudra réaliser un autre Sabouraud sans ACTIDIONE® afin d'isoler les autres groupes de champignons qui pourraient être sensibles à cette dernière.

Les dermatophytes sont aérobies, il faut donc laisser un passage d'air, et ne pas visser les bouchons des tubes.

Les cultures sont ensuite incubées à 25-30 °C pendant au moins 4 semaines.

L'identification se fait par la suite, sur milieu de Sabouraud (la plupart du temps) et repose sur plusieurs paramètres : temps de pousse, aspect macroscopique de la culture et microscopie.

Différents points sont observés pour l'examen microscopique : la couleur du verso de la culture, la forme des colonies (rondes, étoilées), le relief (plat, plissé), l'aspect (duveteux, poudreux, granuleux, glabre), la consistance (molle, élastique) et la taille (réduite ou extensive).

L'examen microscopique se réalise en prélevant un fragment de colonie à l'öse et en le mettant dans une goutte de bleu lactique. On recherchera ensuite la présence de filaments cloisonnés, macroconidies unicellulaires ou encore des organes en bois de cerf rugueux.

Le tableau suivant présente les caractéristiques en culture, des principaux dermatophytes retrouvés dans les mycoses et onychomycoses.

Tableau 6 : Tableau synthétique des caractéristiques des Dermatophytes

Source : (1)

Dermatophyte	Délais de pousse	Aspect macroscopique	Aspect microscopique
<i>T. rubrum</i>	Moyennement rapide : 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> - blanc duveteux - revers rouge (figure 46) - variété africaine : aspect blanc poudreux légèrement cérébriforme 	<ul style="list-style-type: none"> - pauvre variété africaine : nombreuses spores piriformes
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	8 à 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> - blanc crème poudreux ou duveteux - revers très variable incolore ou pigmenté en rouge-brunâtre (figure 47) 	<ul style="list-style-type: none"> - filaments à angle droit - spores rondes en grappes - spores piriformes en acladium - +/- macroconidies vrilles
<i>T. mentagrophytes</i>	Rapide : 5-6 jours	<ul style="list-style-type: none"> - poudreux, blanc neige à crème - revers rouge (figure 48) 	<ul style="list-style-type: none"> - spores rondes ou piriformes - +/- macroconidies - +/- vrilles
<i>E. floccosum</i>	Rapide : 5-6 jours	<ul style="list-style-type: none"> - poudreux - jaune-verdâtre (figure 49) 	<ul style="list-style-type: none"> - toujours caractéristique - macroconidies ++

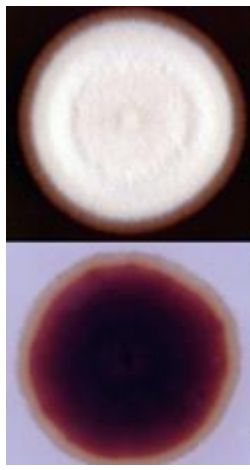


Figure 39 : Aspect d'une culture de *T. rubrum*

Source : (17)

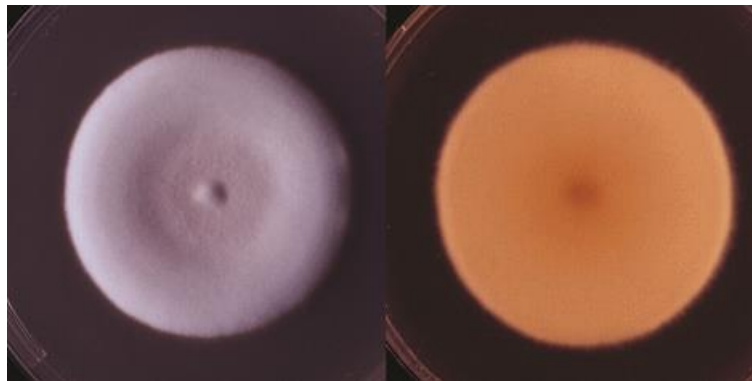


Figure 40 : Aspect d'une culture de *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*

Source : (17)

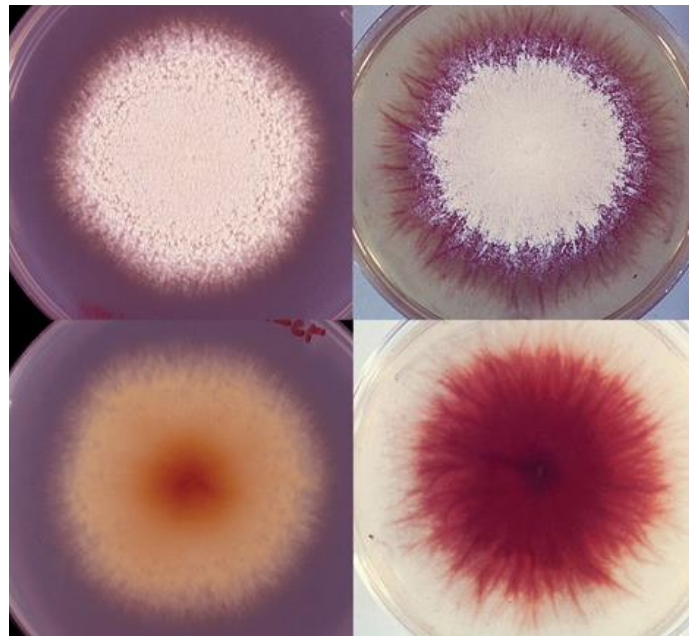


Figure 41 : Aspect d'une culture de *T. mentagrophytes*

Source : (17)

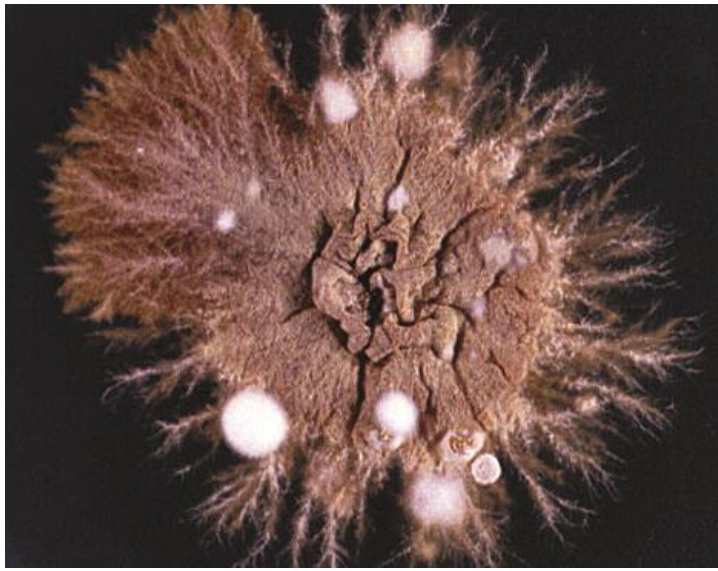


Figure 42 : Aspect d'une culture d'*Epidermophyton floccosum*

Source : (18)

III.4.4. Diagnostic moléculaire

Il est de plus en plus utilisé et se justifie lorsque les cultures issues de prélèvements restent négatives malgré un examen direct positif.

On utilise dans ce cas des techniques de PCR, qui permettent d'obtenir un diagnostic mycologique en trois jours.

III.5. Prise en charge thérapeutique

Dans cette partie, nous ne traiterons que les molécules médicamenteuses étant prescrites sur ordonnances, listées (ou non) et étant en partie prises en charge (ou pas) par la sécurité sociale. Nous aborderons les médicaments et produits de parapharmacie (non remboursés) dans une partie suivante. Il en ira de même pour les conseils hygiéno-diététiques qui doivent être constamment rappelés au comptoir lors de la délivrance des molécules suivantes.

III.5.1. Intertrigo

Le traitement est local, par utilisation de crèmes et/ou de poudres. Il se compose d'un antifongique à spectre étroit (quasiment plus utilisé) et d'antifongiques à spectre large que l'on utilisera plus fréquemment.

III.5.1.1. Antifongiques locaux à spectre étroit

MYCODECYL® : Non listé – Non remboursé – Arrêt de commercialisation depuis le 31/05/2020 (19)

Il est conditionné sous forme de flacon poudreux.

On l'utilise dans le traitement d'appoint des dermatophytes.

Sa composition comprend :

- Acide undécylénique (figure 46) 2 g,
- Undécylénate de zinc 10g,
- Undécylénate de calcium 10g.

L'acide undécylénique et ses sels de calcium et de zinc sont des acides gras insaturés qui possèdent une activité fongistatique sur les dermatophytes.

Sa posologie est de deux applications par jour, jusqu'à quelques jours après la guérison apparente des lésions. On peut conseiller d'en pulvériser dans les chaussettes et les chaussures afin d'éviter la réinfestation.

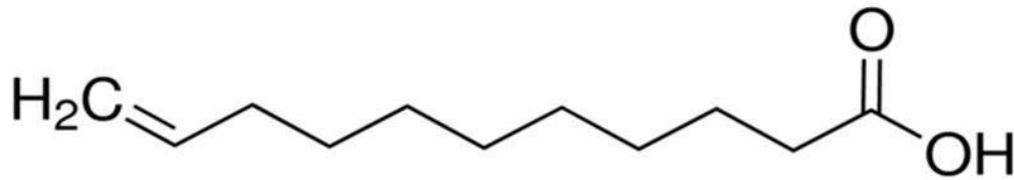


Figure 43 : Molécule d'acide undécylénique

Source : (20)

La seule contre-indication concerne les patients ayant une hypersensibilité à un principe actif ou à des excipients.

Les effets indésirables : sont la présence d'irritations ou de sensibilisation sur les zones où le produit est appliqué.

III.5.1.2. Antifongiques locaux à spectre large

III.5.1.2.1. Imidazolés

Bifonazole AMYCOR® : Liste I – Remboursé à 30 % par la Sécurité Sociale (21).

Existe sous forme de crème ou de poudre.

Les deux formes peuvent être utilisées pour les mycoses dues à *Candida* ou Dermatophytes. La poudre peut en plus s'appliquer sur les mycoses à *Pityriasis versicolor*.

Il s'agit d'un antifongique à usage topique ayant une activité fongicide sur les dermatophytes, la poudre possède de l'amidon de riz ayant un pouvoir hygroscopique et s'opposant à la macération.

L'application se fait une fois par jour : matin ou soir (permet d'éviter la macération) après nettoyage et séchage du pied. La crème est appliquée en petite quantité pour éviter la macération. La durée de traitement est en général de 3 semaines. On pourra utiliser la poudre pour les chaussures et chaussettes, toujours pour prévenir la réinfestation.

La seule contre-indication concerne l'hypersensibilité à une substance présente dans l'AMYCOR®.

Les effets indésirables sont cutanés : prurit, brûlure ou érythème sur la zone d'application. Des cas de dyshidrose ont été rapportés, ceux-ci s'arrêtent spontanément à l'arrêt du traitement.

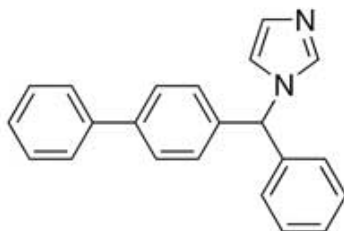


Figure 44 : Molécule de bifonazole

Source : (22)

Econazole PEVARYL® : Non listé – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (23).

Sous forme de crème et de poudre. Existe aussi en lotion, mais non utilisée pour les intertrigos et mycoses des pieds, plutôt pour application sur muqueuses génitales.

Il est indiqué dans le traitement des candidoses et dermatophyties cutanées.

Le nitrate d'éconazole (figure 45) possède une activité antifongique et antibactérienne.

Appliquer 2 à 3 fois par jour sur la zone concernée pendant 2 à 3 semaines.

Ce médicament est un inhibiteur du CYP 3A4/2C9, il peut interagir avec les AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine), augmenter leur effet ainsi que le risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'INR sera nécessaire, pendant le traitement est après son arrêt.

La contre-indication concerne les substances actives ou non présentes dans le produit, qui pourraient induire une hypersensibilité.

Les principaux effets indésirables sont : un prurit, érythème, sensation de brûlure, dermatite de contact, rash, exfoliation de la peau, douleur, gêne et gonflement.

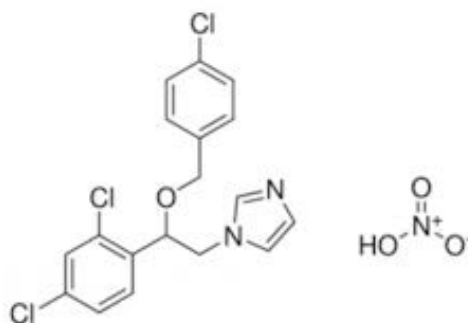


Figure 45 : Molécule de nitrate d'Econazole

Source : (24)

Miconazole DAKTARIN® : Non listé – Remboursé par la Sécurité Sociale à 30 % (25).

Utilisé sous forme de poudre, pour le traitement du pied d'athlète.

Il est indiqué dans le traitement des infections inguinales et interdigitales dues aux levures et dermatophytes.

Il possède des propriétés antifongiques et antibactériennes. Agit au niveau membranaire, cytoplasmique et nucléaire.

L'application est biquotidienne et dure environ trois semaines, on peut ajouter un flacon supplémentaire pour poudrer chaussettes et chaussures afin d'éviter la réinfestation.

Il existe une contre-indication en cas d'hypersensibilité à une des substances entrant dans la composition du produit.

Les effets indésirables sont :

- De type immunitaire : réaction anaphylactique.
- Cutanés : angioœdème, dermatite de contact, érythème, sensations de brûlures, prurit.
- Des anomalies au site d'administration : irritations locales.

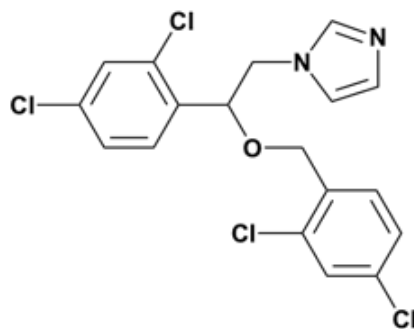


Figure 46 : Molécule de Miconazole

Source : (26)

Omoconazole FONGAMIL : Liste I – Crème remboursée à 30 % - Poudre non remboursée (27,28)

Il sera utilisé sous forme de crème et de flacon poudreux.

Il possède une activité fongistatique et bactéricide sur les bactéries *Gram +*.

Son indication est les mycoses cutanées dues à *Candida*, aux dermatophytes et au *Pityriasis versicolor*.

Pour le pied d'athlète et l'intertrigo, son application se fera quotidiennement pendant 2 à 6 semaines (poudre comme crème). On pourra délivrer un flacon poudreux supplémentaire pour les chaussettes et chaussures.

La contre-indication est la présence d'une hypersensibilité à l'une des substances entrant dans la composition du médicament.

Les effets indésirables sont locaux et se manifestent par des sensations de brûlures, des irritations, et la possibilité d'érythème.

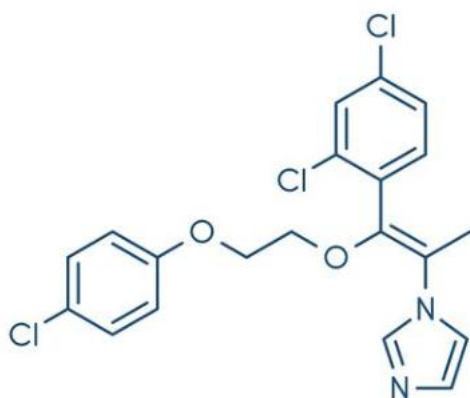


Figure 47 : Molécule d'Omoconazole

Source : (29)

Oxiconazole FONX® : Liste I – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (30)

Il est dosé à 1% sous forme de crème.

En plus d'avoir une indication dans les dermatophytoses de la peau, il est aussi utilisé dans les candidoses cutanées et les atteintes à *Pityriasis versicolor*.

Son application est quotidienne, une fois par jour après nettoyage de la peau au savon non acide et séchage de la peau, pendant au moins 3 semaines.

La contre-indication est classique, elle concerne une hypersensibilité aux imidazolés, ou à une substance autre présente dans le médicament.

Les effets indésirables se manifestent par des signes d'irritation locale tels que prurit, brûlures ou encore érythèmes qui s'estompent à l'arrêt du traitement.

Il y a très peu d'effets systémiques, car la résorption est faible au niveau de la peau intacte, cependant il faudrait le manipuler avec précaution si il était utilisé sur une grande surface lésée.

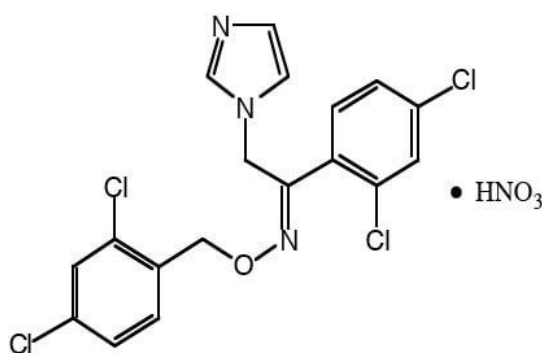


Figure 48 : Molécule de nitrate d'oxiconazole

Source : (31)

III.5.1.2.2. Pyrines

Ciclopiroxolamine MYCOSTER® : Non listé – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (32)

Utilisé dans l'intertrigo à Dermatophytes en crème et poudre, mais existe aussi en solution filmogène, shampooing et solution pour application cutanée.

Son mécanisme d'action fongicide repose sur l'inhibition de l'absorption d'éléments cellulaires nécessaires à la survie des germes. Il induit également l'efflux d'autres éléments cellulaires essentiels (33).

La posologie est de une application par jour au niveau de la zone concernée, après nettoyage et séchage, pendant 4 semaines. L'application de crème peut être biquotidienne.

Il y a contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'une des substances présentes dans le médicament.

Le effets indésirables sont : une sensation de brûlure, une dermatite de contact et eczéma.

L'apparition de vésicules au site d'application nécessite d'interrompre le traitement.

