

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juillet 2024

Par **ALAOUI BOUARRAQUI Soukaina**

Née le 28 juin 1993, à Rabat - Maroc

Les onychomycoses : quoi de nouveau ?

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Marylène VIANA, Professeur des Universités,
Laboratoire de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie, Limoges

Présidente du jury

M. Bertrand COURTIOUX, Doyen et Professeur des universités,
Laboratoire de parasitologie, Faculté de pharmacie, Limoges

Juge

M. Edouard, FOUGÈRE, Docteur en pharmacie, Paris

Juge

M. Pierre-Marie CRETON, Docteur pharmacie, Pau

Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juillet 2024

Par **ALAOUI BOUARRAQUI Soukaina**

Née le 28 juin 1993, à Rabat - Maroc

Les onychomycoses : quoi de nouveau ?

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Marylène VIANA, Professeur des universités,
de laboratoire Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie, Limoges

Présidente du jury

M. Bertrand COURTIOUX, Doyen et Professeur des universités,
laboratoire de parasitologie, Faculté de Pharmacie, Limoges

Juge

M. Edouard FOUGÈRE, Docteur en pharmacie, Paris

Juge

M. Pierre-Marie CRETON, Docteur en pharmacie, Pau

Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

*« Jeunes gens, ayons bon courage !
Si rude qu'on veuille nous faire le présent,
L'avenir sera beau »*
Victor Hugo

*« Au milieu de l'hiver,
J'ai découvert en moi un invincible été »*
Albert Camus

Remerciements

À Madame Marylène Viana,

Professeur des universités au laboratoire de Pharmacie galénique, à la faculté de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider ce jury.

Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements durant mes années d'étude. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Bertrand Courtioux,

Doyen et Professeur des universités au laboratoire de parasitologie, à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Pour avoir accepté de m'encadrer durant ce travail de thèse. Pour votre aide et votre implication malgré un emploi du temps chargé. Veuillez trouver ici, ma reconnaissance infinie et mon profond respect.

À Monsieur Edouard Fougère,

Docteur en pharmacie,

Ta bienveillance et tous tes conseils durant ces années n'ont eu de cesse de m'inspirer à devenir un pharmacien à la hauteur. Apprivoiser le comptoir à tes côtés aura été mémorable à bien des égards. Merci d'avoir bien voulu faire partie de ce jury. Je t'adresse mes plus sincères remerciements. Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Pierre Marie Creton,

Docteur en pharmacie

Pour ta gentillesse, ton sourire et ton amitié. Pour m'avoir soutenu et pour avoir partagé à mes côtés tant d'années de stress mais aussi de rires, sur les bancs de la faculté. Merci de me faire l'honneur de clôturer ce chapitre à mes côtés.

À Papa,

Merci d'être la personne la plus formidable au monde. Merci de me couvrir d'amour depuis mes premiers jours sur terre. Merci pour la confiance indéfectible que tu n'as cessé de placer en moi depuis toute petite. Merci de continuer à m'accompagner tous les jours, et quoiqu'il en coûte. Merci d'avoir cru en moi, lorsque moi-même je ne croyais plus en moi. Merci pour l'intelligence, l'humour, la poésie, l'inspiration, la musique et la sagesse que tu mets dans la vie de tous ceux qui t'entourent. Merci d'être le meilleur professeur et médecin au monde. Cette réussite est la tienne.

À maman, à mon petit frère, et à ma famille, sur terre et ailleurs

J'espère être à la hauteur des valeurs que vous m'avez transmises. Vos histoires m'ont nourri. Votre humour m'a toujours aidé à relativiser et à surmonter chacune des difficultés rencontrées. Votre amour et votre soutien inconditionnels m'ont porté tout le long de mon aventure limougeaude, malgré la distance.

À mes amis d'enfance, à ceux qui sont encore là, et à ceux qui ne le sont plus

Pour ces 25 ans d'amitié. Pour tous ces voyages partout dans le monde, ces souvenirs, ces fêtes, ces nuits blanches, ces après-midis au bord de la piscine, ou à la plage sous le soleil de notre cher Maroc. J'ai une chance incommensurable d'avoir grandi avec vous, entre deux ou trois continents. Plus récemment, pour ces mariages, et pour ces nouveaux bébés qui viennent agrandir cette famille que l'on a choisi.

À ces belles rencontres limougeaudes : Maiwenn, Cecilia, Lisouh, Yaelle, Anne-Alex....

Pour votre amitié et votre soutien constants. Pour tous nos souvenirs de voyage et de soirées. Pour ces longues et interminables journées de BU et de cours magistraux. Vous le savez, ma porte est désormais un peu plus loin. Mais elle est, et restera toujours ouverte.

À toutes mes maîtresses d'école, à tous mes professeurs de secondaire : Sylvie, Mme Alem, M. Salun...

Depuis la maternelle à l'école primaire Albert Camus jusqu'au Lycée Descartes, en passant par le collège St-Exupéry à Rabat, au Maroc

Il y a de ces enseignants que l'on n'oublie jamais. Pour la très grande qualité de vos enseignements. Pour ces bases académiques et humaines solides. Merci d'avoir nourris en nous la culture de l'excellence et l'ouverture d'esprit tout en faisant preuve, à chaque instant, d'une immense pédagogie et de bienveillance. Vous nous avez contraint à croire que tout était possible dans ce monde. Vous êtes de véritables héros.

Aux équipes des pharmacies : Beaubreuil à Limoges, Stanislas (6^e) et Océane (15^e) à Paris

Merci pour les stages formateurs, et les riches expériences professionnelles. Merci pour la bienveillance et la confiance.

À Sam,

Merci du fond du cœur pour ta présence réconfortante et tes encouragements constants. Merci pour ta patience et ta compréhension. Cette thèse est autant le fruit de ton soutien que de mon travail. Avec tout mon amour.

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/>



Liste des abréviations

%	: pour cent
T.	: Trichophyton
M.	: <i>Microsporum</i>
C.	: <i>Candida</i>
Spp	: du latin species plurimae ou plusieurs espèces
A	: <i>Aspergillus</i>
S	: <i>Scopulariopsis</i>
F.	: <i>Fusarium</i>
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
TNF- α	: Tumor necrosis factor alpha ou facteur de nécrose tumorale alpha
Var	: variété
E.	: <i>Epidermophyton</i>
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
O.	: <i>Onychola</i>
PAS	: Periodic Acid Schiff
CYP	: Cytochrome P450
HMG-COA	: 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
SMR	: Service Médical rendu
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
KOH	: Hydroxyde de Potassium
VPP	: Valeur prédictive positive
VPN	: Valeur prédictive négative
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
OCT	: de l'anglais « Optical Coherence Tomography » ou Tomographie par cohérence optique
CLSM	: de l'anglais « Confocal Scanning Laser Microscopy » ou microscopie confocale à balayage
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ARNr	: Acide Ribonucléique ribosomique
ITS	: de l'anglais « Internal Transcribed Spacer » ou espaceur interne transcrit
RFLP	: de l'anglais « Restriction Fragment Length Polymorphism » ou Polymorphisme de Longueur des fragments de restriction

ELISA : de l'anglais « Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay » ou Technique d'immunoabsorption par enzyme liée

MALDI-TOF : de l'anglais « Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Fly » ou Temps de vol après désorption et ionisation par laser assisté d'une matrice

SERS : de l'anglais « Surface Enhanced Raman Spectroscopy » ou Spectroscopie Raman améliorée en surface

IA : Intelligence artificielle

CNN : de l'anglais « Convolutional Neural Networks » ou réseaux neuronaux profonds

USA : de l'anglais « United States of America » ou États Unis d'Amérique

FDA : Food and Drug Administration

Lasers : de l'anglais « Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation »

Nd: YAg : Grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme

CO2 : Dioxyde de carbone

TRT : Temps de relaxation thermique

\$: Dollars

PDT : de l'anglais « PhotoDynamic Therapy » ou Thérapie photodynamique

ROS : de l'anglais « Reactive Oxygen Species » ou espèces réactives de l'oxygène

ALA : Acide 5-AminoLévilinique

MAL : Acide MéthylAminoLévilinique

MB : Bleu de Méthylène

NTP : Non-thermal plasma ou plasma non thermal

AP : *Ageratina pichinchensis*

NCR : Résine Naturelle de Conifères

HE : Huile essentielle

PLA : Polymère d'acide lactique

PGLA : Polymère de l'acide co-glycolique

nPEV : Nano-vésicules de pénétration améliorée

CSP : Code de Santé Public

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

DP : Dispositif Médical

DIP : Dossier informatique du produit

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

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

UV : Ultra-Violet
HPHC : HydroxyPropylChitosane
OTC : de l'anglais « Over The Counter »

Table des matières

Introduction.....	21
Rappel sur l'appareil unguéal.....	22
I. Partie I : État des lieux des connaissances.....	27
I.1. Définition de l'onychomycose.....	27
I.2. Agents infectieux.....	27
I.2.1. Généralités sur les champignons.....	27
I.2.2. Agents impliqués dans l'onychomycose.....	29
I.3. Facteurs favorisants.....	32
I.3.1. Facteurs généraux.....	32
I.3.2. Facteurs socio-culturels et environnementaux.....	35
I.4. Épidémiologie.....	36
I.4.1. Fréquence.....	36
I.4.2. Répartition géographique des agents pathogènes.....	37
I.4.2.1. Répartition mondiale des dermatophytes.....	37
I.4.2.2. Répartition géographique des levures à <i>Candida</i>	38
I.4.2.3. Répartition des pseudo dermatophytes.....	38
I.5. Diagnostic clinique.....	39
I.5.1. L'onychomycose sous-unguéale distale (ou latéro-distale).....	40
I.5.2. L'onychomycose sous-unguéale proximale.....	41
I.5.3. La leuconychie ou onychomycose superficielle blanche.....	42
I.5.4. L'onycho-mycodystrophie totale.....	43
I.5.5. Onychomycose endonychiaie.....	44
I.5.6. Particularités cliniques des onychomycoses candidosiques.....	44
I.6. Diagnostic mycologique.....	46
I.6.1. Contexte infectieux.....	46
I.6.2. Le prélèvement (de qualité) : Principe et Technique.....	47
I.6.3. L'examen direct.....	48
I.6.4. Examen histomycologique.....	49
I.6.5. Culture.....	49
I.6.6. Interprétation.....	50
I.6.6.1. L'examen direct.....	50
I.6.6.2. Histomycologie unguéale.....	51
I.6.6.3. Culture.....	53
I.7. Traitements.....	58
I.7.1. Principaux antifongiques utilisés en France.....	58
I.7.1.1. Traitements par voie orale.....	60
I.7.1.2. Traitements locaux.....	63
I.7.2. Schémas thérapeutiques.....	67
II. Partie 2 : Limites et mise en échec de la prise en charge.....	70
II.1. Récurrence.....	71
II.2. Principaux diagnostics différentiels.....	72
II.3. Limites du diagnostic mycologique.....	74
II.4. Mise en échec des traitements disponibles.....	75
II.4.1. Les médicaments systémiques.....	76
II.4.1.1. Les dérivés azolés.....	76

II.4.1.1.1. Itraconazole	77
II.4.1.1.2. Fluconazole.....	78
II.4.1.2. Terbinafine.....	79
II.4.2. Les médicaments topiques	81
II.4.2.1. Effets secondaires	81
II.4.2.2. Limites de la perméation des antifongiques locaux à travers l'ongle	82
II.5. Résistance aux antifongiques : problème de santé publique ?	83
II.5.1. Résistance ou récalcitrance	83
II.5.2. Mécanismes de résistances.....	84
II.5.3. Biofilms	85
III. Partie 3 : Nouvelles stratégies de traitement et de gestion de l'onychomycose	88
III.1. Nouveautés diagnostic	88
III.1.1. Méthodes visuelles de diagnostic	88
III.1.1.1. La dermoscopie	88
III.1.1.2. Tomographie par cohérence optiques (OCT).....	90
III.1.1.3. Microscopie confocale	92
III.1.1.4. Imagerie par fluorescence ultraviolette.....	93
III.1.2. Méthodes d'identification des organismes	94
III.1.2.1. Tests immunologiques.....	94
III.1.2.2. La PCR (Polymerase Chain Replication)	95
III.1.2.3. Spectrométrie de masse de type MALDI- TOF	97
III.1.2.4. La spectroscopie Raman.....	99
III.1.3. L'intelligence artificielle (ou IA)	100
III.2. Nouvelles thérapies contre l'onychomycose (284–290)	101
III.2.1. Traitements oraux	101
III.2.2. Les autres dispositifs thérapeutiques.....	103
III.2.2.1. Les systèmes laser.....	103
III.2.2.2. La thérapie photodynamique	105
III.2.2.3. Les micro - ondes	106
III.2.2.4. Le Plasma non thermique (NTP)	107
III.2.2.5. Les thérapies combinées.....	108
III.2.3. Les traitements naturels alternatifs	108
III.2.3.1. Remèdes à base de plantes.....	108
III.2.3.2. Focus sur les huiles essentielles et leurs métabolites secondaire	109
III.3. Approches pour améliorer la pénétration dans les ongles	111
III.3.1. Méthodes mécaniques.....	111
III.3.1.1. Abrasion des ongles	111
III.3.1.2. Avulsion des ongles.....	112
III.3.2. Méthodes chimiques	112
III.3.2.1. Eau et hydrogels.....	112
III.3.2.2. Enzymes kératolytiques.....	114
III.3.2.3. Agents affectant les liaisons disulfures : les thiols.....	114
III.3.2.4. Le peroxyde d'hydrogène	114
III.3.3. Méthodes physiques	114
III.3.3.1. Iontophorèse.....	114
III.3.3.2. Les ultrasons	115
III.3.4. Les formulations à base de nanoparticules et nanomatériaux.....	116
III.3.4.1. Les nano-capsules	116

III.3.4.2. Les nanoparticules polymériques	117
III.3.4.3. Nano-émulsions.....	118
III.3.4.4. Les nano-vésicules.....	119
III.3.4.5. Liposomes	120
III.3.4.6. Microémulsions.....	121
IV. Partie 4 : Les onychomycoses à l'officine	122
IV.1. Discussion autour des complications de l'onychomycose.....	122
IV.2. Conseils à l'officine.....	122
IV.2.1. Conseils au comptoir	123
IV.2.2. Stratégies pour prévenir les récurrences	124
IV.3. Étude de quelques produits de conseils proposés à l'officine.....	125
IV.3.1. Point sur la législation des produits vendus sans ordonnance	125
IV.3.2. Présentation et analyse des produits	127
IV.3.2.1. Gamme Excilor® Traitement de la mycose de l'ongle	127
IV.3.2.2. EMTRIX® Traitement de la mycose de l'ongle	130
IV.3.2.3. Wartner by Cryopharma® traitement de l'ongle mycosé	131
IV.3.2.4. SCHOLL® solution 2 en 1 Mycose des ongles.....	132
IV.3.2.5. URGO filmogel® ongles abîmés.....	134
IV.3.2.6. ONYKOLEÏNE® DM	135
IV.3.2.7. Gamme PODERM®.....	136
IV.3.3. Synthèse.....	138
Conclusion.....	141
Références bibliographiques.....	142
Serment De Galien.....	173

Table des illustrations

Figure 1 : La structure de l'appareil unguéal (6).....	22
Figure 2 : Schématisation des cycles de reproduction sexuée et asexuée des micromycètes (13).....	28
Figure 3 : Origine des dermatophytes (16).....	30
Figure 4 : Zones de distribution des scytalidioses (91).....	39
Figure 5 : Différents mode d'invasion par les dermatophytes (94).....	40
Figure 6 : Onychomycose disto-latérale (95).....	40
Figure 7 : Pachyonychie et dyschromie, par onychomycose distale.....	41
Figure 8 : Onychomycose nigricante, formant.....	41
Figure 9 : Onychomycose sous unguéale proximal (93).....	42
Figure 10 : Onychomycose sous unguéale proximale (95).....	42
Figure 11 : Onychomycoses à dermatophytes : leuconychies (93).....	43
Figure 12 : Leuconychie superficielle associée à une dystrophie unguéale (95).....	43
Figure 13 : Onychomycose à dermatophytes : onycho-mycodystrophie totale (93).....	43
Figure 14 : Onychomycose avec dystrophie de l'intégralité de la tablette (95).....	44
Figure 15 : Péri onyx candidosique (95).....	44
Figure 16 : Onyx et périonyxis à <i>Candida</i> (99).....	45
Figure 17 : Chloronychie, par surinfection à germes pyocyaniques (95).....	45
Figure 18 : Matériel nécessaire au prélèvement mycologiques des onychomycoses (16)....	47
Figure 19 : Prélèvement de la tablette à la pince coupe ongles (101).....	48
Figure 20 : Examen direct : filaments mycéliens réguliers et septés (108).....	50
Figure 21 : Examen direct : blastopores et filaments (108).....	51
Figure 22 : Onychomycose disto-latéral à dermatophytes (<i>T. rubrum</i>). a : aspect clinique : onycholyse avec hyperkératose sous unguéale et xanonychie; b : aspect histologique : filaments occupant la kératine sous unguéale et la partie profonde de la tablette (PAS) ; c : détail : filaments septés et de forme régulière disposés parallèlement aux lamelles de kératine (PAS) (101).....	51
Figure 23 : Onychomycose à moisissures (<i>Fusarium</i>) : fins filaments.....	52
Figure 24 : Onychomycose à moisissures (<i>Fusarium</i>) :.....	52
Figure 25 a : aspect clinique : mélanonychie longitudinale fongique ;.....	53
Figure 26 b : aspect histologie : filaments pigmentés et conidies suggérant une moisissures (101).....	53
Figure 27 : Colonies de <i>C. albicans</i> sur gélose de Sabouraud (72h à 37°C + 24h à température ambiante) (112).....	55

Figure 28 : Molécule de terbinafine (125).....	60
Figure 29 : Molécule d'Itraconazole (128).....	61
Figure 30 : Molécule de fluconazole (130).....	62
Figure 31 : Molécule d'Amorolfine (132).....	63
Figure 32 : Molécule de Ciclopirox (135).....	64
Figure 33 : Molécule de Bifonazole (137).....	65
Figure 34 : ONYSTER®(139).....	66
Figure 35 : Psoriasis de l'hyponychium causant une hyperkératose et une onycholyse distale (159).....	72
Figure 36 : Psoriasis du lit unguéal avec tâches saumonées et onycholyse (159).....	72
Figure 37 : Lichen plan des ongles modéré avec rainures longitudinales et fentes distales. Onycholyse et hyperkératose.(160).....	73
Figure 38 : Lichen plan se caractérisant par anonychie et pterygium touchant plusieurs ongles (161).....	73
Figure 39 : Cas de dermatophytome caractérisé par une masse blanche circonscrite de champignons à l'intérieur de la plaque de l'ongle, peu accessible aux antifongiques topiques et oraux (213).....	86
Figure 40 : Principe de fonctionnement d'un dermatoscope moderne.....	89
Figure 41 : Onychomycose sous unguéale distale observée en dermoscopie : bord proximal déchiqueté avec des pointes sur la zone onycholytique et des stries longitudinales (222) ...	89
Figure 42 : Principe d'un tomographe à cohérence optique (228).....	90
Figure 43 : La lumière incidente est réfléchiée par les différentes structures tissulaires (228) 90	90
Figure 44 : Images OCT transversales d'un ongle sain (a : parties distale, b : médiane et c : proximale).....	91
Figure 45 : OCT tablette unguéale montrant des hyphes (232).....	92
Figure 46 : Principe de fonctionnement d'un microscope confocal (234).....	93
Figure 47 : Hyphes observés en microscopie confocale (232).....	93
Figure 48 : Illustration d'un test immunologique (232).....	95
Figure 49 : Principes de base de la PCR (247).....	96
Figure 50 : Principe de l'identification par SM MALDI-TOF (258).....	98
Figure 51 : Schématisation du principe de la diffusion Raman (270).....	99
Figure 52 : Mécanismes d'action des lasers (299).....	104
Figure 53 : Principe d'action de la thérapie photodynamique (299).....	106
Figure 54 : Traitement réussi d'un patient atteint d'un dermatophytome (à gauche) grâce à la thérapie par micro-ondes Swift® (1,5 an après traitement à droite).....	107
Figure 55 : Onychomycose disto-latérale avant onychoabrasion (360).....	111

Figure 56 : Après onychoabrasion de la partie la plus proximale de la lésion (360).....	111
Figure 57 : Principe de l'avulsion partielle de l'ongle	112
Figure 58 : Représentation schématique de manosphères et de nano-capsules avec le médicament piégé ou adsorbé à la surface des nanoparticules (401).....	117
Figure 59 : Structure 2D du système de nano-émulsion (408).....	118
Figure 60 : Étapes de production de nano-emulgel (409).....	119
Figure 61 : Structure d'un liposome conventionnel encapsulant des médicaments hydrophiles et hydrophobes (415)	120
Figure 62 : Représentation schématique de différents types de systèmes d'administration vésiculaires de médicaments (416).....	120
Figure 63 : Gamme Excilor®.....	127
Figure 64 : EMTRIX® traitement des mycoses des ongles (436).....	130
Figure 65 : Résultat de l'étude multicentrique pendant un traitement au K101-3 (438).....	131
Figure 66 : Wartner by Cryopharma (441)	131
Figure 67 : SCHOLL Solution 2 en 1 (442)	133
Figure 68 : Urgo filmogel® ongles abîmés (443)	134
Figure 69 : ONYKOLEÏNE® DM (445).....	135
Figure 70 : Poderm® Mycoses de l'ongle : sérum purifiant (447).....	136
Figure 71 : Poderm® Mycoses difficiles Booster (448).....	137

Table des tableaux

Tableau 1 : Divers facteurs jouant sur la croissance unguéale.....	25
Tableau 2 : Principales espèces fongiques isolées de l'ongle pathologique selon la localisation et l'origine (14).....	29
Tableau 3 : Origine géographique des principaux dermatophytes (79)	38
Tableau 4 : Caractéristiques de quelques dermatophytes mis en cause dans les onychomycoses (79,111)	54
Tableau 5 : Caractéristiques de quelques levures du genre <i>Candida</i> mises en cause dans les onychomycoses.....	56
Tableau 6 : Caractéristiques des principales moisissures mises en cause dans les onychomycoses (111)	57
Tableau 7 : Mécanismes d'action des différentes familles d'antifongiques utilisés contre les onychomycoses.....	59
Tableau 8 : Traitements locaux contre les onychomycoses à dermatophytes disponibles....	67
Tableau 9 : Médicaments systémiques disponibles dans le traitement des onychomycoses à Candidosiques.....	68
Tableau 10 : Facteurs de risque liés à une mauvaise réponse au traitement contre l'onychomycose (145)	70
Tableau 11 : Principales thérapies orales, leurs avantages, leurs inconvénients et principales contre-indications	80
Tableau 12 : Interactions médicamenteuses courantes avec les antifongiques fréquemment employés (191).....	81
Tableau 13 : Principales thérapies locales.....	82
Tableau 14 : Résumé des caractéristiques des nouveaux traitements oraux.....	102
Tableau 15 : Composition chimique de la gamme EXCILOR	128
Tableau 16 : Comparatif des produits présentés	139

Introduction

L'onychomycose, également appelée onyxis ou plus généralement mycose de l'ongle, désigne une infection chronique de l'ongle par un champignon, se manifestant par une décoloration de l'ongle, une onycholyse et un épaissement de la plaque unguéale (1). N'importe quel composant de l'appareil unguéal, y compris la tablette unguéale, la matrice et le lit de l'ongle, peut être affecté (2).

Le terme « onychomycose » est dérivé des mots grecs « onyx » signifiant ongle et « mykes » signifiant champignon. Pouvant être causées par plusieurs espèces de champignons ; ce sont principalement des agents dermatophytes, des levures, ou plus rarement, des moisissures, qui sont incriminés.

Cette maladie représente aujourd'hui un des motifs les plus fréquents en consultation de dermatologie, mais également de demande de conseils au comptoir à l'officine. Selon les auteurs, on estime la prévalence des onychomycoses de 2 à 13% dans la population mondiale (3). Rarement observée chez l'enfant, fréquente chez l'adulte, le risque de développer une onychomycose augmente avec l'âge et touche particulièrement les personnes âgées. Les hommes sont plus souvent concernés par cette infection (4).

La prise en charge de l'onychomycose est aujourd'hui remise en cause par des taux de rechute de 25 à 30 % (5). Les médicaments antifongiques sont régulièrement décriés en raison de la toxicité systémique et des divers autres inconvénients qui leurs sont associés. Les temps de traitement particulièrement longs concourent au manque d'observance et d'adhérence au traitement des patients et ceci résulte en une infection qui paraissait en théorie, simple à traiter mais qui en pratique ne l'est pas vraiment.

Néanmoins, la recherche actuelle s'oriente vers de nouvelles méthodes de diagnostic plus précises et sensibles afin de mieux appréhender cette infection. De nouvelles thérapies voient le jour, et de nouveaux systèmes d'administration des médicaments sont en cours d'expérimentation.

Ainsi, la sollicitation et l'accompagnement du pharmacien d'officine sont particulièrement importants dans la prise en charge de ce type d'infection auprès des patients. Son rôle dans l'éducation thérapeutique, et dans la maîtrise des dispositifs médicaux disponibles sans ordonnance est primordiale. De plus, ses recommandations dans la mise en place de mesures de prévention quotidiennes sont précieuses et permettent aux patients de tout mettre en œuvre afin d'obtenir une guérison durable.

Rappel sur l'appareil unguéal

L'appareil unguéal fait partie des annexes cutanées et se compose de l'ongle proprement dit (ou tablette unguéale), totalement kératinisé et dont la croissance est ininterrompue tout au long de la vie ; ainsi que de quatre structures épithéliales : le repli proximal (ou sus unguéal), la matrice unguéale, le lit unguéal et l'hyponychium.

L'appareil unguéal repose directement sur le périoste de la phalange distale dont il est séparé par un derme richement vascularisé sans tissu hypodermique.

L'ongle constitue un plan fixe de contrepression dans la sensibilité pulpaire tactile et assure diverses fonctions comme la protection des phalanges distales, une aide à la préhension de petits objets, un rôle de défense (griffures), un rôle dans le grattage, le boutonage... mais également un rôle esthétique important (les mains étant une partie du corps qui nous met en relation avec les autres).

La structure de l'appareil unguéal

L'ongle est une plaque de kératine de forme rectangulaire, semi dure, à convexité dorsale. Sa surface dorsale est lisse, brillante et translucide ; contrairement à sa face profonde qui est rugueuse et striée longitudinalement de sillons permettant l'adhérence entre l'ongle et son lit.

Chez l'adulte, la longueur est généralement supérieure à 14,5 mm et son épaisseur est comprise entre 0,5 et 0,75 mm et augmente vers le bord libre de l'ongle et, est plus importante chez l'homme que chez la femme.

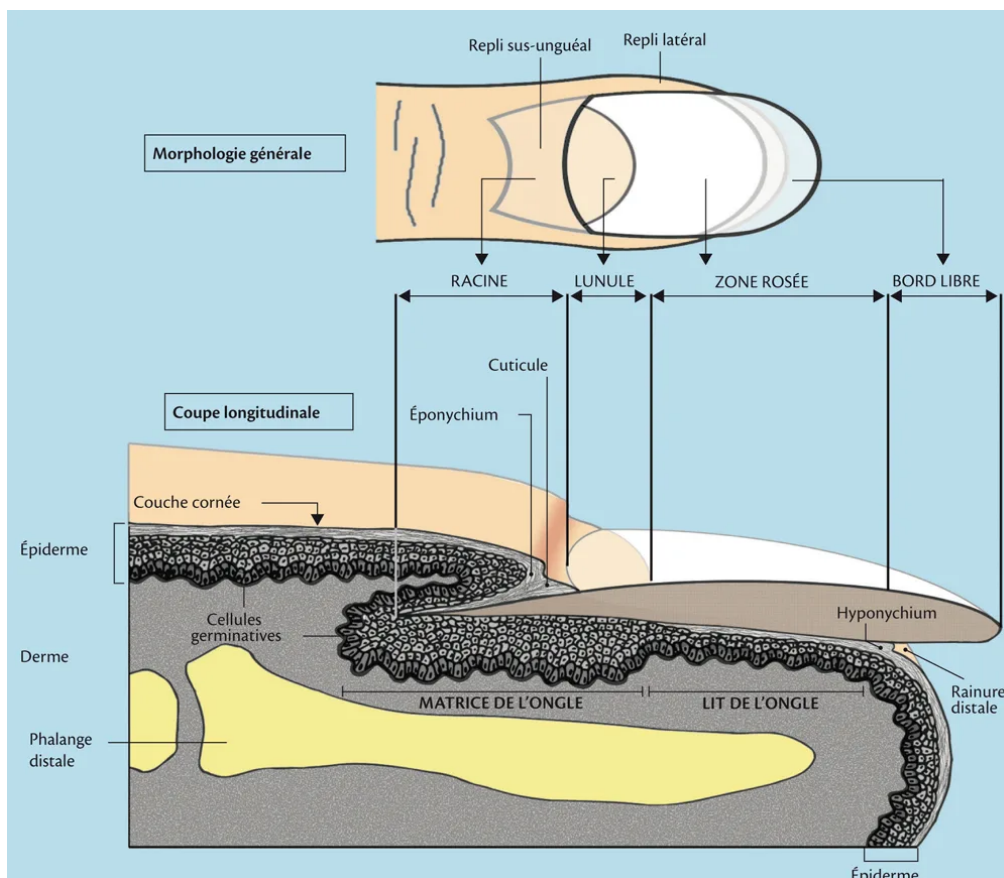


Figure 1 : La structure de l'appareil unguéal (6)

L'ongle comprend 3 parties, d'arrière en avant :

- La racine ou base de l'ongle, amincie sous forme de biseau, elle s'insère dans la peau et est cachée par le repli sus unguéal.
- Le corps de l'ongle, visible sur lequel on distingue la lunule, croissant blanchâtre, qui recouvre la matrice, ainsi que la zone rosée, centrale, semi translucide et constituant la plus grande partie de l'ongle.
- Le bord libre ; à l'extrémité distale, normalement lisse et régulier et non adhérent aux tissus sous-jacents ;

Le périonychieum est le nom avec lequel on désigne l'ensemble des structures situées sous la tablette : la matrice, le lit unguéal et l'hyponychieum.

- La matrice unguéale est le seul et unique lieu de production de la tablette. Elle ne peut être remplacée par aucun autre tissu. C'est un repli de l'épiderme sous la racine de l'ongle ; en effet, il s'agit d'un conglomérat constitué d'une couche de cellules germinatives et de 6 à 10 assises cellulaires épineuses. On y retrouve également des mélanocytes quiescents (sans pigments), des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

La matrice unguéale produit de l'ongle en ajoutant de nouvelles couches cellulaires à l'ongle déjà formé, en l'épaississant. Elle s'étend jusqu'à la lunule et contourne la base de l'ongle. Une atteinte matricielle se traduit par une dystrophie touchant la tablette unguéale elle-même.

- En avant de la matrice se trouve le lit de l'ongle. C'est une structure spécialisée et responsable de l'adhérence de la tablette et de sa forme. On y retrouve des crénelures longitudinales caractéristiques qui répondent exactement à celles présentes à la face profonde de la tablette. Il est rose car très richement vascularisé. C'est l'extension sous unguéale de l'épiderme de l'extrémité du doigt. Au cours de la croissance, la tablette unguéale glisse et adhère sur le lit unguéal. Le lit de l'ongle est responsable de la sensibilité, à la pression et au toucher.
- La limite distale de cette zone d'adhérence, sous le bord libre, est l'hyponychieum. C'est la zone au niveau de laquelle la tablette perd son adhérence. L'hyponychieum joue un rôle de barrière mécanique car il empêche l'accumulation de corps étrangers entre la tablette et le lit unguéal. On lui confère également une fonction immunologique de protection contre les infections microbiennes car on y retrouve une forte présence de polynucléaires. Cette structure est spécialisée histologiquement car sa perte est responsable d'une adhérence douloureuse de la tablette.

En amont de la lunule se trouve l'éponychieum et la cuticule, surplombés par le repli proximal. L'éponychieum est la couche cornée du doigt. La cuticule permet de faire le lien entre la lunule et l'éponychieum. Elle enserme la tablette à sa partie proximale et participe à lui donner sa forme. Kératinisée et sans poils, elle empêche la croissance verticale de la tablette et l'oblige à migrer en distalité. Elle constitue un véritable joint d'étanchéité.

Les replis latéraux enserrant la tablette et participent à lui donner sa forme et sa direction de croissance.

La formation de la plaque unguéale

La mitose au sein de la couche basale de la matrice de l'ongle s'opère de manière incessante, assurant ainsi un renouvellement constant de ladite matrice. Les cellules matricielles subissent un processus de différenciation et de migration perpétuels vers les couches supérieures, s'aplatissant ainsi, en éliminant leurs organites tout en condensant leur cytoplasme. Cette accumulation résultante exerce une pression sur les cellules avoisinantes (constituant la plaque unguéale), les incitant à migrer vers le haut. Progressivement, ces cellules subissent un processus de kératinisation tandis que leurs noyaux disparaissent.

La division cellulaire au sein de la matrice de l'ongle demeure ininterrompue ; par conséquent, la formation de l'ongle se produit de manière perpétuelle.

Les cellules à la surface dorsale de la plaque unguéale se superposent pour former une surface lisse, en contraste avec la surface ventrale, laquelle présente une irrégularité permettant une adhérence avec le lit de l'ongle.

Le rythme de renouvellement de la matrice détermine la vitesse de croissance de l'ongle.

La microstructure et la composition chimique de l'ongle

L'ongle est une plaque de kératine dure entourée de kératine molle.

Les cellules kératinisées s'organisent en trois couches, ventrale, intermédiaire et dorsale, avec des épaisseurs différents, l'intermédiaire étant la plus large avec un rapport d'épaisseur de 2 : 5 : 3 (7).

La kératine est une protéine fibreuse et hélicoïdale, insoluble, qui s'enroule autour d'autres molécules de kératines pour former des filaments intermédiaires. Les polypeptides qui composent cette molécule, contiennent un taux élevé d'acides aminés soufrés, principalement la cystéine. Ceux-ci qui forment des ponts disulfures entre les molécules, lui conférant sa rigidité.

Il y a deux types distincts de kératine : une kératine α (conformation hélicoïdale bouclée) et une kératine β (conformation plissée côte à côte) plus résistante.

La tablette et la matrice unguéale sont essentiellement composées de kératine dure de type I Ha A qui est la kératine dure majoritaire présente dans l'ongle. Les kératines molles ne représentent que 10 à 20% de la kératine de la plaque unguéale. Elles constituent le lit de l'ongle qui se trouve en dessous. La dureté de l'ongle est due à une forte concentration en protéines soufrées qui maintiennent les fibres de kératines entre elles, celles-ci lui donnent également son aspect rugueux et lui permettent de mieux résister aux agressions chimiques.

Les filaments de la kératine intermédiaire s'avèrent bien alignés et l'orientation est dans la direction latérale, perpendiculaire à l'axe de croissance de l'ongle, tandis que les filaments de la kératine ventrale et dorsale présentent une disposition serrée comme des carreaux se chevauchant. Cet arrangement de fibres de kératine ainsi qu'une forte concentration de liaisons disulfure attribuent de la ténacité à la plaque unguéale.

Un épithélium mince appelé lit de l'ongle est présent sous la plaque de l'ongle où se produit la kératinisation des cellules vivantes qui s'intègrent dans la plaque de l'ongle.

Le taux d'hydratation de l'ongle exerce également une influence sur la dureté de l'ongle. En moyenne, sa teneur en eau est de 18%. Si elle est à plus de 25%, l'ongle va avoir tendance à

se ramollir et si au contraire elle est inférieure à 16%, il va être cassant (8). D'ailleurs la diffusion de l'eau à travers la tablette est cent fois supérieure à celle dans l'épiderme.

On retrouve également des lipides (1,4% chez l'enfant et 0,15 à 0,70% chez l'adulte) ; notamment du cholestérol, qui joue un rôle important dans le maintien de l'élasticité du complexe unguéal et dans la cohésion inter lamellaire. Ainsi que des acides gras, saturés et insaturés (acide oléique), et des phospholipides (liés au calcium et au sodium).

La composition minérale de l'appareil unguéal varie elle, selon l'âge et le sexe. Elle va directement affecter l'aspect générale de l'ongle, ainsi, une insuffisance ou une carence va avoir tendance à fragiliser les ongles. Les principaux minéraux retrouvés sont le magnésium, le calcium (plus que dans la peau, sous 2 formes : ionisé et lié aux phospholipides à la partie supérieure de la tablette, mais aussi cristallisé (hydroxyapatite) aux deux étages inférieurs de la tablettes et dans la kératine du lit unguéal), le fer, le zinc, le sodium et le cuivre.

De plus, la longueur de la matrice détermine l'épaisseur de la plaque unguéale, qui diminue de l'extrémité distale à la partie proximale de l'ongle.

La croissance unguéale

La matrice produit de l'ongle en permanence ; sa croissance est continue et uniforme. Elle est de l'ordre de 0,1 mm par jour chez l'adulte. Les ongles des mains croient de 3 à 4 mm par mois, tandis que ceux des pieds de 1 à 2 mm par mois. Le taux de croissance est déterminé par le turnover des cellules matricielles.

Le temps de migration de la lunule vers le bord libre est de 130 jours. Le temps de régénération de l'ongle est d'environ de 6 mois aux mains et de 12 mois aux pieds.

Divers facteurs physiologiques et pathologiques influencent la vitesse de croissance des ongles.

Tableau 1 : Divers facteurs jouant sur la croissance unguéale

Facteurs accélérant la croissance unguéale	Facteurs ralentissant la croissance unguéale
Le jour	La nuit
L'été	L'hiver
Main active	Main passive
Ongles des doigts des mains	Ongles des orteils
Enfants, adolescents, adultes	Personnes âgées
Ongles micro-traumatisés / décollés	Dénervation
Maladies générales (psoriasis), Infections péri-unguéales, Onychophagies	Lésions matricielles, Infections sévères, Malnutrition

Les facteurs de croissance de l'ongle sont d'abord nutritionnels : les acides aminés sont indispensables pour les cellules matricielles, la vitamine D sert à l'incorporation du calcium dans les cellules de la matrice, les vitamines B1 et B2 dont des co-enzymes d'oxydation. Le

fer est indispensable à la croissance de l'ongle (koïlonychie¹ au cours de l'anémie ferriprive)... Ainsi, des carences nutritives peuvent compromettre la croissance de l'ongle.

Les microtraumatismes mécaniques répétés augmentent la pousse de l'ongle.

Le centre hypothalamique joue un rôle central dans la croissance de l'ongle car il agit directement sur la matrice et indirectement par l'intermédiaire de la vascularisation.

Enfin, sur le plan hormonal, les hormones thyroïdiennes et la parathormone augmentent la croissance. La calcitonine et les corticoïdes diminuent la croissance de l'ongle.

Les variations morphologiques selon l'âge

Chez le nouveau-né, l'ongle s'étend au-delà de l'extrémité digitale en se recourbant vers la pulpe.

Chez l'enfant, l'ongle est souple, flexible, transparent à la surface lisse, brillante et peu bombée et la lunule n'est pas visible.

À mesure que l'âge d'une personne augmente, la taille des cellules de la plaque unguéale augmente et le taux de croissance diminue, conduisant à un épaississement de la plaque unguéale.

Chez l'adulte, l'ongle est dur, résistant, transparent à surface bombée transversalement.

À partir de 60 ans, l'ongle perd de sa transparence et devient opaque, jaune grisâtre et la lunule tend à disparaître.

¹ Koïlonychie : Anomalie des ongles, caractérisée par une forme concave ou par des fissures.

I. Partie I : État des lieux des connaissances

I.1. Définition de l'onychomycose

L'onychomycose est une infection fongique de l'ongle et/ou du lit de l'ongle. Les ongles sont généralement déformés et de couleur anormale blanche ou jaune.

L'onychomycose touche environ 5% de la population mondiale et représente à peu près 30% de toutes les infections fongiques superficielles et 50% des affections des ongles (9–11).

Elle est causée par des dermatophytes (principalement *Trichophyton rubrum*) dans 90% des cas mais peut également être due à d'autres champignons comme des levures (principalement *Candida albicans*) ou des champignons non dermatophytes ; des moisissures (principalement *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp*, *Acremonium spp*, ...) (12).

I.2. Agents infectieux

I.2.1. Généralités sur les champignons

Les champignons, également désignés sous le terme de mycètes, sont des organismes eucaryotes. Leurs caractéristiques morphologiques principales incluent une membrane cytoplasmique riche en ergostérol, ainsi qu'une paroi cellulaire composée de polysaccharides (tels que le glycane et le mannane), et abondante en chitine et en glycoprotéines.

Ces organismes sont hétérotrophes, ce qui signifie qu'ils se nourrissent en absorbant des molécules organiques déjà élaborées. Ils ont tendance à vivre sur, ou à l'intérieur de substrats organiques, où ils décomposent la matière grâce à des enzymes de dégradation.

L'appareil végétatif des champignons, également appelé thalle, est formé par un réseau complexe de filaments très fins et ramifiés connus sous le nom d'hyphes. Ces hyphes constituent la structure fondamentale du champignon, le mycélium, et sont responsables de l'absorption des nutriments et de la croissance de l'organisme.

Les champignons dotés de filaments cloisonnés ou septés sont classés sous le terme de Septomycètes, tandis que ceux présentant des filaments non cloisonnés ou siphonnés sont désignés par le terme de Siphomycètes.

Dans certains cas, le thalle de ces organismes se réduit à une seule cellule, adoptant ainsi une forme unicellulaire, comme c'est le cas pour les levures.

Le pseudomycélium se caractérise par la présence de bourgeons allongés qui demeurent attachés les uns aux autres, formant ainsi une structure semblable à un filament mycélien. Entre les cellules du pseudomycélium, on observe la formation de blastopores unicellulaires (souvent rencontré chez les levures).

Il convient de noter que certains champignons sont dimorphiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent présenter deux formes différentes au cours de leur cycle de vie (ex *Histoplasma*).

La reproduction des champignons par le biais de spores (ou conidies) constitue un processus essentiel et comprend deux types :

- La reproduction asexuée (forme anamorphe) : elle se distingue par la dispersion de spores asexuées, favorisant ainsi la propagation des champignons pour coloniser

d'autres substrats. Ce processus est communément appelé sporulation. Durant la sporulation, les spores, de petites cellules dotées d'un métabolisme réduit et revêtues d'une paroi protectrice, sont produites en abondance par des structures spécialisées, issues du développement du mycélium. Il existe différents types de spores. Après dispersion, lorsqu'elles se posent sur un substrat, les spores peuvent demeurer inertes si les conditions environnementales ne sont pas favorables à leur développement. Lorsque les conditions deviennent propices, les spores germent telles des graines et émettent du mycélium.

- La reproduction sexuée (forme téléomorphe) : elle repose sur la fusion de deux gamètes haploïdes (n), donnant ainsi naissance à un zygote diploïde ($2n$). Cette fusion se réalise lorsque deux structures de type (+) et (-), chacune possédant n chromosomes, entrent en contact. La fusion des cytoplasmes de ces deux structures engendre un nouveau mycélium, désormais porteur de $2n$ chromosomes.

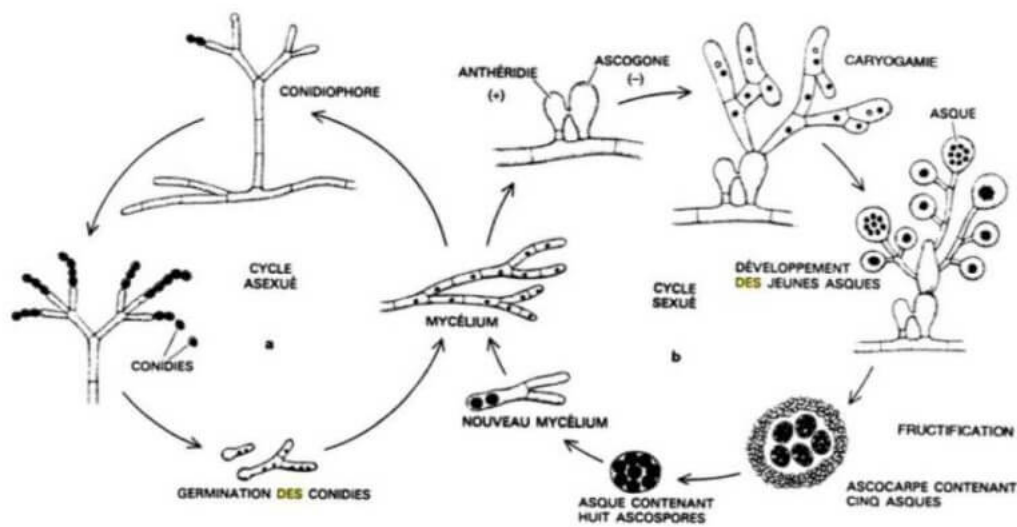


Figure 2 : Schématisation des cycles de reproduction sexuée et asexuée des micromycètes (13).

La plupart des champignons peuvent se multiplier par les deux types de reproduction (sexuée et asexuée) mais certains champignons se reproduisent uniquement de manière végétative par sporulation ou par une simple fragmentation du mycélium (ex : *Aspergillus*, *Fusarium*...).

Du fait de leur mode de vie hétérotrophe, on peut classier les champignons selon différentes modalités :

- Saprophytes : ces organismes se nourrissent de matières organiques en décomposition.
- Parasites : les champignons parasites se développent aux dépens d'autres organismes vivants, que ce soient des animaux ou des végétaux. Parmi les exemples courants, on peut citer les dermatophytes, des champignons pathogènes pour l'homme, à l'origine d'infections cutanées telles que les teignes...
- Symbiotiques : les champignons peuvent former des associations symbiotiques durables et stables avec d'autres organismes, bénéficiant tous deux de cette association
- Commensales : dans ce type de relation, le champignon vit sur l'hôte sans lui causer de dommages significatifs. Un exemple commun est celui de *Candida*, un champignon

présent dans les muqueuses vaginales sans provoques de symptômes chez la plupart des individus.

Pour l'homme, la maladie provoquée par les champignons résulte d'un parasitisme par des champignons exogènes (habitant le sol, les plantes...) ou par des champignons endogènes (normalement saprophytes sur les muqueuses ou téguments de l'hôte) mais qui à la suite d'une baisse de l'immunité deviennent pathogènes.

I.2.2. Agents impliqués dans l'onychomycose

Plusieurs espèces de champignons peuvent être responsables d'une onychomycose. Le plus fréquemment, il s'agit de dermatophytes ; des ascomycètes appartenant au genre *Arthroderma*. On retrouve ensuite des levures du genre *Candida*, et enfin des moisissures.

Tableau 2 : Principales espèces fongiques isolées de l'ongle pathologique selon la localisation et l'origine (14)

Espèces ou genres	Localisation		Origine principale	
	mains	pieds		
Dermatophytes				
Habituels	<i>Trichophyton rubrum</i>	++	+++	Humaine*
	<i>Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale</i>	+	+++	Humaine*
Rares	<i>Epidermophyton floccosum</i>	+	+/-	Humaine*
	<i>Trichophyton soudanense</i>	+++	+/-	Humaine*
	<i>Trichophyton violaceum</i>	+++	+/-	Humaine*
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	+++	+/-	Humaine*
	<i>Microsporum langeronii</i>	+++	+/-	Humaine*
	<i>Microsporum canis</i>	+++	+/-	Chat, chien
Moisissures				
Habituelles	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	++	+++	Sol
	<i>Scytalidium</i> spp	++	+++	Sol, plantes tropicales
	<i>Fusarium</i> spp	++	++	Sol
Rares	<i>Aspergillus</i> spp	++	++	Sol, plantes
	<i>Acremonium</i> spp	++	++	Sol
	<i>Onychocola canadensis</i>	+/-	+++	Sol
	<i>Paecilomyces</i> spp	+	+	Sol
Levures				
Habituelles	<i>Candida albicans</i>	+++	+	Humaine
	<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+	Humaine
Rare	<i>Candida guilliermondii</i>	+/-	+	Humaine
Rares	<i>Cryptococcus</i> spp	+/-	+/-	Alimentation, environnement
	<i>Trichosporon</i> spp	+	+/-	Homme, présent sur la peau, environnement
	Autres <i>Candida</i> spp	+	+/-	Alimentation, environnement

Fréquents (+++); peu fréquents (++) ; rares (+) ; exceptionnels (+/-) ; * auto-inoculation.