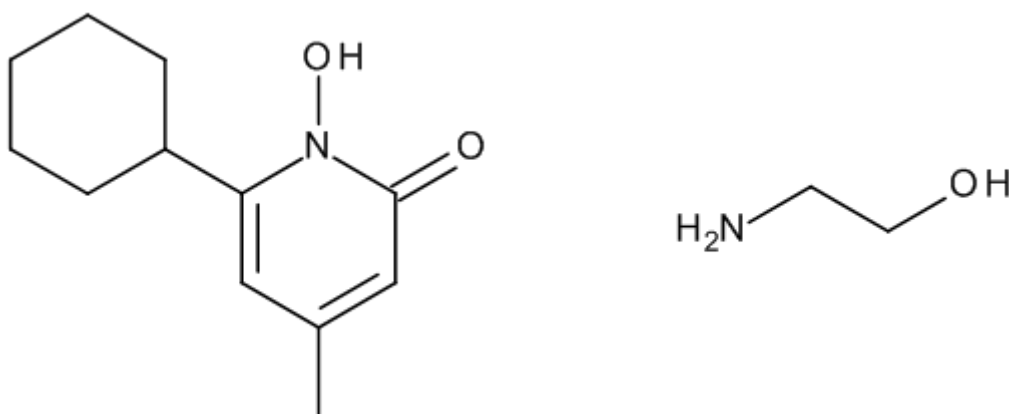


Figure 49 : Molécule de Ciclopirox olamine

Source : (34)

III.5.1.2.3. Allylamines

Terbinafine LAMISIL® : Liste II – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (35)

Concentré à 1% et sous forme de crème.

Indiqué dans le traitement des Dermatophyties et Candidoses cutanées, mais aussi les atteintes à *Pityriasis versicolor*.

La Terbinafine agit en empêchant la biosynthèse de l'ergostérol, qui est un constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon. Pour se faire elle inhibe de façon spécifique la squalène époxydase. Cela entraîne une accumulation de squalène en intracellulaire responsable de l'action fongicide.

Ce médicament est contre-indiqué en cas de sensibilité à la terbinafine ou un des excipients.

Les effets indésirables se manifestent par : un prurit, une desquamation de la peau, une douleur sur le site d'administration, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, l'apparition de croûtes et d'érythème.

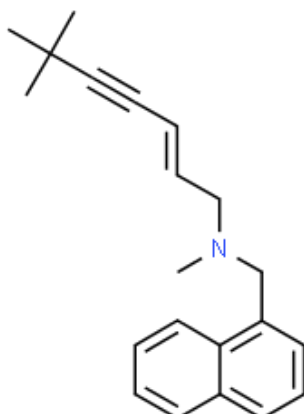


Figure 50 : Molécule de Terbinafine

Source : (36)

Un résumé des différents médicaments topiques utilisés pour le traitement des intertrigo et pied d'athlètes peut être résumé par le tableau suivant.

Tableau 7 : Antifongiques utilisés dans le traitement des intertrigos

DCI	Princeps	Formes galéniques
<u>Antifongiques locaux à spectre étroit :</u>		
Acide undécylénique	MYCODECYL®	Poudre
<u>Antifongiques locaux à spectre large :</u>		
- <u>Imidazolés :</u>		
Bifinazole	AMYCOR®	Crème, poudre
Econazole	PEVARYL®	Crème, poudre
Miconazole	DAKTARIN®	Poudre
Omoconazole	FONGAMIL®	Crème, poudre
Oxiconazole	FONX®	Crème
- <u>Pyridines :</u>		
Ciclopiroxolamine	MYCOSTER®	Poudre, crème
- <u>Allylamines :</u>		
Terbinafine	LAMISIL®	Crème

III.5.2. Onychomycose

Rappelons, qu'avant l'instauration de tout traitement, il est impératif d'effectuer un prélèvement unguéal à la jonction de l'ongle sain. Une onychomycose atteignant moins des deux tiers distaux peut tirer parti d'une monothérapie par application de solution filmogène ou de kératolyse chimio-antifongique.

En revanche une onychomycose atteignant la région proximale ou les bords latéraux, ou qui s'accompagnerait d'une onycholyse, nécessite un traitement par voie orale avec association aux vernis ou kératolyse chimio-antifongique.

III.5.2.1. Traitements locaux

Ciclopirox MYCOSTER® et ONYTEC® : Non listé – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (37) (38)

Il existe deux spécialités pour le ciclopirox (dérivé de la pyridone) : une solution filmogène, le MYCOSTER® et un vernis médicamenteux (solution aqueuse) l'ONYTEC®.

Les deux spécialités sont dosées à 8 %. Elles se diffusent dans la tablette unguéale, et s'accumulent dans la cellule fongique. Dans celle-ci le ciclopirox se lie irréversiblement à certaines structures telles que la membrane cellulaire, les mitochondries, les ribosomes ou les microsomes. Cela empêche l'absorption par les cellules fongiques de certaines substances comme les ions métalliques, les ions phosphates et le potassium. C'est en cela que le ciclopirox a une activité fongicide.

L'application des deux solutions se fait quotidiennement sur des ongles propres et secs, cependant, les ongles traités par ONYTEC® nécessitent une durée de 6 heures sans lavement, on conseillera donc de l'appliquer le soir ou avant le coucher.

Au contraire, lorsqu'on va utiliser le MYCOSTER®, il faudra nettoyer l'ongle traité avec un dissolvant ou à l'aide d'un abrasif (lime à ongles) au moins une fois par semaine de façon à éliminer la couche de vernis qui s'accumule. La durée de ce traitement peut aller de 6 à 12 mois.

Il est fondamental d'appliquer le produit sur tout l'ongle atteint ainsi que sur la peau autour (environ 5 mm). Les sillons latéraux étant faiblement desservis par les réseaux sanguins et donc difficilement traitables, ce débordement permet une meilleure diffusion du traitement via l'intermédiaire de la peau et donc une meilleure efficacité.

On peut noter l'absence d'effets indésirables systémiques, les rares troubles se localiseront au niveau de la zone d'application se traduisant par : éruption cutanée, dermatite de contact allergique et décoloration transitoire de l'ongle, sachant que celle-ci peut aussi être due à la mycose.

Ces spécialités sont contre-indiquées chez les enfants (solution filmogène) et en plus chez les adolescents de moins de 18 ans pour la solution aqueuse.

Une étude clinique (39) a été menée afin de démontrer la non infériorité de l'ONYTEC® par rapport au MYCOSTER®. On a comparé la solution aqueuse à la solution filmogène sans aveugle dans un premier temps, et à un placebo en double aveugle dans un deuxième temps. Le seuil delta utilisé est de 10 %.

L'application se fait quotidiennement pendant 48 semaines suivie d'une surveillance clinique de 12 semaines.

Il en ressort qu'après 48 semaines, le taux de guérison complète est de 5,9 % dans le groupe ONYTEC[®], de 3,2 % dans le groupe MYCOSTER[®] et de 0 % dans le groupe placebo. La non-infériorité de l'ONYTEC[®] par rapport au MYCOSTER[®] a donc bien été démontrée, en revanche sa supériorité n'a pas pu être démontrée par les données.

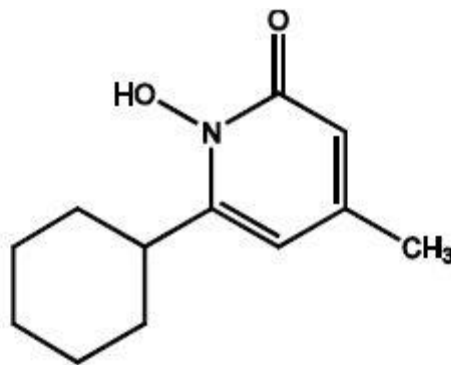


Figure 51 : Molécule de ciclopirox

Source : (40)

Amorolfine LOCERYL[®] : Non listé – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (41)

C'est un vernis à ongle médicamenteux concentré à 5%, utilisé en première intention dans les onychomycoses sans atteinte matricielle.

Le Service Médical Rendu (SMR) dans cette indication est modéré.

Cette molécule appartient à une nouvelle classe chimique d'antimycosiques : les dérivés des morpholines. Elle agit en inhibant une des étapes de la biosynthèse de l'ergostérol : composé indispensable au maintien de la structure de la membrane cellulaire fongique.

L'amorolfine entraîne une production de stérols atypiques s'accumulant dans la cellule. En parallèle la concentration d'ergostérol va diminuer et ce dernier ne sera donc plus assez disponible pour venir s'intégrer dans la membrane. Cela provoque la lyse des cellules expliquant les propriétés fongistatiques et fongicides de l'amorolfine.

De nombreux champignons sont sensibles à cette molécule en plus des dermatophytes : les levures (*C. albicans*), les moisissures (*Scopulariopsis*), les dématiés (champignons noirs) ou encore ceux du genre *Aspergillus*.

L'application du vernis se fait une à deux fois par semaine, il convient de bien respecter les étapes qui suivent :

- Avant la première application, il sera nécessaire de réaliser une toilette soignée des ongles et limer à l'aide d'une lime la zone atteinte de l'ongle (en particulier la surface de l'ongle), aussi complètement que possible.
- Il faudra ensuite nettoyer la surface de l'ongle et la dégraisser au moyen d'une compresse ou d'un tissu imprégné de dissolvant.

- Appliquer le vernis à l'aide d'une des spatules réutilisables sur la totalité de l'ongle atteint. Nettoyer la spatule réutilisable entre chaque passage d'un ongle à l'autre, afin d'éviter la contamination du vernis. Surtout ne pas essuyer la spatule sur le bord du flacon. Cela entraînerait un risque de contamination du flacon entier.
- Il sera important de bien nettoyer la spatule à l'aide d'une compresse ou d'un tissu imprégné de dissolvant après chaque application avant de la réutiliser pour un autre ongle afin d'éviter la contamination du vernis.
- S'il a été déposé du vernis sur l'extérieur du bouchon lors de la manipulation, il est important de le nettoyer à l'aide d'une compresse ou d'un tissu imprégné de dissolvant afin d'éviter d'appliquer ce vernis sur la peau.
- Finalement, il faudra reboucher hermétiquement le flacon.

On répétera l'ensemble des opérations ci-dessus pour chaque ongle atteint.

Un des avantages de l'amorolfine, est que des vernis à ongles cosmétiques peuvent être appliqués au moins 10 minutes après l'application de cette molécule et masquer ainsi l'onychomycose.

Le traitement doit être conduit sans interruption jusqu'à régénération complète de l'ongle et guérison clinique et mycologique des surfaces atteintes.

La durée du traitement est en général de 6 mois pour les ongles des mains et 9 mois pour les ongles des pieds (elle dépend essentiellement de l'intensité, de la localisation de l'infection et de la hauteur de l'atteinte de l'ongle).

La seule contre-indication de ce traitement est l'hypersensibilité à une des substances le composant.

Les effets indésirables se manifestent localement par des anomalies et décolorations de l'ongle, des sensations de brûlures et irritations cutanées.

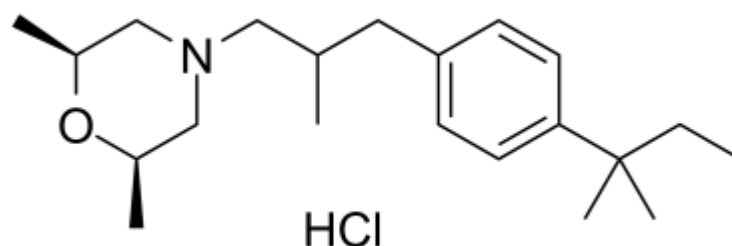


Figure 52 : Molécule de l'Amorolfine

Source : (42)

Bifonazole – urée AMYCOR ONYCHOSET® : Liste I – Remboursé à 30 % par la sécurité sociale (43,44)

C'est un médicament sous forme de pommade que l'on administre par voie locale sous forme de pansement occlusif. Il est utilisé dans le traitement des onychomycoses et contrairement aux deux traitements précédents, il peut être utilisé dans trois cas de figures :

- onychomycose avec hyperkératose,
- onychomycose avec onycholyse,
- onychomycose avec atteinte d'un ou des sillons latéraux.

Dans ces situations, les autres antifongiques ne pourraient pas atteindre le lit de l'ongle.

Le bifonazole a une action antifongique et l'urée à cette concentration une action kératolytique.

La boîte d'AMYCOR ONYCHOSET® est composée de plusieurs éléments :

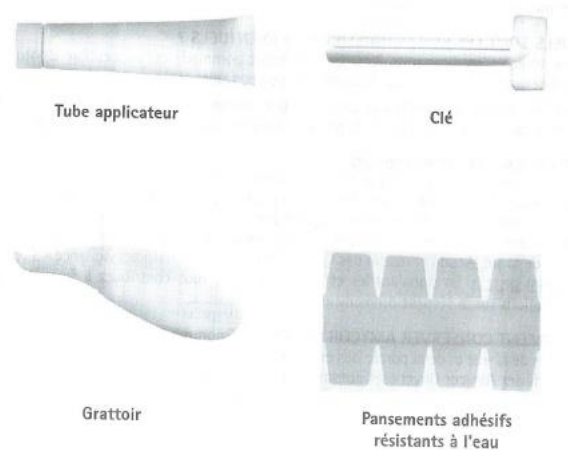


Figure 53 : Composants de la boîte d'AMYCOR ONYCHOSET®

Source : (44)

- le tube applicateur : contenant la pommade à base de bifonazole et d'urée,
- la clé : aidant le patient à bien vider le tube de pommade.
- le grattoir : pour enlever la partie de l'ongle infectée et ramollie.
- les pansements adhésifs : s'adaptant à l'orteil atteint afin de réaliser un pansement occlusif.

La posologie est d'une application par jour sur l'ongle infecté, pendant une à trois semaines de façon à éliminer les parties de l'ongle atteintes. Ce n'est pas une application classique de pommade classique sur une zone quelconque, et il est nécessaire d'être rigoureux et observant dans la façon de se traiter et bien suivre les étapes de l'application décrites ci-après (figure 54).

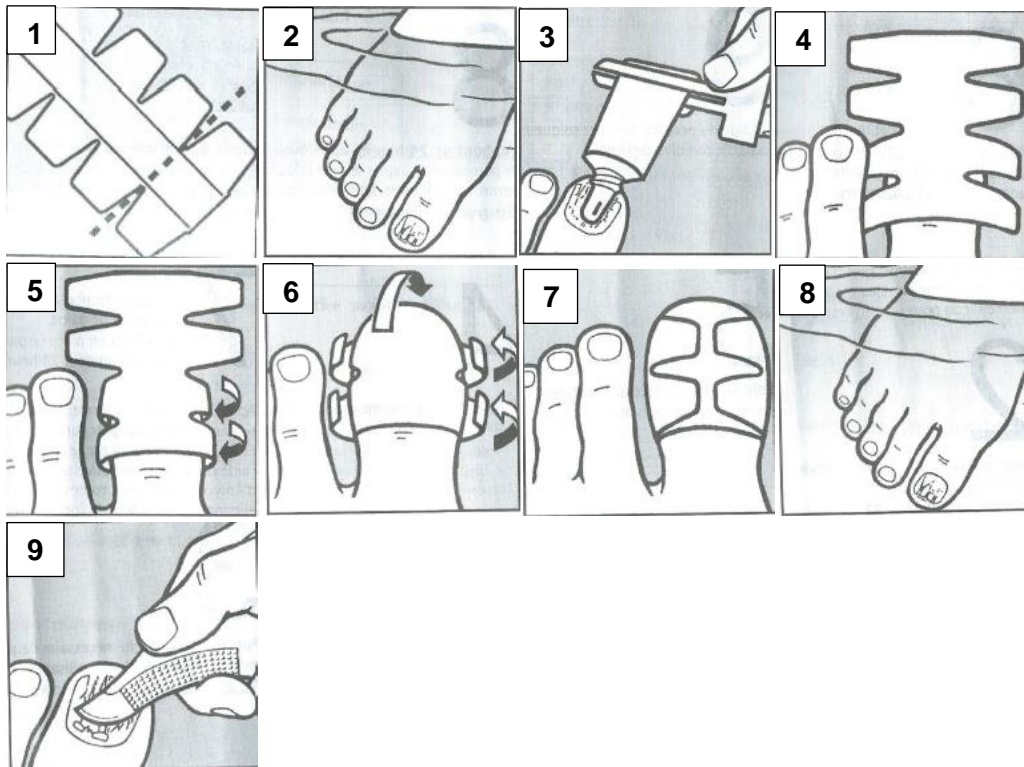


Figure 54 : Différentes étapes de l'application d'AMYCOR ONYCHOSET®

Source : (44)

1 : Il sera tout d'abord nécessaire de préparer le pansement adhésif et de déterminer la longueur de celui-ci à utiliser en fonction de la dimension de l'ongle infecté, on peut couper le pansement si nécessaire.

2 : On baigne ensuite le pied dans de l'eau chaude pendant une dizaine de minutes, et on l'essuie soigneusement.

3 : On applique la quantité nécessaire de pommade pour recouvrir tout l'ongle, en utilisant la clé si besoin.

4 : Puis positionner le pansement adhésif (après retrait du film plastique) sur l'ongle sans appuyer.

5 : Coller les parties latérales adhésives en les rabattant vers le bas.

6 : Et rabattre l'autre moitié du pansement en la repliant vers le haut.

7 : L'ongle va être ainsi protégé. Il est nécessaire de maintenir en place ce pansement occlusif pendant 24 heures. Après avoir ôté le pansement, il faudra baigner l'ongle infecté dans de l'eau chaude, puis éliminer la partie ramollie de l'ongle au grattoir.

8 : Au bout de 24 heures après avoir retiré le pansement baigner à nouveau le pied 10 minutes dans de l'eau chaude.

9 : Eliminer ensuite soigneusement la partie ramollie de l'ongle.

Il faudra renouveler cette opération jusqu'à élimination complète de la partie infectée.

Une fois la chute de l'ongle, un traitement par application d'AMYCOR® (Bifonazole) crème doit être poursuivi quotidiennement pendant 4 à 8 semaines.

Les contre-indications de ce médicament sont une hypersensibilité à un antifongique du groupe des imidazolés et/ou à l'un des excipients présents dans la composition de cette spécialité.

Les rares effets indésirables sont locaux et se manifestent par des signes d'irritation locale et de dyshidrose, ceux-ci s'estompent à l'arrêt du traitement.

A noter qu'il peut y avoir une allergie à la lanoline ou au pansement adhésif.

ONYSTER® (45):

C'est le seul produit de cette partie à ne pas être un médicament.

En effet, il s'agit d'un dispositif médical, remboursé par la sécurité sociale si il est prescrit par un médecin (ou autre professionnel de santé) sur ordonnance.

Sa composition est la suivante : pommade à 40 % d'urée, lanoline et vaseline blanche.

C'est l'un des rares produits à être reconnu dans sa catégorie par la communauté scientifique et à avoir une indication dans le traitement des onychomycoses des mains et des pieds.

De par sa composition à base d'urée à 40 %, ONYSTER® permet le décollement sélectif de la partie pathologique de l'ongle facilitant ainsi son découpage et son élimination. C'est le principe de l'avulsion chimique.

La posologie sera d'une application par jour sur l'ongle atteint avec mise en place d'un pansement occlusif pendant 24 heures.