Ces divers agents infectieux n'attaquent pas les ongles de la même manière et les symptômes cliniques qui en résultent ne sont pas toujours les mêmes.

◇ Onychomycoses à dermatophytes

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux microscopiques, avec un mycélium cloisonné produisant des spores. Ils ont une forte affinité pour la kératine, qu'ils dégradent grâce à des enzymes kératolytiques qu'ils produisent : les kératinases.

On les regroupe en trois genres différents : *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*.

Trichophyton rubrum, *T. mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum* sont les agents étiologiques les plus courants dans le monde (15).

Ils se multiplient de manière sexuée et sont affiliés aux ascomycètes, du genre *Arthroderma* et à l'ordre des Onygnéales.

La plupart des dermatophytes sont cosmopolites et on les classifie le plus souvent en trois groupes, selon leur habitat naturel (Figure 2) :

- Les espèces **anthropophiles** : issues exclusivement de l'homme et leur transmission est exclusivement interhumaine. La contamination se fait alors par contact direct, ou indirect en présence de kératine contaminée sur les sols (piscine, tapis de sport, plages...).
- Les espèces **zoophiles** : issues de l'animal, leur transmission à l'homme nécessite un contact direct ou indirect avec un animal infecté (ou porteur sain) : c'est le cas pour l'espèce *M. canis* par exemple que l'on retrouve fréquemment chez les animaux domestiques (chiens, chat)
- Les espèces **telluriques** (ou géophiles) : elles parasitent accidentellement l'homme à la suite d'une blessure tellurique. La transmission se fait par contact avec la terre.

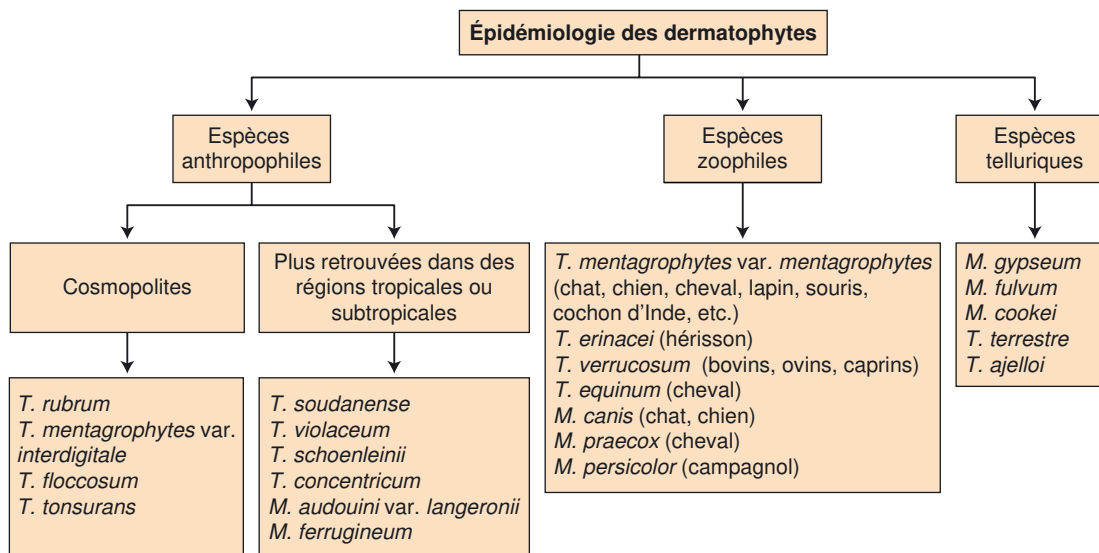


Figure 3 : Origine des dermatophytes (16)

Le passage du sol à l'animal puis de l'animal à l'homme, ou du sol directement à l'homme, semblent être l'évolution phylogénique de ces champignons d'après les études moléculaires récentes (17).

Les dermatophytes sont à l'origine, chez l'homme et chez les animaux, de lésions superficielles que l'on appelle les **dermatophytoses** (ou dermatophyties). Les dermatophytoses peuvent toucher la peau, les phanères et très exceptionnellement les muqueuses, les plis, les tissus sous cutanés ou encore les viscères. Le plus souvent ces maladies évoluent chroniquement et sont très récidivantes.

Il est important de noter que ces affections sont les mycoses cutanées les plus fréquentes chez l'homme (18).

◇ Onychomycoses à levures

Les levures sont des micromycètes unicellulaires ubiquitaires responsables d'après une enquête auprès de dermatologues libéraux en France, au début des années 2000, de 8% des

onychomycoses des ongles des orteils et de 55% des onychomycoses des ongles de doigts (3). Globalement, on estime qu'elles sont à l'origine d'environ 5 à 15% des onychomycoses en France.

Parmi les levures, les espèces appartenant au genre *Candida* sont majoritairement impliquées.

Physiologiquement, ces levures habitent la peau et les muqueuses en tant que commensaux inoffensifs, et sont surtout connues pour provoquer des infections opportunistes allant de lésions superficielles bénignes à des affections systémiques dangereuses lorsque l'immunité de l'hôte est affaiblie. Ainsi, l'isolement de ces champignons lors d'un prélèvement mycologique peut poser un véritable défi, car il est indispensable de démontrer le caractère pathogène de l'agent fongique, au-delà d'une simple colonisation par le champignon détecté.

Ici, on s'intéressera uniquement aux onychomycoses à *Candida*.

Les espèces *Candida spp* sont devenues les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvées dans les cas d'onychomycoses après les dermatophytes (19–22). Certains chercheurs soutiennent même que ce sont les premiers en cause (23,24).

C'est généralement, *C. albicans*, une levure habituellement présente dans le tube digestif de l'homme, mais aussi sur la peau et dans les voies génito-urinaires qui est le plus fréquemment mise en cause.

Parmi les espèces non albicans, *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. guilliermondii* sont les espèces les plus fréquemment observées (25).

◇ Les onychomycoses à moisissures

Les moisissures non dermatophytes sont des micromycètes filamenteux, saprophytes du milieu extérieur. On les rencontre très fréquemment dans l'environnement : dans l'air, dans le sol, sur les plantes, sur les matières en décomposition...

L'infection des ongles par les moisissures est dans l'immense majorité des cas, secondaire à la colonisation d'un ongle préalablement fragilisé par un traumatisme ou par une pathologie unguéale préexistante, ou encore à des troubles vasculaires des membres par exemple. L'agent saprophyte participera ici à la dégradation de l'ongle.

Les moisissures sont largement rencontrées et détectées dans les prélèvements mycologiques ; cependant, comme pour les levures, il peut s'avérer extrêmement difficile d'établir leur rôle dans la pathogénèse de l'onychomycose. Leur imputabilité reste encore difficile à déterminer. Historiquement, et à cause de leur facilité à pousser dans les milieux de culture, on les considérait comme de simples contaminants, surtout lorsqu'un dermatophyte était retrouvé en même temps lors de l'examen biologique (26,27).

La responsabilité des moisissures dans l'étiologie des onychomycoses varie selon des études déjà anciennes, on estime plus récemment leur prévalence globale à 6,9% (28).

On distingue dans cette catégorie, les pseudo dermatophytes dont le profil physiopathologique semble ressembler aux dermatophytes ; à ceux qui semblent se développer sur des ongles déjà altérés (autres moisissures).

- Les pseudo dermatophytes

Ces moisissures ressemblent aux dermatophytes dans leur mode d'infection de l'ongle, leur kératinophilie (avec une capacité à sécréter des enzymes telles que les kératinases), ainsi que dans les aspects cliniques résultant de leur infection.

Parmi elles, deux genres peuvent être à l'origine d'onychomycoses : *Scytalidium spp.* (*Scytalidium hyalinum* et *Neoscytalidium dimidiatum*) et *Onychola canadensis*.

- Les *Scytalidium spp.* : ce sont des ascomycètes largement répandus dans le milieu extérieur, endémiques des zones tropicales et subtropicales. Leur infection ressemble cliniquement à des dermatophytose. Ces mycoses touchent préférentiellement les sujets de sexe masculin, avec des atteintes unguéales distales ou latéro-distales parfois kératosiques. Il est fréquent que plusieurs ongles (voire la totalité des ongles) soient atteints. Elles sont souvent associées à des intertrigos interdigito-plantaires.
- *Onychola canadensis* : c'est un ascomycète qui a été essentiellement isolé dans des régions à climat tempéré ou froid, mais également dans les pays du Maghreb (Maroc et Tunisie). Il touche préférentiellement le gros orteil. L'infection est lente et débute souvent par le bord distal de l'ongle. Ce dernier se colore en blanc-jaunâtre. Dans certains cas, aucun symptôme n'est présent malgré un isolat bien identifié ; cette atteinte reste extrêmement rare (moins d'1%).

- Autres moisissures

Quatre genres appartenant aux hyalohyphomycètes sont souvent cités : il s'agit de *Scopulariopsis spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* et *Acremonium spp.* (29,30).

Les moisissures se forment souvent sur des ongles abîmés en raison de différents facteurs comme des traumatismes aux ongles, des onychopathies sous-jacentes...et/ou des problèmes de santé généraux comme des troubles circulatoires ou une faiblesse du système immunitaire. Par conséquent, elles sont plus courantes chez les personnes âgées. L'infection commence habituellement au bord libre distal (ou latéral de l'ongle) puis se propage vers la base. Elle peut entraîner un épaississement de l'ongle que l'on appelle hyperkératose, un décollement et un changement de couleur.

I.3. Facteurs favorisants

La survenue d'une onychomycose dépend de nombreux facteurs d'ordre physiologique ou pathologique pour certains, ils sont le plus souvent liés au mode de vie.

I.3.1. Facteurs généraux

On évoque des facteurs intrinsèques individuels et des facteurs extrinsèques dans la littérature.

Il est intéressant de noter que ces facteurs systémiques sont probablement plus souvent en cause pour le développement et l'apparition d'onychomycoses candidosiques (31), que pour les onychomycoses dermatophytiques (32).

- ◇ Âge

La prévalence de l'onychomycose dépend de l'âge (33). Elle est comprise entre 0,2 et 2,6% chez les enfants de moins de 16 ans (34) et augmente ensuite avec l'âge. Elle est supérieure

ou égale à 20% chez les personnes de plus de 60 ans et dépasse les 50% chez les personnes âgées de plus de 70 ans (4).

Les raisons de l'accroissement de la prévalence chez les personnes âgées sont la croissance ralentie des ongles, la mauvaise circulation sanguine, les microtraumatismes répétés, la baisse physiologique de l'immunité, et la fréquente inaptitude des personnes âgées à assurer des soins adéquats aux ongles de pieds. Cette grande fréquence des onychomycoses chez les personnes âgées expliquerait, par le biais du vieillissement de la population, l'accroissement dans le temps de la prévalence de cette maladie (35).

◇ Pathologies sous-jacentes

○ Diabète

De nombreuses études ont objectivées une augmentation de la prévalence des mycoses des ongles chez des patients atteints de diabète de type I, ou II (36–38). Jusqu'à 20% des personnes peuvent être touchées par cette affection (39).

Dans une enquête épidémiologique appelée projet Achilles réalisée en 1997-1998 qui a impliqué 16 pays européens et a inclus 90 085 patients (35), on a estimé que près de la moitié de ces patients avaient une mycose des pieds. Au cours de ce même projet, le risque de mycose du pied chez le diabétique est multiplié par 1,4.

Les neuropathies périphériques accompagnant le diabète sont considérées par certains auteurs comme un facteur favorisant l'infection mycosique (40).

Une réponse immunitaire altérée peut expliquer la corrélation observée entre diabète et onychomycose : le chimiotactisme des polynucléaires et des macrophages est diminué. Leurs facultés phagocytaires et bactéricides intracellulaires sont ralenties et altérées dans des conditions d'hyperglycémie et cétose (41).

Par ailleurs, la coexistence d'un syndrome métabolique au diabète accroîtrait le risque d'onychomycose (42).

○ Psoriasis

Il y a un débat sur le lien entre le psoriasis et l'apparition de l'onychomycose, car les résultats des études sont contradictoires (43).

Certains auteurs ont observé une augmentation des cas d'onychomycoses chez les patients atteints de psoriasis (44), allant jusqu'à près de 50% dans certains cas (45). Cependant, d'autres ont constaté des taux similaires de prévalences (46).

Il est communément suggéré que les variations morphologiques des ongles peuvent être des facteurs prédisposants à l'apparition de l'onychomycose. Le psoriasis représente l'une des principales causes de ces altérations morphologiques des ongles, et les modifications observées dans les ongles des patients atteints de psoriasis peuvent être très diverses. On suppose ainsi que les ongles présentant des dystrophies chez les patients atteints de psoriasis, perdent leur barrière naturelle, les rendant ainsi plus susceptibles aux infections fongiques.

○ VIH

La prévalence de l'onychomycose est supérieure chez les malades séropositifs pour le VIH par rapport aux sujets contrôles (47).

Ainsi, on estime à 30%, la proportion des patients séropositifs atteints d'une onychomycose (48).

Dans les stades avancés du VIH, il y a une baisse des lymphocytes T auxiliaires et un déséquilibre dans la réponse des cellules immunitaires (Th1 et Th2). Cela conduit à une diminution de la capacité des macrophages à combattre les microorganismes à l'intérieur des cellules (49).

Chez ces malades, l'onychomycose est le plus souvent poly dactylique, incluant fréquemment le gros orteil. Souvent une atteinte proximale sous unguéale, y est associée.

- Perturbations du système immunitaire

Une étude menée en Pologne sur les ongles de patients souffrant de déficits primitifs primaires en immunoglobulines, mais présentant une immunité cellulaire intacte, a révélé une augmentation de la sensibilité des ongles aux infections par *C. albicans* et *T. mentagrophytes* (50).

- Pathologies vasculaires périphériques

Dans le contexte de la maladie artérielle périphérique, une altération de l'irrigation sanguine du membre inférieur, affectant la croissance de l'ongle ainsi que l'oxygénation et les échanges métaboliques de nutriments, favoriserait l'apparition des onychomycoses (51).

- ◇ Facteurs héréditaires

Il semble qu'il y ait une tendance familiale à contracter une onychomycose distale à *Trichophyton rubrum*. Cette prédisposition pourrait être hérité selon un mode de transmission autosomique dominant.

C'est ce qui a été mis en évidence dans une étude américaine en 1996 (52), où les auteurs ont analysé l'arbre généalogique sur trois générations, de douze sujets souffrant d'onychomycoses à *T. rubrum*. Dans la plupart des cas, l'onychomycose semble être transmise d'une génération à l'autre selon un schéma de transmission autosomique dominant, tel que révélé par les antécédents familiaux. Cependant, il y a une exception où un membre de la famille n'a pas suivi ce schéma de transmission et a sauté une génération.

- ◇ Hyperhidrose

Les patients atteints d'hyperhidrose primaire, ou hypersudation, présentent un risque élevé d'infection secondaire, et notamment d'onychomycoses (53).

L'hyperhidrose favorise la macération des pieds, aidant ainsi l'invasion et le développement des champignons.

- ◇ Facteurs locaux

- Autres atteintes mycosiques superficielles

L'atteinte d'un autre site cutané peut être source d'auto-contamination occasionnant les onychomycoses.

Selon une étude japonaise parue en 2003, 59% des patients atteints de *Tinea pedis* (ou pied d'athlète) étaient également atteints d'onychomycose (54). Cela rejoint également les conclusions d'une autre étude en 2007, qui affirme que l'onychomycose serait plus probablement diagnostiquée dans un contexte de *Tinea pedis* (55), et plus généralement dans les cas de dystrophies mécaniques de l'ongle.

◇ Facteur extrinsèques : iatrogénie

L'utilisation au long cours d'immunosuppresseurs, telle que chez les patients transplantés rénaux augmente la susceptibilité aux infections fongiques (56). Une prévalence plus élevée d'onychomycoses est observée, en comparaison à des individus contrôles.

Une corticothérapie au long cours est également souvent associée à une augmentation de risque d'infections fongiques. Du fait de leur effet inhibiteur sur le TNF- α (Tumor necrosis factor alpha), cytokine pro-inflammatoire et ayant des fonctions d'immuno-régulation, il diminue le pouvoir de phagocytose et l'activation et prolifération des cellules immunitaires.

Une série datant de 1968 (57) trouve une incidence d'infections fongiques (invasives) chez les patients traitées par corticoïdes pour un lupus de 6,4 % contre 0,64% (58) dans une population générale de patients suivi pour lupus sans corticothérapie. Cette donnée semble confirmée par Ginzler *et al.*(59) qui ont constaté que la corticothérapie est responsable d'une augmentation de la fréquence des infections dites opportunistes (dont un tiers d'infections fongiques invasives).

I.3.2. Facteurs socio-culturels et environnementaux

◇ L'environnement

Typiquement, les environnements humides et chauds sont propices à la prolifération des champignons. La fréquentation de lieux où l'humidité du sol est élevée et où il y a une grande affluence peut entraîner le développement d'une onychomycose, comme c'est le cas des abords des plages, sur le sol des piscines ou dans les bains publics.

Dans une étude menée au Maroc pour examiner la présence de champignons sur deux plages à Casablanca, plusieurs souches de *T. rubrum* ont été trouvés dans le sable humide. Cette même étude montre que ce champignon représente 98% des infections fongiques des ongles des orteils dans un hôpital de Casablanca. Ainsi, la présence de ce champignon kératinophile sur les plages pourrait augmenter le risque d'infection chez les personnes qui les fréquentent (60).

◇ Les activités sportives et/ou professionnelles

Dans certains environnements sportifs ou professionnels, les onychomycoses présentent une incidence accrue, attribuable à divers facteurs favorisants. Parmi ceux-ci, les microtraumatismes des ongles jouent un rôle important. Ces microtraumatismes surviennent lorsque les ongles subissent des frottements répétés contre les chaussures ou lorsqu'ils sont soumis à des activités manuelles répétitives. De plus, la macération prolongée des pieds ou des mains, ainsi que l'exposition fréquente à des agents pathogènes, contribuent également à accroître le risque de développer une onychomycose dans ces contextes spécifiques.

Ainsi, les militaires (61), les travailleurs manuels (62) ou encore les mineurs de fond (63), à cause du port prolongé de chaussures fermées et de l'usage régulier de douches partagées, constituent des professions à risque.

Les sports à risque pour l'onychomycose sont par exemple les arts martiaux (64), la course de fond, le football (65) ou encore les sports nautiques (66). Les sportifs ont plus de risques de développer des onychomycoses (67) en raison là encore, du port prolongé de chaussures occlusives, des microtraumatismes, et aussi du contact avec des sols potentiellement contaminés (68,69) (douches communes, tapis). De plus, le partage de serviettes ou de chaussettes facilite la propagation interhumaine des dermatophytes (70).

◇ Mode de vie

○ Port de chaussures fermés

De nombreux arguments indirects suggèrent que le port quotidien de chaussures fermées peut favoriser l'apparition des onychomycoses. En effet, la prévalence des onychomycoses est d'environ 10% dans la population des pays occidentaux, tandis qu'elle est de 2 à 3% dans les pays en développement (71). De plus, il est intéressant de noter que dans certains pays comme le Malawi et la République démocratique du Congo, les onychomycoses sont plus répandues dans les régions urbaines que dans les zones rurales (72,73).

○ Tabagisme

Une étude menée dans une clinique au Canada a mis en évidence une association entre le tabagisme et un risque accru d'onychomycoses. Cette corrélation peut s'expliquer par les effets néfastes du tabagisme sur la circulation sanguine périphérique. En effet, le tabagisme est connu pour entraîner une vasoconstriction des vaisseaux sanguins, réduisant ainsi le flux vers les extrémités, y compris les mains et les pieds. Une circulation sanguine altérée dans ces régions peut créer un environnement propice à la prolifération des champignons responsables des onychomycoses. De plus, le tabagisme est également associé à une aggravation de la maladie artérielle périphérique, ce qui pourrait augmenter davantage la vulnérabilité aux infections fongiques des ongles chez les fumeurs (51).

○ Port de faux ongles

La colonisation des ongles par des champignons peut être favorisée par l'utilisation de faux ongles (74) en raison de l'augmentation de l'hydratation de l'ongle artificiel. Cela est souvent causé par la grande perméabilité des monomères d'acrylique utilisés dans la fabrication de ces ongles. L'humidité peut s'infiltrer plus facilement à travers ces matériaux, créant ainsi un environnement propice à la croissance des champignons.

I.4. Épidémiologie

I.4.1. Fréquence

L'onychomycose est la cause prédominante des altérations unguéales et représente près de la moitié de toutes les maladies touchant l'ongle (75).

Elle touche, en fonction des séries entre 2 et 29% de la population générale, dans les pays développés (3,35,76,77). La diversité marquée des taux de prévalence rapportés découle de

la divergence dans les méthodes d'étude employées, incluant l'utilisation de questionnaires, d'examens cliniques systématiques ou non, ainsi que de prélèvements mycologiques(3).

En Grande-Bretagne, une autoévaluation réalisée par les patients à l'aide d'un questionnaire standardisé a révélé une prévalence estimée entre 2,5 et 3% (78). Tandis que, l'examen systématique mycologique des patients consultant un dermatologue a révélé une prévalence de l'onychomycose atteignant 8%. Les hommes semblent plus fréquemment affectés que les femmes (35).

Dans les faits, il est complexe d'obtenir une estimation précise de la prévalence des onychomycoses, en raison de la diversité des populations examinées dans les études.

Selon une enquête menée auprès de dermatologues libéraux en France au début des années 2000 (3), les dermatophytes sont responsables de 84% des cas d'onychomycose, les levures de 8% et les moisissures de 6%, concernant les ongles des orteils. En ce qui concerne les doigts, les dermatophytes sont impliqués dans 37% des cas, les levures dans 55% et les moisissures dans 8%.

Parmi les dermatophytes, *T. rubrum* représente la majorité des cas, soit 73% pour les ongles des orteils et 82% pour les doigts. Ensuite, *T. mentagrophytes var interdigitale* est moins fréquent, suivi par une très petite minorité d'*E. floccosum* (1%). Pour ce qui est des levures, on retrouve principalement *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*, avec une très faible proportion de *Trichosporon spp.* Enfin, concernant les moisissures, *S. brevicaulis* est prédominant pour les ongles des orteils, tandis qu'*Aspergillus spp.*, est plus fréquent pour les doigts.

I.4.2. Répartition géographique des agents pathogènes

L'identification des agents pathogènes impliqués dans les onychomycoses selon les zones géographiques est essentielle pour une meilleure prise en charge de ces affections, surtout dans les pays où des pathogènes atypiques sont présents. Cataloguer les champignons spécifiques à chaque région facilite également l'élaboration de schémas thérapeutiques et de mesures préventives. La distribution variable des onychomycoses en fonction des champignons responsables revêt ainsi une importance majeure en santé publique. Par exemple, une augmentation des onychomycoses à dermatophytes dans une région pourrait alerter les autorités sanitaires et les orienter vers des lieux publics particuliers à l'origine des contaminations, tels que les piscines, les gymnases, les hammams, spas...

I.4.2.1. Répartition mondiale des dermatophytes

Les principaux dermatophytes identifiés dans les cas d'onychomycoses, comme *T. rubrum* et *T. interdigitale*, sont cosmopolites et présents dans le monde entier. Bien que d'autres dermatophytes puissent parfois être endémiques dans certaines régions, ils ne sont pas nécessairement les agents pathogènes prédominants des onychomycoses. Le degré de virulence d'un dermatophyte est également un critère crucial dans ces infections.

Tableau 3 : Origine géographique des principaux dermatophytes (79)

Dermatophytes	Origine géographique
Genre Trichophyton <i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. verrucosum (T. ochraceum)</i> <i>T. violaceum</i> <i>T. schoenleinii</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. soudanense</i>	Cosmopolite Cosmopolite Cosmopolite Cosmopolite Pourtour méditerranéen, Maroc ++ Afrique du Nord et rares cas autochtones Europe, USA, Afrique, Inde, Japon Afrique Noire, Europe (grandes villes)
Genre Microsporum <i>M. canis</i> <i>M. persicolor</i> <i>M. gypseum</i> <i>M. audouinii</i>	Cosmopolite Europe Cosmopolite Afrique Noire (fréquent), Europe (grandes villes)
Genre Epidermophyton <i>E. floccosum</i>	Cosmopolite

I.4.2.2. Répartition géographique des levures à *Candida*

Les levures appartenant au genre *Candida* sont cosmopolites et on les retrouve partout dans le monde avec une particularité pour *C. kefyr* que l'on retrouve surtout dans les pays tropicaux et *C. brumpti* en particulier en Europe.

Cela s'explique par le fait que ces levures sont couramment retrouvées dans la flore commensale humaine. *Candida albicans* colonise les muqueuses intestinales et génitales tandis que *C. parapsilosis* est souvent isolé sur la peau saine.

Contrairement à *C. albicans* qui est pratiquement inféodé à l'espèce humaine, plusieurs autres espèces présentes chez l'homme sont également répandues dans l'environnement. L'infection candidosique est généralement d'origine endogène, mais dans certains cas, la transmission peut être exogène. Ce dernier mode de transmission a été en particulier décrit dans les services de réanimation néonatale mais est également possible dans d'autres circonstances, telle que la transplantation de greffon contaminé.

Les candidoses peuvent se manifester par un éventail clinique très large allant des candidoses cutanéomuqueuses aux formes invasives.

I.4.2.3. Répartition des pseudo dermatophytes

- *Onychola canadensis*

Des épisodes sporadiques d'onychomycoses causées par ce champignon ont été signalés en Amérique du Nord, spécifiquement au Canada, en Europe dans plusieurs pays, notamment la France, le Royaume Uni, la Belgique, l'Espagne, l'Italie (80) la République Tchèque (81), l'Estonie (82) ainsi qu'en Océanie, en Nouvelle-Zélande (83).

Jusqu'à présent, ce pathogène n'a été observé que dans des régions à climat tempéré. Cependant, certains auteurs suggèrent que la répartition géographique des cas signalés pourrait être influencée par la disponibilité des laboratoires dotés des ressources techniques et humaines nécessaires pour identifier ce pathogène.

- *Scytalidium spp*

Ce sont des moisissures faisant partie du groupe des champignons à filaments septés. Ce sont des phytopathogènes qui parasitent des plantes cultivées dans les zones tropicales et subtropicales, bien que leur aire de distribution soit plus large. Des cas ont par exemple été relevés en Martinique (84), en Colombie (85), au Brésil (86), en Inde (87), en Thaïlande (88), à Singapour (89), au Gabon (90).

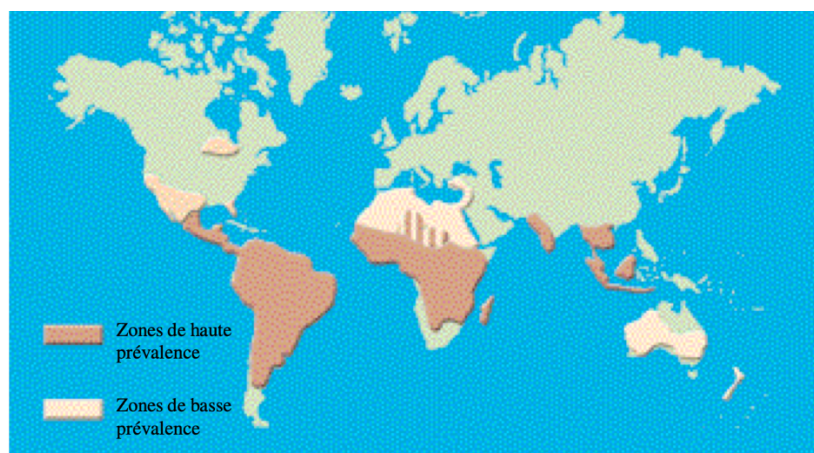


Figure 4 : Zones de distribution des scytalidioses (91)

Ils survivent dans le sol où l'homme peut se contaminer en marchant pieds nus et sont responsables d'infections superficielles très proches des dermatophyties.

L'augmentation de la prévalence de la scytalidiose (infection à *Scytalidium spp*) a été favorisée par la fréquence des voyages touristiques dans les tropiques et l'émergence de l'épidémie de SIDA. Les cas observés en zones tempérées surviennent généralement chez des patients immigrés originaires de régions où la maladie est endémique. Un exemple illustratif est observé à Paris (France), où sur 236 cas d'infection à *Scytalidium spp* répertoriés, 113 patients provenaient des Antilles, 98 patients d'Afrique subsaharienne, 10 patients des îles de l'océan Indien (Maurice, Réunion, Comores), 6 patients de Guyane française, 3 patients d'Afrique du Nord et 3 patients d'Asie. Dans trois cas impliquant des résidents français, des voyages dans des zones tropicales ou subtropicales ont été documentés (92).

Quelques cas autochtones ont été signalés au Canada et aux États-Unis. On estime que ces infections sont largement sous-estimées.

I.5. Diagnostic clinique

La sémiologie est largement influencée par la voie d'entrée du champignon dans l'appareil unguéal, la localisation des lésions aux ongles des doigts ou des orteils, la présence d'autres

affections associées (psoriasis, les dystrophies unguéales, ongles en pince...) et l'agent pathogène responsable.

Dans la plupart des cas (90%), l'onychomycose affecte les orteils, tandis que seulement 10% concernent les mains. Les ongles les plus souvent touchés sont le gros orteil et le cinquième orteil. L'atteinte simultanée des mains et des pieds est rare.

La classification des différentes formes cliniques des onychomycoses est basée sur la voie d'entrée spécifique par laquelle l'agent pathogène infecte l'appareil unguéal.

On en décrit classiquement quatre formes cliniques (93).

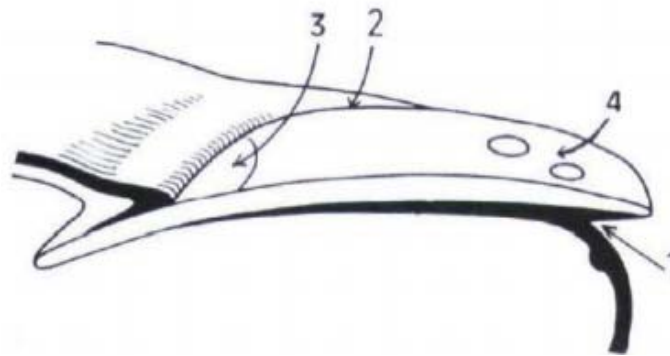


Figure 5 : Différents mode d'invasion par les dermatophytes (94)

1. Entrée par le bord distal ;
2. Entrée par le bord latéral ;
3. Entrée par le bord proximal ;
4. Leuconychie superficielle

I.5.1. L'onychomycose sous-unguéale distale (ou latéro-distale)

C'est le type le plus courant. Le champignon entre généralement par l'hyponychium, et se développe dans le lit de l'ongle à partir du bord disto-latéral et en direction de la matrice. Cette forme se manifeste par une hyperkératose friable, sous unguéale du bord libre et du lit de l'ongle, et à terme par un détachement de la tablette unguéale.



Figure 6 : Onychomycose disto-latérale (95)

L'hyperkératose sous unguéale est parfois associée à une strie de coloration blanche jaunâtre à brune, plus ou moins foncée, de la tablette, près du rebord latéral.

Il peut également y avoir un épaissement de la tablette unguéale (ou pachyonychie) (Figure 7) ou une onycholyse, causée par l'accumulation de kératine sous l'ongle. Certaines souches de *T. rubrum*, telles que sa variété mélanoïde, ainsi qu'*A. tenuis* (ascomycète de la famille des

Pleiosporaceae), peuvent produire des pigments responsables de la formation de bandes noires (Figure 8).



Figure 7 : Pachyonychie et dyschromie, par onychomycose distale en rapport avec l'accumulation de kératine sous unguéale (95)



Figure 8 : Onychomycose nigricante, formant une bande noire, épargnant la matrice (95)

Une infection par *S. brevicaulis* peut entraîner une décoloration jaune ou brune de l'ongle. Ces altérations sont le plus souvent observées sur les ongles des pieds et sont généralement associées à une desquamation plantaire de manière non spécifique.

Les ongles des mains peuvent parfois être touchés, ils présentent souvent une atteinte unilatérale, avec une implication concomitante et bilatérale des orteils, créant ainsi un tableau clinique caractéristique : « une main, deux pieds ».

1.5.2. L'onychomycose sous-unguéale proximale

Cette forme est plus rare, et se voit surtout aux ongles des pieds. Ici, l'ongle est contaminé par son extrémité proximale au niveau de la lunule.

Cette forme résulte le plus souvent d'une infestation par *T. rubrum*, mais aussi, assez fréquemment, par des moisissures non dermatophytiques.

L'onychomycose sous unguéale proximale se caractérise par un changement de couleur de l'ongle qui se produit à sa base, près du repli unguéal proximal, juste en dessous de la lunule. À cet endroit, la tablette unguéale peut prendre une teinte blanche (leuconychie) ou jaune. Cette altération s'étend progressivement à mesure que l'ongle pousse, tandis que la surface de la tablette unguéale reste le plus souvent intacte (Figure 9 & Figure 10).

Lorsque l'atteinte concerne la matrice de l'ongle, il peut également y avoir, dans le cas d'une infection par des moisissures, une inflammation purulente autour de l'ongle, appelée péri-onyxis.

Cet aspect est parfois observé chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et présentant une onychomycose (96).

Chez les enfants, les ongles, déjà naturellement fins, peuvent devenir fragiles et devenir friables et semblables à du plâtre lorsqu'on les touche.



Figure 9 : Onychomycose sous unguéale proximal (93)



Figure 10 : Onychomycose sous unguéale proximale (95)

I.5.3. La leuconychie ou onychomycose superficielle blanche

Cette forme est assez rare et affecte en priorité les orteils. Causée dans la majorité des cas par *T. mentagrophytes*, et plus rarement par *T. rubrum*, elle se manifeste par des lésions unguéales qui se présentent sous la forme de taches blanches, de taille variable. C'est une atteinte de la tablette unguéale superficielle. D'aspect poudreux, les leuconychies sont facilement détachées à la curette. Par la suite, ces lésions peuvent fusionner pour donner un aspect de leuconychie sur toute la surface de l'ongle.

Une forme exceptionnelle, de couleur noire, peut également se manifester, causée par *T. rubrum var melanoide*.

L'onychomycose superficielle blanche s'associe très souvent à un intertrigo interdigito-plantaire mycosique.

Parfois, chez les immunodéprimés, l'ongle peut être atteint dans toute son épaisseur (leuconychies profondes).



Figure 11 : Onychomycoses à dermatophytes : leuconychies (93)



Figure 12 : Leuconychie superficielle associée à une dystrophie unguéale (95)

I.5.4. L'onycho-myo-dystrophie totale

C'est le stade secondaire et ultime de l'évolution d'une onychomycose, disto-latérale non traitée. L'ongle devient progressivement épais et déformé, avec parfois un empâtement des tissus environnants. Cette forme peut aboutir à une destruction totale de l'ongle par le champignon.

Elle est primitive beaucoup plus rarement, lorsqu'elle survient de novo, en dehors de la maladie fongique. Ces onychodystrophies totales primitives sont le plus souvent candidosiques.



Figure 13 : Onychomycose à dermatophytes : onycho-myo-dystrophie totale (93)



Figure 14 : Onychomycose avec dystrophie de l'intégrité de la tablette (95)

I.5.5. Onychomycose endonychiaie

Une autre forme d'envahissement de l'ongle a été décrite dans la littérature (97) où l'agent pathogène pénètre directement dans la tablette unguéale par la voie pulpaire, similaire à ce qui se produit dans l'onychomycose disto-latérale mais sans envahissement du lit unguéal. Seule la tablette est affectée, ce qui rend l'ongle uniformément blanc et opaque, sans présenter d'onycholyse ni hyperkératose sous unguéale : il s'agit de l'endonyx.

I.5.6. Particularités cliniques des onychomycoses candidosiques

Plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, les atteintes des ongles à *Candida* siègent essentiellement au niveau des mains, et notamment sur le majeur, à l'inverse des dermatophytes qui affectionnent plutôt les ongles de pieds.

Les onychomycoses candidosiques sont parfois associées à un intertrigo candidosique du deuxième espace interdigital.

On distingue deux types d'atteintes : primaire et secondaire.

L'atteinte primaire à *Candida* débute généralement par une lésion péri-unguéale : un périonyxis (ou paronychie), œdémateuse, érythémateuse et douloureuse qui entoure le lit de l'ongle (Figure 15). Parfois la pression de la lésion est souvent douloureuse et permet l'écoulement d'une sérosité blanchâtre (ou de pus).



Figure 15 : Péri onyxis candidosique (95)

L'évolution se fait alors sur un mode subaigu ou chronique. La tablette unguéale est envahie dans un second temps, depuis la partie proximale, puis gagne les bords latéraux en direction de la partie distale de l'ongle. Ensuite, le champignon infecte la base de l'ongle et la matrice, et à mesure que l'ongle pousse, des stries transversales se forment. L'ongle se déforme et

devient rugueux, strié, épais et irrégulier. Enfin se produit une onycholyse et l'ongle devient friable ; dans certains cas, l'onycholyse constitue le seul symptôme de l'infestation candidosique (98).



Figure 16 : Onychis et périonyxis à *Candida* (99)

Sous l'ongle décollé, il est parfois possible de découvrir une substance jaunâtre, riche en levures. Une infection bactérienne concomitante peut altérer la couleur de l'ongle (

Figure 17). Par exemple, une colonisation secondaire par *Pseudomonas* peut le rendre vert, tandis qu'une infection par *Proteus* peut le colorer en noir.

Contrairement aux autres types d'onychomycoses, les mycoses causées par des levures progressent rapidement et peuvent conduire à une destruction complète de l'ongle.



Figure 17 : Chloronychie, par surinfection à germes pyocyaniques (95)

L'atteinte secondaire est une surinfection sur une onychopathie d'autre étiologie (onycholyse, psoriasis, paronychie chronique, traumatisme...). Ici, l'infection se présente comme une onycholyse latéro-distale. Cette infection opportuniste candidosique est favorisée par divers facteurs qui modifient la barrière cutanée comme les contacts répétés avec l'eau (souvent contexte professionnel), destruction de la cuticule par une manucurie intensive ou encore par la diminution des défenses immunitaires locales (diabète, candidose muco-cutanée chronique, corticoïdes, immunosuppresseurs)

L'onychomycose candidale est de plus en plus fréquemment rencontrée chez les individus présentant un déficit immunitaire consécutif au vieillissement, à un diabète de type 2, à une maladie cardiovasculaire, à une infection par le VIH et à certains traitements médicamenteux tels que les immunosuppresseurs, et les antibiotiques à larges spectre.

I.6. Diagnostic mycologique

Le diagnostic des onychomycoses est basé sur divers éléments cliniques, histologiques et biologiques. Cela met en avant le rôle essentiel du laboratoire de mycologie dans le traitement du patient. Dans ses directives, le Groupe de travail de la Société française de dermatologie énonce clairement : « *L'obligation d'un prélèvement biologique mycologique systématique, fait avec une technique rigoureuse, dans un laboratoire qui a l'habitude de ces prélèvements, et avant tout traitement local et a fortiori systémique. Le laboratoire doit fournir les résultats de l'examen direct et de la culture.* »(14)

I.6.1. Contexte infectieux

Tout d'abord il est essentiel de recueillir l'anamnèse du patient. Le processus diagnostique commence par un entretien approfondi avec le patient (ou éventuellement de son accompagnant), visant à déterminer l'histoire de la lésion, sa date d'apparition, son évolution et à identifier les facteurs susceptibles de favoriser ce type d'infection. Ceci inclut des éléments tels que l'âge du patient, son origine, ses activités professionnelles, sportives, culturelles, un récent voyage à l'étranger, des contacts avec des animaux, d'autres cas dans l'entourage familial ou à l'école... ainsi que tout traitement antérieur en précisant leur durée et leur efficacité.

Après l'anamnèse, l'examen se poursuit par une évaluation macroscopique des lésions. Il est important de noter leur apparence érythémateuse ou vésiculo-papuleuse, ainsi que leur localisation, afin de guider la suite de l'investigation. De plus, il convient d'effectuer un bilan d'extension pour rechercher d'éventuelles lésions associées (100).

Il est préférable que cette étape soit réalisée au niveau du laboratoire par un biologiste expérimenté, qui aura pour rôle de préciser :

- Le siège de cette onychomycose ; aux orteils on retrouve le plus souvent les dermatophytes (*T. rubrum* en premier) et les pseudo dermatophytes (*Scytalidium* et *O. canadensis*), aux ongles des doigts de la main, ce sont les levures *Candida spp* qui sont le plus souvent retrouvées.
- La symptomatologie de cette onychomycose (disto-latérale, proximale, superficielle, totale), la présence ou non d'un péri-onyxis (fréquent dans les candidoses, absent dans les onyxis à dermatophytes)
- L'anamnèse, l'ancienneté de cet onyxis et sa vitesse d'évolution (souvent ancien et lent pour les dermatophytes, plus rapide pour les *Candida*)
- Les facteurs favorisants notamment les activités professionnelles (pâtisseries, coiffeurs, fleuristes...), la nécessité du port de chaussures de sécurité (militaires, travailleurs dans le bâtiment.), ou encore la pratique régulière d'un sport.
- La recherche d'autres lésions suspectes de mycoses pouvant être associées et prélevées même sans prescription spécifique (intertrigos interdigito- plantaires, teignes du cuir chevelu...)

I.6.2. Le prélèvement (de qualité) : Principe et Technique

Le prélèvement mycologique est une étape cruciale et très importante. Il doit être fait sur des ongles propres, préalablement brossés avec un savon doux le jour de l'examen et bien essuyés afin d'éliminer toute souillure. Les vernis cosmétiques sont retirés en amont.

Aussi, pour éviter les faux négatifs, il doit être réalisé à distance d'un traitement local et général. Si une thérapeutique antifongique a été démarrée, il conviendra, de réaliser une fenêtre thérapeutique avant le prélèvement : trois mois lorsqu'il s'agit d'un traitement systémique ou d'un traitement local (vernis ou solution filmogène). Lorsqu'il n'y a eu qu'une application par une crème antifongique, l'attente peut être réduite à quinze jours.

La qualité du prélèvement est essentielle, et conditionne l'isolement de l'agent pathogène, ainsi le prélèvement est assurément l'étape critique de l'examen.

La réalisation du prélèvement doit être confiée à un spécialiste (biologiste ou dermatologue, ayant une bonne connaissance séméiologique des infections fongiques donnant lieu aux onychomycoses.

Le prélèvement doit être suffisamment abondant pour pouvoir effectuer dans de bonnes conditions l'examen direct et la culture.

Le matériel utilisé doit bien entendu être stérile et se résume à des grattoirs de Vidal, des pinces à ongles de différentes tailles, des ciseaux, des vaccinostyles, des écouvillons stériles, des pins à épiler et des boîtes de Petri (Figure 18).



Figure 18 : Matériel nécessaire au prélèvement mycologiques des onychomycoses (16)

Il est important de prélever là où le champignon est actif, c'est-à-dire là où il est encore vivant et souvent invasif, généralement à la frontière entre la partie saine et la partie malade. Ainsi, la technique du prélèvement est adaptée à la symptomatologie clinique :

- Dans les cas d'onychomycoses disto-latérales, il est recommandé de commencer par enlever les parties externes de l'ongle susceptibles d'être contaminées par des champignons environnementaux ou des levures. Le prélèvement doit être effectué le plus loin possible de la zone affectée, là où le champignon est le plus actif et envahissant.
- Pour la leuconychie superficielle, le grattage de la surface après un nettoyage à l'alcool est recommandé car il permet de cibler la zone suspecte tout en éliminant la lésion.
- En cas d'onychomycose proximale ou de leuconychie profonde, le prélèvement est plus complexe. Il faut enlever soigneusement toutes les couches superficielles de l'ongle jusqu'à ce que la partie inférieure parasitée soit visible.

- Lorsqu'il existe un périonyxis (candidose ou fusariose unguéale), le grattage est réalisé sous les replis sus unguéaux. Le pus, quand il existe, est récupéré par frottement à l'aide d'un écouvillon stérile.

Lorsque le prélèvement est réalisé au lit du malade, au cabinet médical voire lors d'une intervention chirurgicale (sur un ongle incarné par exemple), un découpage à la pince à ongle de la zone infectée est réalisé, puis le fragment d'ongle est déposé dans un flacon stérile et sec avant d'être acheminé au laboratoire.

Lorsque les échantillons sont prélevés sur place au laboratoire, les fragments d'ongle sont récupérés, et des débris kératosiques friables de la zone infectée sont grattés et collectés.

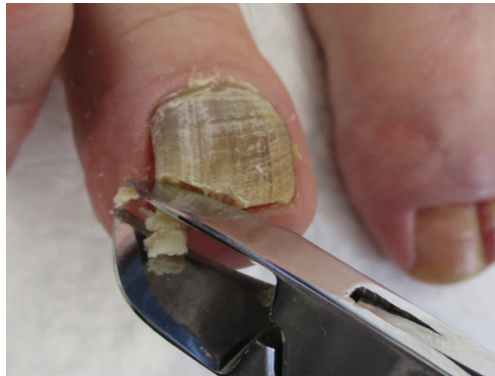


Figure 19 : Prélèvement de la tablette à la pince coupe ongles (101)

Une coloration verdâtre de l'ongle peut suggérer une surinfection bactérienne, un prélèvement à visée bactériologique sera alors réalisé en parallèle.

I.6.3. L'examen direct

L'examen direct est indispensable ; il permet d'affirmer la présence du champignon à l'état parasitaire au sein de la zone prélevée et doit être réalisé rapidement afin d'apporter une réponse au clinicien prescripteur.

Le matériel collecté (fragments ou poussières d'ongle issues du grattage, squames cutanées et sérosité des replis unguéaux) est examiné au microscope optique entre lame et lamelle dans une goutte de produit éclaircissant permettant la dissociation des kératinocytes : hydroxyde de potassium (potasse à 10, 20 ou 30 %), le lactophénol d'Amman ou le chloro-lactophénol. Le lactophénol d'Amman permet de conserver les préparations pendant plusieurs semaines, tandis que la potasse digère rapidement les structures et impose une lecture rapide des préparations. L'utilisation de colorants (noir chlorazole, rouge Congo ou bleu de lactophénol) permet une meilleure visualisation des structures fongiques et facilite la lecture.

Lorsque l'on dispose d'un microscope à fluorescence (filtre bleu 400-440 nm), il est possible d'employer d'un agent clarifiant tel que le calcofluor White (Sigma-Aldrich) ou le Blankophor (Bayer) à 0,1% , qui permet une lecture beaucoup plus rapide des lames (102).

L'examen doit mettre en évidence des filaments hyalins, septés ou non, plus ou moins arthrosporés, quelles que soit l'espèce qui sera isolée par la suite. Ces filaments confirment l'existence d'une mycose.

Enfin l'examen direct permet également d'apprécier la vitalité du champignon, la notion d'abondance des éléments fongiques doit être signalée ; des éléments vides sont à priori morts et préjugent d'une culture stérile (100).

L'examen direct confirme rapidement (en quelques heures) l'origine mycosique de l'onychomycose et peut même orienter vers l'agent pathogène incriminé. Cela permet de commencer un traitement probabiliste. Cependant, seule la culture permet une identification précise du champignon impliqué (genre et espèce).

I.6.4. Examen histomycologique

L'histomycologie implique l'examen microscopique de coupes de fragments d'ongles et de kératine sous-unguéale pour détecter la présence de champignons. C'est un outil utile pour confirmer le diagnostic de l'onychomycose, évaluer l'étendue de l'infection et parfois identifier l'agent responsable. Il peut également aider à diagnostiquer d'autres conditions ou à révéler une association avec d'autres pathologies.

Une fois reçu au laboratoire, l'échantillon prélevé est placé en cassette après avoir éventuellement été ramolli dans une solution comme le Moliflex (solution). Ensuite, il est inclus en paraffine et coupé en tranches de 6µm d'épaisseur environ, avant d'être coloré au PAS (Periodic Acid Schiff) et/ou par imprégnation argentique de Gomori-Grocott.

Il semble qu'il n'y ait pas de différence notable de sensibilité entre les techniques de coloration PAS et Grocott. Cependant, en raison du coût plus bas du PAS et de sa facilité d'interprétation, il est souvent privilégié (103). Lorsque le patient est sous traitement antifongique, les filaments dystrophiques peuvent être moins visibles avec la coloration PAS, rendant alors la coloration Grocott plus utile. Les résultats de cet examen sont obtenus rapidement, généralement en deux à trois jours après réception de l'échantillon.

L'examen histologique des biopsies d'ongles colorées au PAS semble être la méthode la plus sensible pour le diagnostic de l'onychomycose (104).

L'examen microscopique peut aider à orienter le diagnostic de l'onychomycose, mais il ne permet pas une identification précise de l'agent infectieux, pour cela, la culture reste nécessaire.

L'histomycologie peut parfois évaluer l'efficacité d'un traitement antifongique et confirmer le diagnostic d'onychomycose chez les patients ayant déjà commencé un traitement antifongique sans prélèvement préalable. Dans une étude portant sur 64 cas, l'histomycologie a montré une sensibilité de 88%, de l'examen direct de 50% et de la culture de 33% respectivement (105).

L'examen histopathologique avec coloration PAS est une méthode diagnostique ayant la valeur prédictive négative la plus élevée (106).

Les lames d'examen peuvent être conservées et réexaminées à tout moment pour des analyses supplémentaires ou des études rétrospectives.

I.6.5. Culture

La mise en culture des prélèvements, étape indispensable pour le diagnostic d'espèce, doit être systématique.

En raison de la présence fréquente de nombreuses bactéries et de champignons saprophytes ou commensaux au niveau de la peau ou des phanères, il est indispensable d'utiliser un milieu de culture sélectif. Le milieu de Sabouraud est le milieu de référence pour les dermatophytes (en boîte de Pétri ou en tube), additionné de chloramphénicol, gentamicine (antibiotiques

inhibant la croissance des bactéries) et si nécessaire de 0,5 à 1 g/L de cycloheximide (Actidione).

Le cycloheximide inhibe la croissance de la plupart des moisissures et de certaines espèces de *Candida* (*C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, et *C. famata*) (99) et favorise donc l'isolement des seuls dermatophytes.

En pratique, deux types de milieux d'ensemencement sont couramment utilisés, l'un avec cycloheximide et l'autre sans, pour isoler tous les champignons pouvant causer une onychomycose.

Les cultures sont généralement incubées à une température de 20 à 25°C. Il est nécessaire de les laisser incuber pendant au moins quatre semaines avant de pouvoir établir des résultats négatifs. Certains champignons, comme *O. canadensis*, se développent lentement et nécessitent donc trois à quatre semaines d'incubation avant de montrer des caractéristiques morphologiques distinctives.

Les cultures sont observées en général deux fois par semaine, soit le champignon est immédiatement identifié, soit il est nécessaire d'effectuer, pour obtenir un pigment caractéristique ou des fructifications abondantes, un repiquage sur milieu spécifique selon les situations.

D'autres milieux d'isolement peuvent être utilisés, comme le milieu de Taplin (ou DTM, Dermatophyte Test Medium) qui est recommandé pour isoler et identifier provisoirement les dermatophytes. La couleur de ce milieu vire au rouge en présence de ces champignons. Cependant un certain nombre de faux positifs (certaines moisissures strictement non pathogènes font virer au rouge) et de faux négatifs ont été rapportés (107).

I.6.6. Interprétation

I.6.6.1. L'examen direct

Lors de l'examen direct, la présence de filaments mycéliens oriente vers le diagnostic d'une mycose : il signe la présence d'un champignon à l'état parasitaire.

Des filaments réguliers et septés orientent vers une onychomycose à dermatophytes.

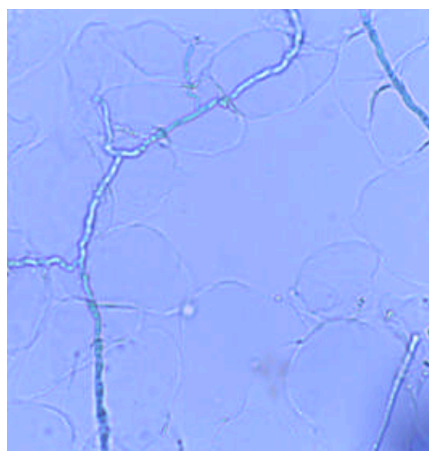


Figure 20 : Examen direct : filaments mycéliens réguliers et septés (108)

En revanche, des filaments irréguliers, vésiculeux, évoquent plutôt un pseudo dermatophyte ou une moisissure.

Un aspect de pseudomycélium avec des blastopores (levures bourgeonnantes) oriente vers une infection candidosique.

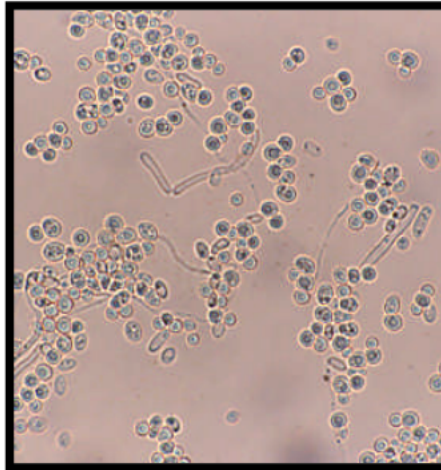


Figure 21 : Examen direct : blastopores et filaments (108)

La présence de blastophores seuls ou spores isolées peut signifier un simple portage et plaide plus pour un contaminant, mais rien n'est absolu.

I.6.6.2. Histomycologie unguéale

Classiquement, en cas d'invasion par les dermatophytes, les filaments mycéliens observés sont souvent longs, rectilignes, septés et d'un calibre uniforme, et le plus souvent orientés parallèlement à la surface de l'ongle. La coloration au PAS est uniforme et des conidies monomorphes sont souvent présentes (Figure 22).

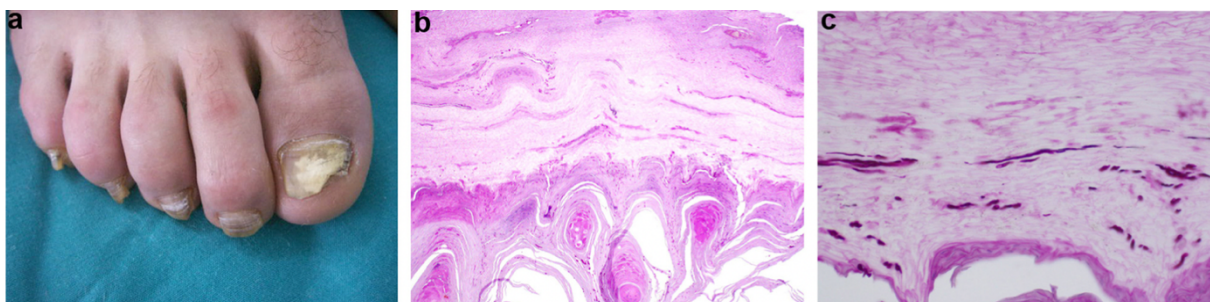


Figure 22 : Onychomycose disto-latérale à dermatophytes (*T. rubrum*). a : aspect clinique : onycholyse avec hyperkératose sous unguéale et xanthychie; b : aspect histologique : filaments occupant la kératine sous unguéale et la partie profonde de la tablette (PAS) ; c : détail : filaments septés et de forme régulière disposés parallèlement aux lamelles de kératine (PAS) (101).

L'invasion par des levures montre plutôt des petits amas desquels émergent des pseudo-filaments courts et circonvoqués, plus ou moins septés ainsi que des blastopores bourgeonnants.

Enfin, pour les moisissures non dermatophytiques, les structures fongiques apparaissent plus irrégulières et assez polymorphes, ce qui permet parfois de suggérer leur nature exacte.

Parfois, en plus des fins filaments perforateurs (Figure 23) d'autres caractéristiques spécifiques peuvent être observées, telles qu'une tête aspergillaire dans la kératine sous unguéale pour *Aspergillus*, ou des spores en forme de montgolfière pour *S. brevicaulis*. Des dilatations en forme d'ampoules peuvent indiquer une infection à *Fusarium* (Figure 24).

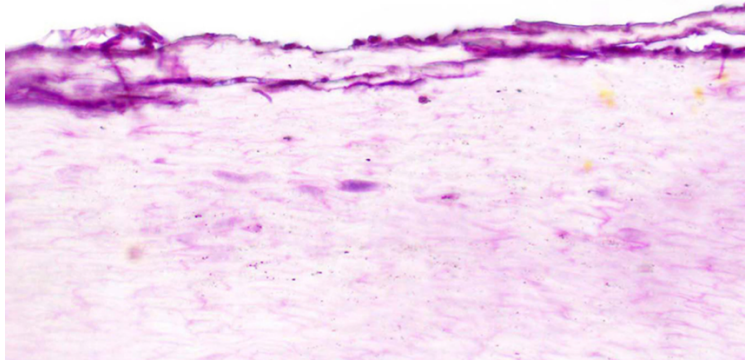


Figure 23 : Onychomycose à moisissures (*Fusarium*) : fins filaments perforants disposés perpendiculairement à la tablette (101)

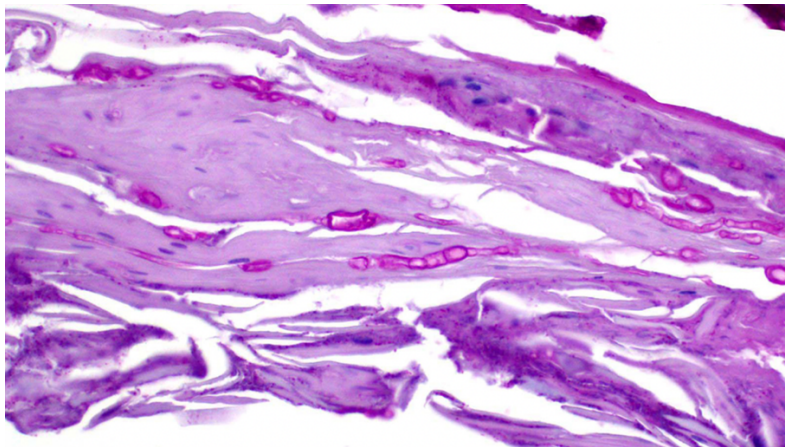


Figure 24 : Onychomycose à moisissures (*Fusarium*) : filaments irréguliers avec dilations ampullaires (101)

Dans l'onychomycose causée par *Candida spp*, l'histomycologie est particulièrement utile pour rectifier les résultats faussement positifs de l'examen direct et de la culture. La présence de spores dans la kératine de l'ongle peut avoir deux présentations : des levures isolées ou en grappes à la surface de l'ongle ou dans les fissures près de l'extrémité distale de l'ongle indiquent une altération de l'ongle avec colonisation par des levures non pathogènes. Cependant, la présence de levures et de pseudo-filaments envahissant l'hyperkératose sous unguéale ou la tablette unguéale confirme le diagnostic d'onychomycose à levures (109).

Il peut aussi s'agir d'une infection mixte impliquant divers champignons, tels que les dermatophytes, levures et moisissures. On distingue alors deux situations : une association de deux agents pathogènes ou un agent pathogène et un contaminant. Des spores isolées sans filaments peuvent être des contaminants et ne suffisent pas à établir le diagnostic

d'onychomycose. En cas de traitement antifongique préalable, il est possible de ne pas détecter d'agents pathogènes, ou d'observer des filaments fragmentés, amincis et pâles, moins colorés par le PAS, ainsi que des spores décolorées et des moisissures.

Les mélanonychies fongiques sont dues à des champignons produisant de la mélanine, qui est soit intégrée dans leur paroi soit sécrétée. En plus des caractéristiques habituelles telles que la parakératose et les accumulations de polynucléaires, les filaments pigmentés sont clairement visibles avec les colorations standards.

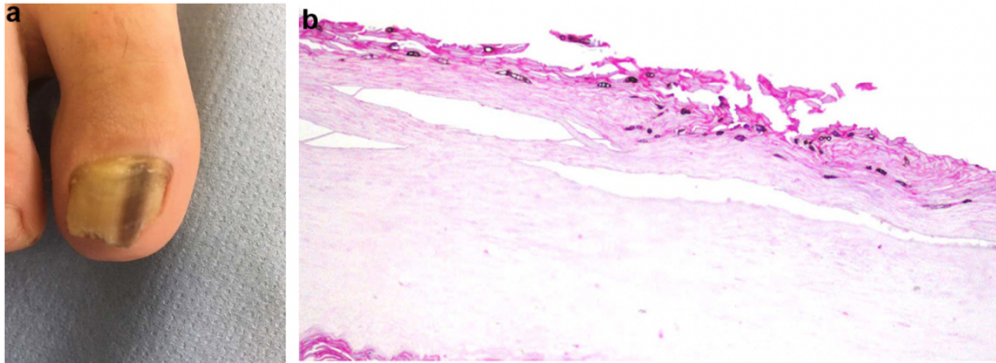


Figure 25 a : aspect clinique : mélanonychie longitudinale fongique ;

Figure 26 b : aspect histologie : filaments pigmentés et conidies suggérant une moisissures (101)

L'histomycologie peut aider à poser un diagnostic différentiel, notamment celui du psoriasis, en présence de parakératose lamellaire avec des amas de polynucléaires.

L'examen anatomopathologique de l'ongle permet de déterminer où se trouve le champignon et d'observer sa voie d'entrée. Ainsi, les coupes varient selon le type d'onychomycose :

- Dans l'onychomycose disto-latérale, les filaments se trouvent généralement dans la partie profonde de la tablette et dans la zone d'hyperkératose. Ils ne traversent généralement pas toute la tablette.
- Dans l'onychomycose proximale, les filaments sont présents sur toute la hauteur de la tablette
- Dans l'onychomycose superficielle, ils envahissent la partie superficielle de la tablette, atteignant la zone moyenne.
- Dans l'onychomycose totale dystrophique, la tablette est fortement modifiée par la parakératose, avec des débris cellulaires inflammatoires et des filaments disposés de manière désordonnée.

Le dermatophytome est une forme particulière d'onychomycose. Elle correspond à une masse fongique dense et fortement adhérente, vivant à l'intérieur et sous la plaque de l'ongle. Elle se caractérise par un épaissement jaunâtre de la tablette, et est observé dans 18% des cas. Son traitement est difficile. L'histomycologie montre de nombreux agents fongiques formant une masse dense réactive au PAS. Les dermatophytes sont les principaux responsables (110).

I.6.6.3. Culture

L'identification des agents pathogènes en cause se fait ici directement à partir de l'observation et de l'analyse des cultures en fonction de l'aspect macroscopique et microscopiques des colonies.

▪ Les dermatophytes

Les dermatophytes isolés à partir des lésions d'onychomycoses se reproduisent en culture uniquement de manière asexuée. Leur identification repose notamment sur la vitesse de croissance : chaque espèce de dermatophyte présente par ailleurs un délai de pousse optimal où l'aspect morphologique est le plus caractéristique.

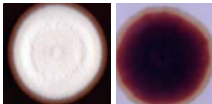
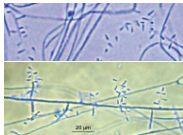
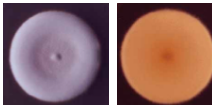
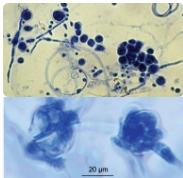
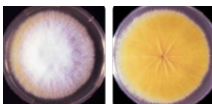
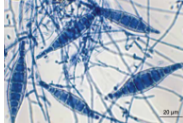
L'examen macroscopique comporte l'analyse de la couleur des colonies au recto et au verso du milieu de culture, de leur forme (ronde, étoilées...), de leur relief (plates, bombées, plissées...), l'aspect de leur surface (duveteux, poudreux, lisse). La présence d'un pigment diffusant dans la gélose est également recherchée.

Les éléments microscopiques à considérer sont l'aspect des filaments mycéliens, la présence de chlamydo-spores², l'abondance et la morphologie des micronidies (toujours unicellulaires, rondes ou piriformes, solitaires ou disposées en acladium³, voire en buisson), la présence et la morphologie des macronidies (toujours pluricellulaires à cloisons transversales, à paroi lisse chez les *Trichophyton*, ou rugueuse chez les *Microsporum*), ainsi que la présence éventuelle d'ornementations.

Les principales caractéristiques de quelques dermatophytes observés en culture et principalement mis en cause dans les onychomycoses sont regroupés dans le

Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques de quelques dermatophytes mis en cause dans les onychomycoses (79,111)

Dermatophyte	Délai de pousse	Aspect macroscopique	Aspect microscopique
<i>T. rubrum</i>	10 jours	Blanc duveteux au recto et rouge au verso 	Pauvre : rares micronidies piriformes en acladium et organes triangulaires 
<i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i>	8 à 10 jours	Blanc crème poudreux ou duveteux au recto Verso très variable (incolore ou rouge-brunâtre) 	Filaments à angles droits, spores rondes en grappe Spores piriformes en acladium, Parfois, macronidies et vrilles 
<i>M. canis</i>	Rapide (5 à 6 jours)	Blanc duveteux au recto Pigment jaune orange intense au verso, en surface 	Mycélium en raquette Macronidies échinulées (2/3 des souches) 

Il peut arriver que le dermatophyte ne soit pas identifié, soit parce que la souche reste stérile (elle est dite « pléomorphisée »), soit parce qu'elle présente des caractéristiques macroscopiques et/ou microscopiques atypiques en culture.

² Chlamydo-spore : spore asexuée de résistance, se forme à partir d'une portion de filament mycélien

³ Acladium : disposition des spores formées de part et d'autre d'un filament et directement sur celui-ci

Elle pourra alors être repiquée sur des milieux spécifiques afin de favoriser la conidiogénèse et/ou la production d'un pigment caractéristique (79).

▪ Les levures à *Candida*

L'identification repose sur la morphologie macroscopique des cultures et leur aspect microscopique sur différents milieux.

a) Milieu standard gélosé de Sabouraud

C'est le milieu le plus utilisé mais il peut inhiber ou freiner la pousse de certaines espèces : *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. famata*.

L'incubation se fait à une température comprise entre 20 et 25°C.

24 à 48 heures sont généralement suffisantes pour isoler la majorité des levures appartenant au genres *Candida*.

b) Milieux fluorogéniques

Le milieu Fluoroplate® *Candida* (Merck) permet une détection et une identification directes de *C. albicans* grâce à la fluorescence bleue émise par les colonies lorsqu'elles sont observées sous lumière ultraviolette à 366 nm.

c) Milieux chromogéniques

Les géloses chromogéniques donnent aux colonies qui se développent une coloration spécifique, qui varie selon l'espèce après 24 à 48h de culture. Cette coloration est due à l'hydrolyse d'un substrat chromogène par une enzyme de type hexosaminidase, qui est plus ou moins spécifique de chaque espèce. Par exemple, la N-acétyl- β -D-galactosaminidase spécifique de *C. albicans*.



Figure 27 : Colonies de *C. albicans* sur gélose de Sabouraud (72h à 37°C + 24h à température ambiante) (112)

Tableau 5 : Caractéristiques de quelques levures du genre *Candida* mises en cause dans les onychomycoses

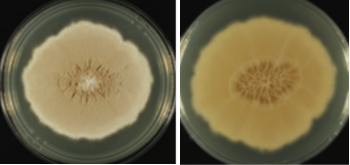
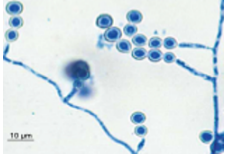
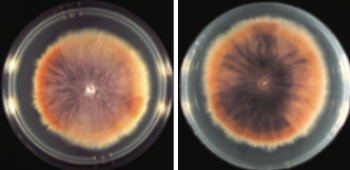
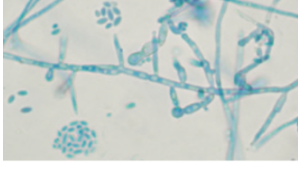
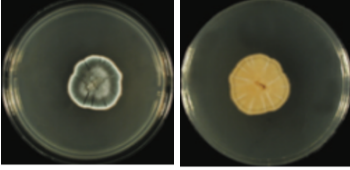
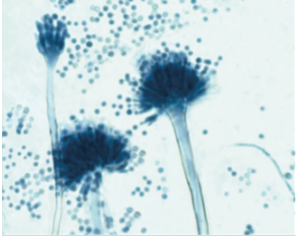
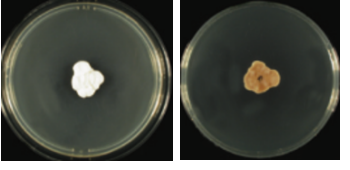
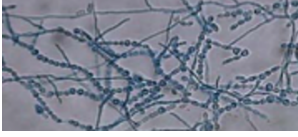
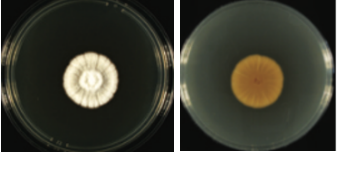
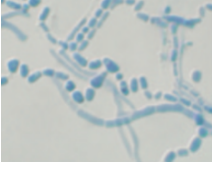
Espèce	Fréquence dans les onychomycoses	Examen macroscopique (Sabouraud)	Aspect sur milieu chromogénique	Aspect microscopique
<i>C. albicans</i>	Fréquents +++	Colonies lisses, blanc crème	Colonies vertes	Blastopores ⁴ ovoïdes à bourgeonnement unipolaire de 2 à 10 µm de long Pseudomycélium
<i>C. parapsilosis</i>	Fréquents +++	Colonies lisses, blanc crème	Colonies rose pâle	Blastopores ovoïdes à bourgeonnement unipolaire de 2 à 10 µm de long Pseudomycélium

L'identification de l'espèce isolée nécessite de disposer de colonies bien individualisées, et un ré-isolément s'avère parfois nécessaire. Même si un diagnostic préliminaire a été établi grâce à l'isolement sur milieu chromogénique, il est important de confirmer l'identité précise de la levure. Ainsi, en pratique, des tests physiologiques, immunologiques ou biochimiques peuvent et sont pour l'instant réalisés que dans des laboratoires spécialisés.

⁴ Blastopore : spore formée par bourgeonnement d'une levure ou d'un filament

▪ **Les moisissures**

Tableau 6 : Caractéristiques des principales moisissures mises en cause dans les onychomycoses (111)

Espèce	Aspect macroscopique	Aspect microscopique
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Recto : blanches puis beiges à brun noisettes Verso : crème à brunâtre 	Cellules conidiogènes (= annelides ⁵), cylindriques, plus ou moins renflées à leur base. Isolées ou groupées sur les conidiophores ⁶ septés et hyalins = aspect de pénicille (pinceau) conidiophores septés et hyalins = aspect de pénicille (pinceau) 
<i>Fusarium oxysporum</i>	Colonies duveteuses à floconneuses Recto : Blanches au départ, puis rosées à pourpres Verso : foncé 	Monophialides ⁷ courtes portant à leur extrémité apicale des micronidies disposées en « fausses têtes ». Macronidies abondantes. 
<i>Aspergillus versicolor</i>	Recto : colonies peu extensives d'abord blanches, puis de couleur variée, rosée, jaunâtre, ocre ou verte, parfois sur une même colonie Verso : incolore ou allant du jaune au brun- rouge 	Tête aspergillaires caractéristique du genre. 
Les pseudodermatophytes		
<i>Onychocola canadensis</i>	Petites colonies blanchâtre, glabres au départ devenant cotonneuses et duveteuses et brunâtres Verso : foncé 	Filaments fins, hyalins, lisses sans aucune fructification. Sur cultures tardives (4semaines), les filaments deviennent toruloïdes ⁸ et Sur cultures tardives (4semaines), les filaments deviennent toruloïdes et verruqueux, et des chaînes d'arthrospores ovales à cylindriques, articulées à angles droits sont visibles. 
<i>Scytalidium hyalinum</i>	Colonies extensives, laineuses ou cotonneuses avec un mycélium aérien Recto : blanc à gris clair Verso : pâle 	Hyphes réguliers, septés, hyalins. Arthroconidies unicellulaires qui s'élargissent au fil du temps et peuvent présenter une cloison centrale 

⁵ Annelide : cellule conidiogène reprenant sa croissance après chaque spore, ce qui laisse à la base une cicatrice en anneau.

⁶ Conidiophore : stipe filament spécialisé portant la spore ou l'organe de reproduction asexuée.

⁷ Monophialide : phialide avec une seule ouverture

⁸ Toruloïde : se dit de filaments présentant des dilatations entre les septa (chlamydo-spores) donnant un aspect en « collier de perles ».

I.7. Traitements

Les onychomycoses ne régressent jamais spontanément et ces affections ont le plus souvent un réel impact sur la qualité de vie des patients (113,114). L'inconfort, la douleur, la difficulté à porter des chaussures de marche, la gêne esthétique sont autant de maux que le patient pourra décrire. De plus, les ongles infectés sont des réservoirs de champignons avec un potentiel de propagation aux pieds ou aux mains, mais également aux autres membres de la famille et à l'entourage.

La perte de l'intégrité cutanée par une onychomycose peut favoriser chez le patient diabétique le développement d'ulcères et de complications de type ostéomyélite, cellulite, et dans le pire des cas de gangrène.

La prise en charge d'une onychomycose pour laquelle le diagnostic a été confirmé par une preuve mycologique (115) est une nécessité thérapeutique qui doit faire appel à différents professionnels de santé, notamment le pédicure-podologue, le dermatologue et le médecin traitant.

I.7.1. Principaux antifongiques utilisés en France

Une fois la confirmation mycologique et l'identification de l'agent pathogène réalisées, les décisions thérapeutiques sont principalement basées sur le type d'agent identifié, la présentation clinique de l'infection et les particularités du patient. Cependant, quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée, il est crucial de maintenir des mesures préventives appropriées.

Les recommandations françaises sur la prise en charge des onychomycoses, publiées en 2002, considéraient que les solutions filmogènes en monothérapie étaient réservées à l'atteinte des deux tiers distaux de l'ongle (14). Une atteinte matricielle, une atteinte proximale ou onychodystrophie totale étaient des indications de traitement par voie orale. Les durées recommandées étaient de trois à six mois pour les ongles des pieds et de six semaines à trois mois pour les ongles des mains.

Les champignons microscopiques étant des micro-organismes eucaryotes, les cibles cellulaires sont limitées : membrane plasmique, paroi, acides nucléiques, et processus de division cellulaire (116). Les différentes familles d'antifongiques utilisées par voie locale ou systémique en France pour traiter les onychomycoses, ainsi que leur mécanisme d'action sont rapportés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Mécanismes d'action des différentes familles d'antifongiques utilisés contre les onychomycoses

Classe thérapeutique	Médicament (et formes galéniques)	Mécanisme d'action
Allylamine	Terbinafine (systémique et topique)	Inhibition de la squalène-époxydase
Azolés	Systémique : fluconazole, itraconazole Topique : bifonazole, éconazole, fenticonazole, isoconazole, kétoconazole, miconazole	Inhibition de la lanostérol-14- α -déméthylase
Dérivés du benzohydrofurane	Griséofulvine (systémique)	Blocage de la division cellulaire en métaphase
Hydropyridone	Ciclopirox (topique)	Chélation des cations métalliques trivalents Inhibition des enzymes dépendantes de ces cations (catalase, peroxydase) Inhibition de la chaîne respiratoire
Morpholine	Amorolfine (topique)	Inhibition de la Δ 14-réductase et de la Δ 8,7-isomérase

La plupart ont pour cible la voie de biosynthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane fongique, en inhibant différentes enzymes essentielles de cette voie métabolique :

- La **lanostérol 14- α -déméthylase** (également appelée erg11 ou CYP51) cytochrome P450 dépendante pour les imidazolés et les triazolés. Cette enzyme est responsable de la transformation du lanostérol en 1,4-déméthyl-lanostérol, précurseur de l'ergostérol. La paroi fongique est donc amputée de son constituant principal ; son maintien et sa structure sont donc altérés, ce qui entraîne la mort fongique.
- La **squalène-époxydase** pour les allylamines,
- La **Δ 14-réductase** et la **Δ 8,7-isomérase** pour les morpholines (117).

La griséofulvine interfère avec la formation des microtubules, altérant la croissance fongique et la division cellulaire (118).

Le ciclopirox s'accumule dans la cellule fongique, dans laquelle elle se lie de manière irréversible à certaines structures comme la membrane cellulaire. L'action fongicide de ce médicament est basé sur le blocage de l'absorption de certaines substances par les cellules fongiques (ions métalliques, ions phosphates, et potassium) (119).

La majorité des antifongiques utilisés sont fongistatiques. Les dérivés azolés sont fongicides sur les champignons filamenteux et fongistatiques sur les levures.

La plupart des antifongiques sont des topiques disponibles sous forme de crèmes, émulsions, pommades, poudres, solutions filmogènes et vernis à ongles.

Le traitement des onychomycoses avec des antifongiques systémiques nécessite que la molécule pénètre facilement dans les structures kératinisées et y persiste (en fonction de son affinité pour la kératine ou de l'adhérence à la kératine) suffisamment longtemps pour exercer son action (120,121).

En pratique, le kétoconazole, l'itraconazole et la terbinafine ont une affinité élevée pour la kératine, alors qu'elle est faible pour la griséofulvine et le fluconazole (122,123), ce qui explique que les trois premiers antifongiques soient préférés aux deux derniers pour le traitement. Actuellement, seulement trois molécules sont disponibles en France : la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole. En effet, les spécialités à base de kétoconazole

par voie orale ont été retirés du marché en 2011 pour un fort risque d'hépatotoxicité, et à la suite de problèmes de fabrication, les spécialités à base de griséofulvine par voie orales ne sont plus commercialisées depuis le 1^{er} février 2021.

I.7.1.1. Traitements par voie orale

<u>Terbinafine</u>	LAMISIL®	Liste I - Remboursé à 65% par la sécurité sociale (124)
--------------------	----------	---

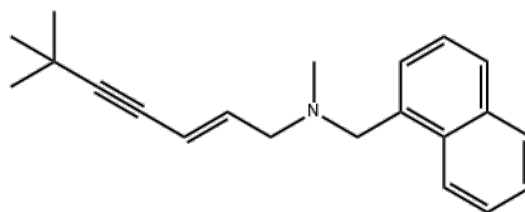


Figure 28 : Molécule de terbinafine (125)

La terbinafine administrée par voie orale est recommandée dans les onychomycoses causées par des dermatophytes, avec une implication de la matrice et des bords latéraux de l'ongle. Il s'agit d'un antifongique à large spectre, faisant partie de la classe des allylamine. La terbinafine est efficace contre les dermatophytes, les levures et certains champignons filamenteux. En bloquant la production d'ergostérol, elle agit de manière fongicide sur les dermatophytes et fongistatique sur les *Candida spp.*

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour, à 250mg, à prendre par voie orale avec un verre d'eau, de préférence pendant les repas, et à la même heure chaque jour. En effet, l'absorption gastro-intestinale de la terbinafine est améliorée lorsqu'elle est prise en association avec un repas.

La durée du traitement varie généralement de trois à six mois, voire davantage pour les onychomycoses touchant les ongles des pieds.

L'efficacité de la terbinafine montre des taux de guérison compris entre 50 et 80 %. De plus, son association avec l'amorolfine augmente le taux de guérison (14).

La terbinafine est métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP2D6 et est principalement excrétée par les reins, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale sévère, en raison de ces mécanismes métaboliques. Une autre contre-indication est l'hypersensibilité à la terbinafine.

En raison de sa longue demi-vie d'élimination (400 heures) qui constitue un facteur de risque d'accumulation dans le lait maternel, son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (126).

Concernant les interactions médicamenteuses, il convient de se méfier des médicaments métabolisés par CYP2D6, tels que l'atomexine, la méquitazine, le tamoxifène, la ciclosporine, la flécaïnide, le métoprolol, la propafénone et la rifampicine. Ces associations sont déconseillées et nécessitent des précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquents de la terbinafine incluent des troubles digestifs, des céphalées, une augmentation des triglycérides, une diminution de l'appétit, une altération de la vision, de l'urticaire, de la fatigue et des myalgies. La dysgueusie (altération du goût) est également signalée, ce qui en fait une option peu recommandée pour ceux dont le goût est important dans leur profession.

Elle peut également provoquer des effets cutanés graves mais rares, tels que le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell.

Un bilan hépatique, rénal et hématologique peut être envisagé au début du traitement et régulièrement par la suite, afin de détecter toute élévation anormale des transaminases qui nécessiterait l'arrêt du traitement.

En France, la terbinafine est actuellement le traitement par voie orale le plus bénéfique dans la lutte contre les onychomycoses, avec un rapport bénéfice/risque favorable.

Itraconazole	SPORANOX®	Liste I – Remboursé à 65% par la sécurité sociale (127)
--------------	-----------	---

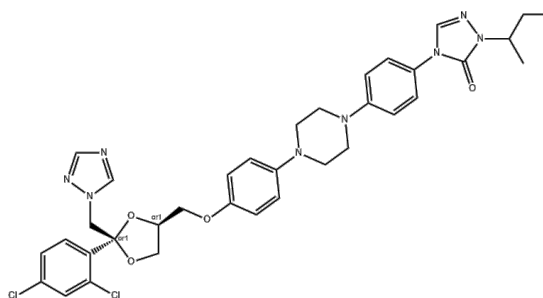


Figure 29 : Molécule d'itraconazole (128)

L'itraconazole est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Il est indiqué pour les onychomycoses sévères causées par des dermatophytes, ainsi que pour les onychomycoses à *Aspergillus spp.* Son utilisation est également constatée dans les onychomycoses à *Candida spp.*, bien que cela soit hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Il est également prescrit pour d'autres indications telles que les mycoses cutanées superficielles et systémiques causées par *Aspergillus spp.*

L'itraconazole est un triazolé lipophile, pratiquement insoluble dans l'eau, qui inhibe l'enzyme fongique lanostérol 14 α -déméthylase, catalysant une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane fongique.

L'absorption par voie orale de l'itraconazole se fait avec un pic plasmatique maximal obtenu en deux à cinq heures après administration. Sa biodisponibilité est variable, majorée en cas de prise concomitante d'un repas riche en lipides, mais également par l'acidité gastrique. À l'inverse, une prise à jeun diminue notablement sa biodisponibilité.

La posologie recommandée est de 400 mg par jour, à prendre en une à deux fois par jour après le repas, pour les onychomycoses sévères à dermatophytes pendant une semaine par mois, pour une durée totale de deux mois pour les ongles des doigts et de trois mois pour les orteils.

Il est généralement utilisé en deuxième intention, si la terbinafine s'est avérée inefficace ou si le patient ne la tolère pas.

L'itraconazole est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 (en hydroxy-itraconazole, un métabolite actif) dont il est un puissant inhibiteur. Cela entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses, car l'itraconazole bloque cette voie de dégradation, augmentant ainsi la concentration plasmatique des autres médicaments présents dans l'organisme, ce qui peut devenir toxique pour les patients.

Chez l'homme, l'élimination de l'itraconazole à partir de certains tissus est plus lente que son élimination plasmatique. Ainsi, la persistance de cette molécule dans l'ongle est très longue. Détectable à la partie distale de la tablette unguéale après sept jours de traitement, on a pu le doser dans l'ongle six mois, voire un an, après l'arrêt d'un traitement long d'au moins trois mois.

Les contre-indications incluent notamment les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, l'alfuzosine, les statines (atorvastatine et simvastatine), l'avanafil, la colchicine chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères, le dabigatran, la dapoxétine, la dompéridone, la dronadérone, l'épléronone, le millepertuis, la quétiapine, le sildénafil, ainsi que d'autres médicaments en raison des interactions médicamenteuses. Il est également contre-indiqué en cas d'allergie à l'une des substances, de grossesse, d'allaitement, et en cas d'insuffisance cardiaque.

Les principaux effets indésirables incluent des céphalées, des vertiges, des troubles digestifs, une augmentation des transaminases, de l'urticaire, du prurit et des troubles menstruels.

Fluconazole	TRIFLUCAN®	Liste I – Remboursé à 65% par la sécurité sociale (129)
-------------	------------	---

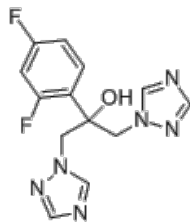


Figure 30 : Molécule de fluconazole (130)

L'activité anti-candidosique du fluconazole ne doit pas faire oublier son efficacité contre les dermatophytes. C'est un membre de la famille des triazolés, soluble dans l'eau, qui agit sur l'inhibition de la synthèse des stérols fongiques : son mode d'action principal consiste à inhiber la déméthylation en 14- α du lanostérol, une étape cruciale dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. Il a une action très spécifique sur le CYP450 fongique.

Après avoir été pris par voie orale, le fluconazole est bien absorbé par l'organisme, atteignant son pic de concentration sanguine en 1 à 2 heures. Sa biodisponibilité totale est de 90%. Sa distribution est importante et son volume de distribution apparent est similaire à celui de l'eau dans le corps. Il se trouve bien réparti dans tous les liquides corporels. Il n'est que faiblement métabolisé. C'est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4, ainsi qu'un inhibiteur du CYP2C19. Son élimination est rénale, avec une demi-vie d'élimination d'environ 30 heures. Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Il est hydrophile mais on le détecte 48 heures après le début du traitement, en cas de traitement long, dans la peau et les ongles.

La posologie recommandée varie de 150 à 400 mg par jour, en prise unique, une fois par semaine, et ce, jusqu'à guérison. Tout comme l'itraconazole, le fluconazole est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, ce qui implique qu'il est contre-indiqué avec certains médicaments métabolisés par ce même cytochrome, tels que le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la quinidine et l'érythromycine.

Les autres contre-indications incluent l'hypersensibilité aux dérivés azolés ou aux excipients composant le médicament, l'administration aux enfants de moins de six ans et la grossesse. L'allaitement est déconseillé à fortes doses.

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent des céphalées, des affections gastro-intestinales, une augmentation des transaminases et de la PAL (phosphatase alcaline), ainsi que des éruptions cutanées.

En raison de ses nombreuses interactions avec d'autres médicaments, le fluconazole est généralement envisagé comme une option de traitement en deuxième ou troisième intention après la terbinafine et l'itraconazole.

I.7.1.2. Traitements locaux

Un grand pas a été franchi avec l'introduction de véhicules innovants, se présentant sous forme de vernis incolores et associées à des antifongiques tels que l'amorolfine et le ciclopirox.

Ces produits répondent à des critères essentiels : le principe actif reste en contact avec la tablette sur une longue période, et lorsque les solvants du vernis s'évaporent, cela entraîne une concentration élevée de l'antifongique dans la couche de vernis restant sur l'ongle, qui agit comme un réservoir où l'actif est progressivement libéré.

Le décapage des lésions des onychomycoses est nécessaire avant de traiter par un antifongique local, afin de mettre en contact champignon et antifongique.

La désinfection des lésions contaminées par un germe associé au champignon peut être utile, mais l'utilisation d'un antifongique à large spectre est souvent suffisante.

Amorolfine	LOCERYL®	Non listé – Remboursé à 30% par la sécurité sociale (131)
------------	----------	---

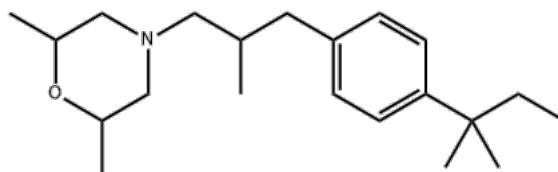


Figure 31 : Molécule d'Amorolfine (132)

Le vernis à ongles médicamenteux contenant de l'amorolfine à une concentration de 5% est utilisé en première intention dans les cas d'onychomycoses sans atteinte de la matrice unguéale. Le Service Médical Rendu (SMR) est jugé comme modéré.

Ce médicament appartient à une nouvelle catégorie d'antimycosiques appelée dérivés des morpholines. L'amorolfine présente un large spectre antifongique contre les dermatophytes, elle est fongicide sur de nombreux champignons, tels que les levures (*C. albicans*) et de nombreuses moisissures (*Scopulariopsis* par exemple). Son efficacité reste moindre contre les champignons du genre *Aspergillus*, et *Fusarium* qui restent tout de même sensibles à cette molécule.

Le vernis à base d'amorolfine contribue à prévenir les réinfections à partir des propagules présentes dans les chaussures. De plus, il augmente l'hydratation de la tablette grâce à son caractère semi-occlusif, limitant ainsi la formation et la persistance de spores résistantes.

L'application du vernis se fait une à deux fois par semaine, en suivant attentivement les étapes suivantes :

- Avant la première application, il est impératif d'effectuer une toilette minutieuse des ongles et de limer la zone affectée de l'ongle, en particulier sa surface, autant que possible.
- Ensuite, il convient de nettoyer et de dégraisser la surface de l'ongle à l'aide d'une compresse ou d'un tissu imbibé de dissolvant.
- Utiliser une spatule réutilisable pour appliquer le vernis sur tout l'ongle touché. Nettoyer la spatule après chaque utilisation pour éviter toute contamination du vernis. Ne pas essuyer la spatule sur le bord du flacon pour éviter de contaminer le contenu du flacon.
- Il est essentiel de nettoyer la spatule soigneusement après chaque application à l'aide d'une compresse ou d'un tissu imbibé de dissolvant avant de la réutiliser sur un autre ongle, afin de prévenir toute contamination du vernis.
- Si du vernis a été déposé à l'extérieur du bouchon pendant la manipulation, il est crucial de nettoyer cette zone à l'aide d'une compresse ou d'un tissu imbibé de dissolvant pour éviter d'appliquer le vernis sur la peau.
- Enfin, refermez hermétiquement le flacon après usage. Répétez l'ensemble de ces étapes pour chaque ongle affecté.

Un avantage notable de l'amorolfine est la possibilité d'appliquer des vernis à ongles cosmétiques au moins 10 minutes après l'application de cette molécule, permettant ainsi de dissimuler l'onychomycose.

Le traitement doit être poursuivi sans interruption jusqu'à la repousse complète de l'ongle et la guérison complète des zones affectées. En général, le traitement dure 6 mois pour les ongles des mains et 9 mois pour ceux des pieds, mais cela peut varier en fonction de la gravité, de l'emplacement de l'infection et de l'étendue de l'atteinte de l'ongle.

La seule contre-indication à ce traitement est l'hypersensibilité à l'une des substances le composant. Les effets indésirables se manifestent localement par des décolorations de l'ongle, ainsi que par des sensations de brûlure et des irritations cutanées.

Ciclopirox	ONYTEC MYCOSTER®	ou	Non listé – Remboursé à 30% par la sécurité sociale (133,134)
------------	---------------------	----	---

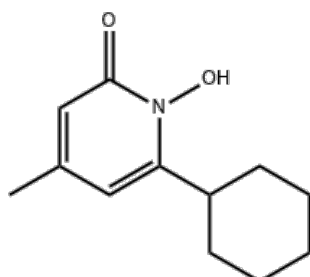


Figure 32 : Molécule de Ciclopirox (135)

Il existe deux préparations pour le ciclopirox, un dérivé de la pyridone : une solution filmogène appelée MYCOSTER® et un vernis médicamenteux à base de solution aqueuse, l'ONYTEC®. Les deux formulations sont dosées à 8 %. Elles pénètrent dans la tablette unguéale et s'accumulent dans les cellules fongiques.

Le ciclopirox, appartient à la famille des hydroxypyridones, et se lie de manière irréversible à certaines structures telles que la membrane cellulaire, les mitochondries, ... et agit en inhibant le captage et l'incorporation des substrats nécessaires à la croissance du champignon. Elle altère le transport transmembranaire des ions (métalliques, phosphates, potassium) et des acides aminés, ainsi que la chélation du fer des systèmes enzymatiques cellulaires. Ceci confère au ciclopirox une activité fongicide.

Cet agent antimycosique à large spectre présente une activité contre différents types de champignons, notamment les dermatophytes tels que *Trichophyton spp*, *Microsporum canis* et *Epidermaphyton spp* ; ainsi que contre les levures comme *Candida spp*. Il est également efficace contre certaines moisissures telles que *Scopulariopsis spp*, et *Aspergillus*.

Chaque jour, l'application des deux solutions se fait sur des ongles propres et secs. Cependant, pour ONYTEC® il faut attendre un délai de 6 heures sans lavage, il est donc recommandé de l'appliquer le soir ou avant le coucher. En revanche, lors de l'utilisation du MYCOSTER®, il est nécessaire de nettoyer l'ongle traité avec un dissolvant (ou un abrasif comme une lime à ongles) une fois par semaine, au minimum afin d'éliminer la couche de vernis qui s'accumule. La durée du traitement peut varier de 6 à 12 mois.

Il est essentiel d'appliquer le produit sur tout l'ongle atteint ainsi que sur la peau environnante (environ 5 mm). Comme les sillons latéraux sont peu irrigués par les vaisseaux sanguins et sont donc difficiles à traiter, ce débordement permet une meilleure pénétration du traitement à travers la peau, ce qui le rend plus efficace.

On note l'absence d'effets indésirables systémiques, les rares effets indésirables se limitant à la zone d'application, se manifestant par une éruption cutanée, une dermatite de contact allergique et une décoloration transitoire de l'ongle, bien que cette dernière puisse également être due à la mycose.

Ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez les enfants (solution filmogène) et sont également contre-indiqués chez les adolescents de moins de 18 ans (solution aqueuse).

Bifonazole - Urée	AMYCOR ONYCHOSET®	Liste I – Remboursé à 30% par la sécurité sociale (136)
-------------------	----------------------	---

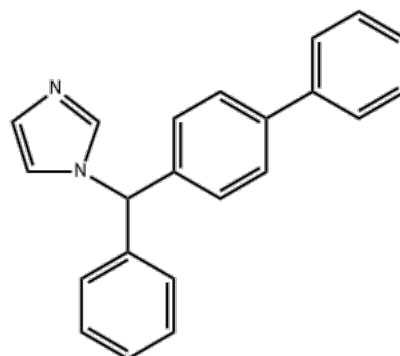


Figure 33 : Molécule de Bifonazole (137)

Il s'agit d'une pommade administrée localement sous forme de pansement occlusif, utilisée dans le traitement des onychomycoses. Ce médicament peut être utilisé dans trois cas : l'onychomycose avec hyperkératose, l'onychomycose avec décollement de l'ongle (onycholyse), et celle touchant les sillons latéraux. Dans ces cas, d'autres antifongiques pourraient ne pas pénétrer suffisamment dans l'ongle et ne pas atteindre son lit.

Le bifonazole exerce une action antifongique, tandis que l'urée à cette concentration a une action kératolytique.

Le dispositif d'AMYCOR ONYCHOSSET® comprend les éléments suivants :

- Un tube applicateur, contenant la pommade à base de bifonazole et d'urée
- Une clé, aidant le patient à vider efficacement le tube de pommade.
- Un grattoir, permettant d'enlever la partie de l'ongle infectée et ramollie.
- Des pansements adhésifs, conçus pour s'adapter à l'orteil atteint et permettre la réalisation d'un pansement occlusif.