L'application de pommade et le pansement, seront à renouveler tous les jours pendant 1 à 3 semaines, un professionnel de santé pourra ensuite découper avec un ciseaux à ongles la partie de l'ongle ramollie et décollée.

Une fois mise à nue, la tablette unguéale sera à même de recevoir un traitement antifongique, qui ne pouvait pas diffuser auparavant à travers l'ongle, car celui-ci était trop épais.

L'urée à 40 % a fait ses preuves, puisqu'elle est utilisée dans AMYCOR ONYCHOSET® qui contient en plus un antifongique azolé.

Une étude (46) réalisée en 2013 a d'ailleurs montré une meilleure efficacité de l'ONYSTER® par rapport à l'AMYCOR ONYCHOSET® dans le retrait total de l'ongle atteint, ainsi que dans sa guérison.

La contre-indication à ce produit reste une hypersensibilité à un de ces composants.

Les effets indésirables pouvant se manifester, sont locaux et entraînent essentiellement des rougeurs et irritations.

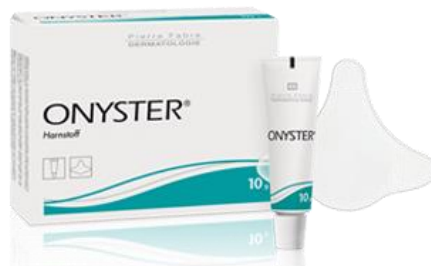


Figure 55 : ONYSTER®

Source : (47)

III.5.2.2. Traitements par voie orale

Terbinafine LAMISIL® : Liste II – Remboursé à 65 % par la sécurité sociale (48)

La Terbinafine par voie orale est indiquée dans la prise en charge des onychomycoses à Dermatophytes, avec atteinte de la matrice et des bords latéraux.

C'est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines, elle est active sur les dermatophytes, les levures et certains champignons filamenteux. A travers l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, elle possède une action fongicide sur les Dermatophytes et fongistatique sur les *Candida*.

La posologie est de un comprimé par jour, par voie orale avec un verre d'eau, de préférence au cours du repas, et chaque jour à la même heure. En effet l'absorption digestive de la terbinafine est augmentée par la prise d'un repas.

La durée du traitement est de 3 à 6 mois voire plus pour les ongles des pieds.

Son efficacité montre des taux de guérison entre 50 et 80 % (grade A : preuves scientifiques établies) (49). De plus, son association avec l'amorolfine augmente le taux de guérison (grade C : faible niveau de preuve).

Sa métabolisation se fait au niveau hépatique par le cytochrome CYP2D6 et l'élimination sera principalement urinaire, ce qui explique certaines interactions médicamenteuses, et le fait qu'elle soit contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale sévère.

Au vu de sa longue demi-vie d'élimination (400 heures) son utilisation est déconseillée en cas d'allaitement (50).

Une autre contre-indication est l'hypersensibilité à la terbinafine.

Concernant les interactions médicamenteuses, il ne faudra pas se méfier des médicaments métabolisés par CYP 450, dont l'impact sur la clairance est négligeable, mais plutôt de ceux métabolisés par CYP 2D6 à savoir : Atomexine, méquitazine, tamoxifène, ciclosporine, flecaïnide, metoprolol, propafénone et rifampicine. Il n'y aura pas de contre-indication mais des associations déconseillées et précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, céphalées, augmentation des triglycérides, un appétit diminué, une baisse de la vision, urticaire, fatigue ou encore des myalgies. La présence de dysgueusie (perte de goût) est aussi signalée, ce médicament sera donc déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles.

Certains effets indésirables cutanés sont rares mais graves et donc à mettre en avant. Il s'agit notamment du syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell.

Un bilan hépatique, rénal et hématologique peut être envisagé à l'initiation du traitement puis réalisé régulièrement jusqu'à l'arrêt, pour ne pas passer à côté d'une élévation anormale des transaminases qui nécessiterait l'arrêt du traitement.

La Terbinafine est en France actuellement le traitement par voie orale dans la lutte des onychomycoses ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Itraconazole SPORANOX®: Liste I – Remboursé à 65 % par la sécurité sociale (51)

C'est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Il est indiqué, pour les onychomycoses sévères à dermatophytes, et les onychomycoses à *Aspergillus*. On l'utilise aussi pour les onychomycoses à *Candida* mais hors AMM. Ces autres indications sont les mycoses cutanées superficielles et les mycoses systémiques ou viscérales (dues à *Aspergillus*).

L'itraconazole est un triazolé, il inhibe l'enzyme fongique lanostérol 14 alpha-déméthylase qui catalyse une étape indispensable à la biosynthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane fongique).

Sa posologie pour les onychomycoses sévères à Dermatophytes est de 400 mg par jour, une semaine par mois pendant 6 mois (52). La prise se fait en une fois après le repas.

La prise d'itraconazole entraînerait une accélération de la croissance unguéale (12).

On l'utilisera plutôt en deuxième intention, si la terbinafine n'a pas montré d'efficacité ou si le patient ne la supportait pas.

La métabolisation de l'itraconazole se fait par le cytochrome CYP3A4 dont il est un puissant inhibiteur. Cela entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses car l'antifongique va bloquer cette voie de dégradation qui ne pourra plus métaboliser les autres médicaments présents dans l'organisme à ce moment. Cela augmentera la concentration plasmatique de ces derniers pouvant devenir toxiques pour les patients qui les consomment.

Les contre-indication seront donc les suivantes :

- les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, alfuzosine, statines (atorvastatine et simvastatine), avanafil, colchicine chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères, dabigatran, dapoxétine, dompéridone, dronadérone, éplérénone, millepertuis, quétipine, sildénafil et bien d'autres, en ce qui concerne les interactions médicamenteuses,
- allergie à une des substances,
- grossesse et allaitement : car il est tératogène et excrété dans le lait maternel,
- insuffisance cardiaque

Les principaux effets indésirables sont : céphalées, vertiges, troubles digestifs, une augmentation des transaminases, urticaire, prurit et troubles menstruels.

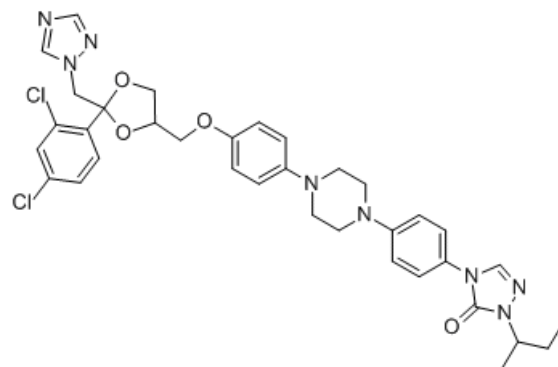


Figure 56 : Molécule d'itraconazole

Source : (53)

Fluconazole TRIFLUCAN : Liste I – Remboursé à 65 % par la sécurité sociale (54)

Son activité anticandidosique ne doit pas faire oublier son efficacité à l'égard des dermatophytes.

De la famille des triazolés, son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 – alpha du lanostérol, étape essentielle à la biosynthèse de l'ergostérol fongique qui va venir composer la membrane cellulaire.

La posologie est de 150 à 400 mg par jour en prise unique, un jour par semaine et ce jusqu'à guérison (52).

Tout comme l'itraconazole, c'est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, il est donc contre-indiqué avec un certain nombre de médicaments métabolisés par le même cytochrome tels que : cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine.

Les autres contre-indications sont : une hypersensibilité aux dérivés azolés ou aux excipients composant le médicament, une administration à un enfant de moins de six ans et la grossesse.

L'allaitement est déconseillé à fortes doses (comme c'est le cas ici) ou doses répétées.

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment sont des céphalées, affections gastro-intestinales, augmentation des transaminases et PAL, et des éruptions cutanées.

Au vu de ces nombreuses interactions médicamenteuses, le fluconazole sera aussi à utiliser en deuxième voire troisième intention après la terbinafine et l'itraconazole.

Au même titre que ce dernier, il favoriserait l'accélération de la croissance unguéale.

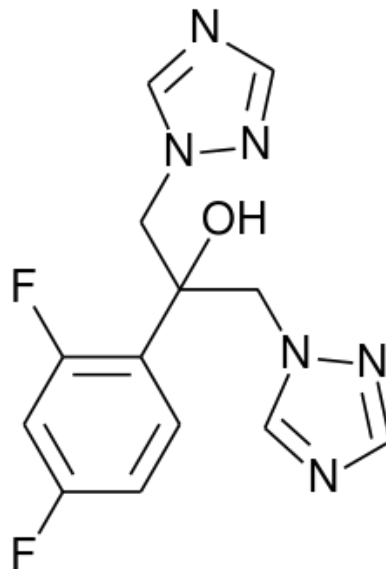


Figure 57 : Molécule de Fluconazole

Source : (55)

Une étude américaine, a comparé l'efficacité de ces trois médicaments sur les onychomycoses à Dermatophytes, voici les résultats sous forme de tableau.

Tableau 8 : Antifongiques systémiques : efficacité dans la phase III des essais pivots

Source : (56)
Traduit par G. Taurinya

Médicament	Posologie	Taux de guérison en %	Commentaires
Terbinafine	250 mg/jour x 12 semaines	38 %	AMM dans le traitement de l'onychomycose
	250 mg/jour x 1 semaine/mois répété 3 fois	49 %	L'administration en pulse de la terbinafine n'est pas approuvée par la FDA
	250 mg/jour x 1 semaine/mois répété 4 fois	54 %	
Itraconazole	200 mg/jour x 12 semaines	14 %	AMM dans le traitement de l'onychomycose des orteils avec ou sans atteinte des doigts
	400 mg/jour x 1 semaine/mois répété 3 fois	23 %	Non approuvé pour le traitement des onychomycoses des orteils et des doigts
	400 mg/jour x 1 semaine/mois répété 4 fois	26 %	
Fluconazole	150 mg/semaine x 6 mois	37 %	Hors AMM
	300 mg/semaine x 6 mois	46 %	
	450 mg/semaine x 6 mois	48 %	

Ces études montrent un taux de guérison complet à la terbinafine de 38 %, à la posologie de 250 mg/jour pendant 12 semaines ; posologie approuvée par la FDA (équivalent de l'ANSM en France). Il a été aussi étudié l'administration de terbinafine sous forme de pulse, à savoir 250 mg/jour, 1 semaine par mois répétée 3 et 4 fois. Cela a entraîné des taux de guérison respectifs de 49 % et 54 %. Cependant l'administration sous forme de pulse n'a pas été approuvée par la FDA.

Concernant l'itraconazole, à la posologie de 200 mg/jour pendant 12 semaines, le taux de guérison complet est de 14 %. Sous forme de pulse à 400 mg/jour pendant une semaine par mois, et ce, répété 3 et 4 fois, les taux de guérison sont respectivement 23 % et 26 %. Tout comme la terbinafine, l'utilisation en pulse n'est pas approuvée par la FDA. Cependant, elle est réalisée fréquemment pour le traitement des onychomycoses.

Le fluconazole est utilisé régulièrement, mais hors AMM aux doses suivantes uniques toutes les semaines pendant 6 mois : 150 mg, 300 mg, 450 mg. Les taux de guérison respectifs sont de 37 %, 46 %, et 48 %, donnant ainsi de meilleurs résultats que l'itraconazole. Cependant, les recommandations des spécialistes pour la prise en charge des onychomycoses préconisent toujours l'itraconazole en deuxième intention et le fluconazole en troisième intention.

Il est important que le choix de prescription d'une de ces molécules se fasse respectueusement en tenant compte des caractéristiques individuelles de chaque patient : prend-il d'autres médicaments ? A-t-il une insuffisance cardiaque ou hépatique ? Autant de questions auxquelles il faut réfléchir au moment de la prescription.

Griséofulvine GRISEFULINE® : Liste I – Remboursé à 65 % par la sécurité sociale (57)

La griséofulvine est la plus ancienne molécules utilisée dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes.

Elle est fongistatique et son spectre se limite aux dermatophytes.

La posologie est de 500 mg à 1 g par jour à répartir en deux prises au cours des repas, pendant 4 à 12 mois.

Son efficacité au bout de un an de suivi est de 40 % (grade A), et le taux de rechute est très important (49). Elle n'est quasiment plus prescrite pour cette indication (58).

Cet antifongique est déconseillé avec la prise d'alcool car il entraîne un effet antabuse favorisant l'intoxication alcoolique. Les contraceptifs oestroprogestatifs sont aussi déconseillés, car la griséofulvine diminuerait leur efficacité pendant le traitement, et un cycle après l'arrêt du traitement antifongique, il serait alors plus utile d'avoir recours à une contraception mécanique.

Les contre-indications de ce traitement sont : les porphyries, allergie à la molécule et lupus érythémateux et syndromes apparentés.

Les effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux, plus rarement neurologiques, hématologiques, hépatiques, rénaux et cutanés.

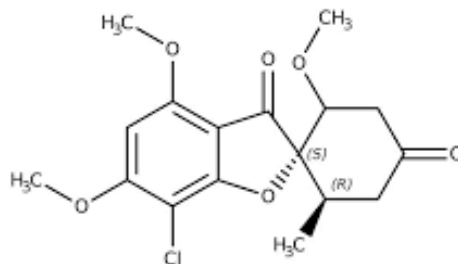


Figure 58 : Molécule de Griséofulvine

Source : (59)

III.5.2.3. Traitements non médicamenteux

Le laser :

Il est autorisé aux Etats-Unis par la FDA depuis 2012 pour le traitement des onychomycoses. Son nom est « 1064 ND Yag laser », il est utilisé après une avulsion chimique, à la longueur d'onde de 1064 nm atteignant une température de 40 °C qui serait selon certaines études suffisante, pour détruire les dermatophytes en cause. Cependant, une étude publiée en Alabama (Etats-Unis) dément cette hypothèse, prouvant que la température obtenue avec ce laser n'inhibe pas la croissance des cultures de *T. rubrum* ni *E. floccosum* (60).

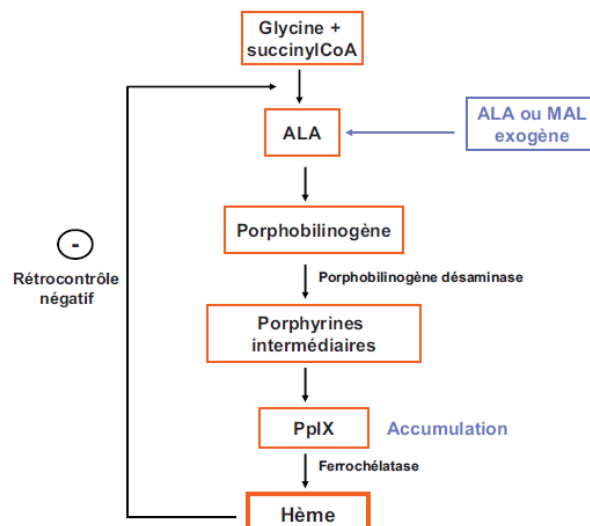
De plus en 2016 pour la première fois, une étude prospective et randomisée a été réalisée pour comparer l'efficacité du ND Yag à 1064 nm *versus* abstention. Dans le groupe laser, quatre séances ont été réalisées à des intervalles de quatre à six semaines. Dans les deux groupes, il a été utilisé un traitement mycosique local sur la plante des pieds, entre les orteils, et autour de l'ongle mais pas sur l'ongle directement. Les conclusions de cette étude montrent l'absence totale d'efficacité du laser, en effet il n'y a pas de guérison dans les deux groupes, elle démontre aussi l'absence de données robustes pour l'agrément des procédures instrumentales en comparaison aux médicaments de la part de la FDA.

Le traitement par laser ne semble donc pas adapté pour le traitement des onychomycoses qu'il soit seul ou bien en association.

La photothérapie dynamique (PDT) (61):

La PDT implique trois acteurs : un photosensibilisant (PS), de la lumière visible qui va activer le PS avec une longueur d'onde appropriée, et de l'oxygène dans le tissu ciblé. La formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO₂) et de radicaux libres (RL) entraîne la mort cellulaire.

Le PS utilisé dans la pratique est le méthylaminolévulinate (MAL) un ester de l'acide-5-aminolévulinate (ALA) commercialisé sous le nom de METVIXIA®, c'est un précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX), un PS endogène présent dans les kératinocytes. Le PpIX est la dernière étape dans la chaîne de synthèse de l'hème (figure 65), lors de l'apport d'ALA, la PpIX s'accumule préférentiellement dans les cellules dysplasiques, et sous l'action de la lumière, le PS induit des effets cytotoxiques via une réaction photochimique oxygène-dépendante créant des ERO₂ induisant au final la mort cellulaire (figure 66). La longueur d'onde utilisée se situe le plus souvent dans le rouge entre 600 et 700 nm.



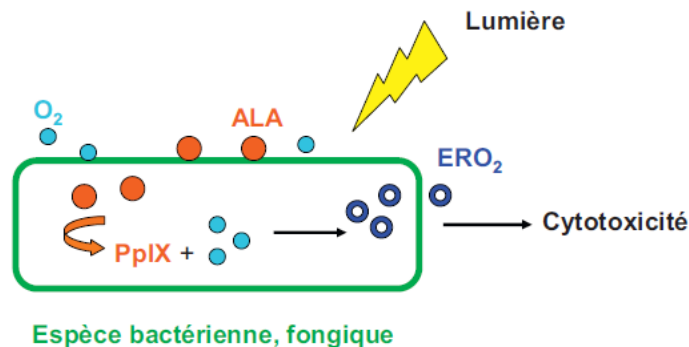


Figure 60 : Principe de l'ALA-PDT antibactérienne et antifongique

Source : (61)

Concrètement, le patient débute le traitement en appliquant une crème à base d'urée pendant 10 jours, ce qui permet une avulsion chimique de l'ongle.

Ensuite une application de METVIXIA® est réalisée, puis l'ongle est placé sous occlusion pendant trois heures. Pendant cette occlusion, le composé s'accumulera spécifiquement dans les cellules atteintes par *T. rubrum* et sera métabolisé en PpIX. Au bout de trois heures, on nettoie la zone au sérum physiologique.

L'ongle mycosé étant photosensibilisant, on peut l'illuminer à la longueur d'onde souhaitée (570 nm – 670 nm) pendant 9 à 20 minutes. Cette illumination détruit les cellules ayant accumulé la PpIX.

Une étude datant de 2014 (62), montre que la multiplication des séances sur plusieurs mois en association avec une importante abrasion mécanique au préalable de l'ongle permet de meilleurs résultats que le traitement au fluconazole.

La photothérapie pourrait donc être une alternative aux traitements habituels, à condition que des études la comparant aux traitements locaux viennent appuyer son efficacité.