La posologie recommandée est d'une application par jour sur l'ongle infecté, pendant une à trois semaines, afin d'éliminer les parties de l'ongle atteintes. Il est important de noter que l'application de cette pommade n'est pas similaire à celle d'une pommade classique sur une zone quelconque. Il est nécessaire d'être rigoureux et observant dans la façon de se traiter et de suivre attentivement les étapes d'application décrites dans la notice d'utilisation (138).

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à un antifongique du groupe des imidazolés et/ou à l'un des ingrédients qu'il contient.

Les effets secondaires sont rares et généralement limités à des réactions locales, telles que des irritations cutanées ou des éruptions cutanées. Ces manifestations s'estompent généralement à l'arrêt du traitement. Il est important de noter qu'une allergie à la lanoline ou au pansement adhésif peut également se produire.

Urée – lanoline – vaseline blanche	ONYSTER®
------------------------------------	----------



Figure 34 : ONYSTER®(139)

Il convient de noter que le produit mentionné dans cette partie n'est pas un médicament, mais plutôt un dispositif médical. En effet, il est remboursé par la sécurité sociale s'il est prescrit par un médecin ou un autre professionnel de santé sur ordonnance.

Sa composition comprend une pommade à 40 % d'urée, de la lanoline et de la vaseline blanche. Ce dispositif médical, appelé ONYSTER®, est bien évalué par la communauté scientifique et est utilisé pour traiter les infections fongiques des ongles des mains et des pieds.

Grâce à sa concentration élevée en urée (40 %), l'ONYSTER® facilite le décollement sélectif de la partie pathologique de l'ongle, permettant ainsi son découpage et son élimination. Ce procédé est connu sous le nom d'avulsion chimique.

La posologie recommandée est d'une application par jour sur l'ongle atteint, suivie de la mise en place d'un pansement occlusif pendant 24 heures. Cette procédure doit être répétée quotidiennement pendant 1 à 3 semaines. Ensuite, un professionnel de santé peut découper la partie de l'ongle ramollie et décollée à l'aide de ciseaux à ongles. Une fois cette partie de l'ongle retirée, la tablette unguéale est prête à recevoir un traitement antifongique, qui auparavant ne pouvait pas pénétrer à travers l'ongle en raison de son épaisseur.

La seule contre-indication à ce produit demeure une hypersensibilité à l'un de ses composants. Les effets indésirables potentiels sont principalement locaux et se traduisent principalement par des rougeurs et des irritations cutanées.

I.7.2. Schémas thérapeutiques

◇ Onychomycoses à dermatophytes

Dans les onyxis à dermatophytes, si la matrice est épargnée et que peu d'ongles sont atteints, un traitement local peut suffire. Les solutions filmogènes à base d'Amorolfine ou de Ciclopirox sont privilégiées dans cette indication (la ciclopirox olamine sous forme de crème détient l'AMM pour l'onychomycose), pendant une durée de trois à six mois selon l'étendue des lésions.

Au préalable, il est fortement conseillé d'enlever le maximum de kératine parasités avant le débuter le traitement. Le recours à un pédicure est donc souhaitable. Une avulsion mécanique ou chimique de l'ongle, avant le traitement local, peut être aussi un bon complément. L'efficacité clinique des antifongiques locaux, utilisés seuls, reste cependant limitée.

Tableau 8 : Traitements locaux contre les onychomycoses à dermatophytes disponibles

Principes actifs	Nom de fantaisie	Conseils d'application
Ciclopirox	Mycoster® solution filmogène 8%	Quotidiennement et la solution filmogène est retirée chaque semaine avec un dissolvant
	Onytec® vernis	Chaque soir
Amorolfine	Loceryl® solution filmogène à 5%	Une fois par semaine
Bifonazole + urée	Amyco Onychoset ® pommade	Après un bain de pied, sous occlusion durant 24 heures. Le renouvellement du pansement se fait 1x/j jusqu'à ramollissement de l'ongle (1 à 3 semaines)

En cas d'atteinte matricielle, d'onychodystrophie totale ou de lésions des plis ou des plantes associées, il est nécessaire d'associer au traitement local de l'ongle, un traitement par voie

générale. Le traitement de première intention chez l'adulte fait appel à la terbinafine, à la dose de 250mg, pendant trois à six mois pour les ongles des pieds, et six semaines à trois mois pour les ongles des mains (14).

Le fluconazole et l'itraconazole peuvent également être utilisés en seconde intention, en cas d'intolérance ou d'absence de réponse à la terbinafine (140,141).

La prescription de ces deux antifongiques se fait selon le principe des « pulses » : itraconazole, une semaine par mois (pendant deux mois pour les ongles des mains, trois mois pour les ongles des pieds), fluconazole une fois par semaine (pendant 6 mois pour les ongles des mains, 9 mois pour les ongles des orteils) (142).

◇ Onychomycoses à *Candida spp*

Un traitement local topique peut être suffisant lors d'une atteinte latéro-distale à *C. albicans* (après découpage de la tablette unguéal décollée), ainsi que lors d'une onychomycose primaire à *Candida* avec périonyxis, avec un seul ongle atteint. Ici, un gel ou une solution à base d'imidazolés et de ciclopirox, à appliquer plusieurs fois par jours, en particulier après le lavage des mains et ce, jusqu'à guérison, sont conseillés. Une crème peut être appliquée le soir. En cas d'échec, un traitement oral peut être associé au moins jusqu'à disparition du périonyxis.

Si l'atteinte est poly dactylique ou si le périonyxis est important, un traitement systémique est d'office associé au traitement local. Les antifongiques systémiques disponibles sont regroupés dans le Tableau 9. La terbinafine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à *Candida*, selon les études en laboratoire et in vivo. De même, la griséofulvine n'est quant à elle pas efficace dans ce cas.

Tableau 9 : Médicaments systémiques disponibles dans le traitement des onychomycoses à Candidosiques

Médicament	Dosage	Commentaires
Kétoconazole - Nizoral®	200 à 400 mg/J	Surveillance biologique hépatique
Fluconazole - Triflucan®	150 à 450 mg 1 jour par semaine	Le plus utilisé en pratique courante Pas d'AMM Interactions médicamenteuses ++
Itraconazole - Sporanox®	400 mg/J, 1 semaine par mois pendant 3 à 4 mois	Première prescription hospitalière Pas d'AMM Interactions médicamenteuses++

◇ Onychomycoses à moisissures

Les onychomycoses à moisissures demeurent un véritable challenge thérapeutique et les impliquer comme agents pathogènes doit justifier une grande rigueur diagnostique car les moisissures ne sont pas sensibles aux antifongiques actifs sur les levures ou les dermatophytes.

Dans le cas d'une onychomycose de type de leuconychie superficielle, le grattage avec un scalpel peut être suffisant.

Pour les onychomycoses causées par *Aspergillus*, l'itraconazole est souvent efficace.

Dans tous les autres cas, surtout si elles sont localisées et touchent les côtés ou les extrémités des ongles, un traitement par découpage ou par avulsion chimique de la zone infectée avec un kératolytique (préparation à base d'urée en concentration supérieure à 10%, vaseline salicylée...) suivi par l'application quotidienne d'amphotéricine B (Fungizone®) locale peut être tenté.

Quand l'atteinte est matricielle et /ou si la gêne est très importante pour le patient (onychomycose à *Fusarium*), un traitement chirurgical du « panaris » suivi de pansements à l'amphotéricine B permet parfois d'obtenir la guérison.

◇ Cas particuliers

Chez la femme enceinte ou allaitante, les antifongiques sont pour la plupart contre-indiqués ou déconseillés. C'est une difficulté qui demeure pour le thérapeute. Si nécessaire, on se contentera d'un traitement local.

Chez l'enfant, en cas de nécessité de traitement systémique, la griséofulvine est utilisable. Dans la plupart des cas, un traitement local sera suffisant.

II. Partie 2 : Limites et mise en échec de la prise en charge

L'onychomycose est pour l'instant, notoirement difficile à traiter, et ce malgré la diversité des traitements disponibles. La guérison complète peut prendre jusqu'à 18 mois (143) et la guérison n'est pas du tout obtenue chez 20 à 25% des patients traités (144).

De nombreux facteurs ont été évoqués dans la littérature pour expliquer l'absence de réponse au traitement, parmi lesquels figurent la non-observance thérapeutique, un diagnostic erroné ou encore un stade avancé de la maladie. Certains de ces éléments, contribuant à une mauvaise réponse ou à l'absence de réponse au traitement sont énumérés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Facteurs de risque liés à une mauvaise réponse au traitement contre l'onychomycose (145)

Facteur de risque	Exemple
Problème de diagnostic	Autre cause de dystrophie unguéale (psoriasis, lichen...)
Problème fongique	Infection par une souche résistante ou infection mixte
Condition de l'ongle	Dermatophytome (masse d'hyphe et de kératine nécrotique sous la tablette unguéale), atteinte latérale, atteinte > ou = 50% de la tablette unguéale, hyperkératose sous unguéale (>2mm)
Patient	Personne âgée, diabète sucré, immunodéprimé, problèmes circulatoires
Problème d'adhérence au traitement	Arrêt prématuré du traitement, dosage incorrect, prises oubliées, effets indésirables.

La maladie est également associée à des taux de récurrence très élevés en raison de la présence de spores fongiques résiduelles ou d'hyphe dans l'ongle, la rechute survenant chez 6,5 à 53% des patients (146).

L'efficacité des traitements actuels est par ailleurs limitée, par la croissance lente des ongles des pieds, l'épaisseur de la kératine des ongles empêchant la pénétration des médicaments topiques et systémiques et la survie des champignons dans l'environnement du patient (tels que les chaussures) pendant de longues périodes. En raison de leur manque de fonction immunitaire intrinsèque et de leur nature impénétrable, les ongles sont un tissu particulièrement difficile à guérir (147).

Les personnes atteintes d'onychomycose peuvent souffrir d'une maladie de très longue durée, surtout en l'absence de traitement efficace. Une durée moyenne de la maladie de près de 18 ans a été enregistrée chez 2 761 patients atteints d'onychomycoses en Pologne (148).

Les progrès microbiologiques récents suggèrent que les champignons, comme les bactéries, sont capables de former des biofilms, des communautés microbiennes sessiles complexes attachés en permanence aux surfaces épithéliales dans une matrice extracellulaire. La présence d'une barrière protectrice créée par les biofilms fongiques peut expliquer en partie les taux élevés d'échec thérapeutique, de récurrence et de rechute observés dans

l'onychomycose (143). Pour cette raison, il a été suggéré que l'efficacité des agents antifongiques soit testée contre les biofilms fongiques et non exclusivement contre les cellules infectées *in vitro*.

La susceptibilité à l'onychomycose augmente avec la présence d'autres comorbidités sous-jacentes, notamment l'insuffisance rénale chronique (avec dialyse) et la transplantation rénale, l'immunodéficience, le diabète, le cancer et la maladie artérielle périphérique (149,150). Ces comorbidités et la polymédication qui en résulte, rendent certains patients inéligibles aux antifongiques oraux. De plus, les effets secondaires systémiques associés aux antifongiques oraux peuvent entraîner une non-observance du traitement par le patient et un échec du traitement.

II.1. Récurrence

La gestion efficace de l'onychomycose nécessite généralement plusieurs mois de traitement. La récurrence de la maladie, c'est-à-dire la rechute (même infection après guérison incomplète) ou réinfection (même infection après guérison complète), est courante, et peut survenir un an ou plus après l'éradication de l'infection, affectant potentiellement plus de la moitié des patients qui ont été traités avec succès.

Un taux de rechute (ou réinfection) de 20 à 25% a été cité dans la littérature après une thérapie initiale réussie (144,151,152), avec des taux de récurrence variant de 6,5 à 53% (144,153). Il a été suggéré que le taux de récurrence réel pourrait être de plus de 10% supérieur à ces chiffres car les population d'essais cliniques ne sont généralement pas représentatives de celles rencontrées dans la pratique clinique (154).

De plus, beaucoup de patients dont la maladie réapparaît échappent aux cliniciens en raison de la perspective d'un autre programme de traitement long et potentiellement coûteux. Chez certains patients, l'ongle ne retrouve jamais un aspect normal (155).

Dans une revue rétrospective des dossiers de patients complètement guéris, traités par terbinafine orale pour une onychomycose de l'ongle du pied et qui ont ensuite utilisé un antifongique topique à titre prophylactique, le taux de récurrence était significativement plus faible que chez les patients ne recevant pas une prophylaxie (156). La durée idéale de la prophylaxie est inconnue, mais peut être nécessaire à vie.

Les facteurs de récurrence (dont certains sont modifiables) sont les suivants (146,157) :

- Antécédents familiaux d'onychomycose ou de pied d'athlète (*Tinea pedis*)
- Port de chaussures occlusives
- Utilisation fréquente des gymnases et des piscines publiques
- Diabète sucré
- Atteinte unguéale > à 50% au départ
- Traumatismes des ongles
- Organismes infectieux (non dermatophytes, infections mixtes)
- Traitement antérieur de l'onychomycose, durée de traitement, succès du traitement et observance

II.2. Principaux diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de l'onychomycose sont nombreux, ce qui rend parfois difficile la confirmation de cette affection. Il est important de noter qu'avec toutes les suspicions d'onychomycoses, seulement environ la moitié des cas sont confirmés par une culture mycologique (158). Cela souligne la complexité du diagnostic et la nécessité d'une approche approfondie pour différencier l'onychomycose d'autres affections des ongles présentant des symptômes similaires.

Il est en effet, souvent difficile de différencier, sur la base des seuls aspects cliniques, une onychomycose d'autres maladies cutanées entraînant des altérations des ongles, telles que le psoriasis (d'autant que les deux affections peuvent se combiner), ou encore le lichen. Une évaluation approfondie, éventuellement incluant des analyses mycologiques, peut être nécessaire pour établir un diagnostic précis ; malgré cela, certains signes peuvent être évocateurs d'un diagnostic.



Figure 35 : Psoriasis de l'hyponychium causant une hyperkératose et une onycholyse distale (159)



Figure 36 : Psoriasis du lit unguéal avec tâches saumonées et onycholyse (159)



Figure 37 : Lichen plan des ongles modéré avec rainures longitudinales et fentes distales. Onycholyse et hyperkératose.(160)



Figure 38 : Lichen plan se caractérisant par anonychie et pterygium touchant plusieurs ongles (161)

Par exemple, la présence de tâches saumonées ou d'un halo érythémateux autour de l'onycholyse est souvent associée au psoriasis (Figure 36), tandis que des fissures longitudinales ou un pterygium dorsal⁹ peuvent orienter vers le lichen (Figure 37 & Figure 38). En revanche, certains symptômes comme un antécédent d'intertrigo interdigito-plantaire mycosique au cours de l'année précédente, une desquamation de la plante des pieds, des taches blanches grumeleuses sur la surface de l'ongle ou une coloration anormale de l'ongle sont significativement associées à une culture mycologique positive, suggérant ainsi une onychomycose (162).

Il a ainsi été démontré que la présence conjointe d'une suspicion clinique d'onychomycose par un dermatologue et des signes de desquamation plantaire confère un pouvoir prédictif d'onychomycose atteignant 81%. Pour les auteurs, cette combinaison de facteurs justifie la mise en place d'un traitement antifongique probabiliste dans de tels cas (163).

Il est important de considérer d'autres causes de déformations unguéales, telles que la maladie artérielle périphérique. Cette condition peut s'accompagner d'ongle épaissi, jaunâtre, et conduire à une onychogryphose¹⁰ (164).

Les microtraumatismes répétés des ongles contre une chaussure inadaptée peuvent aussi provoquer des déformations ou des anomalies de la coloration de la tablette unguéale,

⁹ Pterygium dorsal : amincissement progressif du repli sus unguéal avec expansion distale de la cuticule sur la tablette, pouvant aboutir à une fissuration longitudinale de l'ongle par fusion de l'épiderme du replis sus unguéal avec la matrice, voire avec une destruction de l'ongle.

¹⁰ Onychogryphose : dystrophie des ongles dans laquelle l'ongle, le plus souvent le gros orteil, s'épaissit et s'incurve

pouvant faire le lit d'une onychomycose et qu'il est difficile de distinguer de cette dernière, sans prélèvement mycologique.

II.3. Limites du diagnostic mycologique

- Méthodes établies : KOH, histopathologie, culture
- Le test d'hydroxyde potassium (KOH) utilise une solution de KOH (généralement avec 10 à 20% de KOH) pour réduire la kératine dans les échantillons d'ongles, améliorant ainsi la visualisation des structures fongiques en microscopie optique. Une variété de colorants peut être ajoutés avec KOH pour augmenter la visualisation. Le blanc Calcofluor met en évidence les parois des hyphes des débris environnants au microscope fluorescent. Le KOH est à la fois rapide (environ 30 minutes (165) (166)) et peu coûteux (165,167). La procédure peut être effectuée dans un cabinet médical ou dans un laboratoire.

Cependant, la précision dépend de la collecte appropriée des échantillons, ainsi que de l'expérience de l'examineur. Malgré la meilleure collecte, seule une partie d'un échantillon est généralement utilisée pour l'examen, le reste étant réservé à la culture ou à d'autres tests et, par hasard, la partie examinée peut ne pas contenir de structures fongiques.

- L'examen histopathologique peut être effectué sur des parties intactes de la plaque d'ongle ou sur des échantillons de biopsie d'ongles, en utilisant de l'acide périodique Schiff (PAS) ou de l'argent méthénamine de Grocott (GMS) pour colorer les éléments fongiques afin d'augmenter la visibilité sous examen microscopique. Les échantillons nécessitent une préparation importante en laboratoire, y compris les faire intégrer dans un milieu de paraffine avant d'être sectionnés pour examen (168). Des éléments fongiques peuvent être visualisés dans l'ongle, indiquant une infection active, ou sur les bords de l'ongle, suggérant un contaminant. Une dystrophie des ongles associée à une infection peut également être visible. L'histopathologie serait la plus sensible des méthodes conventionnelles de diagnostic de l'onychomycoses ; cependant, comme pour le test KOH, il ne fournit pas l'identité ou la variabilité de l'organisme (169,170). La présentation d'une tablette unguéale seule ne peut pas détecter une infection au lit de l'ongle. Pour Suarez *et al.*(171), des résultats faussement négatifs sont observés principalement dans les infections précoces de l'ongle, avant l'apparition d'une infection fongique au niveau de la plaque unguéale. Cependant, comme les informations sur la vitalité fongique ainsi qu'une identification précise du pathogène ne sont pas disponibles par cette seule investigation, des cultures mycologiques restent nécessaires en particulier lorsque des non dermatophytes sont impliqués.
- La culture fongique permet de cultiver des champignons vivants à partir d'un échantillon d'ongle en utilisant un milieu de culture. Il existe une grande variété de milieux de culture pour la culture des champignons et peuvent être complétés par des antibiotiques pour fournir un environnement de croissance sélectif (Gélose Sabouraud au dextrose avec du cyclohexamide, du chloramphénicol et de la gentamycine pour éviter une croissance bactérienne et/ou de la plupart des champignons filamenteux non dermatophyte). Le processus de croissance peut nécessiter jusqu'à un mois ou plus pour établir le résultat final (165,166,172,173). L'examen d'une culture peut

permettre l'identification du sous-type de l'agent pathogène dans la plupart des cas lorsqu'il est observé par un technicien expérimenté (165,174,175). Les champignons identifiés, bien que viables, peuvent être un contaminant plutôt qu'un agent causal ; l'expérience du technicien et celle du médecin doivent être combinées pour évaluer la probabilité que l'agent fongique soit la cause de l'infection.

Les méthodes macroscopiques et microscopiques conventionnelles décrites ci-dessus ont été considérées comme des méthodes « Gold standards », c'est-à-dire des méthodes de référence pour déterminer si un individu souffre ou non d'une infection fongique des ongles. Le titre de « gold standard » ou « standard de référence » est idéalement réservé aux méthodes de diagnostic qui ont une sensibilité élevée pour détecter l'onychomycose et une spécificité élevée pour exclure l'onychomycose là où elle n'est pas présente. Malheureusement, ces méthodes ne sont pas si idéales, mais ont été considérées comme tel, en raison du manque de méthodes alternatives disponibles, et ayant une efficacité démontrée.

La culture est connue pour avoir un taux élevé de résultats faussement négatifs et devrait être combinée avec un test KOH et/ou PAS pour mériter la désignation de « norme de référence ». Et malgré cela, la combinaison d'un test KOH ou d'un PAS positif avec une culture négative, ou avec un résultat suspecté d'être contaminant, donne très peu d'informations lorsque les cliniciens cherchent à fournir un traitement au patient.

Les calculs de sensibilité et de spécificité pour évaluer l'utilité du diagnostic d'un test, dépendent de la disponibilité d'une norme de référence fiable du statut infectieux, mais les limitations ci-dessus constituent un obstacle important à l'utilisation de ces méthodes comme normes de référence.

La sensibilité au KOH a été calculée entre 33,7% (176) et jusqu'à 93% (169) avec une spécificité de 38% (169) à 100% (177). Dans une méta-analyse, il a été démontré que la coloration PAS surpasse la culture fongique et le test au KOH (178). Cependant, les calculs ne mentionnent souvent pas si lors du test au KOH, une coloration a été utilisée, ce qui pourrait améliorer la détection par rapport au test KOH standard.

Les calculs utilisent également fréquemment ces méthodes à la fois comme « norme de référence » et comme « test en cours d'évaluation » dans les mêmes calculs ce qui n'est pas forcément une méthodologie acceptable. Tout calcul de l'efficacité diagnostique doit prendre en compte une mesure appropriée de la présence ou non de la maladie en dehors des paramètres de test évalués. De plus, la sensibilité et la spécificité ne rendent pas, à elles seules, compte de la performance d'une stratégie diagnostique. La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) semblent alors plus appropriées mais ne sont généralement pas rapportées, tout comme le rapport de vraisemblance, l'exactitude du test, l'odd ratio et l'indice de Youden (178). Ainsi, les comparaisons mathématiques des méthodes de diagnostic restent un problème pour l'onychomycose et doivent être utilisées avec prudence lors de la prise de décisions diagnostiques.

II.4. Mise en échec des traitements disponibles

Lorsque l'on aborde le traitement de l'onychomycose, les trois principales stratégies pharmacologiques comprennent le traitement oral, le traitement topique ou une thérapie combinée.

Le taux de guérison associé aux médicaments antifongiques oraux demeure élevé, mais leur utilisation s'avère inadaptée chez certains patients tels que les personnes âgées ou

immunodéprimées (179). Une durée prolongée de traitement avec des antifongiques oraux entraîne des effets indésirables graves, notamment une hépatotoxicité, des troubles cardiaques et gastriques. Les interactions médicamenteuses ainsi que les tests hépatiques réguliers représentent des inconvénients majeurs (180).

En revanche, les agents antifongiques topiques contournent la circulation systémique et engendrent, peu, voire aucun effet secondaire. Ils offrent une application plus aisée, une approche non invasive et une meilleure adhérence au traitement (181). Ces traitements conviennent aux patients gériatriques, pédiatriques et aux femmes enceintes, ainsi que dans les cas où la matrice unguéale n'est pas impliquée. Toutefois, le principal défi associé au traitement topique réside dans une pénétration inadéquate à travers les ongles (l'épaississement de la plaque de l'ongle et l'onycholyse, communs dans l'onychomycoses compliquent davantage celle-ci) entraînant une fréquence plus élevée de récurrences de l'infection (182). De plus, la thérapie topique offre un traitement direct et localisé, permettant d'atteindre une concentration inhibitrice minimale nécessaire pour lutter contre les dermatophytes.

II.4.1. Les médicaments systémiques

En raison de la nature systémique des médicaments antifongiques oraux, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses doivent être pris en compte lors de la prescription de chacun de ces médicaments.

La terbinafine a été associée à des lésions hépatiques. Par conséquent, des tests de la fonction hépatique sont recommandés avant de commencer le traitement, bien que certains médecins recommandent d'évaluer la fonction hépatique tout au long du traitement à la terbinafine.

La thérapie à l'itraconazole comporte un risque élevé d'interactions médicamenteuses et doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des affections cardiaques en raison de son risque d'insuffisance cardiaque et d'arythmies (183).

Le fluconazole est également associé à un risque élevé d'interactions médicamenteuses (moins lorsqu'il est utilisé en traitement pulsé), à un risque cardiovasculaire et a été rapporté pour prolonger l'intervalle QT (184). Des effets secondaires supplémentaires avec le fluconazole peuvent inclure des malformations congénitales importantes, et il est fortement conseillé d'éviter ce médicament pendant la grossesse (185).

La surveillance pendant le traitement antifongique oral est inutile chez les adultes et les enfants sans anomalies hématologiques ou hépatiques préexistantes (186).

En raison de taux plus élevés d'incidence de lésions hépatiques induites par les médicaments observés chez les patients avec des conditions hépatiques préexistantes, des ajustements posologiques et une surveillance continue à intervalle réguliers sont bénéfiques dans ces cas.

II.4.1.1. Les dérivés azolés

Ils constituent une classe de médicaments synthétiques, caractérisée par la présence d'un noyau imidazolé. Ils ont été parmi les premiers antifongiques azolés utilisés. En raison de problèmes tels que leur faible absorption digestive et leur toxicité hépatique, ils sont principalement utilisés localement de nos jours. En pratique clinique, les antifongiques azolés topiques sont prescrits pour traiter les infections fongiques de la peau et des muqueuses. Les azolés utilisés par voie systémique sont recommandés pour traiter ou prévenir les infections

fononiques graves, particulièrement chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Les triazolés, qui comprennent ceux de première (fluconazole, itraconazole) et de deuxième génération (voriconazole, posaconazole, isavuconazole) ont remplacé les imidazolés. Ces médicaments offrent l'avantage d'avoir un spectre d'activité élargi.

Deux antifongiques couramment utilisés mais non autorisés en France pour le traitement de l'onychomycose sont l'itraconazole (commercialisé sous le nom de SPORANOX®) et le fluconazole (commercialisé sous le nom de TRIFLUCAN®). Ces médicaments présentent des effets secondaires similaires, notamment des risques d'atteinte hépatique et d'autres toxicités propres à chacun.

Comme ils inhibent tous les enzymes du CYP450 à des degrés variables, ces médicaments peuvent interagir avec de nombreux autres médicaments. Ils peuvent également subir des interactions médicamenteuses dues à leur propre métabolisation.

Leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse, sauf en cas de bénéfice nettement supérieur au risque, excepté pour le fluconazole pour lequel le recul est plus important. Si utilisés dans cette circonstance, il est recommandé de limiter la dose et la durée, car des cas de malformations ont été signalés avec des doses élevées.

Les patients traités par des antifongiques azolés devraient éviter la prise d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et/ou métabolisés par les cytochromes P450.

II.4.1.1.1. Itraconazole

- Toxicité et effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs sont des troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies, dysgueusies, flatulences mais également des éruptions cutanées.

Des céphalées, vertiges, paresthésies sont également fréquemment rencontrés lors d'un traitement à base d'itraconazole.

Une hépatotoxicité avec cytolysse et cholestase est souvent observée et ainsi, pour les traitements longs (plus d'un mois), une surveillance des transaminases et des phosphatases alcalines est recommandée tous les mois.

- Interactions médicamenteuses

L'itraconazole cible particulièrement l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des produits métabolisés par cette voie, ce qui dans certains cas peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, et dans de rares cas des torsades de pointe. Ainsi, il est contre indiqué en association avec la mizolastine (Mizollen®), le cisapride, le pimozide (Orap®), la quinidine,

L'itraconazole est également contre-indiqué avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 du CYP450, tels que l'atorvastatine (Tahor®), la simvastatine, et la lovastatine.

Le triazolam, les formes orales de midazolam, l'élétriptan, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le bédridil ne doivent pas non plus être administrés de manière concomitante avec l'itraconazole.

L'association avec d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que le ritonavir, l'indinavir, la clarithromycine et l'érythromycine peuvent augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole.

Certaines associations sont déconseillées ; c'est notamment le cas de l'administration simultanée d'itraconazole avec de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A4 tels que la rifampicine, la rifabutine, et la phénytoïne. On observe là une forte diminution de la biodisponibilité de l'itraconazole et de son métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole, pouvant largement compromettre l'efficacité du traitement.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'itraconazole et d'antagonistes calciques, en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque congestive. En plus des interactions pharmacocinétiques possibles induites par l'implication des enzymes du CYP3A4 dans le métabolisme, les antagonistes calciques peuvent avoir un effet inotrope négatif pouvant renforcer celui de l'itraconazole ; comme les dihydropyridines et le vérapamil.

On doit tenir compte de certaines précautions d'emploi avec l'utilisation d'anticoagulants oraux (warfarine) (risque majoré d'hémorragie), de certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, la digoxine (par inhibition de la protéine P), certains glucocorticoïdes comme le budésonide, la fluticasone, la dexaméthasone et la méthylprednisolone, les anticonvulsivants (sauf la Dépakine), les inhibiteurs des canaux calciques (risque majoré d'œdèmes) ...

L'itraconazole est à prendre deux heures avant ou six heures après les antiacides ou la didanosine, car les médicaments réduisant l'acidité gastrique diminuent son absorption.

II.4.1.1.2. Fluconazole

- Toxicité et effets indésirables

Les effets indésirables sont les même que ceux observés avec l'itraconazole. Ils sont habituellement modérés.

D'abord, on note des manifestations gastro-intestinales type nausées, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, dyspepsie, flatulences, bouche sèche.

Des manifestations neuropsychiques modérées mais fréquentes ont également été signalées : céphalées surtout, somnolence, insomnie, vertiges, crises d'épilepsie, paresthésies, étourdissements, et altération du goût.

On rapporte également des troubles généraux tels que de la fatigue, des malaises, de l'asthénie, de la fièvre, une myalgie, des affections de la peau telles que des éruptions cutanées, de l'urticaire, et enfin des troubles du métabolisme avec une diminution de l'appétit.

Dans de rares cas, des toxidermies bulleuses graves ont été décrites telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) mais également des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, des dermatites exfoliatives (187–189).

Quelques cas d'hépatites induites ont été décrits. Le plus souvent, il s'agissait d'anomalies du bilan hépatique (cholestase qui peut aller jusqu'à une insuffisance hépatique avec nécrose et/ou lésions hépatocellulaires), chez des patients qui prenaient d'autres médicaments potentiellement toxiques pour le foie. Une surveillance régulière des enzymes hépatiques tous les mois est recommandée pendant un traitement prolongé.

La prescription de fluconazole est contre-indiquée chez la femme enceinte, les études animales n'excluant pas un risque tératogène.

- Interactions médicamenteuses

Le fluconazole agit comme un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur moins marqué du CYP3A4. C'est également un inhibiteur du CYP2C19. Outre les interactions décrites ci-dessous, lorsque le fluconazole est pris avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4, il existe un risque accru d'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Par conséquent, ces associations doivent être utilisées avec précaution et nécessitent une surveillance attentive du patient. De plus, l'effet inhibiteur du fluconazole sur ces enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement, en raison de sa longue demi-vie.

Ainsi, la co-administration de fluconazole avec d'autres médicaments métabolisés par les cytochromes P450 3A4, et connus pour allonger l'intervalle QT tels que le cisapride, le pimozide, la quinidine, et l'érythromycine est contre indiquée.

Il est déconseillé de prendre du fluconazole en même temps que l'halofantrine, un médicament antipaludique synthétique, car cela pourrait augmenter le risque de problèmes cardiaques graves, comme un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointe... et potentiellement mortels (mort subite cardiaque).

Les associations médicamenteuses avec le fluconazole faisant l'objet de précautions d'emploi sont nombreuses :

Avec la warfarine, un anticoagulant oral ; des événements hémorragiques tels que des ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie... associés à des augmentation du taux de prothrombine ont été rapportés.

Avec des benzodiazépines à courte durée d'action tels que le midazolam, et le triazolam, on observe une augmentation substantielle, des effets psychomoteurs prolongés et renforcés des benzodiazépines : il est nécessaire alors d'envisager la baisse de la dose de benzodiazépine.

Avec la carbamazépine, il existe un risque de toxicité car le fluconazole inhibe le métabolisme de celle-ci.

Un cas mortel d'intoxication due à une interaction entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté ; le fluconazole retarderait l'élimination du fentanyl dont l'augmentation des concentrations entrainerait une dépression respiratoire (190).

Prendre du fluconazole et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tous deux métabolisés par le CYP3A4 (tels que l'atorvastatine et la simvastatine) ou par le CYP2C9 (tels que la fluvastatine) de manière concomitante, peut augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

L'association du fluconazole avec certains immunosuppresseurs (ciclosporine, éverolimus, tacrolimus, sirolimus) augmente leurs concentrations plasmatiques et cela peut engendrer dans certains cas une néphrotoxicité (tacrolimus).

Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux AINS métabolisés par le CYP2C9 (naproxène, méloxicam, diclofénac, ibuprofène), une surveillance de la toxicité liée aux AINS est recommandée avec éventuellement un ajustement posologique.

II.4.1.2. Terbinafine

- Effets indésirables

La forme orale entraîne fréquemment des troubles digestifs, avec principalement une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

Des réactions cutanées sous forme d'éruption, ou d'urticaire, non graves ont également été signalées, notamment lors de l'utilisation de la forme locale.

On peut observer certains troubles du système nerveux avec des céphalées, une dysgueusie ou encore une agueusie.

- Interactions médicamenteuses

La terbinafine est contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère ou en cas d'hypersensibilité à la molécule. L'allaitement est également contre indiqué.

Son association est déconseillé avec la codéine et le tramadol pour risque d'inefficacité de l'opiacé (par inhibition de son métabolisme par la terbinafine). De même, pour l'usage concomitant avec le tamoxifène avec un risque de baisse de son efficacité (inhibition de la formation de son métabolite actif). Son usage est également déconseillé avec la méquitazine car il y a un risque de majoration des effets indésirables de celle-ci (car son métabolisme serait inhibé).

Plusieurs associations à la terbinafine font l'objet de précautions d'emploi, par exemple l'association avec la rifampicine augmenterait le métabolisme hépatique et la clairance de la terbinafine (de 100%), ce qui diminuerait par conséquent les concentrations plasmatiques et l'efficacité de la terbinafine.

La terbinafine est pour rappel, un inhibiteur du CYP2D6, ainsi, son association avec la propafénone, le métoprolol, et la flécaïnide, entraînerait une diminution de leur métabolisme hépatique et augmenterait leurs effets indésirables, notamment chez l'insuffisant cardiaque.

Enfin, l'usage de la terbinafine avec la ciclosporine diminuerait les concentrations sanguines de cette dernière car la terbinafine augmente la clairance de cette molécule (de 15%).

Tableau 11 : Principales thérapies orales, leurs avantages, leurs inconvénients et principales contre-indications

Médicament	Schéma thérapeutique	Avantages	Inconvénients	Contre-indications
Terbinafine	250 mg/j pendant 6 semaines (ongles des mains) ou 12 semaines (ongles des orteils) Seul ou en combinaison avec l'amorolfine	Plus efficace, moins de rechutes, le plus sûr pour les patients diabétique	Hépatotoxicité, moins efficaces dans les onychomycoses non dermatophytiques, altère le goût et l'odorat, nécrolyse cutanée toxique	Entrave le métabolisme des tricycliques. Les Antidépresseurs, les bêtabloquants, les ISRS, les IMAO, Femmes enceintes et allaitantes
Itraconazole	200mg, 2x/j	Spectre d'activité antifongique plus large, plus efficaces dans les infections mixtes, meilleur pour l'onychomycose à Candida	Problèmes d'absorption, neuropathie périphérique, hépatotoxicité	Effets inotrope négatifs, patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive Les anticoagulants oraux Femmes enceintes et allaitantes

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses courantes avec les antifongiques fréquemment employés (191)

Médicament ou classe médicamenteuse	Terbinafine	Itraconazole	Fluconazole
Benzodiazépines		Emploi concomitant de midazolam et de triazolam CI Emploi d'autres BZD non recommandés	Éviter emploi concomitant car majoration du risque de sédation
Cimétidine	Augmentation les concentrations de terbinafine possible	Diminue l'absorption d'itraconazole	Diminue les concentrations de fluconazole
Médicaments réduisant la sécrétion acide gastrique (anti H2, IPP, sucralfate)		Diminution de l'absorption de l'itraconazole, accompagnée d'une augmentation du pH gastrique pouvant mettre en échec le traitement	
Inhibiteurs de l'HMG-COA réductase		Contre-indication car cas de rhabdomyolyse rapportés	
Hydrochlorothiazide			Augmentation des concentrations de fluconazole possible
Hypoglycémiant oraux		Augmente le risque d'hypoglycémie	Risque significatif d'hypoglycémie
Quinidine		Emploi concomitant contre indiqué car arythmies ventriculaires rapportés	
Pimozide (Orap)		Emploi concomitant contre indiqué car arythmies ventriculaires rapportés	
Rifampicine	Diminution des concentrations de terbinafine possible		Diminution des concentrations de fluconazole possible
Theophylline			Augmentation des concentrations de theophylline possible
Warfarine	Évènements hémorragiques rapportés	Augmentation du risque hémorragique	Augmentation du risque hémorragique

II.4.2. Les médicaments topiques

II.4.2.1. Effets secondaires

- L'Amorolfine

En plus des phénomènes d'irritation cutanée, une coloration jaunâtre, brune ou bleue a été signalée après une utilisation d'amorolfine.

Cependant, l'arrêt du traitement entraîne généralement la disparition de la chromonychie¹¹. Bien que les sensations de brûlures péri-unguéales soient rares, l'apparition d'une onycholyse et d'une dermatite de contact peut également se produire.

- Ciclopirox

Les effets secondaires associés à son utilisation sont généralement limités à une irritation érythémateuse du lit unguéal, ainsi qu'à des sensations de picotement, de douleur ou de brûlures intermittentes.

Tableau 13 : Principales thérapies locales

Médicament	Schéma thérapeutique	Avantages	Inconvénients	Contre-indications
Amorolfine	Jusqu'à obtention de la guérison	Concentration minimale inhibitrice plus faible, meilleure rétention dans la plaque unguéale	Nettoyage et abrasion nécessaires avant application, démangeaison, rougeurs, irritations	
Ciclopirox	Jusqu'à obtention de la guérison	Bonne perméabilité dans l'ongle, moins de développement de résistance	L'abrasion est absolument nécessaire, l'élimination complète de la couche précédente est nécessaire	Utilisé uniquement lorsque moins de la moitié de l'ongle est touché ou que le traitement oral est interdit

II.4.2.2. Limites de la perméation des antifongiques locaux à travers l'ongle

Dans le cadre des thérapies topiques, l'administration de médicaments à travers la plaque unguéale est désignée sous le terme d'administration trans-unguéale. Les antifongiques locaux, bien que présentant des effets secondaires et des interactions médicamenteuses qui restent moindres comparés à ceux administrés par voie orale, sont associés à une faible pénétration à travers les ongles, nécessitant ainsi un véhicule adéquat pour leur formulation.

Cette limitation de la pénétration des agents antifongiques topiques actuels est intrinsèquement liée aux propriétés physiques et cinétiques spécifiques de l'unité unguéale (192). En particulier, les ongles mycosiques, en raison de leur épaisseur accrue entravent la diffusion optimale des molécules antifongiques. La pathologie entraîne également un décollement de la plaque unguéale du lit unguéal, compliquant davantage la pénétration des agents thérapeutiques. La kératine présente dans les ongles se lie aux molécules médicamenteuses, réduisant leur disponibilité et, par conséquent, leur pénétration. De plus, la structure compacte de la kératine constitue une barrière parmi les plus résistantes du corps humain, freinant l'absorption des médicaments topiques.

L'hydratation de la plaque unguéale améliore la pénétration des molécules médicamenteuses. En effet, le principal facteur influençant cette pénétration est le poids moléculaire, qui est inversement proportionnel à la perméation du médicament : une augmentation du poids moléculaire entraîne une diminution du taux de perméation, et vice versa (193). Le coefficient de perméation du médicament joue également un rôle crucial dans sa perméabilité, tout comme le caractère lipophile du médicament, qui a une relation inverse avec le taux de perméation. Certains auteurs suggèrent que l'eau joue un rôle significatif dans la diffusion du médicament, la plaque unguéale agissant comme un hydrogel. Lors de l'application d'une

¹¹ Chromonychie : coloration de l'ongle

solution aqueuse, les ongles peuvent gonfler, entraînant une expansion de la kératine, et la formation de gros pores, facilitant ainsi la pénétration des molécules antifongiques (194).

De plus, la charge du médicament est un facteur déterminant dans la diffusion des molécules, les médicaments non ioniques présentant une perméabilité huit fois supérieure à celle des molécules médicamenteuses ioniques (195).

En raison de la persistance élevée de certains organismes dans l'unité unguéale, même après une disparition visible et/ou de la présence de dermatophytes sur la peau, les rechutes et les réinfections de l'onychomycose sont fréquentes, affectant au moins 20 à 25% des patients (196).

II.5. Résistance aux antifongiques : problème de santé publique ?

II.5.1. Résistance ou récalcitrance

On distingue généralement deux types de résistance :

- La résistance primaire ou naturelle (ou innée), observée chez certaines espèces fongiques qui restent insensibles à un antifongique donné, ou qui, du moins, présentent des concentrations minimales inhibitrices (CMI¹²) supérieures aux doses thérapeutiques. Ce type de résistance est caractéristique de l'espèce et se manifeste chez tous ses individus.
- La résistance secondaire ou acquise, se manifeste chez des isolats d'espèces initialement sensibles à un antifongique. Elle découle d'événements survenus avant ou pendant le traitement antifongique et est spécifique à une souche. Les résistances acquises sont généralement d'origine génétique, résultant de mutations ou d'une régulation anormale de l'expression génique, souvent conduisant à une surexpression de certains gènes. Les mécanismes cellulaires impliqués et les réponses du micro-organisme à l'antifongique varient selon le type de médicament utilisé (197,198).

Il est important de distinguer la résistance microbiologique de la résistance clinique. Cette dernière se définit comme la persistance de l'infection fongique ou des symptômes malgré un traitement antifongique correctement administré (197).

En cas d'absence de réponse clinique, les termes « résistance » et « récalcitrance » sont fréquemment employés : Alors que « résistance » est utilisée pour décrire l'insensibilité *in vitro* à un antifongique spécifique, « récalcitrance » est un terme plus global et pertinent sur le plan clinique. Il englobe non seulement la résistance microbiologique *in vitro*, mais également toutes les autres causes potentielles d'échec thérapeutique, telles que des facteurs liés à un hôte, un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique défavorable de l'antifongique, ou encore les caractéristiques cliniques de l'infection.

¹² CMI : Plus petite concentration d'anti-infectieux qui inhibe toute culture macroscopiquement visible d'une souche fongique (ou bactérienne), après incubation de 18 heures à 37°C.

Facteurs liés à	Implications
Agent pathogène	Adaptabilité à l'hôte Facteurs de virulence Probable variation de la sensibilité aux antifongiques
Hôte	Immunité : - Déficits immunitaires ou acquis - Altération de l'immunité locale (stéroïdes topiques) - Prédominance d'une réponse immunitaire Th2 Observance du traitement de longue durée
Antifongique	Mécanisme d'action Rapport CMF/CMI Absorption sous-optimale Concentration dans la couche cornée, adhérence à la kératine, résistance
Présentation clinique de l'infection	Rôle possible des biofilms

II.5.2. Mécanismes de résistances

- Terbinafine

Comme vu précédemment, la terbinafine inhibe la squalène oxydase et interfère avec la production d'ergostérol, un composé nécessaire à la structure de la membrane plasmique fongique. La résistance à la terbinafine est un problème émergent à l'échelle mondiale, et des isolats, ont été documentés en Inde et en Europe avec une fréquence croissante (199,200). L'espèce *Trichophyton* est couramment identifiée, en particulier *T. rubrum*, *T. interdigitale* var *mentagrophytes* et *T. indotineae* (181,199,201,202).

Des cas de résistance de *Trichophyton spp*, surviennent lorsque des mutations ponctuelles se développent dans le gène SQLE codant pour la squalène oxydase (181,201–204).

Dans une recherche publiée en 2017, parmi les 2056 isolats cliniques de *T. rubrum* et *T. interdigitale* prélevés sur des patients présentant des infections aux pieds, collectés sur une période de trois ans au Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne, seulement 17% (<1%) ont montré une résistance à la terbinafine. L'analyse du gène SQLE a révélé que tous les isolats résistants présentaient des mutations ponctuelles conduisant à des substitutions d'acides aminés à quatre positions spécifiques. L'expression de ces mutations chez une souche préalablement sensible à la terbinafine (*Arthoderma vanbreuseghemii*, préalablement *Trichophyton*) a permis de confirmer leur implication dans la résistance in vitro des isolats à la terbinafine.

La sensibilité à la terbinafine peut varier selon les souches en fonction de la mutation SQLE (205).

- Dérivés azolés

Jusqu'à présent, la résistance aux azolés chez les dermatophytes reste peu fréquente, bien que quelques cas aient été décrits, généralement associés à une résistance à la terbinafine. Ce phénomène de résistance est causé par la surexpression de gènes responsables des pompes d'efflux, qui éliminent activement l'antifongique (et d'autres substances) hors de la cellule fongique (206,207), réduisant ainsi sa concentration intracellulaire et ses effets inhibiteurs.

Dans une étude récente de 2019, les auteurs ont rapporté que la résistance aux azolés chez *T. rubrum* pourrait être liée à une surexpression des transporteurs ABC TruMDR3 et TruMDR2 (120). Cette hypothèse a été partiellement confirmée en 2021, lorsque la même équipe suisse a constaté que la suppression du gène TruMDR2 chez *T. rubrum*, a restauré sa sensibilité à l'itraconazole (208).

- Résistance croisée

Des observations de résistances croisées ont également été signalées chez les dermatophytes, indiquant une sensibilité réduite à diverses classes d'antifongiques, notamment les allylamines et les azolés.

Récemment, en Inde, des souches de *T. interdigitale* isolées de cas de dermatophytoses cutanées et d'intertrigos, résistantes à la terbinafine, ont également montré une résistance au fluconazole, au sertraconazole, à l'itraconazole, au voriconazole et à la griséofulvine (203).

Chez un isolat de *T. rubrum*, il a été observé une résistance croisée à la terbinafine et aux dérivés azolés, en association avec une surexpression de TruMDR3 (120).

Plusieurs études ont rapporté une résistance multi-drogues et des modifications du transport d'efflux, notamment par la surexpression des gènes MDR2, MDR4, MDR5 et du gène PDR1 (120,206,207,209,210).

Dans une récente étude de Décembre 2021, Sacheli et Hayette ont mis en lumière un point intéressant : les mutations entraînant des substitutions d'acides aminés dans la SQLE, traditionnellement considérées comme le principal mécanisme de résistance aux allylamines, peuvent aussi provoquer une résistance croisée aux azolés et aux allylamines (211). Cela suggère que les mutations ponctuelles de la SQLE et le transport d'efflux peuvent jouer un rôle dans la résistance à la fois aux allylamines et aux azolées, ce qui complique le choix de la bonne molécule.

II.5.3. Biofilms

Les biofilms sont définis comme des communautés de micro-organismes attachés de manière irréversible à une surface, enveloppés dans une matrice d'exopolysaccharides, et ils représentent les formes les plus courantes de croissance microbienne.

Ils sont impliqués dans un large éventail d'infections microbiennes chez l'homme et sont soupçonnés de rendre les dermatophytes plus résistants aux traitements. Cette hypothèse a été avancée dès 2002, suggérant que la formation de ces biofilms pourrait expliquer la capacité des dermatophytomes à adhérer à la tablette unguéale, et ainsi la grande difficulté à les traiter, a été émise (212).

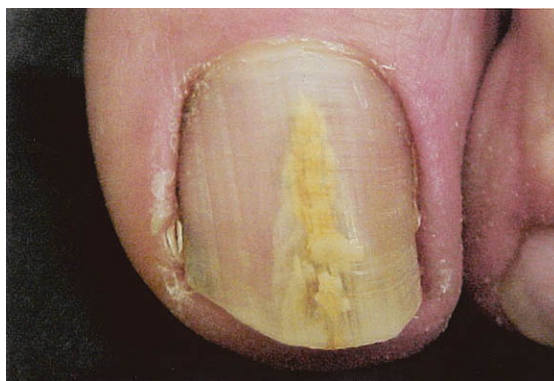


Figure 39 : Cas de dermatophytome caractérisé par une masse blanche circonscrite de champignons à l'intérieur de la plaque de l'ongle, peu accessible aux antifongiques topiques et oraux (213)

Il a été démontré en 2017, que beaucoup d'espèces dermatophytiques (*M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* et *T. tonsurans*) sont capables de former des biofilms de densité et d'architecture différentes en fonction de l'espèce, en laboratoire sur des surfaces inertes et *ex vivo* sur des fragments d'ongles (214).

La présence de biofilms formés par les dermatophytes dans les tissus de l'organisme pourrait contribuer à expliquer en partie la résistance clinique observée, les échecs thérapeutiques et l'apparition d'infections réfractaires, notamment dans les cas d'onychomycoses.

Récemment, il a été démontré que les CMI de la griséofulvine, de l'itraconazole et de la terbinafine vis-à-vis des biofilms de *M. canis* et *T. mentagrophytes* formés *in vitro* sont plus élevées que celles observées vis-à-vis de cultures classiques. De plus, les biofilms de *M. canis* et *T. mentagrophytes* formés *ex vivo* à partir de poils de chat montrent une tolérance accrue à ces antifongiques par rapport aux biofilms obtenus *in vitro* (215). Cette étude suggère que la disponibilité des nutriments au sein du biofilm influence également la tolérance aux antifongiques.

Selon une étude, la terbinafine démontre un effet inhibiteur puissant sur la formation du biofilm de *T. rubrum*, tandis que l'amphotéricine B présente une inhibition plus marquée (que la terbinafine) sur le biofilm mature (216). Ces observations suggèrent une efficacité variable des antifongiques conventionnels lors du développement du biofilm.

Bien que la résistance (ou tolérance) médiée par le biofilm des dermatophytes soit encore peu comprise, plusieurs facteurs peuvent expliquer cette résistance notamment (217,218):

- Une densité cellulaire plus élevée au sein du biofilm
- La présence d'une matrice polymérique agissant comme une barrière qui réduit ou empêche la diffusion des agents antifongiques
- La surexpression de gènes de résistance, en particulier ceux codant pour les pompes à efflux
- L'existence d'une sous population de cellules dites persistantes, qui sont quiescentes et capables de se développer à des concentrations élevées d'antifongiques (après le traitement, ces cellules non mutantes peuvent reformer un biofilm).

- La diminution de la teneur en stérols de la membrane pourrait également contribuer à la résistance pendant les phases de croissance intermédiaire et de maturation du biofilm.

Ainsi, ces biofilms posent un défi majeur, car la dose d'antifongique requise pour les éliminer pourrait dépasser les concentrations thérapeutiques maximales tolérables.

Bien que des cas de résistance aux antifongiques aient largement été rapportés dans les infections dermatophytiques de la peau, l'émergence et la propagation de ces organismes constituent un problème de santé publique important qui peut avoir des conséquences importantes dans les cas d'onychomycoses. Désormais, les biologistes et les cliniciens doivent tenir compte de l'émergence de ces résistances aux antifongiques. Il est cependant important de noter que certaines moisissures telles que *les Acremonium spp*, *les Aspergillus spp*, *les Fusarium spp*, ou *les Scytalidium spp*, sont intrinsèquement résistantes à la terbinafine (et/ou aux azolés), qui sont recommandés en première ligne dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes. Ainsi, un échec thérapeutique ne doit pas être immédiatement attribué à une résistance. Par ailleurs, actuellement, il semble raisonnable de recommander un changement de traitement vers un azolé dans les cas confirmés d'onychomycose, causés par une souche de *Trichophyton* résistante à la terbinafine.

Par conséquent, la détermination des CMI des antifongiques *in vitro* revêt une importance primordiale pour optimiser la prise en charge thérapeutique. Cependant, à l'heure actuelle, les antifongigrammes ne sont pas systématiquement réalisés par les laboratoires, et les seuils cliniques de sensibilité (ou Clinical Breakpoints = CBPs) permettant de classer les isolats comme sensibles ou résistants ne sont pas disponibles. Cela complique l'interprétation de l'impact clinique des CMI.

Récemment, une procédure standardisée (document E.Def 11.0) utilisant une technique de micro dilution en milieu liquide validée par l'EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) a été publiée (219). Cette méthode, validée pour la terbinafine, le voriconazole, l'itraconazole, et l'amorolfine contre *T. rubrum* et *T. interdigitale*, peut être facilement adoptée dans par les laboratoires spécialisés utilisant déjà la méthode de l'EUCAST. L'objectif est de généraliser rapidement les tests de sensibilité *in vitro* des dermatophytes aux antifongiques, car la résistance émerge rapidement et est probablement sous-diagnostiquée. Une alternative pourrait être le séquençage direct du gène *SQL*E à partir de l'ADN fongique extrait de la culture ou directement du prélèvement.

III. Partie 3 : Nouvelles stratégies de traitement et de gestion de l'onychomycose

III.1. Nouveautés diagnostic

Les infections mixtes entraînent des difficultés cliniques, car tous les organismes ne répondent pas de la même manière au traitement.

Le diagnostic idéal doit être rapide et approfondi, comprenant l'identification de toutes les espèces infectantes actives pour permettre la sélection du traitement antifongique optimal.

Les technologies de diagnostic émergentes se divisent en méthodes d'identification visuelle qui augmentent la visibilité de la dystrophie des ongles et/ou des structures fongiques (par exemples les hyphes) indiquant la présence d'une onychomycose, et en méthodes d'identification d'organismes qui fournissent le genre/l'espèce de champignons infectieux. L'utilisation de ces méthodes et leurs limites doivent être bien comprises par les cliniciens pour un diagnostic et un traitement optimal de l'onychomycose. Ces méthodologies plus récentes pourraient devenir plus répandues à mesure que la recherche se poursuit, et ce seront l'utilisation et l'expérience des cliniciens qui détermineront les futures options diagnostiques courantes de l'onychomycose.

III.1.1. Méthodes visuelles de diagnostic

Les méthodes de visualisation les plus récentes se concentrent sur des évaluations non invasives au cabinet qui peuvent fournir des informations plus rapides, ou en temps réel au médecin (ou au personnel expérimenté dans ces techniques). La détection non invasive des dystrophies des ongles et des éléments fongiques évocateurs d'une onychomycose peut rapidement concentrer les efforts sur les patients les plus susceptibles d'avoir besoin de procédures de diagnostic supplémentaires pour l'identification et le traitement des champignons plutôt que sur la recherche de diagnostics différentiels. Ils peuvent également fournir une estimation rapide de la présence ou de l'absence d'infection après le traitement pour faciliter les décisions cliniques concernant la nécessité de continuer un traitement. Cependant, ces méthodes ne permettent pas l'identification des organismes, ce qui peut limiter leur utilisation pour déterminer un plan de traitement adéquat.

III.1.1.1. La dermoscopie

La dermoscopie est une technique de microscopie incontournable en dermatologie en particulier dans le dépistage des cancers cutanés. Elle permet d'observer les différentes couches de la peau à l'aide d'un outil appelé dermatoscope, qui est composé d'une lentille grossissante et d'une source lumineuse avec option de lumière polarisée. L'usage le plus fréquent est une application à même la peau, en utilisant un liquide d'immersion. L'objectif est d'observer uniquement les rayons lumineux réfléchis par les structures de la peau en aplanissant la surface cutanée et en diminuant l'indice de réfraction entre la peau et l'air par le liquide d'immersion. Ce dernier peut être du gel hydroalcoolique, bien qu'il existe des huiles de dermoscopie.

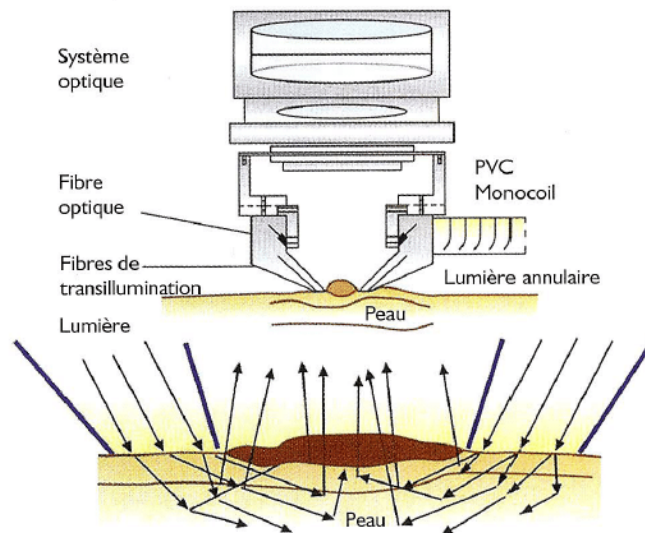


Figure 40 : Principe de fonctionnement d'un dermatoscope moderne

La dermoscopie appliquée à l'ongle, également appelée onychoscopie, est une méthode qui permet une observation non invasive de l'épiderme, de la papille dermique et du derme profond en éliminant la lumière réfléchiée grâce à la photographie polarisée (220).

Les caractéristiques dermoscopiques de l'onychomycose comprennent des pointes, des stries longitudinales, une hyperkératose sous-unguéale et des changements de couleur (220,221).



Figure 41 : Onychomycose sous unguéale distale observée en dermoscopie : bord proximal déchiqueté avec des pointes sur la zone onycholytique et des stries longitudinales (222)

La visualisation par dermoscopie portable est rapide et peu coûteuse (223). Cela peut fournir une méthode simple pour observer la résolution de la dystrophie de la plaque unguéale après un traitement contre l'onychomycose. La capacité limitée de la dermoscopie à identifier les structures fongiques nécessitent une combinaison avec une autre méthode de diagnostic pour confirmer la présence et/ou l'identification de l'organisme (224).

Une étude publiée en 2019, a évaluée la sensibilité des signes dermoscopiques de l'onychomycose comme suit : 75% pour les pointes, 82,5% pour les stries longitudinales, 95% pour les changements de couleur. Les pointes et les stries longitudinales ont conduit à un taux de spécificité de 100%, mais les changements de couleur n'ont abouti qu'à un taux de spécificité de 75%. Le meilleur signe dermoscopique diagnostique était les stries longitudinales (177). Globalement, il existe un haut niveau de concordance entre les signes de dermoscopie, l'examen clinique, le test au KOH (225) et la culture fongique(226).

III.1.1.2. Tomographie par cohérence optique (OCT)

La tomographie par cohérence optique (Optical Coherence Tomography ou OCT) est une technique d'imagerie récente et novatrice qui utilise la lumière rouge et infrarouge afin d'obtenir *in vivo* et en temps réel des images de haute résolution des tissus mous et solides de l'organisme. Elle repose sur l'analyse de la lumière réfléchie par les tissus et sur la création d'un signal d'interférence. L'OCT a été utilisée pour la première fois en 1991 *in vitro* au niveau de la rétine humaine et des artères coronaires (227). Historiquement, l'ophtalmologie a été la première spécialité à bénéficier de son développement. Les avancées technologiques dans le domaine de l'OCT ont permis l'étude de tissus non transparents permettant des applications de l'OCT dans des spécialités différentes notamment la dermatologie.

La lumière se propage si rapidement dans les tissus qu'il est impossible de mesurer directement le délai entre l'impulsion lumineuse et l'écho renvoyé par les tissus. Pour cela, la tomographie à cohérence optique (OCT) utilise des techniques d'interférométrie basées sur le principe de l'interféromètre de Michelson.

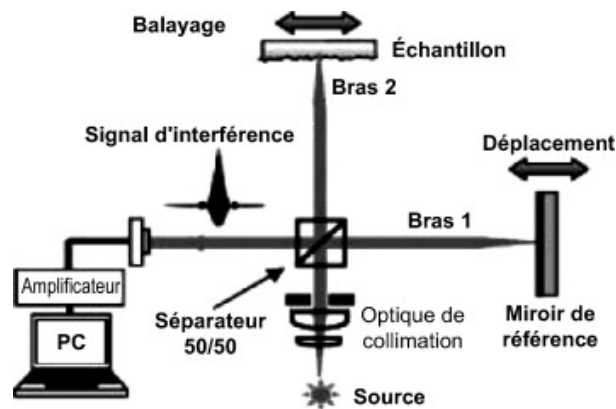


Figure 42 : Principe d'un tomographe à cohérence optique (228)

La lumière émise est divisée en deux faisceaux par un séparateur : l'un est dirigé vers un miroir de référence à une distance précise, et l'autre vers l'échantillon tissulaire. Ces faisceaux se recombinent seulement si les distances parcourues sont identiques.

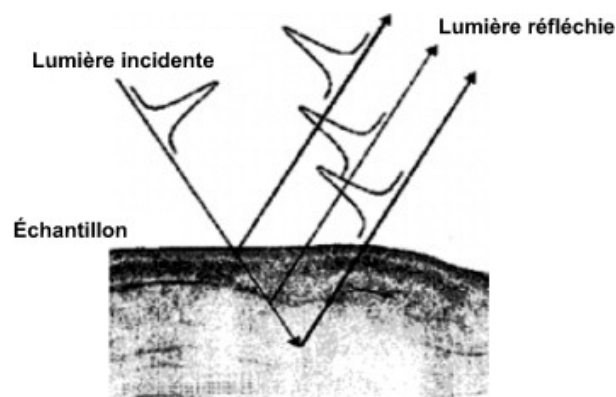


Figure 43 : La lumière incidente est réfléchie par les différentes structures tissulaires (228)

Le déplacement du miroir permet de collecter des réflexions à différentes profondeurs de l'échantillon. La résolution axiale dépend de la longueur de cohérence de la source lumineuse: plus elle est courte, meilleure est la résolution. En mesurant les interférences à chaque position

du miroir, on obtient une image en profondeur de l'échantillon. Les signaux recueillis sont traités informatiquement pour produire des images en noir et blanc ou en fausses couleurs.

La tomographie par cohérence optique utilise un appareil portatif non invasif pour fournir une imagerie en temps réel des tissus vivants à l'échelle du micron.

L'OCT scanne perpendiculairement la tablette unguéale, le lit et la matrice pour distinguer les altérations infimes de ces structures qui peuvent être en corrélation avec des infections fongiques (229). Les ongles non affectés apparaissent comme une structure sur plusieurs couches (avec quelques différences individuelles) en OCT.

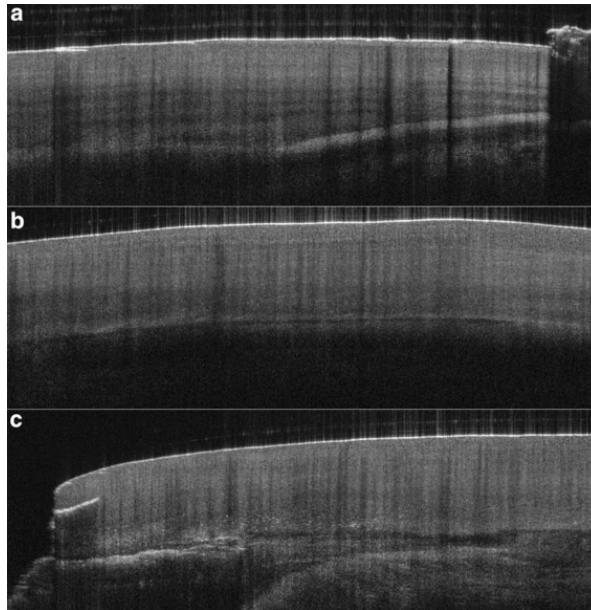


Figure 44 : Images OCT transversales d'un ongle sain (a : parties distale, b : médiane et c : proximale)

Démontrant un signal d'entrée étroit et une plaque unguéale homogène avec un lit partiellement visible. En a, la plaque terminale de l'ongle présente une ligne hyper-réfléchissante et une densité de signal accrue au niveau de l'hyponychium. En c, la lunule est représentée par une bande légèrement hyper-réfléchissante (230)

Les analyses OCT d'ongles atteints d'onychomycose indiquent qu'une surface irrégulière était la caractéristique la plus fréquemment signalée et des lignes hyper réfléchissantes étaient la deuxième plus fréquente (respectivement 80,9 à 83,4% et 71,4 à 83,4%)(230). Des bandes sombres (52,4 à 66,7%), une architecture perturbée (42,9 à 45,8%) et des points hyper réfléchissants (23,8 à 50,0%) étaient également présents.

Les dermatophytomes peuvent apparaître sous l'OCT comme une masse homogène avasculaire avec une bordure irrégulière hyper réfléchissante au sein d'une plaque unguéale inhomogène (231).

Les lignes et points hyper réfléchissants sont suspectés d'être des zones de présence fongique et pourraient servir de guide pour cibler l'échantillonnage fongique (230).

L'OCT peut également être utile au cabinet médical comme test rapide pour déterminer la présence ou l'absence d'hyphes après le traitement. Des tests de contrôle négatifs utilisant des dystrophies unguéales non onychomycosiques, font actuellement défaut et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour consolider ces résultats.

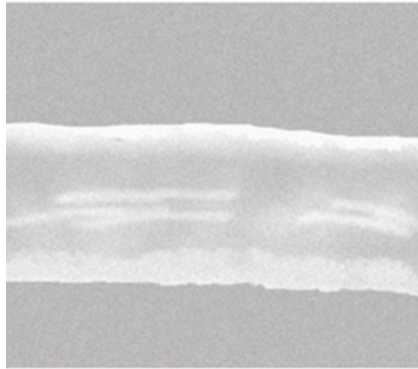


Figure 45 : OCT tablette unguéale montrant des hyphes (232)

Par rapport à d'autres méthodes de diagnostic, l'OCT s'est avérée avoir une sensibilité plus élevée mais une spécificité plus faible que la culture, l'histopathologie et le test KOH (165).

III.1.1.3. Microscopie confocale

La microscopie confocale est une méthode de microscopie à fluorescence utilisant un laser pour exciter les fluorophores marquant différents sous-ensembles d'un échantillon. Comparée à la microscopie à fluorescence classique, elle offre une meilleure résolution pour les échantillons épais, élimine l'éblouissement hors foyer grâce à un filtrage spatial et réduit les dommages causés par la lumière, appelés phototoxicité.

La microscopie confocale à balayage (CLSM) produit des images haute résolution en capturant la réflexion ou l'immunofluorescence après l'illumination laser du tissu. Une longueur d'onde spécifique éclaire un seul plan de l'échantillon (plutôt que transmis à travers l'ensemble de l'échantillon comme en microscopie standard), et la lumière réfléchie ou fluorescente passe à travers un sténopé pour éviter la transmission de lumière floue. Plusieurs images à différentes profondeurs fournissent une « coupe optique » détaillée. Cette technologie offre une résolution plus nette et une structure plus détaillée des objets comparée à la microscopie standard (233).

En pratique, la microscopie confocale utilise une source laser pour focaliser un faisceau lumineux sur l'échantillon. Des filtres dichroïques réfléchissent ce laser vers l'échantillon et transmettent la lumière fluorescente émise vers le détecteur. Un sténopé, bloque la lumière non focalisée pour améliorer la qualité de l'image. Des moteurs pas à pas déplacent le faisceau laser en balayages précis, permettant la collecte automatisée de données en 3D et la création d'une image tridimensionnelle. Un objectif à haute résolution, souvent à immersion dans l'eau ou l'huile, ajuste la différence d'indice de réfraction et permet l'imagerie détaillée de spécimens épais (Figure 46).

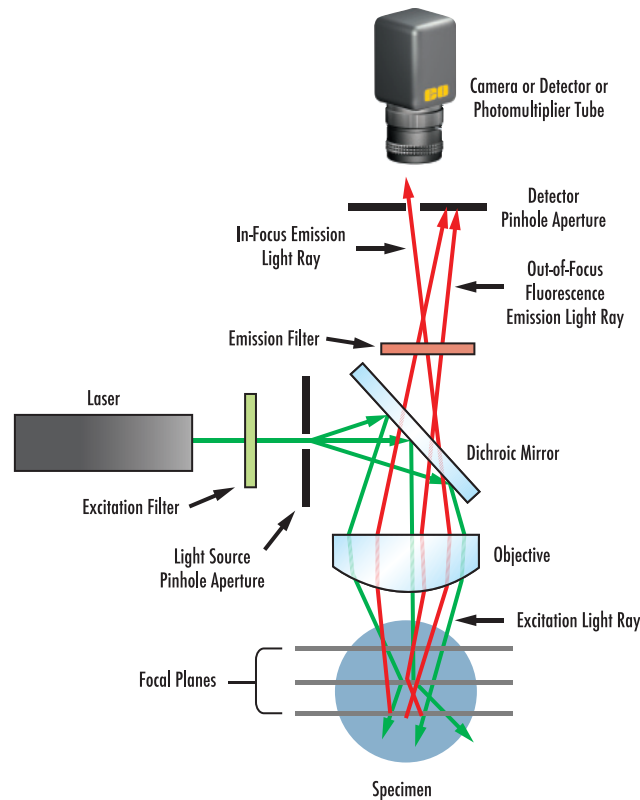


Figure 46 : Principe de fonctionnement d'un microscope confocal (234)

Cette technique est non invasive (165,235) et permet d'examiner un ongle directement au cabinet en temps réel, ce qui en fait une méthode d'évaluation rapide (170,236).

La technique a une profondeur de pénétration limitée, variant en fonction de la longueur d'onde du laser de balayage, et seuls des niveaux modérés de sensibilité et de spécificité ont été rapportés (170,237).

La microscopie confocale peut fournir une imagerie directe de structures fongiques évocatrices d'onychomycose, se présentant sous la forme d'hyphes septés filamenteux brillants (221,235).

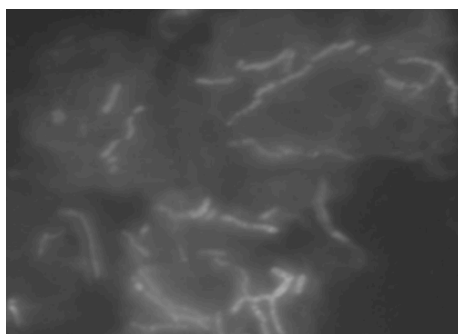


Figure 47 : Hyphes observés en microscopie confocale (232)

Une bonne sensibilité a été notée par rapport au KOH, au PAS et à la culture mais la spécificité reste inférieure au PAS et à la culture (165,238).

III.1.1.4. Imagerie par fluorescence ultraviolette

Une étude de l'imagerie d'excitation par fluorescence ultraviolette a détecté une différence significative dans l'intensité du signal auto fluorescent entre des échantillons d'ongles sains et

mycosiques (239) : les valeurs de fluorescence moyennes et maximales étaient 10,2% et 23,9% plus élevées dans l'onychomycose que dans les ongles sains.

Cet appareil d'imagerie portatif peut être utilisé en clinique pour l'évaluation non invasive des ongles. Cette technologie sous la forme de la lampe de Woods, est utilisée depuis longtemps en dermatologie et notamment dans le diagnostic d'autres mycoses superficielles telles que la teigne de la tête pour l'identification des espèces de *Microsporum*.

Cette technologie met en lumière les zones d'infection, ce qui pourrait améliorer l'échantillonnage et peut être également utile comme indicateur rapide au cabinet de la réduction et/ou élimination des champignons après le traitement. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilisation de cette technologie pour l'onychomycose par rapport à d'autres dystrophies des ongles.

III.1.2. Méthodes d'identification des organismes

La réponse au traitement antifongique varie selon le genre et l'espèce fongique. Par ailleurs, les cas de résistance des dermatophytes au traitement oral sont en augmentation. Les espèces non dermatophytiques sont également associées à de moins bons résultats du traitement oral.

L'identification des organismes par genre est cruciale pour le choix approprié du traitement et l'évaluation des résultats thérapeutiques. Le taux élevé de faux négatifs des cultures et l'usage de milieux de culture axés sur les dermatophytes a empêché le développement d'une description complète de la dysbiose associée à l'onychomycose.

Une identification plus rapide, plus large, et plus fiable des organismes est nécessaire et peut être facilitée par ces nouvelles méthodes. Ces méthodes n'indiquent pas toujours la viabilité fongique mais fournissent un contrepoint au taux élevé de culture de faux négatifs en permettant une identification plus rapide et plus fiable des organismes, à la fois avant et après le traitement, pour une utilisation dans la prise de décisions de traitement optimal.

III.1.2.1. Tests immunologiques

Les tests immunologiques sont largement utilisés en cabinet médical et en pharmacie, pour des diagnostics tels que les tests d'infections urinaires et, plus récemment, pour les tests rapides de dépistages des anticorps anti-COVID-19. Ces tests donnent un résultat visuel clair : une ligne horizontale apparaît sur le dispositif lorsque l'échantillon préparé atteint la zone de test par capillarité. Cette ligne de « test positif » se forme lorsque la cible de test est reconnue par une molécule complémentaire présente sur la bandelette, entraînant un changement de couleur visible. La simplicité d'utilisation et le faible niveau de compétence requis rendent ces tests pratiques et attrayants, offrant des résultats rapides.

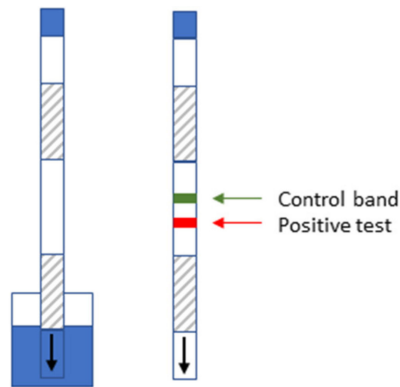


Figure 48 : Illustration d'un test immunologique (232)

Des tests ont été développés pour l'évaluation des infections à dermatophytes, y compris l'onychomycose, en utilisant des anticorps avec une haute spécificité pour les molécules de dermatophytes (par exemple, bandelette de test dermatophyte DermaQuick) (240,241). Les tests peuvent être effectués directement en cabinet avec des échantillons d'ongles et de peau. Actuellement, la présence de dermatophytes peut être détectée avec une bonne spécificité avec ces dispositifs mais les résultats ne sont pas espèce-spécifique ; des réactions croisées ont également été observées à un faible degré avec certaines espèces non dermatophytes (240–244).

Ces tests peuvent orienter vers une probable infection dermatophytique, mais une identification plus approfondie est nécessaire pour prendre en charge le patient. Les cliniciens doivent savoir quels peuvent être les dermatophytes détectables, et quels non dermatophytes peuvent réagir de manière croisée avec le dispositif.

D'autres cibles moléculaires étudiées comprennent l' α -1,6 mannane fongique et la protéase 6 de type subtilisine sécrétée (Sub6), comme de potentielles cibles (245,246).

À mesure que les connaissances en génétique fongique progressent, le développement d'essais plus spécifiques à l'espèce sera réalisable et constituerait un atout majeur pour améliorer le diagnostic en cabinet. Si un dispositif spécifique à une espèce pouvait être mis à disposition, la commodité en ferait un outil de diagnostic très apprécié.

III.1.2.2. La PCR (Polymerase Chain Replication)

La PCR (Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérase en chaîne) est une technique d'amplification d'ADN *in vitro* qui permet de générer de nombreuses copies d'une séquence d'ADN spécifique. Chaque cycle de PCR comprend trois étapes :

- 1) Dénaturation : chauffage de l'ADN pour séparer les deux brins,
- 2) Hybridation : liaison des amorces aux extrémités de la séquence cible.
- 3) Élongation : synthèse de nouveaux brins d'ADN par une ADN polymérase.

Ce cycle est répété de nombreuses fois, entraînant une amplification exponentielle de la séquence d'ADN cible.

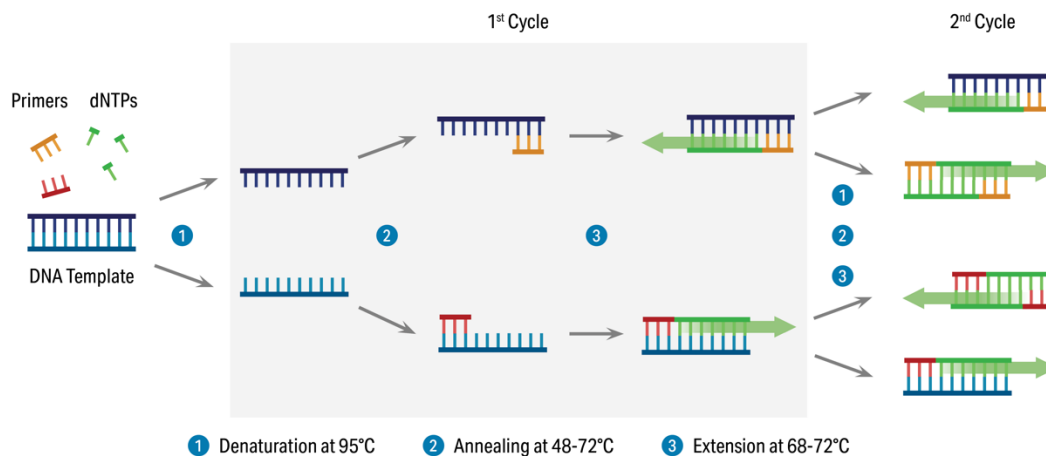


Figure 49 : Principes de base de la PCR (247)

En général, la PCR utilise des amorces moléculaires spécifiques aux champignons pour amplifier l'ADN fongique dans les échantillons de test jusqu'à ce que l'on puisse identifier le sous-type d'organisme fongique (248). Les amorces peuvent utiliser diverses cibles, telles que l'ARNr 28S, l'espaceur interne transcrit (ou Internal Transcribed Spacer ITS) le gène codant pour la chitine synthase I ou le gène de la topoisomérase II (249).

Les techniques employées peuvent varier lors de l'extraction de l'ADN et également dans l'analyse des produits de PCR (249). La PCR conventionnelle utilise généralement une ou plusieurs étapes post PCR pour produire des fragments génétiques identifiables, ce qui augmente la quantité de manipulations nécessaires et augmente le risque de contamination (250). L'identification de produits amplifiés s'appuie sur des techniques telles que l'analyse sur gel d'agarose (électrophorèse), le polymorphisme de longueur des fragment de restriction (ou RFLP pour Restriction Fragment Length Polymorphism), la méthode ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ou le séquençage moléculaire direct des fragments (249,250).

L'utilisation de la PCR en temps réel (ou PCR quantitative) permet de suivre la quantité d'ADN présente durant la réaction à tout instant, et non seulement à la fin comme dans la PCR traditionnelle (PCR en point final). Des sondes fluorescentes se fixent sur une séquence spécifique d'ADN et émettent de la fluorescence si le fragment recherché (amplicon) est effectivement présent (et donc amplifié), sans avoir besoin de faire une électrophorèse. La fluorescence émise est proportionnelle à la quantité d'amplicons générés ce qui permet de quantifier l'ADN initial. Cette méthode a été mise en œuvre pour fournir une amplification plus automatisée dans un système fermé afin de minimiser le risque de contamination, tout en surveillant les quantités d'ADN amplifiées mesurées par l'intensité croissante des colorants fluorescents ou des sondes s'hybridant à l'ADN (249,251).

L'identification génétique des champignons par PCR, quelles que soient les méthodes utilisées, est beaucoup plus rapide que la culture (heures/jours contre semaines), et la disponibilité des kits PCR commercialisés pour les dermatophytes/levures/ non-dermatophytes ont amélioré la standardisation des tests, mais la PCR nécessite des techniciens de laboratoire hautement qualifiés et des équipements hautement spécialisés pour effectuer les tests.

La PCR ne confirme pas non plus la viabilité des organismes identifiés. La quantification ne fait aucune distinction entre les cellules vivantes et mortes, à moins que le test soit modifié pour éliminer l'ADN extracellulaire et l'ADN cellulaire non viable pour empêcher son utilisation

dans la réaction PCR (par exemple, utilisation de colorants fluorescents intercalaires). Lorsque cela a été fait, ces tests se sont avérés particulièrement intéressants puisqu'ils permettent aux cliniciens d'avoir plus de certitude quand l'agent identifié est actif dans l'ongle au moment de l'examen, alors même que le test a été réalisé après le traitement. Comme pour la culture, la viabilité des champignons à elle seule ne prouve pas la causalité et les cliniciens doivent considérer l'identification en rapport avec la présentation clinique et les antécédents du patient pour le meilleur diagnostic possible.

L'identification est limitée aux organismes spécifiques aux amorces utilisées ; les cliniciens doivent savoir quels organismes entrent dans le spectre des tests PCR et quels organismes ne peuvent pas être testés (250).

Les amorces peuvent également amplifier des champignons contaminants en plus des organismes en cause de l'onychomycose. La PCR peut identifier des infections mixtes. L'identification des dermatophytes et des non dermatophytes par PCR s'est avérée plus élevée qu'avec la culture fongique (248,252). La PCR a montré une sensibilité élevée et une bonne spécificité par rapport au test KOH et à la culture, en particulier lors de l'identification des dermatophytes (253–257).

III.1.2.3. Spectrométrie de masse de type MALDI- TOF

La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Matrix Laser Assisted Desorption/Ionization Time Of Fly ou Temps de vol après Désorption et Ionisation par Laser Assisté d'une Matrice), a révolutionné la microbiologie clinique au cours de la dernière décennie. Elle permet une identification rapide et standardisée des microorganismes, y compris les bactéries et les champignons, en quelques minutes seulement, directement à partir des isolats de routine dans un laboratoire.

Un instrument de type MALDI-TOF est un spectromètre de masse, couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI) et un analyseur à temps de vol (TOF).

L'analyse d'un échantillon par spectrométrie de masse MALDI-TOF se déroule en trois phases (figure 29) :

- 1) **Phase d'ionisation et de désorption** : l'échantillon est mélangé avec une matrice et déposé sur une cible métallique. Après évaporation des solvants, l'ensemble co-cristallise. Un faisceau laser UV est alors appliqué, et la matrice absorbe l'énergie du laser, provoquant la vaporisation (désorption) et l'ionisation de l'échantillon permettant ainsi la formation d'ions de masses différentes.
- 2) **Phase de vol** : les molécules de l'échantillon ionisées sont accélérées et séparées dans un tube de vol sous vide grâce à un champ électrique. Leur accélération et leur séparation se font selon leur rapport masse/charge (m/z).
- 3) **Phase de détection** : À l'extrémité du tube de vol, un détecteur convertit les ions en courant électrique, qui est ensuite amplifié et numérisé selon le temps de vol (TOF). Le résultat est un spectre de masse représentant les protéines présentes dans l'échantillon. Il s'agit donc d'une empreinte protéique du microorganisme. Le spectre protéinique obtenu est comparé à une base de données de spectres de référence pour identifier le micro-organisme, en calculant un score de similitude Logscore.

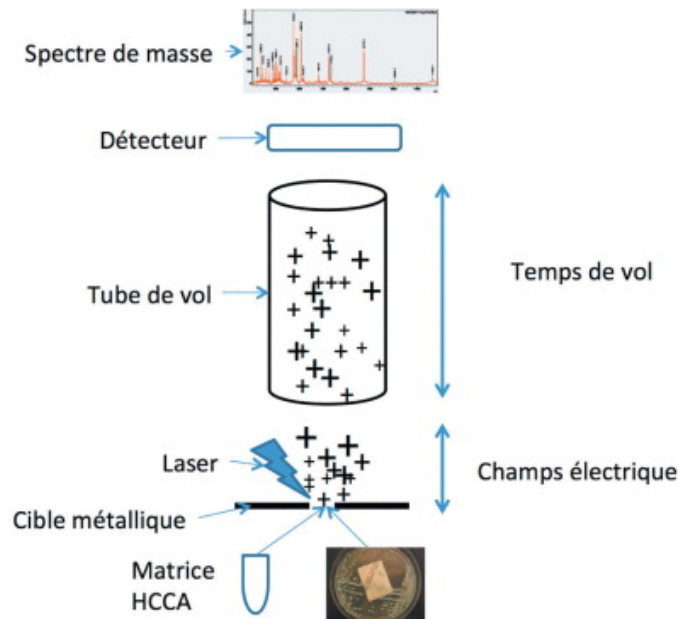


Figure 50 : Principe de l'identification par SM MALDI-TOF (258)

Depuis quelques années, des stations complètes d'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF sont commercialisées. Ces stations incluent non seulement l'appareillage de spectrométrie, mais aussi des logiciels d'exploitation des spectres, une banque de références et des algorithmes d'identification. En France, trois systèmes principaux sont utilisés : Vitek MS (BioMérieux, France), MALDI Biotyper (Bruker Daltonics GmbH, Allemagne), et Andromas (Andromas SAS, France). Chacun de ces systèmes emploie des instruments, des protocoles de préparation d'échantillons et des bases de données propres. De nombreuses études ont été publiées ces dernières années pour évaluer l'efficacité de ces systèmes (259,260).

La spectrométrie de masse MALDI-TOF a d'abord été utilisée pour identifier des bactéries (261) et des levures (262). Cependant, l'identification routinière des champignons filamenteux a nécessité plus de temps pour être standardisée. Cela est dû à la complexité biologique de ces champignons, notamment la présence simultanée de différentes structures fongiques (hyphes et/ou conidies) dans une même culture, ce qui complique leur identification (263).

Il s'est avéré être un outil utile pour l'identification rapide et réussie des dermatophytes (264–266). La spectrométrie à MALDI-TOF a pu identifier correctement de nombreuses espèces connues pour être difficiles à identifier en laboratoire et peut également être utilisé pour l'identification de levures cliniques, notamment *Candida spp* et d'autres non-dermatophytes (267,268).

Les appareils MALDI-TOF sont des machines laser hautement techniques et nécessitent un logiciel complexe pour l'analyse des résultats. Dans un laboratoire effectuant des analyses mycologiques de routine, la MALDI-TOF peut être rentable (260) ; cependant, étant donné le besoin d'équipement et personnel qualifié, cette méthode n'est pas réalisable pour le clinicien moyen. Les laboratoires peuvent également avoir besoin de créer leurs propres bibliothèques, si les bibliothèques standards ne répondent pas à leurs besoins de diagnostic. Les techniciens doivent obtenir et conserver des cultures pour évaluation avec l'appareil ; bien que les tests

soient techniquement rapides, le temps nécessaire à la croissance adéquate d'une culture pour l'identification doit être pris en compte dans le minutage du résultat final.

Bien que ce test présente une bonne sensibilité, son utilité pour le diagnostic est limitée par la nécessité d'une culture pure et viable pour l'identification ; lorsqu'une culture fongique est négative, aucune identification ne peut être réalisée avec cette méthode, contrairement à la PCR. D'autres tests plus élaborés pour détecter les infections mixtes sont nécessaires. Les cliniciens doivent savoir quels organismes sont ciblés ou non dans la bibliothèque.

III.1.2.4. La spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est une analyse chimique non destructive basée sur le phénomène de diffusion RAM, où les molécules produisent une lumière (photons) lors de l'excitation vibratoire des liaisons moléculaires (269).

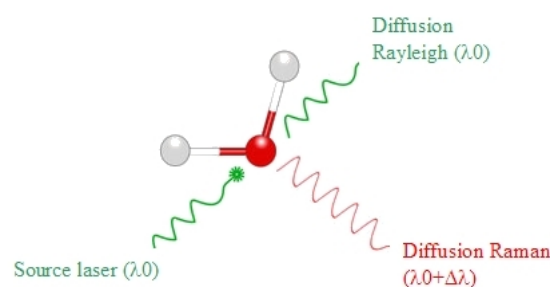


Figure 51 : Schématisation du principe de la diffusion Raman (270)

Une molécule diffuse la lumière incidente provenant d'une source de lumière laser de haute intensité à la même longueur d'onde que la source laser : c'est ce qu'on appelle la diffusion de Rayleigh. Cependant, une petite quantité de lumière (généralement 0,0000001%) est diffusée à différentes longueurs d'onde, qui dépendent de la structure chimique de l'analyte : c'est ce qu'on appelle la diffusion Raman.

La lumière diffusée par ces vibrations présente un décalage de fréquence spécifique, constituant une signature unique de chaque liaison moléculaire. Les molécules présentent des modèles uniques de diffusion Raman, capturés par la spectroscopie Raman comme une « empreinte chimique »(271).

Les systèmes de spectroscopie Raman consistent généralement en une source de lumière générée par laser pour l'excitation, avec un microscope et des détecteurs pour capturer les spectres émis. L'équipement est hautement spécialisé et un logiciel complexe est requis pour l'analyse de la sortie spectrale. Les spectres peuvent varier en fonction du traitement pré-analytique de l'échantillon, du type de laser utilisé pour l'excitation, de l'utilisation de méthodes d'amélioration du signal et des techniques de traitement des données analytiques (272). Il s'agit d'une option rapide et peu coûteuse, mais elle nécessite un utilisateur expérimenté.

Des tests ont montré un certain succès dans l'identification des dermatophytes, d'espèces de *Candida* et *Scopulariopsis brevicaulis* à partir d'ongles mycosiques par spectroscopie Raman (273,274).

La spectroscopie Raman améliorée en surface (SERS pour Surface - Enhanced Raman Spectroscopy) utilisant une surface métallique nanostructurée pour adsorber les molécules et améliorer les signaux Raman, a différencié plusieurs espèces de *Trichophyton* directement à partir d'échantillons de peau (275,276).

La capacité de détecter une infection spécifique à une espèce directement à partir d'échantillons ferait de la spectroscopie Raman un outil puissant pour le diagnostic de l'onychomycose, évitant ainsi les retards de culture. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour vérifier son utilité chez des espèces et des spécimens plus larges ; il serait particulièrement important de vérifier si l'infection mixte d'espèces peut être clairement détectée. Cette méthode pourrait également permettre de déterminer la viabilité des champignons et de scanner les ongles *in vivo*, mais cela reste des objectifs futurs (274). Comme pour la MALDI-TOF et la PCR, l'identification dépend de la bibliothèque d'empreintes chimiques spécifiques à la configuration de la spectroscopie Raman et au traitement des échantillons.

III.1.3. L'intelligence artificielle (ou IA)

Dans cette ère technologique, l'intelligence artificielle a démontré son utilité dans le diagnostic du cancer, de l'acné vulgaire (277), et du psoriasis (278). La constitution de grandes bases de données d'images peuvent être utilisées pour le développement de systèmes de diagnostic par l'intelligence artificielle (279). Actuellement, l'IA n'est pas en soi une méthode de diagnostic de l'onychomycose mais fournit plutôt une méthode pour augmenter l'identification visuelle en minimisant la subjectivité des cliniciens.

Les algorithmes d'évaluation de l'IA sont développés au cours d'une phase de « formation » informatique, au cours de laquelle des images du statut « infection » ou de « non-infection » connus sont analysées. La validation des données résultantes est utilisée pour affiner davantage les algorithmes et ce, avec une analyse continue. Une fois la « formation » terminée, les images inconnues peuvent être évaluées.

La phase de « formation » de l'IA permet de développer des réseaux neuronaux convolutifs (CNN pour Convolutional Neural Networks, également appelés réseaux neuronaux profonds) pour le diagnostic de l'onychomycose.

Ces réseaux ont réussi, lors d'une étude, à différencier l'onychomycose d'autres troubles de l'ongle (comme la dystrophie des ongles, de l'onycholyse, de la mélanonychie, de l'hémorragie sous unguéale, panaris,...) à l'aide d'une évaluation photographique, et ce, en surpassant presque 42 dermatologues (280).

Un autre algorithme, utilisé dans une étude, a pu analyser des photographies et a démontré une précision diagnostique comparable à celle de dermatologues expérimentés et à l'examen dermoscopique (281).

En ce qui concerne l'analyse de lames histopathologiques colorées au PAS, le diagnostic fourni par l'IA était comparable à celui de dermatologues (seuls les dermatologues les plus expérimentés dépassaient les taux de diagnostic de l'IA) (282).

La détection d'onychomycose par l'évaluation d'images au microscope d'échantillons, de test traités par KOH, par l'IA a montré une précision de 95,90 à 95,98% contre une précision moyenne d'un clinicien de 72,8% (283).

L'IA fournit une méthode d'automatisation des examens clinique de routine qui pourrait réduire le besoin de dermatologues hautement qualifiés et réduire le temps nécessaire au diagnostic clinique. Cependant, le développement de systèmes d'IA nécessite des programmeurs hautement qualifiés et un grand nombre d'images fiables pour la phase de « formation » informatique. La disponibilité de ces techniques peut être utile aux cliniciens qui manquent d'expérience dans la détection des onychomycoses. Pour les patients, l'accès à l'évaluation

photo par l'IA en ligne peut les inciter à consulter un médecin le plus tôt possible, un traitement plus précoce étant associé à un meilleur succès du traitement (280).

La technologie de l'IA dans le domaine de l'onychomycose n'en est qu'à ses premiers stades de développement ; il reste à voir jusqu'où cette technologie peut être poussée.

En plus des méthodes de diagnostic traditionnelles de l'onychomycose, de nouvelles technologies émergent. Cependant, ces nouvelles technologies nécessitent davantage de recherche avant d'être couramment utilisées en clinique, et leur efficacité peut varier. Il est crucial d'identifier correctement tous les organismes infectieux, surtout en cas d'infection par des moisissures non dermatophytes, pour assurer un traitement adéquat. Bien que ces nouveaux outils de diagnostic soient utiles, ils ne remplacent pas encore les méthodes établies. Une combinaison de nouvelles méthodes et conventionnelles est idéale pour un diagnostic complet et un traitement antifongique optimal. L'onychomycose progresse généralement lentement, permettant aux médecins de prendre le temps nécessaire pour un diagnostic précis. Toutefois, les patients peuvent être frustrés par l'attente et les visites multiples. Les techniques de diagnostic doivent être efficaces pour les cliniciens et les patients, en termes de délais, de coûts et de résultats. L'augmentation des options de diagnostic améliorera les connaissances sur l'onychomycose et aidera les cliniciens à offrir les meilleurs soins possibles.

III.2. Nouvelles thérapies contre l'onychomycose (284–290)

III.2.1. Traitements oraux

De nouveaux agents antifongiques oraux montrent des résultats prometteurs dans le traitement de l'onychomycose. Beaucoup d'entre eux sont des dérivés azolés. Cependant, ces médicaments ne sont pas encore approuvés par les autorités sanitaires en Europe et aux USA pour le traitement de l'onychomycose, certains ne sont même pas disponibles. Alors que les défis continuent de croître avec la résistance à la terbinafine, ces nouvelles thérapies pourraient être très intéressantes.

Le Tableau 14 ci-dessous, résume les caractéristiques de ces nouveaux agents antifongiques oraux.

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques des nouveaux traitements oraux

Antifongique oral	Schéma posologique	Taux de guérison complète	Commentaires
Fosravuconazole	100mg/j pendant 12 semaines	59,40%	Sans danger chez les personnes âgées Approuvé au Japon uniquement pour l'instant Aucune donnée clinique sur les enfants les femmes enceintes ou allaitantes
Posaconazole	200mg/j pendant 24 semaines	51,40%	Doit être évité pendant la grossesse Nombreuses interactions médicamenteuses
Otesconazole (VT-1161)	Traitement d'attaque : 300 mg/j pendant 2 semaines puis, traitement d'entretien à 300mg/semaine pendant 10 semaines Ou bien, Traitement d'attaque de 600mg/j 1 fois par jour pendant 2 semaines puis 600 mg/ semaine pendant 1 à 22 semaines	45 % 32 – 42%	Aucune donnée clinique sur les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes
Voriconazole	200 mg 2x/J pendant 4 semaines puis 200mg 1x/j pendant 4 semaines	67,90%	Ajustements posologiques nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale Nombreuses interactions médicamenteuses
Albaconazole	400mg/j pendant 36 semaines	33,00%	Programme thérapeutique prolongé

Le Fosravuconazole L-lysine éthanolate est une forme de promédicament du ravuconazole qui a été autorisée au Japon pour le traitement de l'onychomycose. Les résultats d'un essai clinique de phase III ont montré un taux de guérison complet de 59,4% avec une dose quotidienne de 100 mg de fosravuconazole pendant une période de 12 semaines (287). De plus, le fosravuconazole présente un profil de sécurité préférable chez les personnes âgées en raison de son inhibition moins prononcée sur le cytochrome P450 (286).