III.5.2.4. Molécules d'avenir, utilisées dans d'autres pays

Il s'agit de l'efinaconazole et du tavaborole, utilisés en traitements locaux, ils ont montrés de bons résultats, mais une limitation à leur utilisation outre-Atlantique est leur prix très onéreux. A savoir 577,36 \$ et 608,66 \$ les flacons d'efinaconazole et tavaborole respectivement. Cela pourrait être un frein en France à leur prise en charge par la sécurité sociale.

Efinaconazole (63) :

C'est un triazolé qui inhibe la 14 alpha déméthylase (donc la biosynthèse d'ergostérol) et qui est actif contre les dermatophytes mais aussi les *Candida*.

Concentré à 10 % sous forme de vernis, il a été autorisé aux Etats-Unis, au Canada et au Japon, mais pas en France. Il est commercialisé sous les noms de JUBLIA® et CLENAFIN®.

Selon des études, il a montré un taux de guérison complet allant de 15,2 % à 17,8 %, à titre de comparaison, ces mêmes études montrent des résultats de guérison entre 5,5 % et 8,5 % pour le ciclopirox (molécule principalement utilisée en traitement local en France) (64).

Son indication aux Etats-Unis ne concerne que les onychomycoses des orteils. L'application du vernis est quotidienne pendant 48 semaines, il s'applique sur toute la surface de l'ongle, ses replis et à l'hyponychium.



Figure 61 : Molécule d'efinaconazole

Source : (65)

Tavaborole (63) :

C'est une molécule à base de bore qui agit par un mécanisme différent de tout ce que nous avons vu précédemment. Le tavaborole bloque la formation de l'aminoacyl-ARNt synthétase, inhibant ainsi la synthèse protéique et perturbant la croissance des cellules fongiques.

C'est une des seules molécules, dont le mécanisme d'action ne consiste pas à inhiber la biosynthèse d'ergostérol contrairement aux précédentes. En cas d'échec avec les triazolés, il pourrait donc être une alternative intéressante.

La FDA a autorisé sa commercialisation à une concentration de 5 % depuis 2014 sous le nom de marque KERYDIN®. Il n'est pas autorisé en France.

Comme pour l'efinaconazole, il est indiqué seulement pour les onychomycoses des pieds à la posologie d'une application par jour excepté qu'ici on ne l'applique pas grâce à un pinceau, mais grâce à un système compte-goutte.

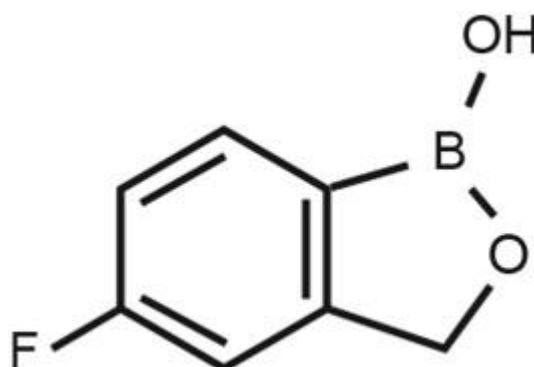


Figure 62 : Molécule de tavaborole

Source : (66)

III.5.2.5. Impact sur la qualité de vie

En France, aucune étude n'a été réalisée sur l'impact que peut avoir une onychomycose dans la vie des personnes qui en sont atteintes, et pourtant avec l'arrivée des beaux jours où les gens tendent à se déchausser, cette pathologie peut provoquer une gêne esthétique, psychologique et un sentiment de honte. C'est un aspect de cette pathologie que nous devons prendre en compte et d'aborder.

Au Canada, une étude a été menée sur l'impact des onychomycoses dans la qualité de vie des personnes atteintes en 2018 (67).

Il en ressort que les onychomycoses ont un effet important sur la qualité de vie, notamment si l'atteinte est multiple, si elle concerne les femmes, et les personnes ayant 60 à 79 ans.

Il n'y aurait pas de différence selon que l'atteinte soit aux mains ou aux pieds, indiquant le fait que masquer une onychomycose par des chaussettes ou chaussures ne ferait pas diminuer la défiance psychosociale.

Au contraire une thérapie antimycosique efficace aurait tendance à remonter le moral ainsi que la santé mentale des patients.

L'onychomycose doit donc être vue comme un problème important, car pour un patient, elle peut entraîner une diminution son bien-être physique et mental.

IV. Conseils et prise en charge à l'officine

Il est impératif de rappeler, que le traitement d'une mycose du pied ne devrait pas être initié avant confirmation du diagnostic par un prélèvement, examen direct et culture positive. En effet ces différentes étapes permettent de déterminer le type de champignon en cause, et donc d'adapter des modalités thérapeutiques selon le pathogène responsable.

Cependant, de nombreux patients s'orientent directement vers le pharmacien sans passer par ces étapes-là, il est du devoir du pharmacien de bien les conseiller dans la prise en charge de ces pathologies.

De nombreux facteurs doivent être pris en compte dans le choix d'un traitement :

- Le type de pathogène (dermatophyte, levures, moisissures ...), ici nous aborderons essentiellement les dermatophytes car ce sont les agents fongiques les plus rencontrés en officine,
- Le type de mycose :
 - Pied d'athlète, intertrigo
 - Onychomycose avec ou sans atteinte matricielle, proximale ou disto-latérale
- Nombre de pieds et/ou d'ongles touchés
- Présence de pathologies et de traitements chez le patient en cours, autres (pouvant entraîner des interactions, et la survenue des effets indésirables).

Il est nécessaire pour le pharmacien de connaître les limites de son conseil, et d'orienter le patient vers le médecin lorsque cela s'avère nécessaire.

La prise en charge pour un traitement ne nécessitant pas d'ordonnance peut se faire à l'officine si les conditions suivantes sont respectées :

- Le patient n'est pas diabétique ou immunodéprimé ;
- Il n'y a pas de surinfection bactérienne, ni d'extension des lésions,
- Absence de neuropathie,
- Pour l'onychomycose : une atteinte se limitant à deux ongles, avec des lésions touchant moins de 50 % de la surface unguéale, et l'absence d'une atteinte matricielle.

Les principes actifs étant au mieux fongicides ou sinon fongistatiques, toute atteinte atypique nécessitera une orientation vers le médecin.

Rappelons que le pharmacien n'est pas habilité à poser un diagnostic, et que la prise en charge dans ces cas-là se fait de façon totalement empirique, selon les connaissances du pharmacien.

Prévention :

Le pharmacien se doit de rappeler certaines règles d'hygiène primordiales afin d'éviter la survenue ou la récurrence de mycoses que ce soit suite à un traitement conseillé en pharmacie, ou suite à une prescription médicale.

Voici les différents conseils que l'on pourra donner :

- Lorsqu'il s'agit d'une onychomycose : traiter les localisations associées : à savoir, le pied d'athlète.
- Lutter contre l'humidité et la macération (qui sont les principaux facteurs d'apparition et de développement des mycoses) :
 - Sécher avec minutie les pieds à la sortie de la douche en insistant bien sur les espaces interdigitaux : utiliser une serviette différente pour les membres d'une même famille,
 - Laisser respirer les pieds :
 - Se chausser en privilégiant des matières naturelles aux matières synthétiques. Préférer des chaussures dites respirantes (en cuir) et des chaussettes ou bas en coton ou fil d'Ecosse,
 - Il faut retirer les chaussures dès qu'elles sont soumises à une transpiration excessive, notamment après une activité sportive, on aérera pieds et chaussures.
 - Il est conseillé de changer quotidiennement de paires de chaussures afin de laisser sécher les semelles entre chaque port,
 - Que ce soit à la piscine, hammam, sauna ou vestiaires collectifs, il est impératif de porter des tongs ou des claquettes, en effet ces endroits sont des lieux de prédilection pour le développement des champignons.
- Désinfecter les sources de réinfestation :
 - Le lavage du linge en contact avec les pieds nus doit s'effectuer à la température de 60 °C minimum afin de détruire les spores des champignons. Cela concerne : les tapis de bain, chaussettes, serviettes de bain et draps de lit.
 - Chaussures et chaussons mis pieds nus où s'accumulent des bouts de peau ou ongle infestés peuvent être une source future de recontamination et nécessitent donc d'être désinfectées avec un flacon poudreux d'antifongique (les imidazolés la plupart du temps). Il en va de même pour les chaussettes qui n'auraient pas été lavées à 60 °C.

Globalement, il est déconseillé de porter des chaussures/baskets pieds nus. En été, il vaudra mieux privilégier le port de chaussures ouvertes afin d'éviter la survenue de macérations, notamment entre le 3^{ème} et le 4^{ème} espace inter-orteil.

Pour les patients atteints d'onychomycose, il est fortement recommandé de couper régulièrement le bord libre atteint à l'aide d'un coupe ongle et de le limer, il ne faudra pas utiliser ces accessoires sur des ongles sains.

On peut distribuer aux patients sportifs des flyers explicatifs, comme celui-ci qui avait été réalisé pour la sensibilisation d'un club de natation aux mycoses des pieds qui surviennent souvent à la piscine.

Mycoses des pieds en milieu sportif

- Différentes formes de mycoses
- Comment surviennent-elles ?
- Diagnostic
- Traitements
- Mesures de prévention



Les différents types :

1. Le pied d'athlète

C'est une inflammation de la peau localisée entre les orteils. C'est une mycose (causée par un champignon microscopique). L'infection débute au niveau des orteils les plus serrés dans les chaussures, entre le 4^{ème} et le 5^{ème} orteil, ou le 3^{ème} et le 4^{ème} orteil. Elle se révèle par une fissure, des démangeaisons, et des petites peaux blanches. Sans traitement, l'infection peut se propager aux autres espaces inter-orteils, atteindre le dessus et le dessous du pied.

2. L'onychomycose

C'est une infection causée par un champignon, qui envahit généralement l'ongle par le bord libre. Il se propage ensuite le long de l'ongle jusqu'à sa base. L'ongle s'épaissit et devient blanc-jaunâtre, il est plus friable à la découpe.

⇒ Ce champignon est aussi responsable des mycoses de la peau. Une mycose peut se transmettre des ongles à la peau et vice versa.

Comment surviennent-elles ?

Les 2 types de mycose surviennent essentiellement de la même façon : grâce à des **environnements chauds et humides**. Il est donc normal d'être exposé à des champignons dans les endroits publics comme les vestiaires de gymnase, les douches ou encore les piscines.

Une transpiration excessive dans des chaussures fermées et mal aérées peut aussi être une cause.

Par ailleurs, l'infection se transmet facilement par le **contact**. La marche pieds nus dans les lieux humides où des personnes atteintes ont circulé (piscines, douches des salles de sport, salle de bain familiale) peut ainsi être un mode d'infection.

D'autres facteurs peuvent provoquer des mycoses :

- Lésions mineures de la peau ou des ongles.
- Malformation ou maladie de l'ongle.
- Partage des serviettes de toilette.
- Diabète, mauvaise circulation sanguine ou système immunitaire affaibli.


<p><u>Le diagnostic :</u></p> <p>Quelle que soit le type de mycose : pied d'athlète (avec des démangeaisons entre les orteils) ou mycose de l'ongle (avec coloration blanc jaunâtre), il est impératif de consulter son médecin.</p> <p>La plupart du temps une simple inspection visuelle permettra au médecin de poser un diagnostic.</p>  <p>Pour l'onychomycose, il est possible que le médecin collecte un échantillon sous l'ongle, ou qu'il coupe un bout d'ongle afin de l'envoyer au laboratoire qui vérifiera s'il s'agit bien d'un champignon, et le type de champignon en cause afin d'adapter au mieux le traitement.</p> <p>Le médecin traitant peut vous recommander par la suite un spécialiste du soin des pieds (podologue) ou un spécialiste de la peau et des ongles (dermatologue).</p>	<p><u>Les traitements :</u></p> <p>1. Pour le pied d'athlète</p> <p>Ce sont des produits à usage local (crème, poudre) qui doivent être toujours appliqués sur la zone atteinte et sa périphérie après nettoyage des pieds avec un savon à pH neutre et séchage de la peau. Pensez à vous laver les mains avant et après applications du traitement. Respectez bien la posologie indiquée par le médecin et le pharmacien. La plupart des crèmes sont des dérivés imidazolés (éconazole, imidazole ...) qui s'appliquent 1 à 2 fois / jour pendant 3 semaines.</p> <p>2. Pour l'onychomycose</p> <p>Si la base de l'ongle n'est pas atteinte, les traitements seront locaux (vernifs) à appliquer tous les jours (si à base de ciclopiroxolamine), ou 1 à 2 fois par semaine (amorolfine). En cas d'atteinte de la base, il faudra en plus associer un traitement par voie orale (terbinafine ou griséofulvine). Le traitement dure 6 à 12 mois.</p>	<p><u>Mesures de prévention :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne gardez pas les pieds mouillés. Essuyez correctement chaque espace inter-orteil, avec une serviette de douche bien sèche après chaque douche ou bain. Eventuellement utilisez un sèche-cheveux pour assécher les espaces. • Portez des claquettes/sandalettes dans les endroits publics humides (piscines, hammams ...). • Ne pas utiliser le même coupe-ongle pour couper l'ongle infecté et les ongles sains. • Couper les ongles courts et en ligne droite. • Évitez de serrer trop les chaussures afin de laisser l'air circuler. Les semelles en caoutchouc sont à éviter. Pour les chaussettes, préférez les fibres naturelles (coton, fil d'Ecosse). • Aérez les pieds autant que possible. • Évitez de porter 2 jours de suite les mêmes chaussures. • Désinfecter le bac de douche toutes les semaines.
--	---	--

Figure 63 : Flyer de présentation des mycoses des pieds

L'équipe officinale peut aussi s'inspirer de fiches conseils. En annexe 1 et 2, on peut retrouver des fiches conseils qui ont été réalisées pendant la durée du stage de 6^{ème} année de pharmacie et présentées à l'équipe officinale (fiches réalisées selon les produits présents à l'officine).

Pour les mesures de prévention, le flyer suivant peut être donné au patient, afin de donner plus de poids aux conseils du pharmacien, et être certain que le patient se souviendra de ces mesures une fois le traitement terminé.

MYCOSES DE PIEDS

Fiche mémo pour leur dire « ADIEU »



PREVENTION

Qu'est-ce vraiment ?

Il s'agit des mesures pouvant être mises en place pour éviter une infection fongique au niveau de l'ongle du pied (onychomycose) ou entre les orteils (pied d'athlète).



Faites la guerre à l'humidité !

- Sécher soigneusement les pieds à la sortie de la douche,
- Porter chaussures ouvertes et respirantes (si possible), sinon les changer quotidiennement,
- Dans les vestiaires collectifs, portez toujours tongs/claquettes,
- Elever les chaussures de sport immédiatement après une activité sportive,
- Mettez des chaussettes en coton.



- Laver le linge en contact avec les pieds à 60°C : tapis de douche, chaussettes, draps et serviettes,
- Eviter de partager ce linge avec d'autres personnes,
- Utiliser de la poudre antifongique toutes les semaines sur les pieds, chaussettes et chaussures.

Figure 64 : Flyer prévention mycose des pieds

V. Analyse de différents produits proposés en parapharmacie

Ils peuvent être classés en trois catégories : produits cosmétiques, dispositif médical ou médicament. Il convient donc, de rappeler quelques définitions ainsi que les différentes conditions d'accès au marché.

Produit cosmétique (68) :

Il est défini comme « *toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (article 2 du règlement cosmétique et article L. 5131-1 du code de la Santé Publique).

Réglementation :

- Les produits cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché,
- Cependant, il existe des obligations à respecter après la mise sur le marché tels que la déclaration d'effets indésirables,
- Les produits cosmétiques sont réglementés par : le règlement CE et le code de la santé publique (CSP),
- Les états membres s'occupent de surveiller la conformité au règlement cosmétique en effectuant des contrôles appropriés sur les produits cosmétiques mis sur le marché, et sur les opérateurs économiques. Ils peuvent :
 - Examiner le dossier informatique du produit (DIP),
 - Effectuer des vérifications physiques,
 - Faire des contrôles en laboratoire.

Ils surveillent également la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

En France cette inspections est assurée par l'ANSM et la DGCCRF. L'ANSM s'occupe également de la cosméto-vigilance permettant une déclaration puis une évaluation des effets indésirables graves liés aux cosmétiques.

Dispositif médical :

« *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.* » (article L5211-1 du CSP) (69).

Réglementation :

Ils sont classés en quatre catégories, selon leur risque potentiel pour la santé :

- Classe I : risque le plus faible (compresses, lunettes, béquilles),
- Classe IIa : risque potentiel modéré/mesuré (lentilles de contact, couronnes dentaires, DM pour ongles mycosés),
- Classe IIb : risque potentiel élevé/important (préservatifs, produits de désinfection pour lentilles),
- Classe III : risque le plus élevé (implants mammaires, stents).

La mise sur le marché d'un DM s'effectue dans un cadre réglementaire européen, ce dernier impose aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit, traduisant la conformité de leur DM.

Il doit être conçu de façon à ce que son utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la santé des patients et utilisateurs (70).

Exceptés les DM de classe I, l'apposition du marquage est subordonnée à l'obtention d'un certificat CE délivré par un organisme notifié, habilité par l'autorité compétente (ANSM en France). Cette même autorité intervient dans la surveillance et le contrôle du marché, elle a le pouvoir de prendre des mesures pouvant entraîner le retrait d'une DM du marché.

La surveillance des incidents se fait par la matériovigilance (incidents mettant en cause un DM) et la réactovigilance (incidents liés à l'utilisation de DM de diagnostic *in vitro*).

Médicament :

Il est défini ainsi : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (Articles L.5111-1 du CSP) (71).

Réglementation et critères de mises sur le marché :

Il faut attendre entre dix et quinze ans, entre le moment où l'on découvre une molécule d'intérêt médical, et le moment où on la commercialise.

En effet, il faut réaliser des essais pré-cliniques puis cliniques, des recherches sur son développement industriel, le mode d'administration et le conditionnement pour mettre en place un dossier de demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Ces essais et recherches sont sous la surveillance de l'ANSM. Pour qu'il soit mis sur le marché, un médicament doit obtenir une AMM auprès de l'ANSM ou de la commission européenne (selon la modalité choisie pour obtenir son autorisation). Il y a ensuite au niveau national une mise sur le marché selon l'évaluation des bénéfices et des risques : la molécule doit présenter un rapport bénéfice/risque au minimum équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

C'est encore l'ANSM qui poursuit son action en assurant la surveillance de sa sécurité d'emploi et en recensant les effets indésirables non connus de la molécule, grâce aux centres régionaux de pharmacovigilance.

V.1. Huiles essentielles

Il s'agit de l'huile essentielle de *Tea tree* ou arbre à thé en français.

Elle est classée ici comme produit cosmétique car le règlement des cosmétiques la destine à « être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain [...] ou avec les dents et les muqueuses buccales » et que sa fonction est « exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'apparence, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (72).

L'usage médical de l'huile essentielle d'Arbre à thé date du début du XX^{ème} siècle, quand les aborigènes Bundjalung (Nord-Est de l'Australie) extrayaient l'huile essentielle d'arbre à thé des feuilles sèches de *Melaleuca alternifolia*, pour traiter les plaies superficielles.

Cette huile a déjà démontré son efficacité pour le traitement du pied d'athlète (70) et est largement utilisée en Australie, Europe et Amérique du Nord. Dans cette indication, on peut l'utiliser en bain de pied, en mélangeant 1 à 2 gouttes avec un crème antifongique locale, ou en massage en la diluant dans une huile vierge. Elle ne doit jamais être mise pure à même la peau.

L'huile essentielle de *Tea tree* a aussi été étudiée comme un antifongique dans le traitement des onychomycoses, que ce soit *in vitro* (73,75) ou dans des essais cliniques (76,77).

In vitro, l'huile contient plus de cent composés, l'activité de ces composés pris de façon individuelle a été étudiée sur 14 champignons isolés dont *C. albicans* et *T. mentagrophytes*.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l' α -pinène était de moins de 0,004 % pour *T. mentagrophytes*, et les composants avec la meilleure CMI et la concentration fongicide minimale étaient le terpinen-4-ol et l' α -terpineol.

L'activité de l'huile essentielle d'arbre à thé a aussi été testée en utilisant des disques de diffusion avec 58 champignons isolés dont *C. albicans*, *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*. Il en ressort que le TTO (*Tea Tree Oil*) est le plus efficace pour inhiber *T. rubrum* suivi de *T. mentagrophytes* qui sont les deux champignons les plus en cause dans les onychomycoses.

Un autre rapport (78) a mis en évidence, que pour *T. rubrum*, la CMI de l'huile essentielle d'arbre à thé était de 0,1 %. L'action antifongique du TTO sur *C. albicans* serait due à une altération de la perméabilité de la membrane plasmique.

Concernant les essais cliniques, une étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur 117 patients, avec des cultures d'onychomycoses superficielles disto-latérales qui recevaient de l'huile essentielle d'arbre à thé 100 % ou du clotrimazole 1 % en solution en application biquotidienne sur les ongles atteints pendant 6 mois. Aucune différence n'a été constatée dans les deux groupes de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le TTO étaient l'érythème et l'irritation à une fréquence de 7,8 %.

Une autre étude en double aveugle contre placebo, avec des patients atteints de DLSO, ont été traités avec une crème contenant de la buténafine hydrochloride 2 % et du TTO à 5 % (n = 40), ou une crème ne contenant que du TTO (n = 20).

L'application de ces crèmes se faisait trois fois par jour par occlusion pendant 8 semaines, les ongles étaient nettoyés entre les semaines 4 et 6, lorsque cela était réalisable, un contrôle final a été réalisée au bout de 36 semaines.

Les résultats ont montré une guérison complète de 80 % comparé à 0 % dans le groupe placebo. Il n'y avait pas d'effets indésirables dans ce groupe là, mais quatre patients du groupe actif avaient de légères inflammations et irritations.

L'huile essentielle d'arbre à thé montrerait donc de bons résultats dans le traitement des onychomycoses et des pieds d'athlètes, cependant il y a beaucoup de différences au niveau de la composition et de la concentration d'une marque à l'autre. Il faudrait envisager une composition biochimique bien définie (qualitativement et quantitativement).

V.2. Produits contre l'intertrigo et le pied d'athlète

MYCOAPAISYL®: Econazole – médicament -en flacon poudreux ou crème.

Nous ne reviendrons pas dessus car nous en avons parlé précédemment, il s'agit juste ici du princeps parapharmacie et non remboursé de l'éconazole dans le traitement du pied d'athlète.



Figure 65 : MYCOAPAISYL® : flacon poudreux et crème

Source : (79)

LAMISILATE MONODOSE®: Terbinafine 1% – médicament – solution pour application cutanée (80)

Nous ne nous focaliserons pas ici sur les propriétés de la terbinafine vues précédemment, mais sur la forme sous laquelle elle est présentée et son application.

Cette forme a été spécialement conçue pour traiter le pied d'athlète en une seule application. Après application sur les pieds, la solution laisse un film transparent sur la peau délivrant la substance active.

Ce médicament est réservé à l'adulte de plus de 18 ans, en une seule application (inutile d'en faire deux). Il faut l'appliquer sur les deux pieds, même si l'atteinte ne concerne qu'un seul pied, cela permet d'éliminer les champignons des endroits où il est présent mais où l'atteinte n'est pas encore visible.

Pour obtenir un résultat correct, il est fortement conseillé de ne laver ou mouiller les pieds que 24 heures après l'application du produit, il faudra donc l'appliquer après la toilette ou la sortie de la douche.

On conseillera l'utilisation d'un demi-tube par pied, il faudra ensuite étaler la solution entre et autour des orteils, puis sur la totalité de la voûte plantaire et les côtés latéraux du pied (figure 66), sans frotter ni masser.



Figure 66 : Zones d'application du LAMISILATE MONODOSE®

Source : (80)

Il faudra par la suite laisser sécher le pied une à deux minutes avant de le rechausser. Enfin, penser à bien se nettoyer les mains après l'utilisation de ce produit (avant aussi).



Figure 67 : LAMISILATE MONODOSE®

Source : (81)

SCOLL MYCOSE DES PIEDS® : kit complet – dispositif médical – stylo et spray (82)

Il est composé de deux accessoires :

- Le stylo applicateur : déposant la quantité nécessaire de crème sur la peau infectée.
- Le spray préventif pour chaussures : afin de prévenir la réinfection, en éliminant les champignons présents dans les chaussures contaminées (cause fréquente de la réapparition des symptômes).

Ce kit peut s'utiliser à partir de quatre ans.

Posologie et mode d'application :

- Bien se laver les pieds avant l'utilisation et les sécher soigneusement,
- Il faudra tenir le stylo en sens inverse et tourner la base dans le sens des aiguilles d'une montre pour faire sortir la crème,
- On applique ensuite celle-ci sur la zone contaminée (plante du pied ou entre les orteils) et on laisse sécher pendant 2 minutes,
- L'application se fait quotidiennement deux fois par jour pendant quatre semaines.

Posologie du spray : selon la taille des chaussures, il peut s'appliquer jusqu'à trois pulvérisations par chaussures.

Composition crème : Olile-active, Aqua, Paraffinum Liquidum, Isopropyl Palmitate, Glycerin, Trilaureth-4 Phosphate, Alcohol Denat., Sodium Polyacrylate, Solanumtuberosum Starch, Panthenol, Undecylenic Acid, Urea, Potassium Sorbate, Allantoin, p-Anisic Acid et Sodium Benzoate.

Composition du spray : Aqua, Alcool dénaturé, et acide borique.

Selon le site web Scholl, cette formule permettrait de créer un environnement antifongique défavorable au développement des champignons, donc fongistatique. Cependant aucun des éléments entrant dans la composition du stylo ou du spray n'a de propriétés antifongiques. Pour le spray, l'alcool et l'acide borique auront une fonction seulement antiseptique. Aucune étude n'a été fournie par le laboratoire. Bien que contacté par mail, Scholl n'a toujours pas répondu aux interrogations sur les éventuelles études existantes sur leur produit, ou la mise en place d'un mécanisme antifongique concret concernant ce produit.



Figure 68 : Scholl mycose des pieds kit complet

Source : (83)

V.3. Produits contre l'onychomycose

V.3.1. ADDAX® : solution ongles mycosés

Dispositif médical

Ce produit ne s'utilise pas avant 12 ans.

Il s'applique matin et soir pendant 12 semaines, sans avoir à utiliser de limage ou de dissolvant avant chaque application.

Sa composition est la suivante : Aqua, Cyclomethicone, Glycerin, D-Panthenol, Sodium Dihydroxycetyl Phosphate, Sodium Bicarbonate, Dimethiconol, Alcohol Denat, Lactic Acid, Hydrogen Peroxide, CI77820, CI77400.

Ce produit agirait grâce aux silicones (cyclomethicone) qui auraient un effet occlusif et rendraient l'ongle imperméable à l'oxygène, empêchant ainsi les dermatophytes de se développer, en les asphyxiant. L'association de D-panthénol et de glycérine contribueraient à améliorer l'aspect de l'ongle et à favoriser sa régénération.

On peut noter d'autre part, la présence de peroxyde d'hydrogène (agent blanchissant), ainsi que d'acide lactique qui acidifieraient sans doute le milieu, le rendant défavorable à la croissance des champignons.

Il n'existe pas d'étude actuellement démontrant l'efficacité de ce produit d'un point de vue scientifique. En dehors des avis des consommateurs, rien ne permet de suggérer une apparente amélioration de l'aspect de l'ongle après application de ce dispositif.

Aucune preuve n'étant fournie sur ses propriétés, nous ne retiendrons aucune activité kératolytique, fongistatique ou fongicide.



Figure 69 : ADDAX solution ongles mycosés

Source : (84)

V.3.2. Amorolfine URGO 5 %

Médicament non listé et non remboursé par la sécurité sociale

Nous ne nous attarderons pas sur les mécanismes d'action de cette molécule, ou encore les modalités de prise de cet antifongique, il s'agit ici de la version non remboursée OTC de l'amorolfine vernis (vue précédemment) coutant aux alentours de 20 euros.

Nous constaterons simplement qu'il ne s'agit pas du traitement médicamenteux le plus efficace, en effet, une étude randomisée multicentrique la comparant au traitement séquentiel par avulsion chimique et ciclopirox (85) a mis en évidence un taux de guérison complète presque trois fois inférieur et un coût par patient deux fois plus important avec l'utilisation d'amorolfine seule.

Ce n'est donc pas un des meilleurs choix dans le traitement d'une onychomycose.



Figure 70 : Amorolfine URGO 5%

Source : (86)

V.3.3. EXCILOR® ongles mycosés : solution ou stylet

Dispositif médical IIa

L'application se réalisera après un nettoyage et séchage des pieds complets, il est recommandé de l'appliquer une fois par jour pour la solution, et deux fois par jour pour le stylet (matin et soir) pendant au moins 3 mois.

Il faudra ensuite laisser sécher le produit 1 à 2 minutes avant de remettre des chaussettes. Avant chaque nouvelle application du vernis, il est nécessaire de décoller la couche précédente, pour cela un simple bain de pied avec de l'eau chaude est suffisant, il n'est pas nécessaire d'utiliser une lime.

Composition stylet : Lactate d'éthyle, eau (7%), acide acétique, agent filmogène, glycerol, polysorbate 80, acétate de cétyle, alcools lanoliniques acétylés, biotine et agents conservateurs (pas de parabènes).

Composition solution : Eau, Polyuréthane, Acide Acétique, Huile de Menthe Poivrée, Gallate d'Octyle Polysorbate 80, Acide Déshydroacétique, Acétate de Cétyle, Alcools de Lanoline Acétylés, Conservateurs, Biotine.

Deux études nous ont été communiquées par les laboratoires COOPER.

La première étude (87) réalisée par l'université d'Anvers (Belgique), démontre l'activité antifongique d'EXCILOR® en utilisant un modèle d'onychomycose *in vitro*, l'application quotidienne de 7 formules de produits de parapharmacie (dont EXCILOR®, NAILNER®, NALOC® et SCHOLL®) ont été comparées à un antifongique de référence : l'amorolfine LOCERYL®.

Ces formules ont ensuite été appliquées quotidiennement, a des cultures de *T. mentagrophytes* pendant 7 jours.

L'amorolfine s'appliquant de façon hebdomadaire, une application hebdomadaire et quotidienne a été réalisée pour tous les produits testés.

L'incubation a été réalisée à 27 °C et la zone d'inhibition a été calculée sept jours après la dernière inoculation.

Seuls EXCILOR® et NAILNER® montrent une efficacité en application quotidienne, même si celle-ci semble bien inférieure à celle du LOCERYL®. Seul EXCILOR® démontre une activité antifongique comparable à l'amorolfine en usage hebdomadaire.

Bien que cette étude ait eu le mérite d'être réalisée, certaines critiques restent à faire :

- il n'y a pas d'étude *in vivo*,
- cette étude ne s'intéresse qu'à un champignon, oubliant *T. rubrum* et *C. albicans* souvent présents lors d'onychomycoses,
- la culture a été réalisée à partir d'un sabot de bovin, il convient de se demander si ce modèle est vraiment comparable à l'ongle humain,
- enfin l'étude a été financée par ONYSTER SHELL, le laboratoire responsable de la fabrication d'EXCILOR®.

Une deuxième étude a été menée à Tunis (88), randomisée, contrôlée, multicentrique, comparative en aveugle. Elle compare l'application bi-quotidienne de solution d'acide acétique/ éthyl lactate (présents dans la composition d'EXCILOR®) à l'application d'Amorolfine pendant 168 jours chez des personnes atteintes d'onychomycoses.

Sur les 112 patients au départ, 10 ont quitté l'essai. Il y avait donc 53 personnes dans le groupe de l'acide acétique et 49 personnes dans le groupe de l'amorolfine.

Méthode : Les patients ayant intégré l'étude devaient avoir plus de 18 ans, une atteinte disto-latérale ou superficielle de l'ongle du gros orteil (sans atteinte de la matrice) à Dermatophytes, atteinte mise en évidence par examen direct. De plus, ils devaient avoir stoppé tout traitement oral depuis 6 mois ou traitement par voie topique depuis 3 mois. Enfin, les femmes en âge de procréer devaient utiliser un schéma contraceptif 12 semaines avant l'étude, pendant l'études et un mois après la fin de l'étude. L'efficacité clinique a été évaluée à J.0, J.14, J.28, J.56, J.112, et J.168. Elle est évaluée de deux façons en observant le pourcentage de surface saine sur le gros orteil :

- à chaque moment (jours choisis), deux photos macro sont réalisées (vue de haut et de devant), puis analysées sur ordinateur par un dermatologue (en aveugle),
- puis un deuxième évaluateur (en aveugle aussi), détermine le pourcentage de surface saine en donnant un score allant de 0 à 4, 0 étant 100% de surface saine et 4 : moins de 33,33 % de surface saine.

Résultats : De J.0 à J.168, on observe une augmentation de surface saine de 11,4 % sur le groupe traité par acide, et de 5,2 % sur le groupe traité par Amorolfine.

Les deux traitements ont apporté des améliorations, que ce soit pour la décoloration comme pour l'épaississement de l'ongle, mais les effets sont plus prononcés sur le groupe ayant EXCILOR®. Les résultats microbiologiques et l'amélioration de la qualité de vie ont confirmé l'efficacité clinique. Enfin, les deux traitements ont été bien tolérés.

Il est conclu que l'application quotidienne d'acide acétique entraîne une augmentation de surface saine de l'ongle supérieure à l'application d'amorolfine, une amélioration globale de l'onychomycose ainsi que l'absence d'effets indésirables.

Cette étude présente cependant un conflit d'intérêt, en effet, elle a été financée par le laboratoire ONYSTER SHELL qui est responsable de la fabrication d'EXCILOR®.

Nous allons donc supposer que la molécule active d'EXCILOR® est l'acide acétique. Celui-ci n'a pas une activité antifongique en tant que tel, mais il va traverser l'ongle et acidifier l'environnement de l'intérieur vers l'extérieur. On peut donc envisager un effet sur la croissance des champignons, qui se développerait moins bien en milieu acide. EXCILOR® aurait donc une activité supposée fongistatique.

Cependant, le fait que l'application soit quotidienne et que sa composition soit très hydrosoluble (eau, glycérol, acide acétique) peut nous laisser penser que l'action du produit ne serait pas des plus permanentes, et une fois le produit arrêté, le champignon pourrait croître à nouveau, et l'onychomycose referait ainsi rapidement son apparition.



Figure 71 : EXCILOR® : stylet et solution

Source : (89,90)

V.3.4. NAILNER®

Traite et colore – Pinceau (vernis) 2 en 1 – Stylo 2 en 1 – Stylo (91)

Dispositif médical IIa.

Ces produits s'utilisent deux fois par jour pendant les quatre premières semaines d'utilisation, puis une fois par jour jusqu'à ce que l'ongle sain ait poussé à la place de l'ongle atteint.

Il est recommandé de l'utiliser une fois par jour à titre préventif sur les ongles sains pour empêcher l'infection fongique.

Pour le vernis traite et colore, on laissera sécher l'ongle une à deux minutes après l'application du vernis antimycosique avant d'appliquer le vernis coloré et de le laisser sécher (2 à 3 minutes

minimum). Avant chaque nouvelle application, il faudra retirer la couche de vernis à l'aide d'un dissolvant (de préférence sans acétone).

Selon le site web nailner.fr, le vernis coloré NAILNER® (contrairement aux autres vernis colorés) ne favoriserait pas le développement du champignon.

Composition Stylo et vernis antimycosique traite et colore : Ethyl Lactate, Aqua, Glycerin, Lactic Acid, Citric Acid.

Composition Stylo 2 en 1 et pinceau : Ethyl Lactate, Glycerin, Aqua, Lactic Acid, Resacetophenone, Citric Acid.

Dans toutes les présentations de NAILNER®, on trouve des composés acidifiants, ceux-ci servent à faire baisser le pH afin que le champignon ne puisse pas se développer dans des conditions de pH qui lui sont favorables.

Malgré plusieurs tentatives d'e-mail au laboratoire Trimb Healthcare suite à des contacts téléphoniques, aucune donnée ou étude prouvant l'efficacité du produit ne nous a été transmise.

Seule l'étude précédente démontre une efficacité de NAILER® sur les onychomycoses à *T. mentagrophytes*.



Figure 72 : Différents produits NAILNER®

Source : (91)

V.3.5. NALOC®

Dispositif médical.

Le produit s'applique une fois par jour, le soir au coucher, en posant la pointe du tube sur l'ongle (figure) et en appuyant légèrement sur le tube.

On met la fine couche sur toute la surface de l'ongle ainsi que sous le bord libre de l'ongle, laisse ensuite sécher quelques minutes.