Le posaconazole est un dérivé azolé à large spectre approuvé par la FDA pour le traitement des infections invasives à *Aspergillus spp* et *Candida spp* ainsi que de la candidose oropharyngée. Une étude de phase IIB menée par Elewski *et al.* a évalué l'utilisation du posaconazole dans le traitement de l'onychomycose et a montré un taux de guérison complet de 51,4% avec une dose quotidienne de 200 mg de posaconazole pendant 24 semaines (284). Le profil d'efficacité et de sécurité est favorable. Cependant, le coût élevé du posaconazole limite son utilisation.

L'otesconazole, également connu dans la littérature scientifique sous le nom de VT-1161, est un antifongique de la classe des tétrazolés approuvé par la FDA pour le traitement de la candidose vulvovaginale récidivante. Une étude de phase II a évalué l'otesconazole dans le traitement de l'onychomycose dermatophytique distale et latérale et a rapporté des taux de guérison mycologique entre 41 et 45% à 60 semaines. Les patients ont reçu soit de l'otesconazole à 300 mg une fois par jour pendant 2 semaines, suivi de 300mg une fois par semaine pendant 10 ou 22 semaine, soit de 600 mg une fois par jour pendant deux semaines, suivi de 600mg une fois par semaine pendant 10 ou 22 semaines (288).

Le voriconazole est un antifongique à large spectre de la classe des triazolés, approuvé par la FDA pour le traitement de l'aspergillose invasive, de la candidémie chez les non neutropéniques, d'autres infections profondes à *Candida*, de la candidose oesophagienne, de la scédosporiose et de la fusariose. Un essai clinique prospectif a évalué l'utilisation du voriconazole dans le traitement de l'onychomycose et a rapporté un taux de guérison complet de 67,9% après 8 semaines de traitement (200 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, suivi de 200 mg une fois par jour pendant quatre semaines) (285) . Des ajustements de dose peuvent être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (289).

L'albaconazole est un nouvel antifongique à large spectre actif contre les dermatophytes et les levures. Son efficacité dans le traitement de l'onychomycose a été décrite dans des essais cliniques randomisés, ainsi que récemment dans une revue systématique. Les doses varient de 100 à 400 mg une fois par semaine pour une période de traitement de 24 à 26 semaines. Son efficacité dépend de la dose, avec le taux de guérison complet le plus élevé à 400 mg une fois par semaine pendant 36 semaines (33%). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son profil de sécurité (290,291). L'albaconazole n'est actuellement approuvé par la FDA pour aucune indication.

III.2.2. Les autres dispositifs thérapeutiques

III.2.2.1. Les systèmes laser

Les lasers, développés pour la première fois dans les années 1960, ont été explorés et utilisés pour diverses applications dermatologiques, notamment le traitement des lésions pigmentaires, vasculaires et le dé tatouage (292). Leur utilisation s'est progressivement étendue au traitement de l'onychomycose (293,294). Les lasers (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), fonctionnent en émettant des photons à partir d'un milieu de gain, excité par l'électricité ou la lumière. Les lasers sont nommés d'après le support de gain utilisé.

Pour traiter l'onychomycose, les lasers les plus courants sont le grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme (Nd : YAG), avec un milieu de gain solide, et le dioxyde de carbone (CO₂), avec un milieu de gain gazeux (292,295). Plusieurs lasers ont été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA) et d'autres organismes de réglementation comme ceux du Canada, de l'Australie et du Japon pour diverses applications cosmétiques. Par exemple, le PinPointe™ FootLaser®, a reçu l'approbation de la FDA pour « l'augmentation temporaire de la clarté des ongles » chez les patients atteints d'onychomycose. Cependant, certains praticiens l'utilisent hors indication pour traiter l'onychomycose dans l'espoir d'obtenir une guérison mycologique et/ou clinique (296).

Les lasers éliminent les agents pathogènes fongiques principalement grâce à l'effet photo thermique : les cellules fongiques absorbent l'énergie lumineuse du faisceau laser incident et la convertissent en chaleur (294), ce qui dénature les protéines et tue les cellules fongiques (297). Cependant, le chauffage des tissus dermiques à des températures supérieures à 40°C entraîne une douleur et une nécrose ; par conséquent, le format de l'énergie laser doit être pulsé pour permettre la dissipation de la chaleur par les tissus grâce à sa conductivité thermique supérieur, soit être délivré à un niveau énergétique modéré pour éviter les lésions tissulaires.

Lors de l'ajustement des paramètres du laser, il est crucial de prendre en compte les propriétés thermiques des tissus environnants pour éviter d'endommager les cellules saines (ciblage des cellules fongiques versus anti-ciblage des tissus dermiques environnants) (297,298). Les cellules fongiques, ayant une capacité thermique inférieure à celle des cellules dermiques humaines, chauffent plus rapidement, ce qui les rend plus vulnérables à la chaleur.

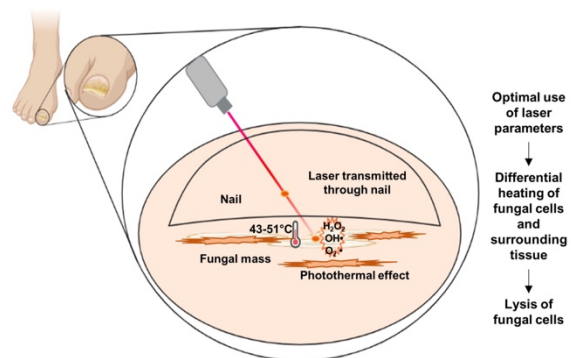


Figure 52 : Mécanismes d'action des lasers (299)

Les paramètres laser tels que la longueur d'onde, la durée et la forme des impulsions, et la fluence affectent le résultat du traitement. Des longueurs d'onde de 750 à 1 300 nm pénètrent efficacement la plaque de l'ongle, et des impulsions contrôlées augmentent progressivement la température des cellules fongiques, conduisant à leur mort sans dépasser le seuil de douleur des tissus environnants de 45 °C (294).

Le temps de relaxation thermique (TRT) est le temps nécessaire aux cellules pour dissiper la chaleur. C'est un paramètre crucial qui détermine la durée des impulsions laser et les intervalles entre elles. Le TRT des cellules fongiques est plus long que celui des cellules dermiques. Pour être efficace, la durée de l'impulsion ne doit pas dépasser le TRT des cellules fongiques, permettant ainsi de les chauffer. Les intervalles entre les impulsions doivent permettre aux cellules dermiques de refroidir, tandis que les cellules fongiques retiennent la chaleur, augmentant ainsi leur température progressivement.

Le format spatial (taille du spot et forme du faisceau) et la fluence (quantité d'énergie par unité de surface) influencent la profondeur de pénétration du faisceau laser à travers l'ongle et sa capacité à cibler les cellules fongiques sans endommager les tissus sains. Ces paramètres doivent être optimisés en fonction du système laser et des pathogènes fongiques pour obtenir un traitement efficace et éviter les effets indésirables.

D'autres phénomènes tels que les effets photochimiques et photomécaniques peuvent également jouer un rôle, mais ne sont pas considérés comme le principal mode de mort fongique dans les lasers Nd : YAG et CO₂.

Un système laser non thermique (Lunula laser™) a été approuvé par la FDA pour l'élimination de l'onychomycose des ongles des pieds et fonctionne sur le principe des réactions photochimiques (300). Fonctionnant à deux longueurs d'onde de 405 nm et 635 nm, ce laser ne génère pas de chaleur ; au contraire, il modifie l'activité métabolique des cellules fongiques et hôtes, entraînant la mort des cellules fongiques et une augmentation des réponses immunitaires des cellules humaines environnantes. L'appareil a l'autorisation de la FDA ; cependant, aucun essai contrôlé randomisé n'a été signalé sur ce système laser. Aucune guérison mycologique ni aucun taux de guérison clinique complète n'ont été rapportés.

Une variété d'études sur les lasers sont disponibles dans la littérature et ont montré des résultats d'efficacité de traitement inconséquents pour l'onychomycose. De plus, il n'est pas facile de les comparer en raison de l'application variable des dispositifs, des paramètres laser et des résultats. Il s'agit d'études concernant l'utilisation du laser à grenat d'yttrium et d'aluminium dopés au néodyme (noté Nd-YAG) à impulsions courtes, longues, et à commutation Q (301–309), des lasers à diode proche infrarouge et à double longueur (310,311) et des lasers au dioxyde de carbone fractionné (CO2) (312,313) dans le traitement de l'onychomycose.

Les lasers sont actuellement approuvés par certaines autorités sanitaires telles que la FDA, mais pour un léger dégagement temporaire de l'ongle. Il est important de noter que l'approbation par la FDA des dispositifs médicaux destinés au traitement de l'onychomycose est différente de l'approbation des médicaments : alors que les médicaments doivent répondre à des critères de guérison complète, les dispositifs doivent plutôt démontrer une amélioration esthétique visuelle.

Une revue récente a comparé les taux d'amélioration induits par le laser à ceux des thérapies orales et topiques contre l'onychomycose : le traitement au laser a entraîné des taux de guérison mycologique inférieurs (11%) par rapport au traitement oraux et les topiques (314).

Les essais randomisés donnent généralement des résultats médiocres, sans différence statistique chez les patients ayant subi une thérapie au laser par rapport au placebo (302,305).

Outre l'efficacité, d'autres considérations liées à l'utilisation des lasers pour traiter l'onychomycose sont le nombre de séances requises et la durée du traitement. Plusieurs traitements sont généralement effectués, et le traitement complet peut durer jusqu'à 19 mois. De plus, la thérapie au laser n'est pas prise en charge par la sécurité sociale, ni par la plupart des régimes d'assurance, avec un coût moyen estimé de 400 à 1 200 \$ par séance de traitement dans un étude américaine (302).

La douleur associée au traitement au laser est également une préoccupation importante, de nombreux patients ressentant un inconfort pendant l'intervention (301).

Sur la base des problèmes ci-dessus et de son efficacité limitée, la thérapie au laser ne peut actuellement pas être recommandée comme traitement de première intention de l'onychomycose.

Une étude de Lim *et al.* a toutefois montré une amélioration de l'onychomycose lorsque les lasers étaient utilisés en combinaison avec de l'amorolfine topique pendant 12 semaines. Les auteurs ont conclu que les effets bénéfiques peuvent être dus à une combinaison d'effets fongicides directs et de modifications des ongles par lasers, permettant une pénétration plus profonde du médicament topique (312).

Par conséquent, les lasers peuvent être envisagés comme une thérapie adjuvante chez les patients âgés, les patients atteints de maladies hépatiques ou rénales, ou présentant d'autres contre-indications, mais les patients doivent être informés de l'amélioration clinique limitée et des coûts élevés associés au laser (314).

III.2.2.2. La thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (PDT) est une thérapie non invasive qui vise à induire l'apoptose des cellules fongiques par la génération localisée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS pour Reactive Oxygen Species). Ceci est réalisé par l'absorption sélective d'un agent

photosensibilisant par les cellules fongiques, qui est ensuite activé par une source de lumière appropriée, et en présence d'oxygène (315,316). La PDT est largement utilisée pour traiter les tumeurs de peau superficielles ou précancéreuses, principalement liées à l'exposition aux rayons ultraviolets (317). De bons résultats sont également obtenus en dermatologie pour la kératose actinique, le carcinome basocellulaire superficiel et la maladie de Bowen (carcinome épidermoïde intra épidermique).

De nombreux dermatophytes responsables de l'onychomycose peuvent absorber les agents photo sensibilisants, les rendant susceptibles à l'apoptose par PDT (318).

Les agents photo sensibilisants les plus couramment utilisés dans la PDT pour l'onychomycose appartiennent aux familles des porphyrines, de la chlorophylle ou sont des colorant : il s'agit de l'acide 5-aminolévulinique (ALA), l'acide méthylaminolévulinique (MAL) et le bleu de méthylène (MB). Le nombre de séances de traitement varie de trois à douze sessions avec des temps d'incubation de 1 à 5 heures. L'efficacité de l'utilisation de MAL et de MB en PDT en association avec la terbinafine orale a démontré un taux de guérison complet de 70% dans les deux cas (319).

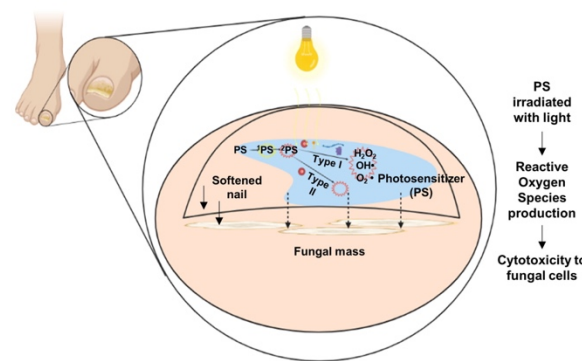


Figure 53 : Principe d'action de la thérapie photodynamique (299)

La PDT seule, représente une option de traitement optimale pour les patients présentant des contre-indications aux antifongique oraux. La PDT utilisée en combinaison avec des antifongiques oraux a également montré des taux de guérison plus élevés et une durée de traitement plus courte (320).

Certains inconvénients de la PDT comprennent la nécessité d'un pré-traitement par avulsion des ongles ou à l'urée, de nombreuses séances et la douleur (321).

Aucun des photo-sensibilisants existants n'a été autorisé à être utilisé dans le traitement de l'onychomycose à ce jour.

III.2.2.3. Les micro - ondes

L'utilisation de micro-ondes pour traiter l'onychomycose est considérée comme une possibilité depuis plusieurs années (322–324). Les micro-ondes, des ondes électromagnétiques non ionisantes, ont une longueur comprise entre 1 m et 1 mm et une fréquence de 0,3 à 300 GHz dans le vide (323). Percy Spencer a breveté le four à micro-ondes en 1945, après avoir découvert que les micro-ondes émises par un magnétron généraient de la chaleur (325). Initialement de la taille d'un réfrigérateur, les fours micro-ondes ont été miniaturisés au fil des décennies. En plus de réchauffer les aliments, les micro-ondes ont des effets germicides thermiques et non thermiques (323,326). *In vitro*, ils dénaturent les protéines des pathogènes, les tuant directement (327). Leurs effets non thermiques incluent l'induction de dommages à

l'ADN, ainsi que la désactivation des gènes impliqués dans la régulation de l'oxydation, conduisant à la désactivation bactérienne (326). D'autres recherches suggèrent que les micro-ondes régulent positivement à la fois la réponse immunitaire et l'apoptose via une stimulation hyperthermique (323).

Le dispositif à micro-ondes Swift® (Emblation Ltd, Royaume-Uni) est proposé pour réguler les réponses immunitaires et certaines protéines, et inhibe les voies de signalisation spécifiques (328). Bien que son rôle exact dans le traitement de l'onychomycose soit encore à clarifier, des études montrent qu'après exposition à 832 MHz, les micro-ondes peuvent inhiber la croissance *in vitro* de champignons comme *A. niger*, *T. mentagrophytes* et *P. spp* (329). À des fréquences différentes, comme 2 450 MHz, une séance de micro-ondes de 30 secondes à 240 W a entraîné une inhibition complète de la croissance de *T. rubrum*. L'inhibition de la croissance *in vitro* de *T. interdigitale* s'est produite après une irradiation par micro-ondes à 480 W pendant 50 s ; *Microsporum canis* a été inhibé après une irradiation par micro-ondes à 240 W pendant 70 s (330). Lorsque des micro-ondes à haute énergie sont utilisées sur une levure pendant une longue période, on pense que leur effet thermique constitue le principal mécanisme fongicide. Ceci est démontré par la découverte d'effets fongicides réduits nécessitant des périodes de rayonnement plus longues dans des environnements secs, où les micro-ondes ont moins d'eau à chauffer (329,331)

Aucun dispositif à micro-ondes spécifique n'est encore autorisé pour l'onychomycose, ni aucun test clinique randomisé n'a été réalisé. Les systèmes existants, comme Swift® et miraDry®, sont utilisés pour des applications générales de dermatologie et de podologie (323). Il a été rapporté que le dispositif Swift® a réussi à traiter l'onychomycose chez une femme de 78 ans après trois passages à 7–9 W pendant 3 s chacun, le traitement étant répété six fois sur plusieurs mois (323). Une autre étude pilote sur ce dispositif est en cours, avec des résultats attendus pour décembre 2024 (NCT05674747). L'efficacité des micro-ondes pour traiter l'onychomycose sera déterminée lorsque plus de données cliniques seront disponibles.

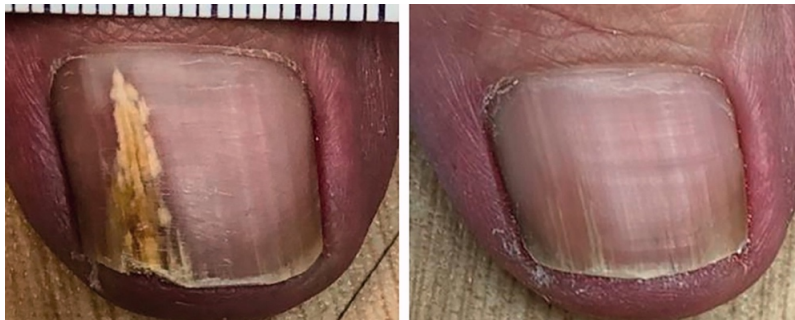


Figure 54 : Traitement réussi d'un patient atteint d'un dermatophytome (à gauche) grâce à la thérapie par micro-ondes Swift® (1,5 an après traitement à droite)

III.2.2.4. Le Plasma non thermique (NTP)

Un plasma, en physique, est un gaz ionisé obtenu par l'excitation de ce gaz via un apport d'énergie sous forme thermique, radiative ou électrique. À ce titre il est considéré comme quatrième état de la matière et est généralement très réactif.

Le plasma non thermique (ou NTP) est produit à pression atmosphérique et à température ambiante en utilisant un courant électrique haute tension. Ce courant excite le gaz, le transformant en plasma. Cet état disparaît dès que le courant cesse (332). Le NTP est

employé dans divers secteurs comme l'alimentation, l'aérospatiale, la chimie, la production d'électricité et la médecine (333,334).

La thérapie plasmatique est en cours d'étude pour traiter l'onychomycose. Le NTP, généré sous l'impulsion d'un champ électrique puissant, qui ionise les molécules de l'air, produisant de l'ozone, des radicaux hydroxyles (ex : peroxyde d'hydrogène) et des espèces réactives de l'azote (oxyde nitrique, acide nitreux, et anion peroxy-nitrite). Ces composés ont des propriétés antifongiques (335), avec les espèces réactives de l'oxygène (et dans une moindre mesure les espèces réactives de l'azote) jouant un rôle clé en détruisant les parois cellulaires des champignons (336,337).

Le NTP, créé par la technologie des micro décharges de surface, a inhibé la croissance de *T. rubrum* en laboratoire (338).

In vitro, une séance quotidienne de NTP de 5, 8 et 10 minutes pendant 8 jours a montré une inhibition proportionnelle à la durée d'exposition des dermatophytes (*T. rubrum* et *M. canis*) (338).

Une étude pilote portant sur 19 patients atteints d'onychomycose de l'ongle du pied, a révélé un taux de guérison clinique de 53,8% et un taux de guérison mycologique de 15, 4% (313).

III.2.2.5. Les thérapies combinées

Les patients ayant subi un débridement agressif des ongles en plus d'une thérapie orale à la terbinafine ont montré des taux de guérison clinique plus élevés (59,8% contre 51,4%) et des taux de guérison complète supérieurs, comparé à ceux ayant reçu uniquement la terbinafine (339). Cependant, les données disponibles sur ce protocole sont relativement limitées.

La thérapie combinée d'antifongiques a démontré une amélioration de la réponse au traitement par rapport à la monothérapie. En plus d'une efficacité accrue, la thérapie combinée peut également aider à combattre la résistance aux antifongiques, un problème de plus en plus fréquent (340). Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la thérapie combinée d'antifongique oraux (341).

III.2.3. Les traitements naturels alternatifs

Compte tenu des défis posés par les traitements topiques et systémiques actuels, l'intérêt pour les traitements naturels contre l'onychomycose a augmenté (147). Ces thérapies naturelles peuvent offrir des avantages significatifs par rapport aux traitements conventionnels. Elles sont potentiellement moins coûteuses, surtout si elles sont classées comme médicaments en vente libre ou compléments alimentaires. De plus, elles ont montré peu d'effets secondaires lors des essais cliniques (principalement des irritations cutanées ou de légères douleurs), suggérant une meilleure tolérance et sécurité comparées aux thérapies standards.

III.2.3.1. Remèdes à base de plantes

En raison de la complexité et de la diversité des constituants bioactifs dans les traitements à base de plantes, il existe un moindre risque de développement de résistance fongique (342). Ces caractéristiques indiquent le potentiel des thérapies naturelles comme agents prophylactiques contre l'onychomycose.

Bien que plusieurs remèdes naturels aient démontré une activité antifongique prometteuse in vitro, les essais cliniques en sont encore à leurs débuts. Par exemple, certaines huiles essentielles comme l'huile d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) et le giroflier (*Eugenia caryophyllata*) ont démontré une activité antifongique in vitro (343,344), mais leur efficacité contre l'onychomycose n'a pas été confirmée dans les essais cliniques (345).

La plupart des études cliniques sur les thérapies naturelles contre l'onychomycose sont des études pilotes de petite échelle, souvent non comparables aux essais des traitements standards en raison de différences de conception et de méthodologie. Un essai clinique de six mois a examiné l'efficacité de l'*Ageratina pichinchensis* (AP), une plante utilisée en médecine traditionnelle mexicaine comme traitement topique de l'onychomycose (346). Les résultats ont montré que le vernis à ongle à base d'AP à 10% était aussi efficace que le vernis à ongle à base de ciclopirox à 8%. Un essai de suivi a indiqué que des concentrations plus élevées d'AP peuvent améliorer les résultats pour les patients (347).

Un vernis à base de résine naturelle de conifère (NCR) a montré un taux de guérison mycologique de 65% dans une étude observationnelle (348), mais seulement 13% dans un essai contrôlé randomisé. L'essai clinique a révélé que neuf mois d'application quotidienne de vernis NCR étaient à peu près aussi efficaces que le vernis à l'Amorolfine à 5% appliquée une fois par semaine, mais moins efficaces que trois mois de terbinafine orale quotidienne (250 mg) (349).

Des études récentes suggèrent le potentiel de composés naturels supplémentaires comme options thérapeutiques pour l'onychomycose. Par exemple, la propolis, une résine produite par les abeilles pour sceller et protéger leur ruche des agents pathogènes, a montré des activités antifongiques et anti-biofilm significatives *in vitro*. Une étude pilote a évalué l'efficacité d'un extrait topique de propolis à l'éthanol pendant six mois, montrant une guérison mycologique et clinique complète dans 56,3% des cas (n=16), sans aucun effet indésirable rapporté (350).

L'antitussif topique en vente libre VICKS VAPORUB® a également montré une certaine efficacité contre l'onychomycose dans une étude pilote non contrôlée à petite échelle (n =18 ; taux de guérison mycologique 27,8% ; taux de guérison clinique partielle/complète 55,6% / 27,8%) (351). Ce produit contient du camphre, de l'huile d'eucalyptus, du menthol, et du thymol qui ont démontré une activité contre les dermatophytes. VICKS VAPORUB® pourrait être un traitement approprié contre l'onychomycose pour les personnes vivant avec le VIH en raison de ses effets secondaires minimes, de son faible coût et de sa compatibilité avec les médicaments antirétroviraux (352).

Des essais contrôlés randomisés bien conçus sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des traitements naturels et formuler des recommandations pour leur utilisation dans le traitement de l'onychomycose.

III.2.3.2. Focus sur les huiles essentielles et leurs métabolites secondaire

De nombreuses études récentes se sont concentrées sur les huiles essentielles (HE) et en particulier sur leurs métabolites secondaires, comme les terpénoïdes, les alcaloïdes, les flavonoïdes, et les saponines, connus pour leur propriétés antioxydantes (116), dans le but de développer de nouvelles thérapeutiques contre l'onychomycose. Plusieurs auteurs ont évalué l'activité antifongique de diverses HE contre *T. rubrum* et *M. canis*, déterminant leurs

concentrations minimales inhibitrices (CMI). Par exemple, le Laurier noble (*Laurus nobilis*) présente une CMI de 50 mg/mL contre *T. rubrum* et de 25 mg/mL contre de *M. canis* (353).

Les mécanismes d'action des huiles essentielles (HE) et de leurs composés organiques volatils inclus :

- La réduction de la teneur en ergostérol par altération de sa biosynthèse
- Dommages à la membrane plasmique, à la paroi cellulaire et lyse du mycélium.
- Destruction des membranes mitochondriales internes et expansion du réticulum endoplasmique
- Effets inhibiteurs sur la germination des spores.

Les HE ont une action antifongique grâce à différents composés, principalement des terpènes phénoliques tels que le carvacrol et le thymol, qui agissent sur diverses cibles cellulaires (353).

Une étude récente de Trifan et ses collègues (354) a évalué le potentiel antifongique de quatre HE provenant de plantes de la famille des Apiaceae. L'HE d'ajowan, avec une CMI de 256 µg/mL s'est avérée très active contre *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*, alors que les HE de carvi, de coriandre, et d'anis ont montré une activité antifongique modérée (CMI = 512 µg/mL pour la coriandre et le carvi ; CMI = 1024 µg/mL). Les composés volatils comme le thymol, le linalol et la carvone ont également montré un potentiel antifongique modéré (CMI = 1024 µg/mL).

Les HE et leurs principaux composés volatils se sont révélés fongicides contre de *T. rubrum* et de *T. Mentagrophytes*. Cette caractéristique est cruciale dans le contexte des mycoses récurrentes et multirésistantes, car l'utilisation d'agents fongostatiques est souvent associée à la résistance fongique. Cependant, les CMI obtenues sont supérieures à celles de la terbinafine (CMI = 0,031 µg/mL). Néanmoins, même si les effets antifongiques des HE étudiées ne justifient pas leur utilisation en monothérapie, un effet synergique entre la terbinafine et les HE, à des concentrations sous-inhibitrices, a été observé chez *T. rubrum*. Cet effet pourrait résulter de la capacité des HE à faciliter l'entrée de la terbinafine dans la cellule fongique, potentialisant ainsi son effet inhibiteur sur la biosynthèse de l'ergostérol. Les composés organiques présents dans les HE sont lipophiles et de petite taille, ce qui leur permet de diffuser passivement à travers la membrane des champignons et cibler plusieurs structures cellulaires.

Des études ont montré que certains composants des HE de la famille des *Apiaceae*, comme le linalol et le thymol, peuvent moduler la virulence et la résistance de *T. rubrum*. Par exemple, le linalol, principal composant de l'HE de coriandre, agit comme un inhibiteur des pompes d'efflux, augmentant ainsi la sensibilité aux azolés des souches multirésistantes de *Trichophyton* (355). Le thymol, principal constituant de l'HE d'ajowan, peut potentialiser l'activité du fluconazole contre des isolats cliniques de *T. rubrum* en inhibant les protéinases (élastase et kératinase) qui contribuent à sa virulence (356). L'anéthole, composant majeur de l'HE d'anis, diminue l'expression du gène de la kératinase chez *T. rubrum* (357).

Par conséquent, combiner la terbinafine avec les huiles essentielles (HE) pourrait améliorer l'efficacité du traitement par rapport à une monothérapie et réduire la toxicité liée à la dose. Le développement de formulations topiques serait particulièrement prometteur, car les HE, étant des mélanges de molécules de bas poids moléculaire, agissent comme des activateurs de la perméation de la terbinafine à travers l'ongle (358).

De plus, étant donné que l'activité antifongique des HE résulte de l'action de plusieurs composés sur diverses cibles cellulaires, il est peu probable qu'une souche développe simultanément plusieurs mutations la rendant résistante aux HE.

III.3. Approches pour améliorer la pénétration dans les ongles

Pour améliorer la pénétration du médicament à travers l'ongle et le lit de l'ongle, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodologies qui raccourciraient le temps de traitement de l'onychomycose.

De nouvelles stratégies telles que les activateurs de pénétration, et d'autres techniques sont actuellement à l'étude.

III.3.1. Méthodes mécaniques

III.3.1.1. Abrasion des ongles

L'abrasion mécanique de l'ongle a classiquement été décrite comme une procédure consistant à poncer la plaque de l'ongle pour réduire son épaisseur ou la détruire complètement. Généralement, cette technique est utilisée pour modifier la surface de l'ongle et créer des trous verticaux dans sa surface (359).

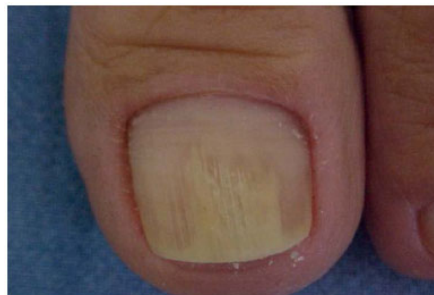


Figure 55 : Onychomycose disto-latérale avant onychoabrasion (360)



Figure 56 : Après onychoabrasion de la partie la plus proximale de la lésion (360)

L'abrasion des ongles réalisée à l'aide d'appareils électriques a montré des résultats améliorés et une grande efficacité lorsqu'elle est utilisée en association avec un traitement topique (361).

Des agents de gravure tels que l'acide tartrique et phosphorique sont utilisés pour modifier la surface de l'ongle et améliorer ainsi l'administration du médicament. Ils agissent en perturbant la couche dorsale de l'ongle et augmentent la surface de la plaque unguéale, entraînant une amélioration de la perméation(362). La bioadhésion des films topiques à la surface de l'ongle s'est avérée augmentée lorsque les ongles étaient prétraités avec des produits de gravure.

III.3.1.2. Avulsion des ongles

Il s'agit d'une méthode traditionnelle qui consiste à retirer chirurgicalement une partie ou la totalité de la plaque unguéale. Cette méthode est utilisée à la fois pour déterminer la présence d'infections unguéales, et pour se débarrasser de l'ongle infecté.

L'avulsion peut être réalisée chimiquement ou chirurgicalement (363). L'avulsion chirurgicale, lorsqu'elle est réalisée, en combinaison avec un traitement à base de solutions topiques, entraîne un taux de guérison élevé de la maladie. Le retrait complet de l'ongle entraîne un rétrécissement, une désarticulation et un épuisement de la contre-pression. Il est donc préférable de retirer partiellement l'ongle plutôt que de le retirer complètement.

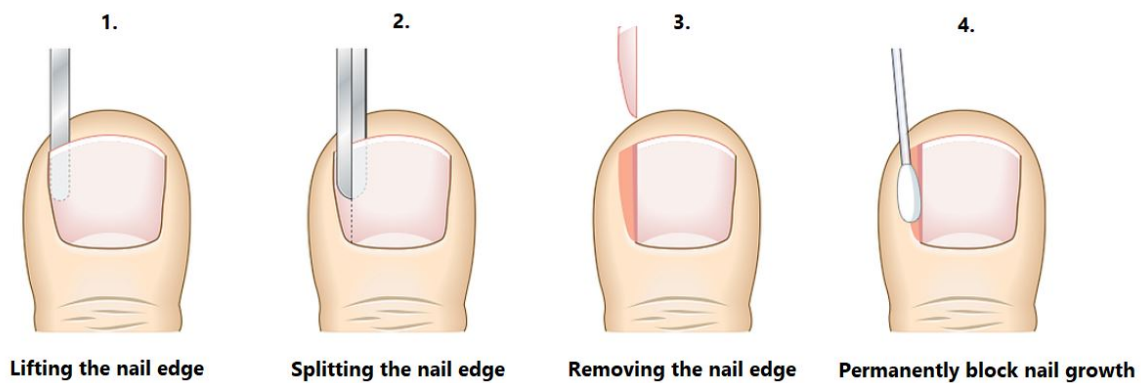


Figure 57 : Principe de l'avulsion partielle de l'ongle

Cependant, cette méthode n'est pas préférée car elle entraîne des douleurs, une déformation des ongles et est associée à un taux de récurrence élevé (364).

L'avulsion chimique implique l'utilisation d'agents chimiques tels que 40 % d'urée, l'acide salicylique et 10 % p/v d'hydroxyde de sodium ainsi que des médicaments antifongiques. Les étapes de traitement recommandées comprennent le ramollissement des ongles par application d'agents pendant une semaine avec un traitement continu pendant deux semaines (365,366).

III.3.2. Méthodes chimiques

Les agents chimiques améliorant la perméation du médicament agissent en modifiant les liaisons chimiques et physiques présentes dans la kératine des ongles. Les meilleurs agents peuvent être sélectionnés à l'aide d'une étude d'amélioration de l'hydratation des ongles qui détermine l'indice de gonflement des ongles comme indicateur de l'amélioration de la pénétration (367).

III.3.2.1. Eau et hydrogels

Les véhicules tels que l'eau jouent un rôle important en améliorant la pénétration des molécules à travers la plaque de l'ongle : L'eau hydrate la plaque de l'ongle, ce qui forme de gros pores, et facilite la pénétration des molécules. Lorsque des solvants non polaires sont utilisés comme véhicule, il n'y a pas d'hydratation de la plaque à ongles et la pénétration du médicament à travers la plaque à ongles diminue.

L'eau entraîne une augmentation du flux des véhicules solubles dans l'eau en raison de l'hydratation et de l'augmentation du poids des ongles (368). De plus, la perméation du médicament et la diffusion de l'eau à travers les ongles sont directement proportionnelles à l'augmentation de l'humidité relative (HR). Gunt et Kasting (369) ont révélé que l'augmentation de l'humidité relative de 15 % à 100 % améliorerait la perméation du radio marqueur associé au [3-H]-kétoconazole et que par conséquent les formulations ou les traitements qui augmentent l'hydratation des ongles peuvent potentiellement améliorer le traitement topique de l'onychomycose (si un équilibre favorable entre l'administration du médicament et les conditions de croissance des dermatophytes peut être atteint).

Les hydrogels représentent des réseaux polymères hydrophiles capables d'absorber des quantités considérables d'eau ou de liquide physiologique. Ils peuvent être élaborés à partir de polymères naturels ou synthétiques et se distinguent par leur viscosité et leur bioadhésion, sans causer d'irritation ou de sensibilisation cutanée.

Certains hydrogels, notamment ceux qui s'auto-assemblent, se forment en réponse à des stimuli externes tels que la température, le pH ou la concentration, et sont ainsi qualifiés de systèmes gélifiants *in situ* (370). La transition de la solution d'hydrogel vers un gel, puis vers une solution (transition sol-gel), résulte de la polymérisation (auto-assemblage) induit par des interactions hydrophobes. Parmi les polymères les plus courants, on trouve les Pluronic® ou les poloxamères, qui subissent une telle transition en réponse à des variations de température. Ces systèmes présentent de nombreux avantages, notamment une facilité d'administration, une biodisponibilité locale accrue, une fabrication simplifiée (371).

Les hydrogels sont largement utilisés dans l'administration topique de médicaments, bénéficiant de leur capacité à gonfler, à adhérer et à être biocompatibles. En outre, l'incorporation de médicaments dans un hydrogel améliore les profils de libération et de solubilité des médicaments (372).

Nogueiras-Nieto et ses collègues (2013) ont examiné l'utilisation d'hydrogels gélifiants *in situ* en tant que vernis à ongles aqueux afin de délivrer de la triamcinolone et du ciclopirox. Pour favoriser la pénétration, la N-acétylcystéine et l'urée ont été incorporées. L'administration trans unguéale du médicament à travers l'ongle humain s'est avérée plus efficace qu'un vernis à ongles médicamenteux commercialisé, soulignant ainsi l'idée grandissante que les vernis à ongles à base aqueuse représentent une meilleure stratégie d'administration topique pour le traitement des affections des ongles (373).

En 2017, El-Sherif et ses collègues ont mis au point deux formes pour l'administration de médicaments : le gel *in situ* et le vernis à ongles, évalués pour leur capacité à délivrer du chlorhydrate de terbinafine (TBH) encapsulé dans des supports spanlastics¹³ à la plaque de l'ongle. La formulation optimisée du gel *in situ* a démontré des quantités accrues de TBH retenues dans les ongles ($2,05 \pm 0,008$ mg/cm²) par rapport au produit commercialisé Lamisil® crème 1 % ($1,36 \pm 0,03$ mg/cm²), indiquant ainsi une transmission réussie de TBH à partir des gels *in situ* préparés (371).

Célebi *et al.* (2014) ont élaboré des hydrogels ainsi que des gels à base de microémulsion renfermant tous deux du chlorhydrate de terbinafine, et ont procédé à une évaluation de leur efficacité antifongique. Trois formulations d'hydrogel distinctes ont été conçues à partir de

¹³ Spanlastics : Nanoparticules élastiques formées par l'auto-assemblage de surfactants et d'autres composants, capables de transporter et de libérer des médicaments de manière contrôlée.

polymères de chitosane, Carbopol 974 et Natrosol 250. Le gel à base de microémulsion a été préparé en utilisant du Carbopol 974. Des études de libération comparatives ont été conduites entre les gels formulés et le produit commercialisé. Les analyses de libération in vitro ont révélé que le gel à base de Natrosol présentait la libération de médicament la plus significative, suivi du gel à base de Carbopol, du gel de chitosane, du produit commercial, puis du gel à base de microémulsion. En conséquence, l'hydrogel à base de Natrosol chargé en terbinafine démontrait le plus fort potentiel en tant que formulation topique contre les infections fongiques telles que l'onychomycose.

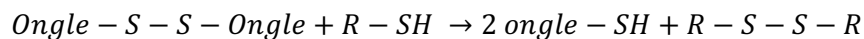
III.3.2.2. Enzymes kératolytiques

Ces enzymes agissent en hydrolysant la kératine présente à la surface de l'ongle, ce qui améliore la perméation du médicament. Les cornéocytes présents sur la couche dorsale de l'ongle ont été séparés lorsque les ongles ont été traités avec ces enzymes (374). Lorsque l'enzyme était appliquée sur un sabot bovin, cela entraînait une augmentation du flux et de la perméabilité du médicament.

La papaïne est une enzyme kératolytique utilisée comme activateur de pénétration. C'est une endopeptidase qui peut être utilisée comme prétraitement avant application de la formulation traitante (375). Les ongles présents dans une solution contenant de la papaïne pendant 1 jour suivi d'une incubation dans une solution d'acide salicylique pendant 10 jours ont montré une augmentation de la perméation des antifongiques.

III.3.2.3. Agents affectant les liaisons disulfures : les thiols

Les thiols appartiennent au groupe des sulfhydryles (SH) et réduisent la liaison disulfure présente dans la couche kératinique de l'ongle. Le mécanisme de clivage est le suivant :



Où R-SH est le thiol

Les thiols qui ont été utilisés comme activateurs de l'entrée trans-unguée comprennent la N-acétylcystéine, le mercaptoéthanol, la N-(2-mercaptopropionyl) glycine (MPG), la pyrithone et l'acide thioglycolique (TGA). Les mélanges de thiol, par exemple la N-(2-mercaptopropionyl) glycine, coupent les dépôts de disulfure dans la plaque de l'ongle, élargissant la transition de saturation du médicament (376,377).

III.3.2.4. Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène a été utilisé seul ou en mélange avec de l'urée, sous le nom de peroxyde d'hydrogène d'urée (UHP), pour améliorer l'administration trans-unguée des médicaments. Une multiplication par 3 de la perméation du mannitol après 120 heures d'application a été observée lors d'un prétraitement d'ongle humain avec du peroxyde d'hydrogène (35 % en poids dans l'eau) (378).

III.3.3. Méthodes physiques

III.3.3.1. Iontophorèse

L'iontophorèse est une technique dans laquelle un léger courant électrique aide les médicaments à traverser une barrière comme la peau (379). Proposée pour la première fois

au milieu du XVIII^e siècle, l'administration de médicaments par iontophorèse n'a jamais été largement adoptée à quelque fin que ce soit, mais a fait ses preuves dans certains cas d'administration transdermique (380).

Comme pour les ultrasons, l'iontophorèse n'affecte pas directement l'onychomycose, mais augmente plutôt la perméabilité des ongles aux médicaments topiques. Trois mécanismes peuvent jouer un rôle dans le transport de médicaments amélioré par l'iontophorèse. La première est l'électroperméabilisation, qui produit des modifications induites par le champ sur une membrane, entraînant une perméabilité accrue de la membrane (381,382). Le deuxième mécanisme est l'électro-osmose, où l'application d'un courant électrique fait circuler un solvant à travers une biomembrane chargée (383). La troisième est l'électrophorèse ou l'électromigration dans laquelle une particule chargée est attirée vers une électrode chargée de manière opposée (384). L'iontophorèse fonctionne donc mieux sur les médicaments ionisés, car sans charge, ils ne se déplaceraient pas vers une électrode chargée de manière opposée ni n'auraient d'affinité pour la membrane chargée (ici, la plaque de l'ongle).

À ce jour, l'administration trans-unguéale de plusieurs médicaments, notamment la terbinafine, le ciclopirox, le mannitol et l'acide salicylique, peut être améliorée par l'iontophorèse (379,385–387). Une étude a examiné l'application de vernis à ongles au ciclopirox, en conjonction avec une diffusion iontophorétique (9 V) ou passive, sur des cadavres humains ; Le ciclopirox a été administré à travers la plaque unguéale à un rythme significativement plus élevé dans le groupe iontophorèse après 9 et 24 heures de traitement (379). De plus, les coupures d'ongles soumises à une iontophorèse avec de la terbinafine appliquée localement ont augmenté la concentration de terbinafine de 16 fois par rapport au contrôle (388).

Dans une étude sur l'administration de terbinafine assistée par iontophorèse à travers l'ongle, 38 patients atteints d'onychomycose à dermatophytes (confirmée par culture et test KOH positif) ont été traités avec 1 % de chlorhydrate de terbinafine. Vingt patients ont reçu un patch iontophorétique (1,5V), et dix-huit ne l'ont pas reçu. Le traitement consistait en 5 applications nocturnes par semaine pendant quatre semaines. Douze semaines après le début du traitement, 53 % des patients sans patch avaient encore des éléments fongiques visibles au test KOH, contre seulement 16 % des patients avec le patch (385).

Une seconde étude sur l'application de terbinafine assistée par iontophorèse a examiné 40 patients atteints d'onychomycose légère à modérée du gros orteil, confirmée par test KOH. Tous ont reçu 1 % de terbinafine HCl, mais le groupe expérimental a été traité avec 30 minutes d'iontophorèse à 3-4 mA/min, trois fois par semaine pendant quatre semaines. Immédiatement après le traitement, 16 des 20 patients (80 %) du groupe iontophorèse étaient négatifs au test KOH, contre seulement 3 des 20 patients du groupe sans iontophorèse. De plus, le niveau de douleur a significativement diminué dans le groupe recevant l'iontophorèse avec terbinafine (389).

III.3.3.2. Les ultrasons

Le concept de navigation et de télémétrie sonore (SONAR), utilisant l'expulsion d'une impulsion sonore et la détection de ses échos, est à la base de la technologie des ultrasons médicaux (390). Les premières applications de cette technologie dans les tissus biologiques ont eu lieu pendant et après la Seconde Guerre mondiale, où elle a été utilisée pour visualiser l'épaisseur de la paroi intestinale chez l'homme pour la détection du cancer gastrique et pour détecter les calculs biliaires chez le chien. Dans la clinique moderne, les ultrasons sont encore

principalement destinés à l'imagerie, bien que les ultrasons focalisés puissent également être utilisés pour augmenter la perméabilité des tissus (391–393).

Les ultrasons ne produisent pas directement d'activité antifongique ; au lieu de cela, les actions des ultrasons augmentent la perméabilité des ongles à d'autres applications de traitement externe. Il existe deux mécanismes principaux par lesquels les ultrasons peuvent augmenter la perméabilité des tissus : la cavitation, dans laquelle des pores de taille micrométrique sont introduits dans une barrière par des microbulles ; et le flux acoustique où les courants de fluide locaux se déplacent en réponse aux ondes ultrasonores sous forme de flux massif (même direction que les ondes) et de micro-flux (mouvement dans une direction différente des vagues)(394–396).

Dans les ongles, le mécanisme par lequel les ultrasons augmentent la perméabilité n'est pas complètement compris ; cependant, en raison de l'observation selon laquelle une administration accrue de composés se produit à des fréquences ultrasonores plus élevées, Kline-Schoder et al. a suggéré les deux types de streaming acoustique : le micro-streaming et le streaming en masse (395,395). Des fréquences plus élevées sont associées à une vitesse de diffusion acoustique plus élevée, ce qui pourrait aider les médicaments topiques dans leur voyage à travers l'ongle (397) .

Dans une étude de 2011, un transducteur à ultrasons appliqué pendant 30 secondes a augmenté la perméabilité d'un ongle canin au colorant bleu(398). Un système similaire, testé sur des ongles de porc, a également augmenté la perméabilité des ongles lors des tests de diffusion cellulaire et de luminosité, qui ont évalué la capacité du ciclopirox à pénétrer dans la plaque de l'ongle et du colorant à pénétrer dans l'ongle, respectivement (324,396,399). Le ciclopirox a pénétré l'ongle de manière optimale à des fréquences ultrasonores de 800 à 1 000 kHz ; cependant, cette fréquence a généré des niveaux de chaleur considérables. Dans un article de suivi de Klein-Schroder *et al.* Les ultrasons appliqués aux ongles porcins et humains en mode continu à pleine puissance pendant 1 min étaient plus efficaces que l'utilisation en mode pulsé à 50 % pendant 3 et 5 min (395).

À ce jour, aucune utilisation clinique des ultrasons pour le traitement de l'onychomycose n'a été signalée et cet appareil ne peut pas être considéré comme un dispositif utile pour améliorer la pénétration à l'heure actuelle.

III.3.4. Les formulations à base de nanoparticules et nanomatériaux

Ces dernières années, les nanoparticules ont suscité un vif intérêt dans le domaine de l'administration de médicaments topiques et trans unguéaux.

Les formulations à base de nanoparticules destinées à être appliquées sur la peau ou les ongles présentent un avantage considérable en évitant les effets indésirables souvent associés à la prise de médicaments par voie orale. L'intégration de nanoparticules dans ces formulation permet non seulement d'améliorer la précision du ciblage des médicaments, mais également d'optimiser leur profil et leur capacité de pénétration (400).

III.3.4.1. Les nano-capsules

Les nano-capsules sont des vecteurs nanométriques utilisés pour l'administration de médicaments. Elles sont constituées d'un noyau contenant une substance solide ou liquide, entouré d'une enveloppe polymérique. Ce noyau est généralement composé d'un solvant

lipophile comme une huile, ce qui permet l'encapsulation de médicaments lipophiles ou hydrophobes. Les polymères synthétiques, tels que le poly (acide lactique) (PLA) et le poly (lactide-co-glycolique) (PLGA), sont couramment utilisés pour fabriquer ces nano capsules.

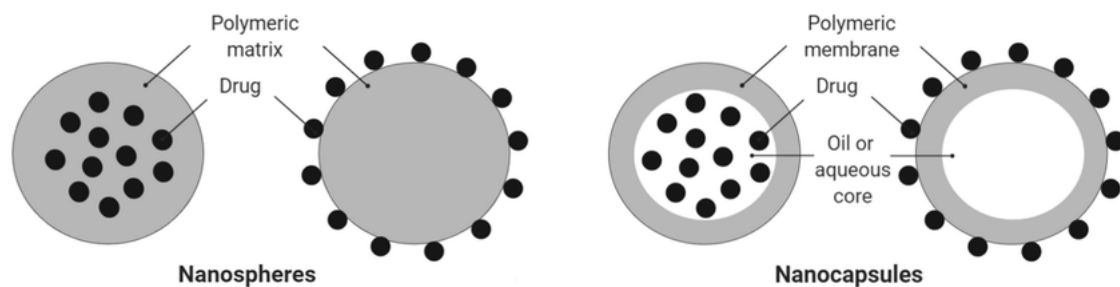


Figure 58 : Représentation schématique de nanosphères et de nano-capsules avec le médicament piégé ou adsorbé à la surface des nanoparticules (401)

L'encapsulation de médicaments antifongiques dans des nano-capsules offre plusieurs avantages : une libération prolongée, une efficacité accrue contre les infections fongiques et une meilleure pénétration. Plusieurs études ont exploré l'utilisation de nano-capsules pour administrer des médicaments antifongiques dans le traitement de l'onychomycose (402).

Florès *et al.* (2013), ont développé et étudié des nano-capsules et des nano-émulsions contenant de l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* (huile d'arbre à thé) dans un modèle d'onychomycose. Les activités antifongiques *in vitro* ont été évaluées contre *Trichophyton rubrum*. Les résultats ont montré que les nano-capsules contenant l'huile essentielle étaient plus efficaces pour inhiber la croissance de *T. rubrum* et amélioraient la pénétration de l'huile dans les cellules fongiques (403).

Dans une étude ultérieure, Flores *et al.* (2016) ont étudié l'impact de différentes formulations, sur l'efficacité de l'administration *ex vivo* des traitements antifongiques sur les ongles. Ils ont développé des suspensions de nano-capsules chargées de tioconazole, revêtues d'un polymère cationique (chitosane), ainsi qu'un véhicule filmogène à base de nano-capsules pour l'administration trans-unguéale de médicaments. Les tests de libération *in vitro* et de perméation ont montré que ces formulations permettaient une libération prolongée du tioconazole, surpassant celle des solutions témoins, et amélioraient l'infiltration du médicament dans les ongles. De plus, la nouvelle formulation filmogène délivrait le principe actif plus efficacement qu'un produit commercial. L'administration quotidienne de ces formulations doublait la quantité de médicament récupérée sur les ongles. La porosité des ongles améliorait l'administration du tioconazole dans les essais à dose unique. La profondeur de pénétration du Nile Red (colorant) dans les coupures d'ongles variait de 90 à 160 μm . Ces résultats indiquent que la libération prolongée du médicament est essentielle pour développer des formulations topiques efficaces pour le traitement des onychomycoses (404).

III.3.4.2. Les nanoparticules polymériques

Récemment, les nanoparticules polymériques sont apparues comme stratégies prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments visant diverses pathologies. Leur succès repose sur leur biocompatibilité, leur flexibilité de conception, leur stabilité et leur capacité à

prolonger la durée d'action. Ces nanoparticules ont également été utilisées dans le traitement de l'onychomycose (405).

En 2015, Chiu *et al.* ont mis au point des nanoparticules de poly-(ϵ -caprolactone) chargées de Nile Red pour visualiser leur parcours après une application topique. Pour améliorer la pénétration, les ongles ont été prétraités par perforation avec des micro-aiguilles. La microscopie confocale à balayage laser a permis de suivre leur cheminement, complétée par des techniques de microscopie à fluorescence à deux photons et de diffusion Raman stimulée pour examiner plus en détail le devenir des nanoparticules. Les résultats ont montré que les nanoparticules agissent comme des réservoirs immobiles, se localisant là la surface de l'ongle et dans les pores créés par les micro-aiguilles. À partir de ces réservoirs, la substance active peut être libérée et diffusée latéralement dans l'ongles sur une période prolongée (406).

En 2018, Wang *et al.* ont démontré le potentiel des nanoparticules supramoléculaires fluorescentes réticulées encapsulant du kétoconazole pour une libération contrôlée dans le traitement de l'onychomycose. Ces nanoparticules ont été administrées par voie intradermique via tatouage dans un modèle murin. Les résultats ont montré une encapsulation efficace et une libération prolongée du kétoconazole (407).

III.3.4.3. Nano-émulsions

Les nano-émulsions sont composées de gouttelettes de lipides et de tensioactifs mesurant entre 10 et 500 nm. Elles présentent des caractéristiques essentielles pour une thérapie antifongique efficace : stabilité, amélioration de la solubilité des principes actifs, meilleure perméation et une action ciblée. Ainsi, les nano-émulsions offrent une alternative plus stable aux liposomes (402).

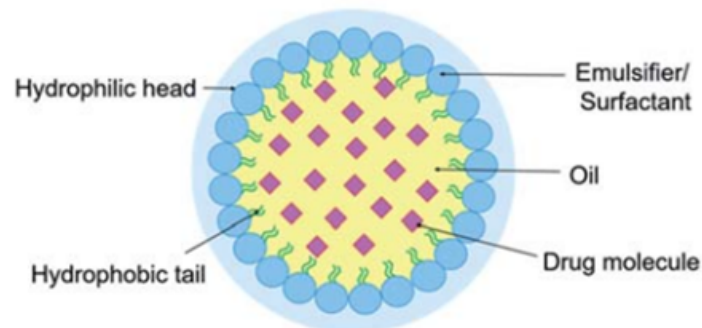


Figure 59 : Structure 2D du système de nano-émulsion (408)

Plusieurs études ont exploré l'utilisation des nano-émulsions dans le traitement de l'onychomycose, souvent sous forme de gel, appelé « nano-emulgel ».

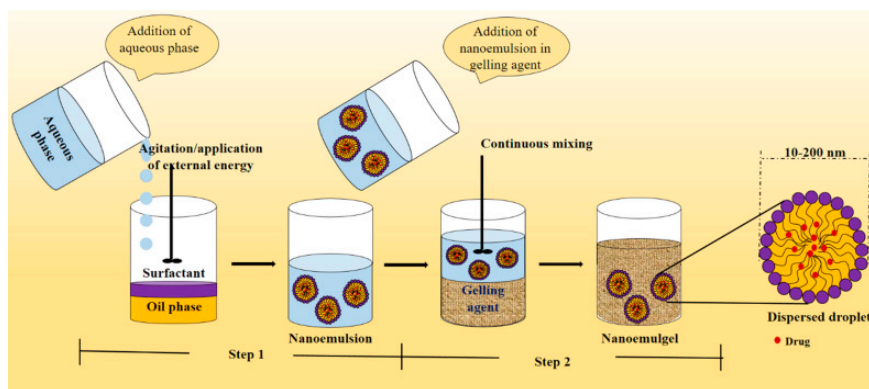


Figure 60 : Étapes de production de nano-emulgel (409)

En 2016, Mahtab et ses collègues ont développé un nano-emulgel de kétoconazole avec un activateur de perméation pour une administration trans-unguéale. Ils ont évalué son efficacité contre la croissance des dermatophytes *in vitro*. Le nano-emulgel de kétoconazole a montré une zone d'inhibition significative contre *T. rubrum* et *C. albicans* par rapport à une solution médicamenteuse, ainsi qu'une perméation améliorée (410).

En 2012, Kumar et ses collègues ont élaboré un gel nano-émulsion contenant de la ciclopirox olamine pour traiter l'onychomycose sous unguéale. La formulation, développée par titrage en phase aqueuse, a été optimisée et évaluée *in vitro*. Diverses formulations ont été testées pour leur capacité de rétention prolongée, évaluée par microscopie à fluorescence. L'étude a abouti à un gel nano-émulsion antifongique thermodynamiquement stable, caractérisé par sa capacité de rétention prolongée (411).

III.3.4.4. Les nano-vésicules

Les systèmes vésiculaires sont reconnus pour favoriser la pénétration cutanée. Bien que les liposomes aient prouvé leur efficacité en tant que systèmes d'administration de médicament, une nouvelle classe de vésicules, les nano-vésicules, suscite un intérêt croissant pour améliorer la pénétration (412). Ces nano-vésicules sont également utilisées pour l'administration trans-unguéale dans le traitement des infections fongiques des ongles.

En 2015, Bseiso *et al.* ont développé et caractérisé des nano-vésicules chargées de sertaconazole pour une administration trans unguéale. Ces vésicules, appelées nano vésicules de pénétration améliorée (nPEV), ont été formulées avec divers activateurs de pénétration. La N-acétyl-L-cystéine s'est avérée être l'activateur optimal pour favoriser l'incorporation du médicament dans les ongles. Les nPEV ont montré un taux d'encapsulation élevé du sertaconazole, variant de 77 à 95%, avec des tailles de particules comprises entre 38 et 538 nm. La formule sélectionnée a démontré une hydratation et une absorption du médicament 1,4 fois supérieure dans les coupes d'ongles, ainsi qu'une zone d'inhibition plus étendue par rapport à une crème commercialisée (413).

En 2016, Elsherif et ses collaborateurs ont élaboré une formulation de chlorhydrate de terbinafine dans un support nano-vésiculaire pour améliorer l'administration trans unguéale de médicaments. Un plan factoriel complet a été mis en place pour étudier l'impact de différentes variables de formulations. Une formulation optimale a été obtenue, présentant une efficacité de piégeage élevé avec une taille moyenne de particules de 438,45 nm. Une étude *ex vivo* réalisée sur une plaque d'ongles prélevée sur un cadavre humain a confirmé que les nano vésicules offrent des perspectives prometteuses pour l'administration trans unguéale de la terbinafine dans le traitement de l'onychomycose (414).

III.3.4.5. Liposomes

Les liposomes sont des vésicules à double couche phospholipidique englobant un noyau aqueux, qui imitent les membranes cellulaires naturelles, conférant ainsi des propriétés uniques pour l'administration de médicaments. Ils sont adaptés au transport de médicaments hydrophiles et hydrophobes et sont couramment utilisés dans les applications d'administration topique grâce à leur biocompatibilité, leur meilleure pénétration cutanée, leur stabilité, leur toxicité réduite et leur capacité de libération prolongée. Pour améliorer la stabilité et assurer une libération contrôlée, du cholestérol est souvent ajouté aux liposomes.

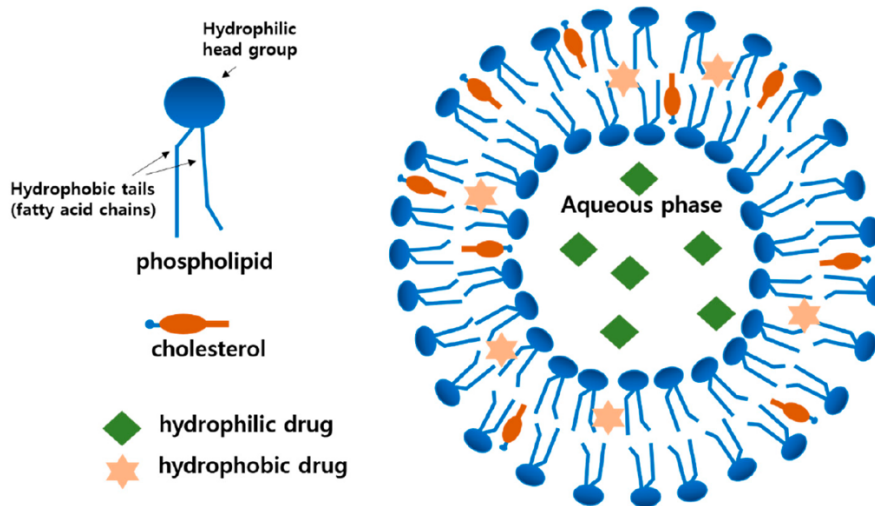


Figure 61 : Structure d'un liposome conventionnel encapsulant des médicaments hydrophiles et hydrophobes (415)

L'incorporation d'éthanol dans ces vésicules les transforme en éthosomes, qui sont constitués de phospholipides, d'éthanol et d'eau.

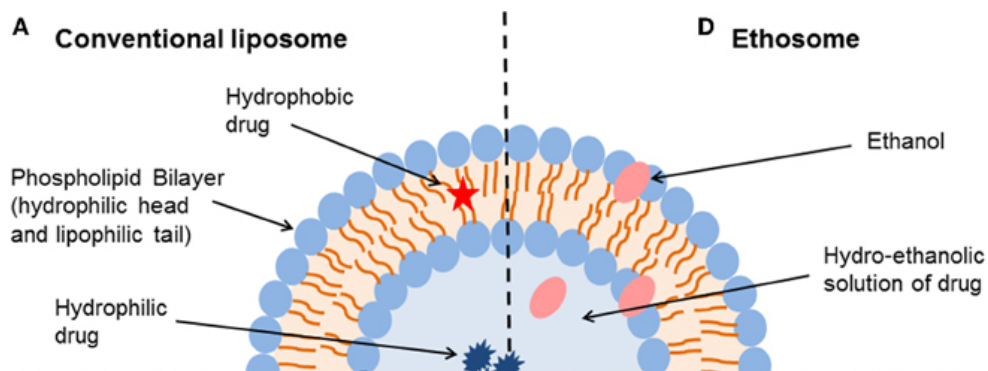


Figure 62 : Représentation schématisée de différents types de systèmes d'administration vésiculaires de médicaments (416)

Les liposomes et les éthosomes exploitent les voies lipophiles présentes dans les ongles, ce qui les rend prometteurs pour l'administration de médicaments dans le traitement des affections des ongles. Des médicaments antifongiques ont déjà été encapsulés dans ces structures pour un traitement topique efficace (402,417).

En 2012, une équipe de recherche turque a développé des formulations de liposomes et d'éthosomes chargées en terbinafine sous forme de gel. Cette étude incluait des tests d'évaluation et des études de libération *in vitro* et *ex vivo*. Les analyses ont montré des

altérations de la surface de l'ongle après application, avec une modification plus prononcée induite par les gels. Toutefois les formulations ont montré un potentiel d'administration efficace de la terbinafine à l'ongle, avec une accumulation optimale et une facilité d'application supérieure pour le gel de liposome poloxamère¹⁴ (417).

En 2016, la même équipe a développé une nouvelle formulation de film liposomique chargé de chlorhydrate de terbinafine. Cette étude comparait l'efficacité de ce film à celle des formulations de liposomes, d'éthosomes, de gel de poloxamère de liposomes et de gel de chitosane d'éthosome de terbinafine. Les études de caractérisation comprenaient des mesures de la teneur en médicament, du pouvoir adhésif et de la résistance à la traction, ainsi que des études de perméation *in vitro* et *ex vivo*. Les résultats ont démontré que le film liposomique de terbinafine avait une activité antifongique supérieure sur les ongles infectés par des champignons par rapport à toutes les autres formulations testées, validant son potentiel pour le traitement de l'onychomycose (418).

III.3.4.6. Microémulsions

Les microémulsions, caractérisées par leur stabilité thermodynamique, une faible tension superficielle et une taille de gouttelettes de 10 et 100 nm, offrent des avantages notables tels qu'une biodisponibilité accrue, une meilleure absorption et une perméation améliorée. Elles permettent d'améliorer la biodisponibilité de divers types de médicaments, qu'ils soient hydrophiles ou lipophiles (419). Ces formulations sont devenues des choix populaires pour les applications topiques et transdermiques en raison de leur polyvalence et de leur facilité de préparation. Composées d'huile, de tensioactif, de co-tensioactif et d'eau dans des proportions spécifiques, les microémulsions sont capables d'encapsuler des quantités importantes de médicaments et d'améliorer leur diffusion à travers les membranes dermiques, les rendant ainsi très efficaces pour l'administration de médicaments (420).

Barot *et al.* (2011) ont développé une microémulsion en gel à base de terbinafine. Les proportions d'huile, de tensioactif, de co-tensioactif et d'eau ont été optimisées dans la microémulsion. La formulation obtenue a été évaluée pour la taille des gouttelettes et la solubilité du médicament, puis adaptée sous forme de gel. Le gel optimisé a démontré une meilleure capacité de pénétration et de rétention par rapport à la crème de terbinafine commerciale, ainsi qu'une activité antifongique supérieure contre *C. albicans* et *T. rubrum*, montrant ainsi son efficacité dans le traitement de l'onychomycose (420).

En 2015, Kansagra et Mallick ont développé une microémulsion en gel pour améliorer la solubilisation et la pénétration de luliconazole, un nouvel antifongique, dans les ongles. La microémulsion a été optimisée en utilisant de l'huile d'olive comme phase lipidique, du Capmul MCM comme tensioactif et de l'alcool isopropylique comme co-tensioactif. Divers tests, incluant l'analyse de la taille des particules, la taille des gouttelettes, l'étalement et la stabilité, ainsi que des études de libération *in vitro*, ont été réalisés. Le gel optimisé avait une taille de globules de 32,59 nm et a démontré une activité antifongique contre *C. albicans*, confirmant son potentiel comme formulation efficace pour le traitement de l'onychomycose (421).

¹⁴ Poloxamère : copolymères non ioniques à trois blocs, possédant typiquement un bloc central hydrophobe et deux blocs externes hydrophiles de polyéthylène glycol.

IV. Partie 4 : Les onychomycoses à l'officine

IV.1. Discussion autour des complications de l'onychomycose

Souvent, l'onychomycose est principalement considérée sous l'angle de ses conséquences esthétiques. Cependant, il est crucial de reconnaître qu'elle peut également avoir un impact significatif sur la qualité de vie des individus affectés. Cette réalité est corroborée par plusieurs études utilisant diverses échelles d'évaluation, tant générales que spécifiques à la santé de la peau (422,423).

Le développement d'un questionnaire spécifique à la mesure de la qualité de la vie des patients atteints d'onychomycose a révélé que 10 à 20% des répondants ressentent une honte permanente de leurs ongles, se préoccupent de leur apparence et s'inquiètent d'une éventuelle aggravation de leur affection. Environ 10% des personnes interrogées ont également rapporté des douleurs liées à leur état. Certaines questions, telles que l'impossibilité de porter les chaussures souhaitées ou le coût élevé de l'entretien des ongles, peuvent paraître secondaires, mais elles illustrent les préoccupations des patients et peuvent justifier un traitement systémique (424).

Les déformations de la tablette unguéale causées par l'onychomycose peuvent théoriquement entraîner des complications, bien que leur fréquence n'ait jamais été pleinement évaluée. Chez les personnes diabétiques, ces déformations peuvent augmenter le risque de mal perforant plantaire et favoriser indirectement la récurrence d'érysipèles par recontamination des intertrigos interdigito-plantaires. Cependant, aucune preuve formelle de ces relations causales n'a été établie à ce jour (425).

Chez les personnes âgées, une dystrophie unguéale sévère due à l'onychomycose peut entraîner des problèmes de mobilité en raison des difficultés de chaussage et des douleurs associées.

Par conséquent, indépendamment des préoccupations esthétiques, il peut être raisonnable de recommander un traitement, une fois le diagnostic mycologique confirmé, pour les patients diabétiques à risque de mal perforant, ceux ayant déjà subi des épisodes d'érysipèle, ainsi que pour ceux éprouvant des difficultés fonctionnelles dues à l'onychomycose.

Des études ont évalué la disposition des individus à payer pour être débarrassés de l'onychomycose, avec des montants variant entre 50 et 300 \$ pour l'onychomycose (426).

De nombreuses campagnes publicitaires ont été menées dans divers pays pour encourager les téléspectateurs à consulter. En Grèce, une enquête a montré qu'environ 10% des téléspectateurs consultaient après une campagne, et les dermatologues ont rapporté une augmentation d'environ 66% du nombre de consultations pour des problèmes unguéaux (427). Cette approche des firmes pharmaceutiques visant à sensibiliser le grand public à une maladie autrefois méconnue évoque le concept de « disease mongering » identifié par les Anglo-Saxons (428).

IV.2. Conseils à l'officine

Il est impératif de souligner que le traitement d'une mycose de l'ongle doit être instauré uniquement après confirmation diagnostique via un prélèvement, un examen direct et une culture positive. Ces démarches permettent de caractériser le type de champignon en cause, et d'adapter les modalités thérapeutiques en conséquence. Toutefois, de nombreux patients

consultent directement le pharmacien sans suivre ces procédures préalables. Il incombe donc au pharmacien de les orienter judicieusement dans la gestion de cette affection.

Le choix d'un traitement nécessite la prise en considération de plusieurs facteurs :

- Le type d'agent pathogène impliqué, notamment les dermatophytes, étant donné leur prévalence significative dans les onychomycoses,
- La nature de l'onychomycose, qu'elle soit avec ou sans atteinte matricielle, proximale, ou disto-latéral,
- L'étendue de l'infection, notamment le nombre d'ongles affectés
- La présence de pathologies sous-jacentes et de traitements en cours chez le patient, susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses et des effets indésirables.

Le pharmacien doit reconnaître les limites de ses conseils et orienter le patient vers un médecin lorsque nécessaire. La prise en charge sans ordonnance peut être effectuée en pharmacie sous les conditions suivantes :

- Le patient ne présente pas de diabète ou d'immunodépression,
- Aucune surinfection bactérienne ni extension des lésions n'est constatée,
- Une atteinte limitée à deux ongles, avec des lésions affectant moins de 50% de la surface unguéale, et sans atteinte matricielle.

Les principes actifs disponibles sont principalement des agents fongistatiques, ou fongicides. Toutefois, toute manifestation atypique requiert une référence au médecin. Il est important de rappeler que le pharmacien ne peut établir de diagnostic et que la prise en charge dans ces cas demeure entièrement empirique, reposant sur les compétences et connaissances du pharmacien.

IV.2.1. Conseils au comptoir

Il est essentiel pour le pharmacien de rappeler les règles d'hygiène fondamentales visant à prévenir l'apparition ou la récurrence des onychomycoses, que ce soit à la suite d'un traitement conseillé en pharmacie ou d'une prescription médicale.

1) Traitement des localisations associées

- Traiter les localisations associées telles que le pied d'athlète (ou intertrigo interdigitale)

2) Lutte contre l'humidité et la macération

- Après la douche : Sécher minutieusement les pieds en insistant particulièrement sur les espaces interdigitaux. Utiliser une serviette personnelle.
- Choix des matériaux : Opter pour des chaussures en cuir et des chaussettes en coton ou fil d'Ecosse plutôt que des matériaux synthétiques.
- Environnement à risque : Portez systématiquement des tongs ou des claquettes dans les piscines, hammams, saunas, et vestiaires collectifs pour éviter la prolifération des champignons
- Humidité des mains : Sécher soigneusement les mains après chaque contact avec l'eau. Porter des gants en coton sous des gants en plastique lors des activités impliquant une exposition prolongée à l'eau, comme la vaisselle.

3) Désinfection des sources potentielles de réinfection :

- Linge en contact avec les pieds nus : Laver les tapis de bain, les chaussettes, serviettes de bain et draps à une température d'au moins 60°C pour éliminer les spores fongiques.
- Chaussures et chaussons : Désinfecter avec un antifongique en poudre (généralement des imidazolés) pour prévenir la contamination future. Cela s'applique également aux chaussettes non lavées à 60°C.
- Éviter les chaussures pieds nus : Ne pas porter de chaussures ou de baskets pieds nus. En été, privilégier les chaussures ouvertes pour prévenir les macérations.

4) Entretien des ongles

- Coupe et lime des ongles affectés : Couper régulièrement le bord libre de l'ongle affecté et le limer. Ne pas utiliser les mêmes outils sur des ongles sains.
- Délai de guérison : Informer le patient que la guérison clinique ne se manifeste qu'après la repousse complète de l'ongle, ce qui peut prendre environ 4 à 6 mois pour les ongles des doigts et 9 à 12 mois pour les ongles des orteils.

En suivant ces conseils hygiéno-diététiques, les patients peuvent optimiser significativement l'efficacité des traitements entrepris.

IV.2.2. Stratégies pour prévenir les récurrences

Facteurs de risque	Stratégies pour prévenir les récurrences
Antécédents familiaux d'onychomycose ou de teignes (tinea pedis)	Traitement rapide de la teigne des pieds chez le patient et les membres de sa famille
Port de chaussures occlusives	Garder les pieds au frais et au sec. Éviter le port de chaussures occlusives.
Utilisation fréquente des gymnases et des piscine publics	Utilisation de tongs dans les gymnases et les piscines publics
Diabète sucré	Jeter ou traiter les chaussures infectées (avec des antifongiques topiques, de la lumière ultraviolette ou de l'ozone)
Atteinte unguéale > à 50% au départ	Jeter ou traiter les chaussettes infectées (lavage à l'eau chaude)
Traumatismes des ongles	Éviter les traumatismes des ongles en coupant les ongles courts
Organismes infectieux (non dermatophytes, infections mixtes)	Utilisation d'antifongiques prophylactiques sur les pieds et les paumes (peut être indéfiniment et éventuellement sur les ongles)
Traitement antérieur de l'onychomycose, durée de traitement, succès du traitement et observance	Choix judicieux du traitement optimal contre l'onychomycose, conseil du patient sur ses attentes et son observance.

IV.3. Étude de quelques produits de conseils proposés à l'officine

Dans cette partie, nous présenterons quelques produits disponibles sans ordonnance sur le marché pharmaceutique et parapharmaceutique pour le traitement des mycoses des ongles. Nous fournirons une description succincte de leur composition, telle qu'indiquée sur leur conditionnement, suivie d'une analyse brève des informations de la notice, étayée par des données bibliographiques pertinentes. Cette approche vise à fournir une base solide pour guider les pharmaciens dans leurs conseils en officine, ou du moins à stimuler une réflexion éclairée.

IV.3.1. Point sur la législation des produits vendus sans ordonnance

En pharmacie et en parapharmacie, on trouve une variété de produits censés traiter l'onychomycose. On les classe en trois catégories distinctes : les produits cosmétiques, les dispositifs médicaux ou encore les médicaments.

- Médicament

Un médicament est défini par Le code de la Santé publique (article L.5111-1) comme « *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.* »

La mise sur le marché d'un médicament nécessite généralement dix à quinze ans, incluant des essais pré-cliniques et cliniques, ainsi que des recherches sur son développement, son mode d'administration et son conditionnement. Ces étapes sont supervisées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Avant d'être commercialisé, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ANSM ou de la Commission Européenne, après une évaluation approfondie de ses bénéfices et de ses risques. Par la suite, l'ANSM assure la surveillance de la sécurité d'emploi du médicament et collecte les effets indésirables grâce aux centres régionaux de pharmacovigilance.

- Dispositif médical (DM) (429)

Un dispositif médical est défini par le code de la Santé publique (article L5211-1) comme « *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.*

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute autre source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs »

Les dispositifs médicaux sont classés en quatre catégories en fonction du risque potentiel qu'ils représentent pour la santé :

- Classe I : présentant le risque le plus bas (tels que les compresses, les lunettes, les béquilles) ;
- Classe IIa : avec un risque potentiel modéré ou mesuré (comme les lentilles de contact, es couronnes dentaires, les dispositifs médicaux pour les ongles atteints de mycoses),
- Classe IIb : associés à un risque potentiel élevé ou important (tels que les préservatifs, les produits de désinfection pour lentilles)
- Classe III : présentant le risque le plus élevé (comme les implants mammaires, les stents).

Leur mise sur le marché est régie par une réglementation européenne exigeant l'apposition du marquage CE, garantissant leur conformité aux normes en vigueur.

Cette réglementation exige également l'obtention d'un certificat CE pour les dispositifs médicaux de classe I, IIb et III, délivré par un organisme notifié, désigné par l'autorité compétente. En France, c'est l'ANSM qui est responsable de la surveillance et du contrôle du marché, et qui peut prendre des mesures pour retirer un dispositif médical du marché si nécessaire.

La surveillance des incidents liés aux dispositifs médicaux est assurée par la matériovigilance, qui concerne les incidents impliquant ces dispositifs, ainsi que la réactovigilance, qui concerne les incidents liés à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

- **Produit cosmétique**

Le code de la Santé publique (article L.5131-1) définit le produit cosmétique comme « *toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système 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 leurs odeurs corporelles.* »

Contrairement aux médicaments, les produits cosmétiques sont dispensés d'autorisation préalable pour être mis sur le marché. Cependant, une série d'obligations doit être respectée après leur commercialisation, notamment la déclaration des effets indésirables.

La réglementation des produits cosmétiques est encadrée par le règlement CE et le code de la Santé publique (CSP). Les États membres sont chargés de surveiller la conformité des produits cosmétiques en effectuant des contrôles appropriés sur les produits et les opérateurs économiques. Ces contrôles peuvent inclure l'examen du dossier informatique du produit (DIP), des vérifications physiques et des analyses en laboratoire. De plus, la conformité aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) est également surveillée.

En France, ces inspections sont réalisées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). L'ANSM est également chargée de la cosmétovigilance, qui consiste à déclarer et évaluer les effets indésirables graves liés aux produits cosmétiques (430).

IV.3.2. Présentation et analyse des produits

IV.3.2.1. Gamme Excilor® Traitement de la mycose de l'ongle

La gamme Excilor® Traitement de la mycose de l'ongle, destinée au traitement des infections fongiques des ongles regroupe un ensemble de dispositifs médicaux sous forme de stylet et de solutions.



Figure 63 : Gamme Excilor®

- Excilor traitement de la mycose de l'ongle (stylet et solution) : Dispositifs médicaux de classe IIa.
- Excilor traitement de la mycose de l'ongle Forte : Dispositif médical de classe IIa.

Ces dispositifs médicaux sont des produits de santé réglementés qui portent, au titre de cette réglementation, le marquage CE0481.

- Excilor traitement de la mycose de l'ongle Forte Color : ce dispositif médical de classe IIa - marquage CE1639.

Ils sont tous fabriqués Oystershell et sont non remboursés par les organismes d'assurance maladie. Après un nettoyage soigneux et un séchage des pieds, le traitement doit être appliqué. Il est recommandé d'utiliser la solution une fois par jour et le stylet deux fois par jour, matin et soir, pendant au moins trois mois. Après l'application, il est préférable de laisser sécher le produit pendant 3 à 5 minutes avant de mettre des chaussettes. Avant chaque nouvelle application du vernis, il est nécessaire de retirer la couche précédente en faisant simplement tremper les pieds dans de l'eau chaude ; l'utilisation d'une lime n'est pas nécessaire.

Tableau 15 : Composition chimique de la gamme EXCILOR

Produits Excilor	Composition
Solution (431)	Lactate d'éthyle, acide acétique, agent pénétrant, agent filmogène, eau, glycérol, polysorbate 80, acétate de cétyle, alcools lanoliniques acétylés, biotine et agents de conservation (sans parabènes)
Stylet (432)	Lactate d'éthyle, acide acétique, agent pénétrant, agent filmogène, eau, glycérol, polysorbate 80, acétate de cétyle, alcools lanoliniques acétylés, biotine et agents de conservation (sans parabènes)
Solution FORTE (433)	Eau, polyuréthane, acide acétique, huile de menthe poivrée, gallate d'octyle, polysorbate 80, acétate de cétyle, alcools lanoliniques acétylés, agents de conservations, biotine.
Solution FORTE color NUDE (434)	Polyurethane-32, Aqua, Acetic acid (3.00% w/w), Iodopropynyl Butylcarbamate, Sorbitan Sesquioleate, Polysorbate 80, Cetyl Acetate, Acetylated Lanolin Alcohol, Dehydroacetic Acid, Benzyl Alcohol, Phenethyl Alcohol, Ethylhexylglycerin, Tocopherol, 1,2-Hexanediol, Caprylyl Glycol, Biotin, Xanthan gum, C12-13 Alkyl Lactate, Pinus Sylvestris Oil, CI 77891, CI 11680, CI 12490, CI 74160, Sodium Citrate, Sodium Laureth Sulfate, Diethylhexyl Sodium Sulfosuccinate, Glycerin.
Solution FORTE color ROUGE CORAIL (434)	Polyurethane-32, Aqua, Acetic acid (3.00% w/w), Iodopropynyl Butylcarbamate, Sorbitan Sesquioleate, Polysorbate 80, Cetyl Acetate, Acetylated Lanolin Alcohol, Dehydroacetic Acid, Benzyl Alcohol, Phenethyl Alcohol, Ethylhexylglycerin, Tocopherol, 1,2-Hexanediol, Caprylyl Glycol, Biotin, Xanthan gum, C12-13 Alkyl Lactate, Pinus Sylvestris Oil, CI 11680, CI 12490, Sodium Laureth Sulfate, Diethylhexyl Sodium Sulfosuccinate, Glycerin.

La molécule active dans cette gamme semble être l'acide acétique. Bien que n'ayant pas d'activité antifongique intrinsèque, son mécanisme d'action repose sur l'acidification progressive de l'environnement de l'ongle, perturbant ainsi la croissance des champignons, qui se développent moins efficacement en milieu acide. (435). Cela pourrait conférer à ces dispositifs une activité fongistatique.

▪ Étude de 2016 sur l'efficacité d'EXCILOR®

Une étude menée par l'Université d'Anvers en 2016 a évalué l'efficacité d'Excilor® et d'autres produits antifongiques topiques à l'aide d'un modèle *in vitro* d'onychomycose. L'objectif était de comparer l'activité inhibitrice de ces produits, appliqués quotidiennement, contre *Trichophyton mentagrophytes* à celle de l'amorolfine (Loceryl®) appliquée de manière hebdomadaire.

Méthodologie :

- Modèle *in vitro* : Utilisation d'un modèle d'onychomycose
- Produits testés : Sept formulations d'ongles commerciales
- Comparaison : Application quotidienne des produits contre application hebdomadaire d'Amorolfine
- Incubation : À 27°C, avec évaluation de la zone d'inhibition sept jours après la dernière application.

Parmi les produits testés, seules Excilor® et Nailner® ont montré une activité inhibitrice, bien que plus faible comparée à l'application quotidienne de Loceryl®. Cependant, Excilor® a démontré une efficacité similaire à l'application conventionnelle hebdomadaire de Loceryl®. Les acides organiques, notamment l'acide acétique et le lactate d'éthyle présents dans Excilor®, semblent jouer un rôle dans cet effet antifongique, contrairement aux formulations sans acides organiques qui étaient inactives.

Les résultats de cette étude suggèrent que les acides organiques dans Excilor® contribuent à son activité antifongique. Cependant, plusieurs limitations doivent être considérées :

- Absence d'étude *in vivo* : Limite la portée des conclusions
- Focus sur un seul agent pathogène : Néglige l'impact potentiel sur d'autres organismes contre *T. rubrum* et *C. albicans*, couramment associés aux onychomycoses.
- Modèle expérimental : Utilisation de sabots de bovin, qui ne peuvent pas représenter fidèlement l'ongle humain.
- Conflit d'intérêts : Étude financée par ONYSTER SHELL, le fabricant d'Excilor®

L'application quotidienne et la composition hydrosoluble (eau, glycérol, acide acétique) d'Excilor® suggèrent une action potentiellement transitoire. Une interruption de l'application pourrait permettre la reprise de la croissance fongique, entraînant une récurrence rapide de l'onychomycose.

L'étude présente des résultats prometteurs pour Excilor® dans le traitement des onychomycoses, attribuant une part de son efficacité à la présence d'acides organiques. Toutefois, des recherches supplémentaires, incluant des études *in vivo* et l'évaluation de l'impact sur divers agents pathogènes, sont nécessaires pour confirmer ces observations et assurer une compréhension plus complète de son mécanisme d'action. Une attention particulière doit également être accordée à la fréquence d'application et à la durabilité de l'effet antifongique.

IV.3.2.2. EMTRIX® Traitement de la mycose de l'ongle

La gamme Emtrix® Traitement des mycoses des ongles, utilisée pour traiter les infections fongiques des ongles sera examinée afin d'évaluer son efficacité et ses mécanismes d'action.



Figure 64 : EMTRIX® traitement des mycoses des ongles (436)

Dispositif médical. CE n°2797. Distributeur Advantice health AB – Suède.

Cette solution est contenue dans un tube avec un embout pour faciliter son utilisation. Elle est à appliquer quotidiennement, le soir au coucher. Il convient de mettre une fine couche de produit sur la surface de l'ongle ainsi que sous le bord libre de l'ongle et de laisser ensuite sécher quelques minutes.

La durée du traitement varie en fonction de la sévérité initiale de l'affection mais elle est comprise généralement entre trois et six mois.

Composition : Propylène glycol, urée (20%), glycérol, acide lactique (9%), eau, hydroxyde de sodium, EDTA disodique.

L'urée agit ici comme agent kératolytique sur l'ongle, facilitant le détachement et l'élimination de la couche de kératine endommagée, favorisant ainsi la régénération de l'ongle. L'acide lactique, quant à lui, inhibe potentiellement la croissance des champignons.

Deux études significatives ont été publiées sur l'efficacité de la solution K101, correspondant à la formulation d'EMTRIX® :

- Étude *in vitro* (2014)

Cette étude visait à analyser l'effet de la solution K101 contre les champignons *Trichophyton rubrum* et *Candida albicans*.(437). La solution de K101 a été testée à des concentrations de 10%, 20% et 50% dans des tubes à essai avec des échantillons filtrés de *T. rubrum* et *C. albicans*, incubés respectivement à 30 et 35°C. Les champignons ont été exposés aux solutions pendant des périodes allant de 60 minutes à 24 heures avant d'êtreensemencés sur des boîtes de Pétri pour l'incubation. Les résultats observés sous microscope électronique à balayage ont montré une altération notable des cellules fongiques, suggérant que K101 perturbe l'intégrité de la paroi cellulaire et entraîne une autolyse cellulaire.

- Étude multicentrique (8 semaines)

Une étude clinique ouverte de 8 semaines a évalué l'efficacité cosmétique du K101-03 (identique à EMYTRIX ®),chez des patients atteints d'onychomycose ou de psoriasis de

l'ongle(438). 72 patients atteints d'onychomycose et 34 patients atteints de psoriasis de l'ongle ont appliqué le produit quotidiennement. Après 8 semaines, 92,2 % des patients ont constaté une amélioration de l'apparence de leur ongle. Dès la première semaine, 78,3 % des patients atteints d'onychomycose ont rapporté une amélioration.



Figure 65 : Résultat de l'étude multicentrique pendant un traitement au K101-3 (438)

Les résultats des études indiquent une efficacité potentielle de la solution K101 contre les champignons responsables des onychomycoses. Toutefois ces études présentent des limitations, notamment l'absence de tests in vivo, la taille limitée des échantillons, et le financement par MOBERG PHARMA AB (détenteurs de la marque EMTRIX® (439), jusqu'en 2019 (440)), ce qui peut introduire un biais. La durée des études est également insuffisante pour évaluer la repousse complète de l'ongle, qui peut prendre de 9 à 12 mois.

Bien que les études sur EMTRIX® montrent des résultats prometteurs, des recherches supplémentaires indépendantes et de plus longue durée sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son mécanisme d'action. Le classement de K101 comme dispositif médical plutôt que comme médicament reflète ces incertitudes et souligne la nécessité d'études plus rigoureuses.

IV.3.2.3. Wartner by Cryopharma® traitement de l'ongle mycosé

Le dispositif Wartner by Cryopharma® est un gel pour le traitement des onychomycoses.



Figure 66 : Wartner by Cryopharma (441)

Classé en classe IIa avec la certification CE 0481, et fabriqué par Natumin Pharma en Suède, il est présenté sous forme de tube avec un applicateur et doit être utilisé deux fois par jour pendant quatre semaines, jusqu'à ce qu'une nette amélioration des symptômes soit visible. L'application consiste à étaler une fine couche de gel sur toute la surface de l'ongle en massant vers la cuticule, puis laisser sécher pendant quelques minutes. Les premiers effets du traitement sont promis d'être observables après une semaine, après quoi l'application peut être réduite à une fois par jour jusqu'à ce qu'un ongle sains repousse complètement.

Composition et effets potentiels

- Eau et Glycérine : Connu pour leurs propriétés hydratantes
- 1.5-pentenediol: Solvant
- Propylène glycol : Humectant et agent épaississant
- Diméthicone : Silicone conférant une bonne capacité d'étalement
- PEG-40 huile de Ricin hydrogénée : Tensioactif
- Carbomer : Agent gélifiant et stabilisateur d'émulsion
- Hydroxyde de Sodium : régulateur de pH
- *Artemisia abrotanum* leaf/ stem extract (extrait de citronnelle) : Propriétés rafraîchissante et parfum agréable

Aucun de ces composants ne possède d'activité antimycosique. La nécessité d'une application biquotidienne peut poser un défi en termes d'observance du traitement. De plus, la durée recommandée de seulement quatre semaines et la promesse d'une amélioration rapide suscitent des interrogations, étant donné que le traitement habituel des onychomycoses dure généralement entre trois et six mois.

Bien que le gel contienne des ingrédients hydratants et des agents favorisant la pénétration et l'étalement, aucun n'a démontré d'activité antifongique. Les directives d'application fréquente et la durée limitée de traitement suggèrent une efficacité potentielle limitée. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité réelle de ce dispositif médical dans le traitement des onychomycoses, ainsi que pour mieux comprendre son mécanisme d'action et son impact sur l'observance du traitement.

IV.3.2.4. SCHOLL® solution 2 en 1 Mycose des ongles

Le dispositif médical SCHOLL® est indiqué dans le traitement des mycoses des ongles et comprend cinq limes et une solution présentée dans un stylo de 3,8 mL.



Figure 67 : SCHOLL Solution 2 en 1 (442)

Il est recommandé d'appliquer la solution une fois par jour sur l'ongle infecté, suivi d'un limage hebdomadaire de l'ongle pendant quatre semaines. Ensuite, une application hebdomadaire pendant neuf mois est préconisée pour assurer une élimination complète du champignon et une protection contre une récurrence.

Composition et Mécanisme d'action

La composition de la solution comprend :

- Eau (Aqua) : Solvant
- Urée (Urea) : Principal composant, agissant probablement comme un agent kératolytique pour éliminer les cellules mortes de l'ongle ; À faible concentration, elle possède également des propriétés hydratantes.
- Acide citrique monohydraté (Citric Acid Monohydrate) : Contribue à acidifier le milieu, favorisant ainsi l'élimination du champignon.
- D-Panthénol : propriétés hydratantes, lissantes et régénératrices
- Glycérine : humectant, contribuant à maintenir l'hydratation de l'ongle
- Gomme Xanthane : Stabilisateur d'émulsion et liant des ingrédients
- Alcool Isopropylique : Solvant et agent parfumant
- Benzoate de sodium: Conservateur
- Sodium Benzotriazolyl Butylphenol Sulfate : Protège le produit des rayons UV, assurant sa stabilité

La combinaison des composants de cette solution vise à éliminer le champignon responsable de l'onychomycose et à protéger l'ongle contre une récurrence. L'urée, en concentration élevée, agit probablement comme un kératolytique efficace, tandis que le reste des ingrédients contribue à maintenir l'hydratation et à régénérer l'ongle.

Ce dispositif médical présente un mode d'action en deux phases pour traiter et prévenir l'onychomycose. Bien que son efficacité clinique nécessite une évaluation approfondie, la

composition de la solution suggère un potentiel significatif dans le traitement de cette affection. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité.

IV.3.2.5. URGO filmogel® ongles abîmés

Le dispositif URGO filmogel® ongles abîmés est indiqué pour les mycoses et les traumatismes dits « légers » des ongles.



Figure 68 : Urgo filmogel® ongles abîmés (443)

Il doit être appliqué quotidiennement sur la surface de l'ongle affecté, ainsi que sur la peau environnante et le dessous du bord libre de l'ongle. Ce produit est destiné à être utilisé exclusivement à partir de 3 ans, et il ne nécessite ni l'utilisation d'un dissolvant ni de limage pour être retiré.

Composition : Hydroxypropylchitosan, Eau purifiée, Éthanol, Piroctone olamine (Octopirox®) 0,5%.

L'hydroxypropylchitosane (HPHC) agit comme agent filmogène, formant un film continu sur l'ongle pour faciliter la pénétration des actifs. La piroctone olamine sert de conservateur, empêchant le développement de micro-organismes et possédant une forte affinité pour les phanères.

- **Étude de 2008 sur les propriétés physiques et microbiologiques**

Une étude publiée dans le *Journal of Plastic Dermatology*, en 2008 (444) a évalué un dispositif médical similaire à Urgo filmogel® ongles abîmés, composé d'une solution hydroalcoolique contenant de l'HPCH et de la piroctone olamine.

- Première Expérience : inhibition de la colonisation fongique

Une goutte de la solution a été déposée dans une boîte de Petri inoculée de *T. Mentagrophytes*. Après cinq jours d'incubation, la zone de dépôt est restée exempte de colonisation fongique, contrairement au reste de la gélose. Cela indique que le dispositif forme une barrière physique efficace contre les champignons.

- Deuxième expérience : Absorption et Diffusion de l'OCTOPIROX®

Cette expérience visait à démontrer l'absorption et la diffusion améliorées de l'Octopirox® (piroctone olamine) sur un support de kératine comparé à un support neutre. Les résultats ont montré une meilleure absorption et une activité inhibitrice de l'Octopirox® contre *T. rubrum* in vitro, utilisant des disques neutres et des sabots de bovin.

- Troisième expérience : Protection contre *T. rubrum*

L'application du dispositif sur un sabot sain, exposé ensuite à *T. rubrum*, a montré une protection efficace contre la contamination fongique pendant 7, 14 et 21 jours. Aucun développement de colonie n'a été observé, suggérant une isolation efficace par le dispositif, bien que cette expérience ne démontre pas une activité fongistatique intrinsèque.

Les expériences révèlent que le dispositif à base d'HPHC et de piroctone olamine inhibe la croissance de *T. mentagrophytes* in vitro et protège les supports kératiniques contre *T. rubrum*. Cependant, des questions subsistent quant à l'efficacité direct sur les ongles humains et la pertinence du modèle bovin utilisé. Une étude plus large sur des ongles humains pathologiques serait nécessaire pour confirmer ces propriétés antifongiques de manière plus fiable.

Les résultats préliminaires montrent des propriétés prometteuses pour ce dispositif médical en termes de protection et de pénétration des actifs. Cependant, des recherches supplémentaires sur des ongles humains sont essentielles pour valider son efficacité clinique et établir des preuves solides de ses propriétés antifongiques.

IV.3.2.6. ONYKOLEÏNE® DM

Onykoleïne® DM est un dispositif médical est une solution pour ongles mycosés.



Figure 69 : ONYKOLEÏNE® DM (445)

Ce produit consiste en une solution à appliquer une fois par jour avec un pinceau sur un ongle sec et propre, sans vernis. Le traitement doit continu jusqu'à ce que l'ongle soit complètement renouvelé

Composition et effets potentiels

- Alcool Dénaturé et Eau : Solvants
- Urée et Acide Lactique : Probablement utilisés pour leur propriétés kératolytiques
- Éthoxydiglycol : Humectant et solvant, contribuant également au parfum
- Décylène Glycol : Conservateur, assurant la stabilité du produit
- Polyquaternium-7 : Agent filmogène, formant un film protecteur sur l'ongle
- Hydroxyde De Sodium, : Contrôle le pH de la formulation

- Huile De Feuilles De Thymus Vulgaris : Reconnu pour son activité antifongique (446)
- Cuivre Usate : Réduit la croissance des champignons, offrant une protection supplémentaire contre les infections fongiques.

Bien que certains composants présentent des propriétés potentiellement bénéfiques, comme l'activité kératolytique de l'acide lactique et de l'urée, ainsi que l'activité antifongique de l'huile de *Thymus vulgaris* et du sel de cuivre, l'efficacité antifongique globale du produit reste certaine en raison du manque de données sur l'absorption à travers l'ongle.

L'utilisation du dispositif médicale Onykoleïne®, est principalement recommandée pour la prévention des récives ou pour renforcer les ongles à des fins esthétiques, en complément d'un traitement antifongique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité antifongique réelle.