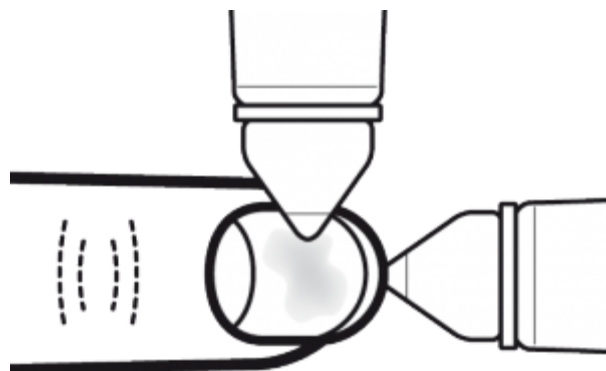


Figure 73 : Application du NALOC®

Source : (92)

Composition : propylène glycol, d'urée et acide lactique.

L'action se ferait à plusieurs niveaux :

- L'urée va avoir un effet kératolytique sur l'ongle, décollant et éliminant la couche de kératine abimée afin qu'elle se régénère,
- L'acide lactique empêcherait la croissance des champignons.

Plusieurs études ont été trouvées sur ce produit.

Première étude (93) :

Dans cette étude, la capacité de NALOC® (appelé ici K101) à améliorer l'apparence d'un ongle mycosé sur 25 % à 75 % de sa surface a été évaluée. La population de patients a reçu une application quotidienne de K101 pendant 24 semaines sur l'ongle atteint, les quatre premières semaines avec occlusion, et les 20 dernières sans.

Les patients évaluent l'efficacité en la notant de 1 à 5. 1 indiquant l'absence d'amélioration et 5, une guérison complète.

Des prélèvements ont lieu à la huitième semaine et à la vingt-quatrième semaine pour effectuer un examen direct et une culture. Les patients devront aussi juger et signaler les effets indésirables tout au long de l'étude.

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo. Sur 493 patients, 433 sont allés jusqu'au bout dont 3014 patients ayant reçu du K101 et 129 le placebo, cela est un point positif pour l'étude, car il y a beaucoup de patients.

Au niveau des résultats, il a été constaté que la moitié des patients prenant le traitement ressentaient une amélioration au bout de deux semaines. Le pourcentage de cultures négatives chez les patients ayant une atteinte de 51 à 75 % de la surface de l'ongle, était de 80 % pour les patients traités par NALOC® contre 45 % pour le groupe placebo.

L'étude a globalement montré des résultats positifs pour ce produit, cependant, le paiement des auteurs de l'étude a été fait par le laboratoire MOBERG PHARMA responsable de la fabrication du produit.

De plus, l'étude est seulement réalisée sur les onychomycoses à *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*, elle ne prend donc pas en compte les autres espèces fongiques.

Enfin, la durée d'évaluation reste trop courte, un ongle de pied met entre 9 et 12 mois à repousser entièrement, cette étude aurait dû être plus étendue dans le temps.

Deuxième étude (94) :

Dans cette étude, K101 a été dilué dans 3 tubes à essai différents, à des concentrations de 10 %, 20 % et 50 % auxquels on a ajouté et mélangé une solution filtrée de *T. rubrum*.

Les trois solutions vont être laissées en contact avec *T. rubrum* pendant 60 minutes, 240 minutes et 24 heures pour ensuite êtreensemencées sur des boîtes de pétri en milieu de Sabouraud et incubées à 30 °C. Un examen direct est réalisé avant la mise en culture. Les boîtes sont lues aux jours 2,6 et 14 de l'incubation.

La même expérience est réalisée avec *C. albicans*, mais avec une température d'incubation à 35 °C et une lecture aux jours 1 et 2. Les différents résultats de ces expériences sont ensuite observés par microscopie électronique par balayage.

Les deux méthodes ont mis en évidence une altération des cellules fongiques par K101. L'hypothèse retenue, serait que K101 perturbe l'intégrité de la paroi cellulaire que ce soit pour *C. albicans* comme pour *T. rubrum*. Il y aurait ainsi en premier lieu une dégradation des composés de la paroi cellulaire suivi d'une dégradation de la membrane plasmique. Cela entraînerait une entrée d'eau changeant l'environnement osmotique dans le cytoplasme donnant lieu à une autolyse.

Les résultats montrent que les solutions de NALOC® diluées à 50 % ne permettent pas la formation de colonies (*T. rubrum* et *C. albicans*) quelle que soit la durée de mise en contact ou la durée d'incubation.

Le point positif de cette étude est qu'elle soit *in vitro*, malheureusement elle n'est pas *in vivo*. De plus, le nombre d'échantillons est faible, et elle est réalisée sur un modèle qui ne s'apparente pas à un ongle. Enfin, comme pour la première étude le financement a été réalisé par les laboratoires MOBERG PHARMA qui détiennent la fabrication du produit.

Une troisième étude (vue précédemment) menée en 2016 par l'université d'Anvers en Belgique sur l'efficacité de divers produits de parapharmacie en les comparant à l'amorolfine pour le traitement des onychomycoses, n'a pas mis en évidence d'effet antifongique après deux semaines d'utilisation du produit (87). Cette étude n'est hélas qu'*in vitro*, de plus elle a été financée par le laboratoire ONYSTER SHELL fabricant EXCILOR® un produit concurrent.

L'existence de ces études pour des produits de parapharmacie est une bonne chose, mais il est regrettable, qu'elles ne soient pas financées par des organismes indépendants.

Il est difficile au vu de ces diverses études, de dire si le NALOC® a vraiment une activité fongistatique *in vitro* et si il a vraiment une action fongicide, bien que de nombreux patients voient leur mycoses régresser lorsque ce dernier est appliqué.

Les études sur ce produit restent à poursuivre et c'est sans doute pour cela que le K101 a un statut de dispositif médical et non de médicament.



Figure 74 : NALOC®

Source : (92)

V.3.6. ONYKOLEINE®

Cosmétique.

La solution s'applique une fois par jour en fine couche à l'aide d'un pinceau sur un ongle sec et propre sans vernis. Ce produit s'utilise jusqu'à renouvellement complet de l'ongle.

Composition : Isopropyl palmitate, *Melaleuca alternifolia* leaf oil, horse mane tissue extra, silk amino acids, methyl ester.

Le fait qu'il y ait de l'huile essentielle d'arbre à thé dans ce produit le contre-indique chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de trois ans.

Ici, nous avons à faire à un produit qui restaure l'ongle et prévient le développement des onychomycoses. Il est conseillé en complément d'un traitement antifongique et en préventif sur des ongles fragiles sujets aux mycoses.

Selon les laboratoires ASEPTA Monaco, responsables de la fabrication du produit, l'ONYKOLEINE® aurait une double action (95) :

- Elle créerait un terrain hostile à la formation des champignons grâce à la présence d'huile essentielle d'arbre à thé et de lypstheres,
- et elle contribuerait à la repousse de l'ongle de par la présence d'activateurs naturels des phanères (acides aminés de soie).

Nous ne reviendrons pas sur les études d'huile essentielle d'arbre à thé démontrant son action sur les onychomycoses et vues précédemment, mais de par sa présence dans l'ONYKOLEINE®, ce produit pourrait posséder des propriétés fongistatiques.

Cependant, ne connaissant pas le pouvoir de pénétration de l'huile à l'intérieur de la tablette, nous ne nous prononcerons pas avec certitude sur son activité antifongique.

ONYKOLEINE® s'utilisera donc essentiellement pour éviter les récives (en association avec un médicament antifongique) ou, pour renforcer les ongles dans un but esthétique (96).



Figure 75 : ONYKOLEINE®

Source : (95)

V.3.7. SCHOLL® : Solution mycose des ongles 2 en 1 (97)

Cosmétique.

La solution s'applique une fois par jour sur l'ongle atteint, puis il faudra limer l'ongle chaque semaine pendant 4 semaines. Après ces 4 semaines, il faudra appliquer le produit une fois par semaine pendant 9 mois.

Composition : Deionised Water (Aqua), Citric acid, Urea, Xanthan Gum, Glycerin, Isopropyl Alcohol, Sodium Benzoate, Panthenol, Sodium Benzotriazolyl Butylphenol Sulfonate.

Comme beaucoup de produits présentés auparavant, ce produit agit en acidifiant le milieu grâce à l'acide citrique, si tant est que celui-ci pénètre dans la tablette unguéale.

L'urée en troisième position dans la liste des composés n'est pas l'élément principal. Rappelons que les composés d'un produit cosmétique doivent être énumérés sur l'étiquette dans l'ordre décroissant des concentrations.

Il est donc fort probable que la concentration de l'urée soit inférieure à 40 %, nous ne pouvons donc pas nous avancer sur les propriétés kératolytiques que joueraient l'urée dans cette solution. A faible concentration, elle est d'ailleurs hydratante.

L'alcool isopropylique ainsi que le benzoate de sodium sont des solvants. La glycérine et le panthénol quant à eux, participent à la reconstruction de l'ongle malade.

La seule étude où apparaît SCHOLL® solution mycose des ongles 2 en 1, reste celle présentée précédemment (87).



Figure 76 : SCHOLL solution mycose des ongles 2 en 1

Source : (97)

V.3.8. URGO® filmogel ongles abîmés (98)

Dispositif médical.

Il s'applique quotidiennement sur la surface de l'ongle atteint, la peau environnante et le dessous du bord libre de l'ongle. Il faudra ensuite le laisser sécher 1 à 2 minutes.

Il ne s'utilise que chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans, il ne nécessite pas l'utilisation d'un dissolvant ni de limage pour être retiré.

Composition : Hydroxypropylchitosan (HPCH), eau purifiée, éthanol, agent conservateur : piroctone olamine (OCTOPIROX®) 0,5%.

L'HPCH est un agent filmogène qui permet au composé « actif » de pénétrer dans l'ongle. La pirocotone olamine est un agent conservateur, qui a une grande affinité pour les phanères.

Une étude (99) a été réalisée, où trois expériences sont faites à partir d'un dispositif médical (MYFUNGAR®) de même composition qu'URGO® filmogel ongles abîmés, afin d'évaluer et définir les propriétés des actifs présents.

- La première expérience consiste à déposer sur une boîte de pétri inoculée avec une solution de *T. mentagrophytes* une goutte de complexe actif. Cinq jours après l'incubation, la zone de dépôt des gouttes est vierge alors que le reste de la gélose est colonisé par l'agent fongique. Il est conclu que le DM forme une protection physique contre l'agent microbiologique.
- La seconde expérience visait à prouver une meilleure absorption et diffusion de l'OCTOPIROX® sur un support composé de kératine que sur un support neutre. Celle-ci a également mis en évidence une activité inhibitrice de l'OCTOPIROX® sur le développement de *T. rubrum in vitro*. Pour cela, deux supports ont été utilisés : un disque neutre et un sabot de bovin. L'expérience est illustrée ci-dessous (figure 83) :

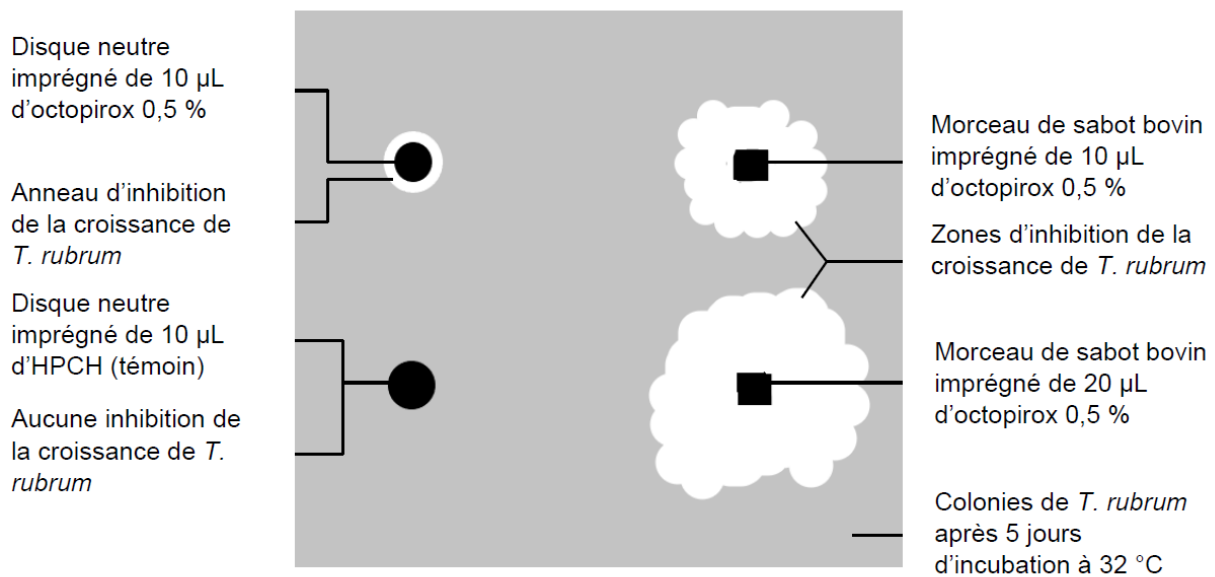


Figure 77 : Représentation schématique des résultats

- La troisième expérience démontre que MYFUNGAR® isole et protège de *T. rubrum* lorsqu'on l'applique sur un sabot sain. En effet, lorsque ce dernier associé au dispositif est mis en contact pendant 7, 14 ou 21 jours avec *T. rubrum*, il ne contamine pas le nouveau milieu de culture et aucune colonie ne pousse. Cette expérience ne rend en aucun cas compte d'une activité fongistatique de MYFUNGAR®.

Voici ce que l'on peut retenir de ces différentes expériences :

- Le dispositif médical inhibe la croissance *in vitro* de *T. mentagrophytes* lorsqu'il est appliqué directement sur la gélose. Mais qu'en est-il si l'application se fait directement sur un ongle ?
- On peut penser que l'OCTOPIROX® a probablement une activité fongistatique sur *T. rubrum*, mais des études restent à faire pour démontrer cela.
- Enfin, le dispositif médical isole totalement le morceau de sabot qu'il recouvre et le protège de la contamination.

On peut cependant se demander, si le sabot bovin est un bon modèle expérimental et s'il est comparable à un ongle humain.

Une étude à plus grande échelle et sur des ongles humains pathologiques serait plus appréciable pour prouver les propriétés antifongiques de ce complexe.



Figure 78 : URGO® filmogel ongles abîmés

Source : (98)

V.3.9. VICKS VAPORUB®

Médicament non listé (100).

Bien qu'il soit indiqué comme décongestionnant au cours des affections respiratoires (rhumes, toux, bronchites), il arrive que certains patients viennent demander ce médicament en officine pour des raisons différentes : mésusage sexuel, ou encore traitement d'onychomycose. Dans ce dernier cas, les témoignages sont bons et les résultats obtenus encourageants. Il existe d'ailleurs plusieurs études démontrant son efficacité.

Sa composition est la suivante : camphre, huile essentielle de térébenthine, lévomenthol, huile essentielle d'eucalyptus.

Sur une première étude (101) *in vivo*, à laquelle 18 patients ont participé, l'application du produit est réalisée quotidiennement pendant 48 semaines. On observera l'amélioration de l'état des ongles aux semaines 4,8,12,24,36 et 48 par photographie. A la fin de l'étude, 83 % des participants rapportent une réponse positive quant à leur onychomycose, et 27,8 % font part d'une cure mycologique avec culture négative au niveau de l'ongle. Cette étude comporte cependant des biais : la cure clinique a été mesurée en utilisant la photographie, de plus il aurait été bien de faire une comparaison à un autre traitement ou un placebo. Cette étude reste donc incomplète, et ne permet pas de prouver une efficacité antifongique du VICKS VAPORUB®.

Une deuxième étude (102) a été réalisée pour déterminer l'efficacité et la sûreté de ce produit dans le traitement des onychomycoses chez les personnes vivant avec le VIH. Cette étude conclue en montrant une efficacité du traitement des onychomycoses sur les patients atteints du VIH. En effet, à la 24^{ème} semaine d'application, 83% des 18 patients participant à l'étude avaient une amélioration de l'apparence de leur ongle. A la semaine 48, 8 des 15 participants ont une nette amélioration des ongles atteints. Aucun effet secondaire n'a été constaté.

Cette étude qui se déroule au Missouri (USA) constate que le VICKS VAPORUB® pourrait être une alternative économique intéressante aux autres produits pour les personnes ayant les

personnes ayant le VIH. Rappelons qu'aux Etats-Unis, la protection sociale est très inégalitaire selon la situation de l'individu, et que la prise en charge médicamenteuse d'une onychomycose qui dure généralement 6 mois ou plus peut être très onéreuse.

Comme pour l'étude précédente, de nombreux points négatifs sont à soulever :

- petite taille de l'échantillon,
- analyse de l'amélioration sur des photos,
- les composants actifs ne sont pas isolés,
- pas de comparaisons à un traitement ou un placebo.

On peut conclure en observant, une amélioration apportée par ce produit sur les onychomycoses des patients atteints. Cependant, des études supplémentaires avec des comparaisons et des plus grands échantillons devraient être menées afin de mieux comprendre l'efficacité de ce traitement. Cela pourrait permettre d'isoler les composants actifs et mettre en évidence leur mécanisme d'action antifongique.

Le VICKS VAPORUB® peut donc être accepté comme traitement des onychomycoses au comptoir par le pharmacien car il a une certaine efficacité, et ne présente pas d'effets indésirables, mais ne doit pas être conseillé au patient en première intention car ce n'est pas son indication première.



Figure 79 : VICKS VAPORUB®

Source : (103)

V.3.10. XERIAL® 40 ongles gel

Cosmétique (104).

Il s'agit d'un gel qui lisse et diminue l'épaississement des ongles abîmés par l'onychomycose. Il s'applique sur l'ongle atteint, 2 fois par jour à l'aide d'un pinceau. Il est déconseillé chez l'enfant de moins de 3 ans.

Composition : aqua, urea, glycerin, propylene glycol, triethanolamine, polyacrylate-13, salicylic acid, polyisobutane, piroctone olamine, serine, bacillus ferment, histidine, polysorbate 20, sorbitan isostearate, disodium EDTA, phenoxyethanol, potassium sorbate.

Ce gel agit grâce aux propriétés kératolytiques de l'urée à 40 %.

La piroctone-olamine est utilisée comme un agent conservateur, qui pourrait avoir une action fongistatique (comme vu précédemment).

L'acide salicylique va acidifier le milieu afin de limiter le développement du champignon, il aura aussi des propriétés exfoliantes et antiseptiques.

La sérine et l'histidine, présentes dans la formule correspondent à des acides aminés hydratants.

Comme pour l'ONYSTER®, l'urée agit sur les lésions pathologiques entre le lit de l'ongle et la zone atteinte pour permettre un découpage et un retrait sans douleur. C'est le principe de l'avulsion chimique.

Bien que la mise en place d'un pansement occlusif pendant 24 heures puisse être considérée comme contraignante et gênante dans une chaussure pour l'ONYSTER®, l'application de XERIAL® deux fois par jour peut paraître excessive pour observer une bonne observance.

Nous avons contacté le laboratoire SVR (responsable de la fabrication de XERIAL®) afin de lui demander des études cliniques et scientifiques nous prouvant l'efficacité de leur produit, mais aucune réponse n'a été transmise de leur part.

L'ONYSTER® ayant plus d'études à son actif et revenant plus souvent dans la littérature, nous le recommanderons en premier lieu plutôt que XERIAL®.



Figure 80 : XERIAL® 40 ongles gel

Source : (104)

V.3.11. WARTNER CRYOPHARMA® traitement de l'ongle mycosé

Cosmétique (105).

Il est présenté sous forme de tube applicateur.

Son application est biquotidienne au niveau de l'ongle affecté, pendant 4 semaines.

Composition : Aqua, Glycerin, 1-5 Pentanediol, Propylene Glycol, Dimethicone, Peg-40 Hydrogenated Castor Oil, Carbomer, Sodium Hydroxide, Artemisia Abrotanum Leaf/Stem Extract.

Selon Oméga Pharma, l'action se ferait à trois niveaux :

- traitement de l'ongle mycosé par création d'un micro-environnement hostile au champignon,
- facilitation de la régénération de l'ongle par hydratation et soin de ce dernier,
- enfin, il éviterait la propagation de l'infection aux autres ongles par formation d'un film sur l'ongle atteint.

Cependant, au vu de sa composition, rien ne nous laisse penser que cela soit possible :

- l'eau et la glycérine sont des agents hydratants,
- le 1,5-Pentanediol et le carbomère sont des émulsifiants,
- le propylène-glycol est un humectant et un agent conservateur,
- le diméthicone possède un effet occlusif et l'huile de ricin (castor oil) a une action renforçant les ongles,
- enfin la citronnelle a des propriétés rafraichissantes et offre une odeur agréable, l'hydroxyde de sodium est seulement là pour réguler le pH.

Comme on peut le constater, aucune de ces substances n'a d'activité anti-mycosique. De plus, aucune étude à l'heure actuelle n'existe, prouvant une quelconque efficacité ou mécanisme d'action de WARTNER CRYOPHARMA® sur les ongles mycosés.

Enfin, l'application deux fois par jour ne facilite pas l'observance, et le fait qu'il ne s'applique que 4 semaines nous laisse dubitatif sachant que le traitement d'une onychomycose des orteils est d'au moins 6 mois.

Il s'agit sans doute du produit de parapharmacie le moins recommandé pour faire face à une onychomycose.



Figure 81 : WARTNER CRYOPHARMA® traitement de l'ongle mycosé

Source : (105)

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des produits de parapharmacie utilisés contre les onychomycoses ainsi que leur caractéristiques :

Tableau 9 : Tableau comparatif des produits de parapharmacie disponibles à l'officine sans ordonnance

Nom du produit	Médicament, DM ou cosmétique	Activité kératolytique	Activité fongicide ou fongistatique	Actifs régénérateurs de l'ongle	Existence d'études	Limites d'utilisation
ADDAX®	DM	Non	Non	Oui	Non	Améliore seulement l'aspect de l'ongle et favorise sa régénération, mais pas d'efficacité sur l'atteinte fongique
Amorolfine	Médicament	Non	Fongicide et fongistatique	Non	oui	Pour les onychomycoses sans atteintes matricielle, peu efficace sur <i>Aspergillus</i>
EXCILOR®	DM	Non	Non fongicide, mais probablement fongistatique	Oui	Oui	Ne fait que ralentir la croissance sans éliminer le pathogène. Peut masquer la clinique si amélioration d'aspect de l'ongle il y a. Possible risque de FN si prélèvement.
NAILNER®	DM	Non	Non fongicide, légèrement fongistatique	Non	Oui	Action à court terme, ralentissant la croissance du champignon, nécessite d'appliquer un antifongique avec. Possible risque de FN si prélèvement.
NALOC®	DM	Oui	Non fongicide, légèrement fongistatique	Non	Oui	La guérison n'est pas assurée
ONYKOLEINE®	Cosmétique	Non	Possible, due à la présence d'arbre à thé	Oui	Non	Action non démontrée, utiliser plutôt en complément d'un traitement antifongique
SCHOLL®	Cosmétique	Possible, sans certitudes	Non fongicide, légèrement fongistatique	Non	Oui	Amélioration à court terme. Risque de FN si prélèvement. Nécessité d'utiliser un antimycosique.
URGO®	DM	Non	Non fongicide, mais possiblement fongistatique	Non	Oui	Le produit pourrait avoir sa place dans le traitement, mais nécessite plus d'études, sur des

						ongles humains notamment.
Vicks Vaporub®	Médicament	Non	Possiblement, non mis en évidence	Non	Oui	Manque d'études sur le mécanisme d'action de ce produit sur les champignons, produit toléré, mais qui ne doit pas être proposé en première intention au patient.
XERIAL®	Cosmétique	Oui	Non	Non	Etudes faites sur l'urée	Peut avoir une action en début de traitement, mais nécessitera par la suite l'utilisation d'un antifongique
Wartner Cryopharma®	Cosmétique	Non	Non	Oui	Non	Aucune étude démontrant son efficacité. Aucune substance antifongique dans la composition. Temps de traitement trop court pour une onychomycose.

On peut donc constater, qu'il y a 4 catégories de produits de parapharmacie qui ressortent de cette analyse :

- les actifs aux propriétés régénératives et reconstructrices de l'ongle,
- les acidifiants,
- les agents kératolytiques,
- et les principes actifs fongicides et fongistatiques.

La première catégorie, n'est jamais vraiment appuyée par des études qui démontrent une réelle régénération de l'ongle. Ces produits-là ne doivent donc pas rentrer dans un protocole de traitement.

En ce qui concerne les acidifiants, ils ne méritent pas spécialement non plus une place dans le traitement de l'onychomycose, en effet ils masquent les signes cliniques et n'améliorent que ponctuellement l'aspect de l'ongle grâce à leur action fongistatique. De plus, ils peuvent rendre un prélèvement de l'ongle faussement négatif si celui-ci est réalisé trop rapidement après l'arrêt de ces produits-là. On peut cependant envisager de les associer avec des antifongiques pour accentuer une activité et observer sans doute des résultats plus rapides.

Les agents kératolytiques, responsables de l'avulsion chimique ont entièrement leur place dans un traitement d'onychomycose, particulièrement si celle-ci présente une hyperkératose, une atteinte matricielle ou une onycholyse. C'est la première étape du traitement qui par la suite nécessitera l'addition de médicaments antifongiques.

Enfin les principes actifs (amorolfine ici) sont indispensables pour passer par le traitement de l'onychomycose en automédication ou conseil officinal, leur efficacité a été démontrée.

Conclusion

Les mycoses des pieds regroupent donc un panel d'infections fongiques plus ou moins sévères atteignant différentes parties du pied : la plante, les espaces interdigitaux, les ongles et leur contour.

Bien qu'elles conduisent rarement à des atteintes graves avec impact sur le pronostic vital, leur prise en charge n'en reste pas moins essentielle, car elles ont une incidence morale et sociale sur les patients qui en sont atteints.

C'est pour cela qu'elles font souvent l'objet de demandes spontanées au comptoir. Face à ces demandes, la réponse du pharmacien doit comporter plusieurs éléments. Premièrement, il doit être capable de fournir tous les conseils concernant la prévention et la ré-infestation.

Une fois la mycose installée, le pharmacien doit savoir juger si il est apte à soigner cette atteinte avec les médicaments ne nécessitant pas de prescription, ou si il ne l'est pas (atteinte trop étendue, patient atteint d'une pathologie chronique comme le diabète, risque de surinfection ...). En d'autres mots, faire la distinction entre une situation nécessitant une consultation médicale ou pas.

Même si le patient reste très souvent réticent à consulter un médecin pour une pathologie qui n'entraîne pas forcément de douleurs, il est impératif de lui rappeler que certaines mycoses du pied ne relèvent pas d'un simple problème esthétique, et sans traitement, elles peuvent devenir invalidantes et altérer la qualité de vie.

Enfin, face à une ordonnance, le pharmacien devra correctement expliquer le mode d'administration des médicaments, insister sur la posologie prescrite et rappeler encore et toujours les mesures de prévention.

Le rôle d'éducation du pharmacien d'officine est essentiel dans la prise en charge des diverses mycoses atteignant le pied, il doit réussir à inculquer au patient de la rigueur dans la prise de son traitement, et un grand respect des mesures préventives, sans pour autant l'effrayer ou le dissuader d'aller jusqu'au bout du traitement.

Références bibliographiques

1. Ripert C. Mycologie médicale. Paris : Tec & doc-Lavoisier ; 2013.
2. Parenthesome. In : Wikipédia [En ligne]. 2013 [consulté 14 mars 2020]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Parenthesome&oldid=94515552>
3. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, Hedstrom U, Kristensen J, Ali-Zadeh H, et al. Assessment of the clinical utility of serial beta-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol.* 2008 ;57(Pt 3):287-95.
4. Les champignons filamenteux [En ligne]. agronomie. 2017 [consulté le 3 mai 2020]. Disponible sur : <https://agronomie.info/fr/les-champignons-filamenteux/>
5. risque-fongique_et_travaux.pdf [En ligne]. [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/risque-fongique_et_travaux.pdf
6. Les levures et levures. Paris : Bioforma ; 2010.
7. Baran R, Hay R-J. Nouvelle classification clinique des onychomycoses. *J Mycol Médicale.* 2014 ;24(4) :247-60.
8. chromID Candida [En ligne]. bioMérieux France. [consulté le 5 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/chromid-candida>
9. Life [En ligne]. [consulté le 5 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/candida-albicans>
10. CandiSelect Agar | Diagnostic clinique | Bio-Rad [En ligne]. [consulté le 5 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.bio-rad.com/fr-fr/product/candiselect-agar?ID=OMERJB15>
11. Habif TP. Maladies cutanées : diagnostic et traitement [En ligne]. 2012 [consulté le 4 mars 2020]. Disponible sur : <http://site.ebrary.com/id/10890462>
12. Borradori L, Lachapelle J-M, Lipsker D, Saurat JH, Thomas L. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles [En ligne]. 2017 [consulté 4 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294746499>
13. CHRONIC DERMATOPHYTOSIS SYNDROME DUE TO TRICHOPHYTON RUBRUM - ZAIAS - 1996 - International Journal of Dermatology - Wiley Online Library [En ligne]. [consulté le 18 mars 2020]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4362.1996.tb03682.x>
14. Rigopoulos D, Richert B. Differential Diagnosis of Onychomycosis. In : Rigopoulos D, Elewski B, Richert B, éditeurs. Onychomycosis [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd ; 2018 [consulté le 21 mars 2020]. p. 75-82. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119226512.ch9>
15. 16_Examen_mycologique.pdf [En ligne]. [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur : http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/16_Examen_mycologique.pdf

16. Iconographie [En ligne]. [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/dermatophytoses/site/html/iconographie5.html>
17. Trichophyton | Mycology Online [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/dermatophytes/trichophyton/>
18. Epidermophyton floccosum | Mycology Online [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/dermatophytes/epidermophyton/>
19. MYCODECYL pdre p appl loc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 26 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/mycodecycl_pdre_p_appl_loc-11385.html
20. Canada E et C climatique. Ébauche d'évaluation préalable Groupe des acides gras et dérivés [En ligne]. aem. 2018 [consulté le 26 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/evaluation-substances-existantes/ebauche-evaluation-prealable-groupe-acides-gras-derives.html>
21. AMYCOR 1 % crème pour application locale - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 26 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/amycor_1_creme_pour_application_locale-1028-indications.html
22. CAS No : 60628-96-8| Product Name : Bifonazole - API| Chemical Name : Bifonazole [En ligne]. <https://www.pharmaffiliates.com/en>. [consulté le 26 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.pharmaffiliates.com/en/60628-96-8-bifonazole-api-pa0237000.html>
23. Résumé des caractéristiques du produit - PEVARYL 1 %, crème - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61685323&typedoc=R>
24. NITRATE D'ECONAZOLE (SEL) SIGMA - E4632 - 100G [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.humeau.com/nitrate-d-econazole-sel-sigma-e4632-100g-24300463240.html>
25. DAKTARIN 2 % pdre p appl loc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/daktarin_2_pdre_p_appl_loc-4761.html
26. Miconazole, What is Miconazole? About its Science, Chemistry and Structure [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.3dchem.com/Miconazole.asp>
27. FONGAMIL 1 % crème - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fongamil_1_creme-7065.html
28. FONGAMIL 1 % pdre p appl loc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fongamil_1_pdre_p_appl_loc-7066.html


29. Omoconazole molécule de médicament antifongique. Formule squelettique. [En ligne]. 123RF. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : https://fr.123rf.com/photo_87062745_omoconazole-molécule-de-médicament-antifongique-formule-squelettique-.html
30. FONX 1 % crème en tube - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fonx_1_creme_en_tube-7079-composition.html
31. Oxiconazole Nitrate [64211-46-7] Clinisciences [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.clinisciences.com/autres-produits-186/oxiconazole-nitrate-64211-46-7-1278463.html>
32. MYCOSTER 1 % pdre p appl cut - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/mycoster_1_pdre_p_appl_cut-11396.html
33. Résumé des Caractéristiques du Produit [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277492.htm>
34. Ciclopirox Olamine | CAS 41621-49-2 | LGC Standards [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.lgcstandards.com/FR/fr/Ciclopirox-Olamine/p/LGCFOR0418.00>
35. LAMISIL 1 % crème - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté 29 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/lamisil_1_creme-9873.html
36. Terbinafine | C21H25N | ChemSpider [En ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1266005.html>
37. MYCOSTER 8 % sol p appl cut - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/mycoster_8_sol_p_appl_cut-11398.html
38. ONYTEC 80 mg/g vernis ongl médicamenteux - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/onytec_80_mg_g_vernis_ongl_medicamenteux-94419-pharmacodynamie.html
39. synthese_davis_onytec_-_ct-7347.pdf [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-05/synthese_davis_onytec_-_ct-7347.pdf
40. Ciclopirox Treatment Kit [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2c67dd09-ab1f-4ccf-97b5-421356f64f22&type=display>
41. AMOROLFINE BGR 5 % vernis ongl médic - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/amorolfine_bgr_5_vernis_ongl_medic-110867-posologie_et_mode_d_administration.html

42. Amorolfine hydrochloride (Ro 14-4767/002) | Fungal Inhibitor | MedChemExpress [En ligne]. [consulté le 30 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.medchemexpress.com/Amorolfine-hydrochloride.html>
43. Résumé des caractéristiques du produit - AMYCOR ONYCHOSET, pommade - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 1 avr 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67886607&typedoc=R>
44. Notice patient - AMYCOR ONYCHOSET, pommade - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 1 avr 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67886607&typedoc=N>
45. ONYSTER® - EurekaSanté par VIDAL [En ligne]. EurekaSanté. [consulté le 19 avr 2020]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id12748-ONYSTER.html>
46. Lahfa M, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, Ortonne JP, Richert B, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of an Optimized Avulsion Technique with Onyster® (40% Urea Ointment with Plastic Dressing) Ointment Compared to Bifonazole-Urea Ointment for Removal of the Clinically Infected Nail in Toenail Onychomycosis: a Randomized Evaluator-Blinded Controlled Study. *Dermatology*. 2013 ;226(1):5-12.
47. Presse, Évènements, Dermaweb, Actualités, Contact, légales M, et al. ONYSTER® [En ligne]. Pierre Fabre Dermatologie. [consulté le 19 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.pierre-fabre-dermatologie.ch/fr/produits/onyster/>
48. LAMISIL 250 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/lamisil_250_mg_cp_sec-9872-formes_et_presentations.html
49. main.pdf [En ligne]. [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : <https://pdf.sciencedirectassets.com/273420/1-s2.0-S1156523307X00131/1-s2.0-S1156523307001023/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEEMaCXVzLVVhc3QtMSJGMEQCIAPxcwuSb7A%2BETB5PRDAFjC3WuplNF5%2BQUZorN9TGb4oAiBS8tUNfWLFQHWc3dsS5jZcnpsDiFv4dTFmrrpqA6Dn0iq0AwhMEAIaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIML3MIw7G3Lq0nKtpLKpEDUe1fOwZXc6AgfbdPfl07GSySjDQv%2F%2BMeDlaAAf7ft5NXpFZtwd%2B%2FKktNx4WEPXxdbM7h6oHdyobCrl%2BxPz mhEL%2F%2FJvIoPsK5BXATfQ2t1olxdY%2F3SoBoXQPJBxFri3M0cWLbtWT7FSPNU%2BMtq15r8%2Bat3ZIM9D4fiuLNgGCOhb3UtURT9LHwWxg6iTf0o32NVDEgE%2FCGDVwDcBPi5qSfUWFXJcnTFkvol3jL%2BLX29p4cG6pIatPMhLj34RJMZmmIe7%2BGC1DS9ILfJaY81nMYbrvdFNeKC2Carm2u%2BTLj6G2unOry2dVZuD256JbwL3wxluIAeZDaZoH%2Bhlzgd%2FcSGqmIEX4U%2FxaT8SnWlqCrnsLlseBNMEDVe6m9li1jgGE3f0lk%2FeLJPrGXlvsFjqEO%2F%2FwNtnLf1wY6clRjPzfvAh%2BqjBf%2FgWeneLioXzgbxkFuHKRTvTGDwbOGvo4Twyx6%2BQibY1%2FzGFwKDtstoTmleTFtY%2FFDbFz8Qxr%2BRrRmd%2BSJ6pLwPfuG0tKZiB8U8XrtcdwnuuY9AU67AFm7jWYBsPBKj%2Fz3ETAxWmP1ge9AMcywXoeQ%2FSJ9fAPEIMhLfbE1rKz3Miw1zAEXi%2Fjaym6m36Zw4JbITaRdQeLKECQrsB0zk%2FG4aaCbuw96k3ASLQDA0bBUqExF107POwfrFQEQnD0v8IJX8pJcgk%2B%2FpJW1ar4GAPUFVzZ4CBLSh4h8UBVbclkgFSSJmgCpA0YsAgJQftL7gxAX3moEHetgkxRRcTz2cWvAAS%2BgV7fqZVt%2FigrFMQeXuwZxksViZApvEH0pI5h1K8q680nAZ>

BODYsIK9GK9bA44B7Bs9GLbFnEL6gyYq9m10ew%3D%3D&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20200402T202431Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTY32GPLZSK%2F20200402%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Signature=09d832a640f9aa6b69013c56fb5ac9255f07d2933911354a23cfca55853a6bd2&hash=29c44f86f91d6cf20fcdc47d3684ae2183bbaa6fb687056a37cc7a35e50158ab&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S1156523307001023&tid=spdf-e8c68db0-8fd6-48fc-9074-96f7f08ecf12&sid=6674f92a6c4ed84a436a04a62b81796cc738gxrbq&type=client

50. [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=terbinafine>
51. SPORANOX 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/sporanox_100_mg_gel-15487.html
52. Feuilhade de Chauvin M. Traitement des onychomycoses. *J Mycol Médicale*. 2014 ;24(4) :296-302.
53. Itraconazole CAS# : 84625-61-6 [En ligne]. [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB4716071_EN.htm
54. TRIFLUCAN 200 mg gél - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/triflucan_200_mg_gel-16767-indications.html
55. Fluconazole Properties, Molecular Formula, Applications - WorldOfChemicals [En ligne]. [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/fluconazole.html>
56. Professor of Dermatology Baylor College of Medicine Houston, TX, Stein Gold, MD LF, Director of Dermatology Research Henry Ford Health System Detroit, Michigan. Antifungal Drugs for Onychomycosis: Efficacy, Safety, and Mechanisms of Action. Rosen, MD T, éditeur. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 ;35(3S) : S51-5.
57. GRISEFULINE 500 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [consulté le 4 avr 2020]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/grisefuline_500_mg_cp_sec-84456.html
58. Feuilhade de Chauvin M. Traitement des onychomycoses. *Rev Francoph Lab*. mai 2011;2011(432):71-5.
59. griseofulvin - Keyword Search - Science Photo Library [En ligne]. [consulté le 4 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.sciencephoto.com/keyword/griseofulvin>
60. Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ;69(4) :578-82.

61. Lavogiez C, Mortier L, Mordon S. La photothérapie dynamique antimicrobienne en dermatologie. Partie I: les infections bactériennes et fongiques. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2015 ;142(12) :782-8.
62. Figueiredo Souza LW, Souza SVT, Botelho ACC. Randomized controlled trial comparing photodynamic therapy based on methylene blue dye and fluconazole for toenail onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2014;27(1):43-7.
63. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):853-67.
64. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):600-8.
65. Efinaconazole and H3 metabolite structures. [En ligne]. ResearchGate. [consulté le 5 avr 2020]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Efinaconazole-and-H3-metabolite-structures_fig1_269876740
66. Tavaborole chemical structure. Tavaborole is a novel, boron-based... [En ligne]. ResearchGate. [consulté le 5 avr 2020]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Tavaborole-chemical-structure-Tavaborole-is-a-novel-boron-based-pharmaceutical-approved_fig4_276066465
67. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disord*. 2018 ;4(4) :208-16.
68. 2a0e1a35280c1f5e4bf15484f3d5435e.pdf [En ligne]. [consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2a0e1a35280c1f5e4bf15484f3d5435e.pdf
69. Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique.
70. Qu'est ce qu'un dispositif médical ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/(offset)/0)
71. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Qu'est-ce qu'un médicament ? [En ligne]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
72. Les huiles essentielles [En ligne]. [consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publication/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
73. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J Appl Microbiol*. 2003;95(4):853-60.

74. Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution: A randomized, placebo-controlled, blinded study. *Australas J Dermatol.* 2002;43(3):175-8.
75. Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. *Drug Target Insights.* 2007;2:147-57.
76. Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and clotrimazole. *J Fam Pract.* 1994;38(6):601-5.
77. Syed TA, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad S, Ahmad SA. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream. *Trop Med Int Health.* 1999;4(4):284-7.
78. Benger S, Townsend P, Ashford RL, Lambert P. An in vitro study to determine the minimum inhibitory concentration of *Melaleuca alternifolia* against the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *The Foot.* 2004 ;14(2):86-91.
79. MycoApaisyl Poudre 20g [En ligne]. Illicopharma. [consulté le 13 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.illicopharma.com/mycoses/8036-mycoapaisyl-poudre-3400935176370.html>
80. Notice patient - LAMISILATE MONODOSE 1%, solution pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 13 avr 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67758027&typedoc=N>
81. Lamisilate 1% solution 4 g @ Pharma GDD  [En ligne]. Pharma GDD. [consulté le 13 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/lamisilate-1-solution-monodose-4g>
82. Scholl Athlete's Foot FAQ [En ligne]. [consulté le 14 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.scholl-schweiz.ch/fr/scholl-athlete-s-foot-faq/>
83. KIT COMPLET STYLO + SPRAY MYCOSES DES PIEDS - SCHOLL [En ligne]. [consulté le 14 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.easyparapharmacie.com/kit-complet-stylo-spray-mycoses-des-pieds-scholl.html>
84. OMEGA PHARMA ADDAX EXPERT SOLUTION ONGLES MYCOSES - parapharmacie Paraselection.com [En ligne]. Paraselection. [consulté le 15 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.paraselection.com/fr/soin-des-ongles/4063-addax-expert-solution-ongles-mycoss-soin-des-ongles-4ml-3595892136212.html>
85. Cleach LL, Trinquart L, Maruani A, Do G, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, et al. Efficacité relative des traitements suppressifs oraux de l'herpès génital récurrent : revue systématique Cochrane et méta-analyse en réseau. :2.
86. amorolfine.pdf [En ligne]. [consulté le 16 avr 2020]. Disponible sur : https://pharmacie-citypharma.fr/media/blfa_files/amorolfine.pdf

87. Slevén R, Lanckacker E, Delputte P, Maes L, Cos P. Evaluation of topical antifungal products in an in vitro onychomycosis model. *Mycoses*. 2016 ;59(5):327-30.
88. Eertmans F, Doss N, Rossel B, Regidor PA. Nail acidification vs. amorolfine in the local management of onychomycosis - a comparative, prospective, randomized, blinded trial. :8.
89. Excilor Traitement De La Mycose De L'ongle ; Ongle Stylet 400 Applications | Newpharma [En ligne]. [consulté le 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.newpharma.fr/excilor/303941/excilor-traitement-de-la-mycose-de-l-ongle-stylet-400-applications.html>
90. EXCILOR FORTE MYCOSE DE L'ONGLE 30 ML [En ligne]. [consulté le 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.pharmashopdiscount.com/fr/parapharmacie/mycoses/excilor-forte-mycose-de-l-ongle-30-ml.html>
91. Traitements reconnus contre la mycose des ongles [En ligne]. Nailner. [consulté le 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://nailner.fr/les-produits/>
92. NALOC Traitement Mycoses Des Ongles 10 ml BECUR - parapharmacie en Ligne [En ligne]. [consulté le 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.moncoinsante.com/naloc-verniss-traitement-des-ongles-becur.html>
93. Emtestam L, Kaaman T, Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study: K101 treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2012;55(6):532-40.
94. Hultenby K, Chryssanthou E, Klingspor L, Rensfeldt K, Strömbeck L, Faergemann J. The effect of K101 Nail Solution on *Trichophyton rubrum* and *Candida albicans* growth and ultrastructure. *Mycoses*. 2014 ;57(10) :630-8.
95. ONYKOLEÏNE® - Laboratoires ASEPTA Monaco [En ligne]. [consulté le 19 avr 2020]. Disponible sur : <https://asepta.com/produit/onykoleine/>
96. Dalibon P. Dermatoses et onychoses infectieuses du pied. *Actual Pharm*. 2018 ;57(574) :47-51.
97. 2 en 1 Stylo par mycoses | Scholl CH [En ligne]. [consulté le 20 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.scholl-schweiz.ch/fr/produit-pour-de-beaux-pieds-sains/mycoses-des-ongles/2-en-1-stylo-par-mycoses/>
98. URGO Filmogel® Ongles Abîmés : traitement ongles abîmés [En ligne]. URGO. [consulté le 20 avr 2020]. Disponible sur : <https://urgo.fr/filmogel-ongles-abimes/>
99. Sparavigna A, Setaro M, Frisenda L. Physical and microbiological properties of a new nail protective medical device. *J Plast Dermatol*. 2008 ;4.
100. Résumé des caractéristiques du produit - VICKS VAPORUB, pommade - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 23 avr 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64072763&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>

101. Derby R, Rohal P, Jackson C, Beutler A, Olsen C. Novel Treatment of Onychomycosis using Over-the-Counter Mentholated Ointment: A Clinical Case Series. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(1):69-74.
102. Snell M, Klebert M, Önen NF, Hubert S. A Novel Treatment for Onychomycosis in People Living With HIV Infection: Vicks VapoRub™ is Effective and Safe: *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2016;27(1):109-13.
103. pommade-vicks-vaporub [En ligne]. [consulté le 25 avr 2020]. Disponible sur : https://www.gamme-vicks.fr/fr-fr/parcourir-les-produits/decongestionnants/pommade-vicks-vaporub?gclid=EAIaIQobChMIvaWd0PeD6QIViPhRCh0TZQlUEAAYASAAEgLUMP D_BwE
104. XERIAL 40 Ongles [En ligne]. Labo SVR FR. [consulté le 25 avr 2020]. Disponible sur : <https://fr.labo-svr.com/products/xerial-40-ongles>
105. Cocooncenter. Wartner Cryopharma Traitement de l'Ongle Mycosé 7 ml [En ligne]. Cocooncenter. [consulté le 26 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.cocooncenter.com/wartner-cryopharma-traitement-de-l-ongle-mycose-7-ml/32039.html>

Annexes

Annexe 1. Fiche conseil : Pied d'athlète..... **Erreur ! Signet non défini.**

Annexe 2. Fiche conseil : Onychomycose à Dermatophytes..... **Erreur ! Signet non défini.**

Annexe 1. Fiche conseil : pied d'athlète.



Pied d'athlète

Définition et symptomatologie

- Mycose à dermatophytes : touche les espaces inter-orteils, fréquente chez le sportif.
- Débute souvent au 4^{ème} espace interdigital par épaissement de la couche cornée -> fissures -> squames blanchâtres -> vésicules.
- Peut se propager à tous les espaces interdigitaux, plante du pied voire ongles.

Questions à poser

- Depuis combien de temps ?
- Comment se présente la lésion ?
- Autres pathologies ?
- Quel type de chaussures portez-vous ?
- Avez-vous tendance à transpirer au niveau des pieds ?

Limites du conseil :

- Patient diabétique ou immunodéprimé.
- Surinfection bactérienne et extensions des lésions.
- Neuropathies.

Traitements

Produits phares (antifongiques locaux)

- Terbinafine LAMISILATE® monodose : en 1 seule application entre tous les espaces inter-orteils, la voute plantaire, les bords latéraux et le dessus du pied. Laisser sécher une à deux minutes et rincer au bout de 24 heures.
- Econazole ou autre imidazolé : 2 applications par jour pendant 1 à 3 semaines jusqu'à disparition complète des symptômes.

⇒ Appliquer sur peau séchée et lavée, sur les 2 pieds.

Pour augmenter l'efficacité

- Solution antiseptique : BETADINE SCRUB® pour nettoyer les pieds.
- Antifongiques en poudre (Econazole) -> chaussures et chaussettes pour éviter l'autoinoculation.

Pour diminuer les symptômes

Antiperspirants pieds : ETIAXIL®, AKILEINE®

Accessoires

Semelles antiperspirantes : SCHOLL®

Aromathérapie

- Infection : mélanger une goutte d'huile essentielle (HE) de Tea tree à 3-4 gouttes d'huile neutre et masser au niveau des lésions.
- Odeur / transpiration : 1 à 2 gouttes d'HE de Palmarosa en massage sur chaque pied.

Homéopathie

Graphites 15 CH + Arsenicum iodatum 9 CH + Sepia officinalis 5 CH : 5 granules 3 fois par jour jusqu'à disparition complète des symptômes.

Conseils hygiéno-diététiques : EVITER LA MACERATION !!

- Eviter d'être pieds nus dans les vestiaires communs (port de claquettes).
- Ne pas partager les serviettes de toilettes (ni chaussettes, ni chaussures).
- Poudrer régulièrement l'intérieur des chaussures et chaussettes.
- Porter des chaussettes en coton.
- Nettoyer et désinfecter régulièrement le bac de douche, et les sols pour éviter la transmission.
- Privilégier le port de sandales / tongs en été.
- Ne pas porter de tennis pieds nus.
- Changer les chaussures direct après l'entraînement.
- Porter 2 à 3 paires de chaussures différentes par semaine.

Annexe 2. Fiche conseil : Onychomycose à Dermatophytes.



Onychomycose à Dermatophytes

Définition et symptomatologie	Questions à poser
<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des ongles par <i>T. rubrum</i> essentiellement. • Atteinte des pieds surtout et du gros orteil. • Epaissement du 1/3 distal latéral de l'ongle de couleur blanc-jaunâtre. • Ongle friable 	<ul style="list-style-type: none"> • Depuis combien de temps ? • L'ongle est-il coloré ? De quelle couleur ? • Quelle partie de l'ongle ? • Autres pathologies ? • Faites-vous du sport ? Lequel ?

Limites du conseil :

- Atteinte proximale
- Patient diabétique ou immunodéprimé.
- Surinfection bactérienne et extensions des lésions.

Traitements	
<p>Produits phares (antifongiques locaux)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ciclopirox ONYTEC®</u> : 1 application / jour pendant 6 mois sur tout l'ongle atteint et sur les 5 mm de peau environnante, l'ongle ne doit pas être lavé dans les 6 heures suivantes. • <u>Ciclopirox MYCOSTER®</u> (et génériques) : 1 application / jour pendant 6 mois sur l'ongle concerné. Utiliser un dissolvant ou une lime au moins 1 fois / semaine pour enlever la couche de vernis médicamenteuse. • <u>Amorolfine LOCERYL®</u> (et génériques) : 1 à 2 applications / semaine à l'aide d'une spatule qui sera nettoyée après chaque utilisation sur un ongle (certains conditionnements présentent des lingettes nettoyantes). Possibilité d'utiliser un vernis opacifiant pour masquer la mycose. Avant chaque nouvelle application, éliminer la couche de vernis à l'aide d'un dissolvant et/ou d'une lime. ⇒ Appliquer toujours sur pieds nettoyés et secs. 	<p>Pour augmenter l'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Solution antiseptique</u> : BETADINE SCRUB® DAKIN® SEPTIVON® pour nettoyer les pieds. • <u>Antifongiques en poudre (Econazole)</u> -> chaussures et chaussettes pour éviter l'autoinoculation.
<p>Pour diminuer les symptômes</p> <p>Antiperspirants pieds : ETIAXIL®, AKILEINE®</p>	<p>Accessoires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limes en carton • Dissolvant • Coupe ongle • Semelles antiperspirantes : SCHOLL®
<p>Aromathérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Infection</u> : 1 à 2 gouttes d'huile essentielle de Tea tree pur sur l'ongle atteint. • <u>Odeur / transpiration</u> : 1 à 2 gouttes d'HE de Palmarosa en massage sur chaque pied. 	<p>Homéopathie</p> <p><u>Antimonium crudum 9 CH</u> : 5 granules 3 fois par jour jusqu'à disparition complète des symptômes.</p>

Produits de « traitement parapharmacie » : utiliser en complément d'antifongiques, pas seuls. N'ont pas d'action fongicide, mais plutôt fongistatique.

- ONYKOLEINE® : 1 application quotidienne.
- EXCILOR® stylet : 1 application quotidienne.

Conseils hygiéno-diététiques :

- Eviter d'être pieds nus dans les vestiaires communs (port de claquettes).
- Ne pas partager les serviettes de toilettes (ni chaussettes, ni chaussures).
- Poudrer régulièrement l'intérieur des chaussures et chaussettes.
- Porter des chaussettes en coton.
- Nettoyer et désinfecter régulièrement le bac de douche, et les sols pour éviter la transmission.
- Privilégier le port de sandales / tongs en été.
- Ne pas porter de tennis pieds nus.
- Changer les chaussures directes et chaussettes après l'entraînement.
- Porter 2 à 3 paires de chaussures différentes par semaine.
- Couper régulièrement le bord libre de l'ongle à l'aide d'un coupe ongle et limer.
- Ne pas utiliser les limes et coupe-ongle utilisés pour les ongles atteints sur les ongles sains.
- Laver chaussettes et tapis de bain à 60 °C en machine.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Les mycoses du pied : différents types, diagnostic, traitements et conseils à l'officine

Les mycoses du pied regroupent divers agents fongiques et se localisent à différents endroits du pied : entre les orteils, sur les ongles, le pourtour des ongles ou encore la plante. Selon leurs étiologies, ces mycoses peuvent entraîner ou non des gênes, douleurs ou démangeaisons. Il est du devoir du pharmacien d'officine d'orienter correctement le patient atteint lors d'une demande au comptoir. Pour certaines mycoses du pied, comme le pied d'athlète, le pharmacien peut délivrer des antifongiques sans ordonnance qui le plus souvent suffiront à traiter la personne atteinte. Le pharmacien se doit aussi d'orienter le malade chez le médecin, si face à un type d'atteinte mycosique, il n'a pas les outils et la compétence pour traiter le patient. Son rôle tient de plus à expliquer l'origine de la pathologie au patient et lui décrire les différentes mesures de prévention pour lutter contre les mycoses du pied. Mesures dont le rappel est essentiel, tant face à une demande spontanée au comptoir que face à la délivrance d'un traitement sur ordonnance. Enfin, de nombreux produits de parapharmacie pour traiter les diverses mycoses des pieds apparaissent sur nos écrans dans des spots publicitaires, c'est au pharmacien qu'il revient de savoir analyser la composition de chaque produit et juger si celui-ci a une réelle efficacité pour traiter des mycoses.

Mots-clés : Mycose, pied, prévention, conseil, pharmacie.

Foot mycosis : different types, diagnosis, treatments, and advices at pharmacy

Foot mycosis gather many fungal agents and are in different places of the foot : between the toes, the toenails, and its circumference, or the foot sole. Depending on the cause, these mycoses can involve or not discomfort, pain, or itching. The purpose of the pharmacist is to correctly direct the patient who submits a request. For some foot mycosis like athlete's foot, the pharmacist can deliver antifungal therapies without a prescription, that are generally sufficient to treat the infected person. Pharmacist must refer the patients to general practitioners or specialists when he is not able or approved to take care of the patient. Its duty is also to explain the causes of the pathology and explain to the patient the preventive measures to fight against foot mycosis. Those measures must be recalled whether for a spontaneous asking advice or for the delivering of a prescription therapy. Finally, many over the counter products to treat mycosis foot are broadcasted on commercial spots, it is up to the pharmacist to analyze the product's composition and judge if they are efficient to treat mycoses.

Keywords : Mycosis, foot, prevention, advice, pharmacy