IV.3.2.7. Gamme PODERM®

Le sérum Purifiant PODERM® est le produit le plus populaire en France pour l'automédication contre la mycose des ongles (hors AMM - période de janvier 2023 d'après les données du GERS : Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques)



Figure 70 : Poderm® Mycoses de l'ongle : sérum purifiant (447)

Ce dispositif médical est largement utilisé grâce à sa composition innovante et à son efficacité présumée.

Composition et Utilisation

Le sérum est composé de :

- Huile de noix de macadamia (*Macadamia integrifolia* seed oil) : Adoucit, lisse et régénère la peau et les ongles (riche en acides gras monoinsaturés et poly-insaturés, ainsi qu'en vitamines A, B, et E et en minéraux)
- Huile de tournesol (*Helianthus annuus* (sunflower) seed oil) : Antioxydante et anti-inflammatoire, maintient la santé de la peau et prévient le vieillissement prématuré (haute teneur en vitamine E)
- Extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum* flower/leaf/stem extract) : Contribue à la santé de la peau et des ongles.

- Huile essentielle de citron (*Citrus limon* (lemon) peel oil,) : Stimulante, raffermissante et anti-inflammatoire, apporte une sensation de fraîcheur.
- Limonène : solvant et agent parfumant dans la composition
- *Oenothera biennis* (evening primrose) oil,
- Huile de ricin (*Ricinus communis* (castor) seed oil) : Cicatrisante et antibactérienne, favorise la guérison (vitamine E)
- Huile de rose musquée et huile de blé (*Rosa canina* fruit oil, *Triticum vulgare* (wheat) germ oil) : Émollientes et hydratantes, préservent l'hydratation
- Vitamine E (Tocophérol) : Antioxydant, protège contre les dommages oxydatifs
- Extrait de romarin (*Rosmarinus officinalis* (rosemary) leaf oil) : Propriétés antimicrobiennes
- Composés parfumants et émollients : Tels que le citral, le *Pelargonium graveolens* flower oil, le Linalool, le Citronellol, le Géraniol, le benzyl alcohol et la glycine soja
- *Brassica campestris* (rapeseed) seed oil : Maintient l'intégrité des ongles et de la peau

Le sérum est appliqué une à deux fois par jour sur l'ongle infecté et la peau saine autour de l'ongle. Il convient à tous dès l'âge de 3 ans.

La formulation du sérum agit mécaniquement en formant un film lipidique protecteur, favorisant ainsi l'élimination de la mycose et le renouvellement naturel de l'ongle. Les ingrédients sélectionnés offrent une combinaison d'effets bénéfique pour la santé des ongles et de la peau.

Le sérum purifiant Poderm® représente une option prometteuse pour le traitement de la mycose des ongles, grâce à sa composition naturelle et à ses potentiels bienfaits pour la santé des ongles. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité clinique.



Figure 71 : Poderm® Mycoses difficiles Booster (448)

Le booster Poderm® est un produit complémentaire au sérum purifiant, utilisé pour le traitement de la mycose des ongles. Sa composition naturelle et ses potentiels bienfaits en font un produit attractif pour les patients.

Composition et Utilisation

Le booster Poderm® est composé de :

- Huile de macadamia et huile de tournesol (*Macadamia integrifolia* seed oil, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil) : Adoucissent et nourrissent la peau et les ongles
- Extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum* flower/leaf/stem extract) : Contribue à maintenir la santé de la peau et des ongles
- Huile essentielle de géranium (Géraniole) : Parfumante et tonifiante pour les ongles ;
- Huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* (tea tree) leaf oil) : Présente dans ce produit, elle pourrait avoir des propriétés antifongiques.
- Huile essentielle de clou de girofle (*Eugenia caryophyllus* (clove) bud oil) et Eugénol : Ont une activité significative contre les moisissures et les levures associées aux onychomycoses (CMI de 2% pour l'HE de clou de girofle et CMI 4% pour l'eugénol) (343).

Le booster Poderm® est appliqué deux fois par semaine sur l'ongle infecté et la peau saine autour de l'ongle, de préférence avant l'application du sérum purifiant.

La formulation du booster Poderm® vise à créer une barrière lipidique protectrice sur l'ongle malade, tandis que les huiles essentielles d'arbre à thé et de clou de girofle peuvent contribuer à l'élimination de l'onychomycose. Cependant, des études cliniques sont nécessaires pour évaluer son efficacité chez un grand nombre de patients.

La gamme Poderm® représente une approche naturelle et prometteuse pour le traitement de la mycose des ongles. L'utilisation du BOOSTER en complément du sérum purifiant peut offrir des résultats bénéfiques, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité clinique.

IV.3.3. Synthèse

L'étude révèle que les produits disponibles en vente libre (OTC) pour le traitement des affections des ongles présentent divers modes d'action. On peut les classer en plusieurs catégories : les acidifiants qui modifient le pH de l'ongle, les agents kératolytiques qui favorisent l'élimination des cellules mortes de la peau, les agents qui aident à la régénération et à la reconstruction de l'ongle ; enfin, les principes actifs ayant des propriétés antifongiques ou qui empêchent la croissance des champignons.

Le Tableau 16, ci-dessous, résume l'ensemble des caractéristiques des produits présentés.

Tableau 16 : Comparatif des produits présentés

Produit	Catégorie	Activité	Existence d'études	Limites
EXCILOR®	DM	Actifs régénérateurs de l'ongle Non fongicides mais probablement fongistatiques	Oui	Ralentit la croissance du champignon sans l'éliminer complètement. Peut masquer les symptômes cliniques en améliorant l'aspect de l'ongle. Risque de FN lors des prélèvements.
EMTRIX®	DM	Kératolytique Non fongicide, légèrement fongistatique	Oui	Pas de garantie de guérison
WARTNER by Cryopharma®		Actifs régénérateurs de l'ongle	Non	Aucune étude n'a prouvé son efficacité Durée de traitement beaucoup trop courte
SCHOLL®		Kératolytique Actifs régénérateurs de l'ongle	Oui	Potentielle option thérapeutique, mais des études supplémentaires sont nécessaires
URGO® filmogel	DM	Non fongicide mais possiblement fongistatique	Oui	Potentielle option thérapeutique, mais action non démontrée dans des études
ONYKOLEÏNE® DM	DM	Kératolytique Possible action fongicide (Huile de feuille de thymus vulgaris) Présence d'actifs régénérateurs de l'ongle	Non	Action non démontrée Utile en complément de traitement antifongique ou pour éviter les récurrences
PODERM®	DM	Possible action fongicide (HE d'arbre à thé et clou de girofle)	Non	Aucune étude n'a prouvé son efficacité Utilisation du sérum sans le booster ne semble pas utile

En ce qui concerne les produits favorisant la régénération et la reconstruction de l'ongle, il manque actuellement des preuves solides démontrant une réelle régénération. Par conséquent, ces produits ne devraient pas être considérés comme une partie essentielle du traitement.

Les acidifiants, quant à eux, ne sont pas prioritaires dans le traitement de l'onychomycose. Bien qu'ils puissent améliorer l'apparence de l'ongle en masquant les signes cliniques, leur effet est souvent superficiel et peut fausser les résultats des tests de laboratoire si utilisés juste avant un prélèvement. Cependant, leur utilisation en combinaison avec des antifongiques pourrait renforcer leur efficacité et potentiellement accélérer les résultats.

Les agents kératolytiques, qui favorisent l'élimination des cellules mortes de la peau, sont pertinents dans le traitement de l'onychomycose, surtout lorsqu'il y a un épaississement de l'ongle (hyperkératose), une atteinte de la matrice ou un décollement de l'ongle (onycholyse). Ils constituent souvent la première étape du traitement conventionnel, avant l'ajout éventuel de médicaments antifongiques.

Enfin, les principes actifs, tels que l'amorolfine, sont essentiels dans le traitement de l'onychomycose, et sont disponibles en vente libre ou sur conseil du pharmacien, car leur efficacité a été prouvée par des études cliniques.

Conclusion

L'onychomycose est une affection courante des ongles, résultant de l'infection par des dermatophytes, des levures ou des moisissures. Cette pathologie se manifeste par des altérations visibles de l'ongle, telles que l'onycholyse et l'hyperkératose sous-unguéale, ainsi que par des modifications de couleur, des douleurs, et une gêne notable lors du chaussage et de la marche. Diverses formes cliniques sont définies en fonction du site de pénétration des agents pathogènes dans l'appareil unguéal et du stade évolutif de l'infection. Le diagnostic clinique seul est insuffisant, bien que l'onychomycose représente près de 50% des onychopathies (449). Il est impératif de confirmer ce dernier par une culture positive au laboratoire, ce qui permet d'écartier d'autres pathologies et d'adapter précisément la thérapeutique en fonction de l'agent pathogène identifié.

Les récentes avancées dans les méthodes diagnostiques offrent des techniques plus sensibles, spécifiques et rapides, réduisant ainsi les faux négatifs et permettant un diagnostic différentiel précis. Pour les cas modérés à graves, impliquant plusieurs ongles ou en cas d'échec des traitements topiques, il est impératif de recourir à une thérapie systémique par voie orale. En revanche, les atteintes limitées trouvent souvent une résolution efficace par le biais de traitement locaux au long cours.

Malgré la disponibilité de thérapies antifongiques orales, l'émergence de souches résistantes à la terbinafine et le fort taux de rechute de cette maladie posent un défi majeur pour la prise en charge future. De ce fait, le développement de nouveaux médicaments, ainsi que les progrès galéniques en matière de libération et de perméation locale des principes actifs, dans une matrice unguéale altérée, revêtent une importance cruciale. L'apport novateur de dispositifs médicaux pourrait également s'avérer non négligeable. Les premières études sur ces nouvelles modalités thérapeutiques montrent des résultats prometteurs, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur sécurité, déterminer les dosages optimaux, et établir des lignes directrices claires.

L'implication du pharmacien dans la gestion de l'onychomycose est essentielle. Par ses conseils avisés, celui-ci joue un rôle clé dans l'éducation thérapeutique des patients, les aidant à comprendre leur maladie, leur traitement, et l'important de l'observance thérapeutique. Les produits en vente libre (OTC) recommandés par le pharmacien peuvent offrir un soutien précieux en fonction du stade de l'infection, bien qu'ils ne remplacent pas la nécessité d'une culture positive et d'un véritable traitement antifongique. La prise en charge globale de cette affection, et le soutien précieux du pharmacien, doivent également prendre en compte l'impact psychologique significatif de l'onychomycose sur les patients.

Références bibliographiques

1. Vlahovic TC. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 1 juill 2016;33(3):305-18.
2. Queller JN, Bhatia N. The Dermatologist's Approach to Onychomycosis. *Journal of Fungi*. sept 2015;1(2):173-84.
3. Chabasse D. [Can we evaluate the frequency of onychomycosis?]. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2003;130(12 Pt 2):1222-30.
4. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M. Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging*. mars 2022;39(3):191-8.
5. Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*. juin 2020;30(2):100949.
6. www.elsevier.com [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Les annexes cutanées: l'appareil unguéal. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/les-annexes-cutanees-lappareil-ungueal>
7. Kobayashi Y, Miyamoto M, Sugibayashi K, Morimoto Y. Drug Permeation through the Three Layers of the Human Nail Plate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1 mars 1999;51(3):271-8.
8. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clinics in Dermatology*. 1 juill 2010;28(4):420-5.
9. Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(4):641-8.
10. Midgley G, Moore MK, Cook JC, Phan QG. Mycology of nail disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 1994;31(3, Part 2):S68-74.
11. Murray SC, Dawber RPR. Onychomycosis of toenails: Orthopaedic and podiatric considerations. *Australasian Journal of Dermatology*. 2002;43(2):105-12.
12. Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. juill 1998;11(3):415-29.
13. mooh90. Les champignons filamenteux [Internet]. *Agronomie*. 2017 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://agronomie.info/fr/les-champignons-filamenteux/>
14. Groupe de travail de la Société française de dermatologie, Recommandations pour la pratique clinique. Onychomycoses : modalités de diagnostic et de prise en charge. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 2007;
15. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol*. 4 mars 2010;28(2):151-9.
16. Chabasse D, Contet-Audonnet N. Dermatophytes et dermatophytoses. *EMC - Maladies infectieuses*. janv 2011;8(2):1-15.
17. Chabasse D. Les dermatophytes : d'où viennent-ils ? Comment sont-ils devenus des parasites ? *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2008;18(1):27-35.

18. Etcheverria CM. Les dermatophytes: à propos des espèces isolées au CHU de Bordeaux (2014-2020) et actualités taxonomiques, diagnostiques et thérapeutiques.
19. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2004;50(5):748-52.
20. Chi CC, Wang SH, Chou MC. The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. *Mycoses*. 2005;48(6):413-20.
21. Das S, Goyal R, Bhattacharya SN. Laboratory-based epidemiological study of superficial fungal infections. *The Journal of Dermatology*. 2007;34(4):248-53.
22. Lange M, Roszkiewicz J, Szczerkowska-Dobosz A, Jasiel-Walikowska E, Bykowska B. Onychomycosis is no longer a rare finding in children. *Mycoses*. 2006;49(1):55-9.
23. Vélez A, Linares MJ, Fenández-Roldán JC, Casal M. Study of onychomycosis in Córdoba, Spain: Prevailing fungi and pattern of infection. *Mycopathologia*. 1 janv 1997;137(1):1-8.
24. Jesudanam TM, Rao GRR, Lakshmi DJ, Kumari GR. Onychomycosis: a significant medical problem. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(6):326-9.
25. Khosravi AR, Shokri H, Mansouri P, Katirae F, Ziglari T. Candida species isolated from nails and their in vitro susceptibility to antifungal drugs in the department of Dermatology (University of Tehran, Iran). *Journal de Mycologie Médicale*. 1 déc 2008;18(4):210-5.
26. Vander Straten MR, Balkis MM, Ghannoum MA. The role of nondermatophyte molds in onychomycosis: diagnosis and treatment. *Dermatologic Therapy*. 2002;15(2):89-98.
27. Kemna ME, Elewski BE. A U.S. epidemiologic survey of superficial fungal diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;35(4):539-42.
28. Gupta AK, Wang T, Cooper EA, Summerbell RC, Piguet V, Tosti A, et al. A comprehensive review of nondermatophyte mould onychomycosis: Epidemiology, diagnosis and management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024;38(3):480-95.
29. Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clinics in Dermatology*. 2010;28(2):160-3.
30. Hocquette A, Grondin M, Bertout S, Mallié M. Acremonium, Beauveria, Chrysosporium, Fusarium, Onychocola, Paecilomyces, Penicillium, Scedosporium and Scopulariopsis fungi responsible for hyalohyphomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*. 2005;15(3):136-49.
31. HAY RJ, BARAN R, MOORE MK, WILKINSON JD. Candida onychomycosis—an evaluation of the role of Candida species in nail disease. *British Journal of Dermatology*. 1988;118(1):47-58.
32. Tosti A, Piraccini BM, Mariani R, Stinchi C, Buttasi C. Are local and systemic conditions important for the development of onychomycosis? *European Journal of Dermatology*. 1998;8(1):41-4.
33. Guibal F, Baran R, Duhard E, Feuilhade de Chauvin M. Épidémiologie et prise en charge des onychomycoses en pratique dermatologique libérale en France. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 août 2008;135(8):561-6.

34. Solís-Arias MP, García-Romero MT. Onychomycosis in children. A review. *International Journal of Dermatology*. 2017;56(2):123-30.
35. Piérard G. Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: A pan-European survey. *Dermatology*. 2001;202(3):220-4.
36. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011;101(1):49-54.
37. Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Palacios-Morales Y, Córdova-Martínez E, Bazán-Mora E, et al. Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients. *Mycopathologia*. juill 2008;166(1):41-5.
38. Al-Mutairi N, Eassa BI, Al-Rqobah DA. Clinical and mycologic characteristics of onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(2):84-91.
39. Saunte DML, Holgersen JB, Hædersdal M, Strauss G, Bitsch M, Svendsen OL, et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006;86(5):425-8.
40. El Fékih N, Fazaa B, Zouari B, Sfia M, Hajlaoui K, Gaigi S, et al. Les mycoses du pied chez le diabétique : étude prospective de 150 patients. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2009;19(1):29-33.
41. Wilson RM, Reeves WG. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol*. févr 1986;63(2):478-84.
42. Chang SJ, Hsu SC, Tien KJ, Hsiao JY, Lin SR, Chen HC, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *International Journal of Dermatology*. 2008;47(5):467-72.
43. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses*. 2007;50(6):437-42.
44. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel III CR, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non- psoriatics: A multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(5):786-9.
45. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008;88(1):31-3.
46. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(6):1125-8.
47. Cribier B, Mena ML, Rey D, Partisani M, Fabien V, Lang JM, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus: A prospective controlled study. *Archives of Dermatology*. 1998;134(10):1216-20.
48. Gregory N. Special patient populations: Onychomycosis in the HIV-positive patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;35(3 PART II):S13-6.
49. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clinics in Dermatology*. 1 mars 2010;28(2):217-25.

50. Macura AB, Macura-Biegun A, Pawlik B. Susceptibility to fungal infections of nails in patients with primary antibody deficiency. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* juill 2003;26(4):223-32.
51. Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, Cooper EA, Konnikov N, Albreski D, et al. The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2000;14(6):466-9.
52. Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bielely H, et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1996;34(2 1):302-4.
53. Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. *J Am Acad Dermatol.* août 2009;61(2):242-6.
54. Ogasawara Y, Hiruma M, Muto M, Ogawa H. Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatological patients from Tokyo. *Mycoses.* avr 2003;46(3-4):114-9.
55. Walling HW, Sniezek PJ. Distribution of toenail dystrophy predicts histologic diagnosis of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 juin 2007;56(6):945-8.
56. Abdelaziz AM, Mahmoud KM, Elsayy EM, Bakr MA. Nail changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* janv 2010;25(1):274-7.
57. Pillay VK, Wilson DM, Ing TS, Kark RM. Fungus infection in steroid-treated systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 29 juill 1968;205(5):261-5.
58. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford).* mars 2007;46(3):539-44.
59. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978;21(1):37-44.
60. Soussi Abdallaoui M, Boutayeb H, Guessous-Idrissi N. Flore fongique du sable de deux plages à Casablanca (Maroc): Analyse et corollaires épidémiologiques. *Journal de Mycologie Médicale.* 1 mars 2007;17(1):58-62.
61. Brocks KM, Johansen UB, Jorgensen HO, Ravnborg LR, Svejgaard EL. Tinea pedis and onychomycosis in Danish soldiers before and after service in ex-Yugoslavia. *Mycoses.* 1999;42(7-8):475-8.
62. Pichardo-Geisinger R, Mora DC, Newman JC, Arcury TA, Feldman SR, Quandt SA. Comorbidity of tinea pedis and onychomycosis and evaluation of risk factors in Latino immigrant poultry processing and other manual laborers. *South Med J.* juin 2014;107(6):374-9.
63. Götz H, Hantschke D. A glance at the epidemiology of dermatomycoses in the coal mining industry. *Hautarzt.* 1965;16(12):543-8.
64. Badillet G, Puissant A, Jourdan Lemoine M, Barrault D. Judo practice and risks of fungus contamination. *Annales de Dermatologie et de Venereologie.* 1982;109(8):661-4.

65. Purim KSM, Bordignon GPF, Queiroz-Telles F de. Fungal infection of the feet in soccer players and non-athlete individuals. *Rev Iberoam Micol.* mars 2005;22(1):34-8.
66. Gudnadóttir G, Hilmarsdóttir I, Sigurgeirsson B. Onychomycosis in Icelandic swimmers. *Acta Dermato-Venereologica.* 1999;79(5):376-7.
67. Daggett C, Brodell RT, Daniel CR, Jackson J. Onychomycosis in Athletes. *Am J Clin Dermatol.* oct 2019;20(5):691-8.
68. AJELLO L, GETZ ME. Recovery of dermatophytes from shoes and shower stalls. *The Journal of investigative dermatology.* 1954;22(1):17-21; discussion, 21-4.
69. CHABASSE D, CHANTRY D, BOUSSIN G, al et. Surveillance de la flore fongique des sols en milieu sportif. *Santé publ (Vandoeuvre-lès-Nancy).* 1995;(2):141-9.
70. BROUGHTON RH. REINFECTION FROM SOCKS AND SHOES IN TINEA PEDIS. *British Journal of Dermatology.* 1955;67(7):249-54.
71. Zaias N. Onychomycosis. *Dermatologic Clinics.* 1 juill 1985;3(3):445-60.
72. Pönnighaus JM, Clayton Y, Warndorff D. The spectrum of dermatophytes in northern Malawi (Africa). *Mycoses.* 1996;39(7-8):293-7.
73. VANBREUSEGHEM R. Prévalence des onychomycoses au Zaïre particulièrement chez les coupeurs de canne à sucre. 1977 [cité 4 avr 2024]; Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevalence%20des%20onychomycoses%20au%20Za%C3%AFre%2C%20particul%C3%A8rement%20chez%20les%20planteurs%20de%20canne%20%C3%A0%20sucre&publication_year=1977&author=R.%20Vanbreuseghem
74. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis due to artificial nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* août 2008;22(8):998-1000.
75. Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: Epidemiology and clinical features. *International Journal of Dermatology.* 1999;38(SUPPL. 2):7-12.
76. Heikkilä H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *British Journal of Dermatology.* 1995;133(5):699-703.
77. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 août 2000;43(2, Part 1):244-8.
78. ROBERTS DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *British Journal of Dermatology.* 1992;126:23-7.
79. Chabasse D, Pihet M. Les dermatophytes : les difficultés du diagnostic mycologique. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 nov 2008;2008(406):29-38.
80. Fanti F, Conti S, Zucchi A, Polonelli L. First Italian report of onychomycosis caused by *Onychocola canadensis*. *Med Mycol.* oct 2003;41(5):447-50.
81. Stuchlik D, Mencil K, Hubka V, Skorepova M. Fungal melanonychia caused by *Onychocola canadensis*: first records of nail infections due to *Onychocola* in the Czech Republic. *Czech Mycology.* 10 août 2011;63:83-91.

82. Järv H. Onychomycosis caused by *Onychocola canadensis*: the first report in Estonia and lessons to learn. *Mycoses*. 2015;58(2):113-7.
83. Sigler L, Abbott SP, Woodgyer AJ. New records of nail and skin infection due to *Onychocola canadensis* and description of its teleomorph *Arachnomyces nodosetosus* sp. nov. *J Med Vet Mycol*. 1994;32(4):275-85.
84. Belloeuf L, Boisseau-Garsaud AM, Saint-Cyr I, Desbois N, Hélénon R, Quénéhervé C, et al. [Nail disease due to *Scytalidium* in Martinique (French West Indies)]. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2004;131(3):245-9.
85. Alvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia*. août 2004;158(2):181-6.
86. Xavier APM, Oliveira JC de, Ribeiro VL da S, Souza MAJ. Epidemiological aspects of patients with unguinal and cutaneous lesions caused by *Scytalidium* spp. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):805-10.
87. Barua P, Barua S, Borkakoty B, Mahanta J. Onychomycosis by *Scytalidium dimidiatum* in green tea leaf pluckers: report of two cases. *Mycopathologia*. oct 2007;164(4):193-5.
88. Ungpakorn R, Lohaprathan S, Reangchainam S. Prevalence of foot diseases in outpatients attending the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand. *Clin Exp Dermatol*. janv 2004;29(1):87-90.
89. Goon ATJ, Seow CS. Three cases of *Nattrassia mangiferae* (*Scytalidium dimidiatum*) infection in Singapore. *Int J Dermatol*. janv 2002;41(1):53-5.
90. Nzenze Afène S, Ngoungou EB, Mabika Mamfoumbi M, Bouyou Akotet MK, Avome Mba IM, Kombila M. Les onychomycoses au Gabon : aspects cliniques et mycologiques. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 déc 2011;21(4):248-55.
91. Maslin J, Morand JJ. LES SCYTALIDIOSES (INFECTIONS A SCYTALIDIUM).
92. Lacroix C, Kac G, Dubertret L, Morel P, Derouin F, de Chauvin MF. Scytalidiosis in Paris, France. *J Am Acad Dermatol*. juin 2003;48(6):852-6.
93. Feuilhade de Chauvin M. Traitement des onychomycoses. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2011;2011(432):71-5.
94. Zahrou, F, N. Les onychomycoses : Aspects cliniques, mycologiques, thérapeutiques et évolutifs. [Marrakech, Maroc]: CADI AYYAD; 2014.
95. Scrivener JN (Yannis). Onychomycoses : épidémiologie et clinique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2011;2011(432):35-41.
96. Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS: Clinical and Laboratory Findings in 62 Patients. *International Journal of Dermatology*. 1990;29(5):337-9.
97. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA. « Endonyx » onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytes. *Acta Derm Venereol*. janv 1999;79(1):52-3.
98. BARAN R, BADILLET G. Primary onycholysis of the big toenails: a review of 113 cases. *British Journal of Dermatology*. 1982;106(5):529-34.

99. laboratoire de parasito-mycologie du CHU d'angers, Bouchara, J.P, Pihet,M, De Gentile, L, Cimon, B, Chabasse D. Les levures et levures. 2010.
100. Feuilhade de Chauvin M. Examen mycologique en dermatologie. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 oct 2018;145(10):623-32.
101. Zaraa I, Moulonguet. Histomycologie ungueale: apport dans le diagnostic de l'onychomycose. Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC. mai 2021;1(4):253-7.
102. Chabasse D, Pihet M. [Mycological diagnosis of onychomycosis]. J Mycol Med. déc 2014;24(4):269-78.
103. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Hermanns-Lê T, Radermacher J, Delvenne P. Cyanoacrylate Skin Surface Stripping and the 3S-Biokit Advent in Tropical Dermatology: A Look from Liège. ScientificWorldJournal. 2014;2014:462634.
104. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. J Am Acad Dermatol. août 2003;49(2):193-7.
105. Wilsmann-Theis D, Sareika F, Bieber T, Schmid-Wendtner MH, Wenzel J. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. févr 2011;25(2):235-7.
106. Karaman BFO, Açıklın A, Ünal İ, Aksungur VL. Diagnostic values of KOH examination, histological examination, and culture for onychomycosis: a latent class analysis. Int J Dermatol. mars 2019;58(3):319-24.
107. Salkin IF. Dermatophyte test medium: evaluation with nondermatophytic pathogens. Appl Microbiol. août 1973;26(2):134-7.
108. Feuilhade de Chauvin M, Lacroix C. Les mycoses-généralités. 2008 oct; HOPITAL SAINT LOUIS.
109. Arrese JE, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Nail histomycology. Protean aspects of a human fungal bed. Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2003;130(12 II):1254-9.
110. Bennett D, Rubin AI. Dermatophytoma: a clinicopathologic entity important for dermatologists and dermatopathologists to identify. Int J Dermatol. oct 2013;52(10):1285-7.
111. Kidd S, Halliday C, Ellis D. Descriptions of Medical Fungi [Internet]. 4^e éd. GB: CABI; 2022 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.cabidigitallibrary.org/doi/book/10.1079/9781800622340.0000>
112. Candida albicans sur gélose Sabouraud [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/gelose-sabouraud.html>
113. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. Skin Appendage Disord. oct 2018;4(4):208-16.
114. Turner RR, Testa MA. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life. Qual Life Res. févr 2000;9(1):39-53.

115. Masson E. EM-Consulte. [cité 25 mars 2024]. OnychoNet[®], un réseau de soin des onychomycoses. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/296476/onychonet-r-c-un-reseau-de-soin-des-onychomycoses>
116. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *J Appl Microbiol.* 1 août 2020;129(2):212-32.
117. Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(3):149-58.
118. Bar J, Samuelov L, Sprecher E, Mashiah J. Griseofulvin vs terbinafine for paediatric tinea capitis: When and for how long. *Mycoses.* oct 2019;62(10):949-53.
119. Sonthalia S, Agrawal M, Sehgal VN. Topical Ciclopirox Olamine 1%: Revisiting a Unique Antifungal. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(4):481-5.
120. Monod M, Feuermann M, Salamin K, Fratti M, Makino M, Alshahni MM, et al. Trichophyton rubrum Azole Resistance Mediated by a New ABC Transporter, TruMDR3. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2019;63(11):e00863-19.
121. Rajagopalan M, Inamadar A, Mittal A, Miskeen AK, Srinivas CR, Sardana K, et al. Expert Consensus on The Management of Dermatophytosis in India (ECTODERM India). *BMC Dermatol.* 24 juill 2018;18(1):6.
122. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, Haeveers K. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol.* févr 1988;18(2 Pt 1):263-8.
123. Sardana K, Arora P, Mahajan K. Intracutaneous pharmacokinetics of oral antifungals and their relevance in recalcitrant cutaneous dermatophytosis: Time to revisit basics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(6):730-2.
124. LAMISIL 250 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/lamisil_250_mg_cp_sec-9872.html#indications
125. Rudisill DE, Castonguay LA, Stille JK. Synthesis of terbinafine. A palladium catalyzed vinyl iodide-ethynylstannane coupling. *Tetrahedron Letters.* 1988;29(13):1509-12.
126. CRAT L. Terbinafine – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10233/>
127. ITRACONAZOLE SANDOZ 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/itraconazole_sandoz_100_mg_gel-67963.html
128. Itraconazole CAS#: 84625-61-6 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB4716071_EN.htm
129. FLUCONAZOLE BIOGARAN 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fluconazole_biogaran_100_mg_gel-68652.html
130. Fluconazole CAS#: 86386-73-4 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3740293_EN.htm

131. AMOROLFINE ARROW 5 % vernis ongl médicamenteux - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/amorolfine_arrow_5_vernis_ongl_medicamenteux-105082.html#index
132. Amorolfine CAS#: 67467-83-8 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB92130223_EN.htm
133. MYCOSTER 8 % sol p appl cut - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/mycoster_8_sol_p_appl_cut-11398.html#index
134. ONYTEC 80 mg/g vernis ongl médicamenteux - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/onytec_80_mg_g_vernis_ongl_medicamenteux-94419.html
135. Ciclopirox CAS#: 29342-05-0 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7673863_EN.htm
136. AMYCOR ONYCHOSET pom - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/amycor_onychoset_pom-1029.html
137. Bifonazole CAS#: 60628-96-8 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: https://m.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8138176_EN.htm
138. Notice patient - AMYCOR ONYCHOSET, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=67886607>
139. Onyster Mycoses de l'Ongle Pommade 10 g + 21 pansements [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.parapharmadirect.com/onyster-mycoses-de-ongle-10g>
140. Résumé des caractéristiques du produit - ITRACONAZOLE VIATRIS 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=60738303>
141. Résumé des caractéristique du produit - FLUCONAZOLE ARROW 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66490708&typedoc=N>
142. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):353-67.
143. Gupta AK, Daigle D, Carviel JL. The role of biofilms in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. juin 2016;74(6):1241-6.
144. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol*. sept 2003;149 Suppl 65:5-9.
145. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol*. sept 2003;149 Suppl 65:5-9.

146. Tosti A, Elewski BE. Onychomycosis: Practical Approaches to Minimize Relapse and Recurrence. *Skin Appendage Disorders*. 2016;2(1-2):83-7.
147. Halteh P, Scher RK, Lipner SR. Over-the-counter and natural remedies for onychomycosis: do they really work? *Cutis*. nov 2016;98(5):E16-25.
148. Szepietowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E, Onychomycosis Epidemiology Study Group. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol*. oct 2006;142(10):1279-84.
149. Ghannoum MA, Salem I, Christensen L. Epidemiology of Onychomycosis. In: *Onychomycosis* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cité 16 avr 2024]. p. 13-20. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119226512.ch2>
150. Elewski BE, Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. nov 2015;8(11):38-42.
151. Piraccini BM, Sisti A, Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol*. mars 2010;62(3):411-4.
152. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2012;13(8):1131-42.
153. Ingber A. Intermittent low dose itraconazole treatment for onychomycosis--long term follow-up. *Med Mycol*. déc 2001;39(6):471-3.
154. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol*. oct 2001;145 Suppl 60:3-8.
155. Elewski BE. A Full « Cure » for Onychomycosis Is Not Always Possible. *Archives of Dermatology*. 1 juill 1999;135(7):852-3.
156. Shemer A, Gupta AK, Kamshov A, Babaev M, Farhi R, Daniel III CR, et al. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatologic Therapy*. 2017;30(5):e12545.
157. Ko JY, Lee HE, Jae H, Oh DH, Kim JS, Yu HJ. Cure rate, duration required for complete cure and recurrence rate of onychomycosis according to clinical factors in Korean patients. *Mycoses*. 2011;54(5):e384-8.
158. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *International Journal of Dermatology*. 1999;38(SUPPL. 2):1-6.
159. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;
160. Iorizzo M, Tosti A, Starace M, Baran R, Daniel CR, Di Chiacchio N, et al. Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2020;83(6):1717-23.
161. Grover C, Kharghoria G, Baran R. Nail lichen planus: A review of clinical presentation, diagnosis and therapy. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 sept 2022;149(3):150-64.

162. Fletcher CL, Hay RJ, Smeeton NC. Onychomycosis: The development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(4):701-5.
163. Garcia-Doval I, Cabo F, Monteagudo B, Alvarez J, Ginarte M, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Clinical diagnosis of toenail onychomycosis is possible in some patients: Cross-sectional diagnostic study and development of a diagnostic rule. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(4):743-51.
164. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Trau H. Toenail abnormalities and onychomycosis in chronic venous insufficiency of the legs: Should we treat? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(3):279-82.
165. Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R, Fischer C, Haas CJ, Starz H, et al. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis - comparison of six diagnostic methods. *Mycoses*. janv 2013;56(1):47-55.
166. Hsiao YP, Lin HS, Wu TW, Shih HC, Wei SJ, Wang YL, et al. A comparative study of KOH test, PAS staining and fungal culture in diagnosis of onychomycosis in Taiwan. *J Dermatol Sci*. févr 2007;45(2):138-40.
167. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: A repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2006;55(4):620-6.
168. Reinig E, Rich P, Thompson CT. How to Submit a Nail Specimen. *Dermatologic Clinics*. 1 avr 2015;33(2):303-7.
169. Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A, Aghili SR. Comparison of Diagnostic Methods in the Evaluation of Onychomycosis. *Mycopathologia*. 1 avr 2013;175(3):315-21.
170. Lim SS, Ohn J, Mun JH. Diagnosis of Onychomycosis: From Conventional Techniques and Dermoscopy to Artificial Intelligence. *Front Med [Internet]*. 15 avr 2021 [cité 8 avr 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.637216>
171. Suarez SM, Silvers DN, Scher RK, Pearlstein HH, Auerbach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol*. oct 1991;127(10):1517-9.
172. Begari V, Pathakumari P, Takalkar AA. Comparative evaluation of KOH mount, fungal culture and PAS staining in onychomycosis. *International Journal of Research in Dermatology*. 24 juill 2019;5(3):554-8.
173. Monod M, Bontems O, Zaugg C, Léchenne B, Fratti M, Panizzon R. Fast and reliable PCR/sequencing/RFLP assay for identification of fungi in onychomycoses. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;55(9):1211-6.
174. Gupta AK, Simpson FC. Diagnosing onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):540-3.
175. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. déc 2018;16(12):929-38.
176. Pföhler C, Hollemeyer K, Heinzle E, Altmeyer W, Graeber S, Müller CSL, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool in diagnostic investigation of nail disorders? *Experimental Dermatology*. 2009;18(10):880-2.

177. Nada EE, El Taieb MA, El-Feky MA, Ibrahim HM, Hegazy EM, Mohamed AE, et al. Diagnosis of onychomycosis clinically by nail dermoscopy versus microbiological diagnosis. *Arch Dermatol Res.* 1 avr 2020;312(3):207-12.
178. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infectious Diseases.* 22 févr 2017;17(1):166.
179. Ferrari J. Fungal toenail infections. *BMJ Clin Evid.* 16 août 2011;2011:1715.
180. Matsuda Y, Sugiura K, Hashimoto T, Ueda A, Konno Y, Tatsumi Y. Efficacy Coefficients Determined Using Nail Permeability and Antifungal Activity in Keratin-Containing Media Are Useful for Predicting Clinical Efficacies of Topical Drugs for Onychomycosis. *PLOS ONE.* 21 juill 2016;11(7):e0159661.
181. Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J, Singh PK, Bowers J, Travis J, et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genetics and Biology.* 1 déc 2019;133:103266.
182. Silva A, Carbinatto F, Bagnato V, Inada N. A Promising Strategy for the Treatment of Onychomycosis with Curcumin and Photodynamic Therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 28 sept 2015;3.
183. Paul V, Rawal H. Cardiotoxicity with Itraconazole. *Case Reports.* 10 avr 2017;2017:bcr.
184. Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, Santbergen B, van der Sijs H, Becker ML, et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;84(2):369-78.
185. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA.* 5 janv 2016;315(1):58-67.
186. Stolmeier DA, Stratman HB, McIntee TJ, Stratman EJ. Utility of Laboratory Test Result Monitoring in Patients Taking Oral Terbinafine or Griseofulvin for Dermatophyte Infections. *JAMA Dermatol.* 1 déc 2018;154(12):1409-16.
187. Thiyanaratnam J, Cohen PR, Powell S. Fluconazole-associated Stevens-Johnson syndrome. *J Drugs Dermatol.* oct 2010;9(10):1272-5.
188. Pasmuzzi E, Monastirli A, Georgiou S, Sgouros G, Tsambaos D. Short-term and low-dose oral fluconazole treatment can cause Stevens-Johnson syndrome in HIV-negative patients. *J Drugs Dermatol.* déc 2011;10(12):1360.
189. Ofoma UR, Chapnick EK. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report. *Cases J.* 20 nov 2009;2:9071.
190. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2006;62(6):491-2.
191. Katz HI, Gupta AK. Oral antifungal drug interactions. *Dermatol Clin.* juill 1997;15(3):535-44.

192. Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm.* 2 avr 2002;236(1-2):1-26.
193. Mertin D, Lippold BC. In-vitro Permeability of the Human Nail and of a Keratin Membrane from Bovine Hooves: Prediction of the Penetration Rate of Antimycotics through the Nail Plate and their Efficacy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1 sept 1997;49(9):866-72.
194. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail: permeation pattern for water and the homologous alcohols and differences with respect to the stratum corneum*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1 janv 1983;35(1):28-33.
195. Kobayashi Y, Komatsu T, Sumi M, Numajiri S, Miyamoto M, Kobayashi D, et al. In vitro permeation of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1 mars 2004;21(4):471-7.
196. Del Rosso JQ. The Role of Topical Antifungal Therapy for Onychomycosis and the Emergence of Newer Agents. *J Clin Aesthet Dermatol.* juill 2014;7(7):10-8.
197. Martinez-Rossi NM, Bitencourt TA, Peres NTA, Lang EAS, Gomes EV, Quaresimin NR, et al. Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs: Mechanisms and Prospectus. *Front Microbiol.* 29 mai 2018;9:1108.
198. Cowen LE. The evolution of fungal drug resistance: modulating the trajectory from genotype to phenotype. *Nat Rev Microbiol.* mars 2008;6(3):187-98.
199. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK, Arendrup MC. Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019–2020. *Journal of Fungi.* févr 2022;8(2):150.
200. Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL, Cremer G, Foulet F, Brun S, et al. Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study. *J Fungi (Basel).* 23 févr 2022;8(3):220.
201. Salehi Z, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 oct 2018;37(10):1841-6.
202. Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses.* 2020;63(7):717-28.
203. Singh A, Masih A, Khurana A, Singh PK, Gupta M, Hagen F, et al. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses.* juill 2018;61(7):477-84.
204. Rudramurthy SM, Shankarnarayan SA, Dogra S, Shaw D, Mushtaq K, Paul RA, et al. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of Trichophyton interdigitale and Trichophyton rubrum Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2018;62(5):e02522-17.
205. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, et al. Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point

- Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 27 juin 2017;61(7):10.1128/aac.00115-17.
206. El-Awady R, Saleh E, Hashim A, Soliman N, Dallah A, Elrasheed A, et al. The Role of Eukaryotic and Prokaryotic ABC Transporter Family in Failure of Chemotherapy. *Front Pharmacol*. 2016;7:535.
207. Cervelatti EP, Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Martinez-Rossi NM. Molecular cloning and characterization of a novel ABC transporter gene in the human pathogen *Trichophyton rubrum*. *Med Mycol*. mars 2006;44(2):141-7.
208. Yamada T, Yaguchi T, Tamura T, Pich C, Salamin K, Feuermann M, et al. Itraconazole resistance of *Trichophyton rubrum* mediated by the ABC transporter TruMDR2. *Mycoses*. août 2021;64(8):936-46.
209. Martins M, Rossi A, Sanches P, Rossi N. Differential expression of multidrug-resistance genes in *Trichophyton rubrum*. *Journal of Integrated OMICS*. 15 nov 2019;9.
210. Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Maccheroni W, Martinez-Rossi NM. Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. *J Med Microbiol*. août 2006;55(Pt 8):1093-9.
211. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. *J Fungi (Basel)*. 18 nov 2021;7(11):983.
212. Burkharta CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2002;47(4):629-31.
213. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2002;47(4):629-31.
214. Brilhante RSN, Correia EEM, Guedes GM de M, Pereira VS, Oliveira JS de, Bandeira SP, et al. Quantitative and structural analyses of the in vitro and ex vivo biofilm-forming ability of dermatophytes. *J Med Microbiol*. juill 2017;66(7):1045-52.
215. Castelo-Branco D de SCM, Aguiar L de, Araújo GDS, Lopes RGP, Sales J de A, Pereira-Neto WA, et al. In vitro and ex vivo biofilms of dermatophytes: a new panorama for the study of antifungal drugs. *Biofouling*. août 2020;36(7):783-91.
216. Lin H, Liu X, Shen Z, Cheng W, Zeng Z, Chen Y, et al. The effect of isoflavaspodic acid PB extracted from *Dryopteris fragrans* (L.) Schott on planktonic and biofilm growth of dermatophytes and the possible mechanism of antibiofilm. *Journal of Ethnopharmacology*. 15 sept 2019;241:111956.
217. Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLoS Pathog*. 2012;8(4):e1002585.
218. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol*. 8 sept 2017;71:753-75.
219. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, Meletiadis J, Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to: perform antifungal susceptibility testing of

- microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):55-60.
220. Liu X, Yao ZY. Advance in application of dermoscopy for onychomycosis diagnosis. *International Journal of Dermatology and Venereology.* 30 mars 2019;02(01):19-23.
221. Lim SS, Chamberlain A, Hur K, Ohn J, Han B, Mar V, et al. Dermoscopic Evaluation of Inflammatory Nail Disorders and Their Mimics. *Acta Derm Venereol.* 15 sept 2021;101(9):adv00548.
222. Liu X, Yao ZY. Advance in application of dermoscopy for onychomycosis diagnosis. *International Journal of Dermatology and Venereology.* 30 mars 2019;02(01):19-23.
223. Singal A, Jakhar D. Onychoscopy: An Overview. *International Journal of Dermoscopy.* déc 2017;1(2):41-9.
224. Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G. Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* avr 2013;27(4):509-13.
225. Abu El-Hamd M, Yassin FEZSED, El-Hamid NHA, El-Sharkawy REED. Clinical, dermoscopic, and histopathological evaluations of patients with nail disorders. *J Cosmet Dermatol.* janv 2022;21(1):347-57.
226. El-Komy MHM, Aboelmagd SH, Khalil HS, Abdelrahman RM, Bedair NI. Limitations of dermoscopy in detecting distal and lateral subungual onychomycosis among patients with severely dystrophic nail psoriasis. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* avr 2022;19(1):31.
227. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
228. Ascencio M, Collinet P, Cosson M, Mordon S. Place et intérêt de la tomographie par cohérence optique en gynécologie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 1 déc 2007;36(8):749-55.
229. Petrokilidou C, Gaitanis G, Bassukas ID, Velegraki A, Guevara E, Vardaki MZ, et al. Emerging Optical Techniques for the Diagnosis of Onychomycosis. *Applied Sciences.* janv 2020;10(7):2340.
230. Olsen J, Lindsø Andersen P, Themstrup L, Jemec GBE, Saunte DML. Optical coherence tomography of onychomycosis: proposed terminology and a suggestion of practical usage. *Arch Dermatol Res.* 1 janv 2020;312(1):51-8.
231. Verne SH, Chen L, Shah V, Nouri K, Tosti A. Optical Coherence Tomography Features of Dermatophytoma. *JAMA Dermatology.* 1 févr 2018;154(2):225-7.
232. Gupta AK, Hall DC, Cooper EA, Ghannoum MA. Diagnosing Onychomycosis: What's New? *Journal of Fungi.* mai 2022;8(5):464.
233. ibidi [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Confocal Microscopy | Principle & Applications. Disponible sur: <https://ibidi.com/content/216-confocal-microscopy>
234. Confocal Microscopy [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.edmundoptics.fr/knowledge-center/application-notes/microscopy/confocal-microscopy/>

235. Hongcharu W, Dwyer P, Gonzalez S, Anderson RR. Confirmation of onychomycosis by in vivo confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 2000;42(2):214-6.
236. Pharaon M, Gari-Toussaint M, Khemis A, Zorzi K, Petit L, Martel P, et al. Diagnosis and treatment monitoring of toenail onychomycosis by reflectance confocal microscopy: prospective cohort study in 58 patients. *J Am Acad Dermatol*. juill 2014;71(1):56-61.
237. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Rox Anderson R. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Melanin Provides Strong Contrast. *Journal of Investigative Dermatology*. juin 1995;104(6):946-52.
238. Krammer S, Krammer C, Vladimirova G, Salzer S, Ruini C, Sattler E, et al. Ex vivo Confocal Laser Scanning Microscopy: A Potential New Diagnostic Imaging Tool in Onychomycosis Comparable With Gold Standard Techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586648.
239. Ortner VK, Franco W, Haedersdal M, Philipsen PA. Noninvasive Assessment of Mycotic Nail Tissue Using an Ultraviolet Fluorescence Excitation Imaging System. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2021;53(2):245-51.
240. Tsunemi Y, Hiruma M. Clinical study of Dermatophyte Test Strip, an immunochromatographic method, to detect tinea unguium dermatophytes. *The Journal of Dermatology*. 2016;43(12):1417-23.
241. Tsuboi R, Mochizuki T, Ito H, Kawano S, Suzuki Y, Naka W, et al. Validation of a lateral flow immunochromatographic assay for tinea unguium diagnosis. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(5):633-7.
242. Mareschal A, Scherer E, Lihoreau T, Bellanger AP, Millon L, Aubin F. Diagnosis of toenail onychomycosis by an immunochromatographic dermatophytes test strip. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(6):e367-9.
243. Paugam A, Challier S. Dermatophytic onychia: Effectiveness of rapid immunochromatographic diagnostic testing directly on samples compared to culture. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 juin 2022;149(2):108-11.
244. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Diagnosis of tinea pedis by the Dermatophyte Test Strip. *Br J Dermatol*. nov 2015;173(5):1323-4.
245. Méhul B, de Coi N, Grundt P, Genette A, Voegel JJ, Monod M. Detection of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton interdigitale* in onychomycosis using monoclonal antibodies against Sub6 (Tri r 2). *Mycoses*. 2019;62(1):32-40.
246. Burnham-Marusich AR, Hubbard B, Kvam AJ, Gates-Hollingsworth M, Green HR, Soukup E, et al. Conservation of Mannan Synthesis in Fungi of the Zygomycota and Ascomycota Reveals a Broad Diagnostic Target. *mSphere*. 2018;3(3):e00094-18.
247. Real-Time PCR (qPCR) | AAT Bioquest [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.aatbio.com/catalog/real-time-pcr-qpcr>
248. Bao F, Fan Y, Sun L, Yu Y, Wang Z, Pan Q, et al. Comparison of fungal fluorescent staining and ITS rDNA PCR-based sequencing with conventional methods for the diagnosis of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):1017-21.

249. Verrier J, Monod M. Diagnosis of Dermatophytosis Using Molecular Biology. *Mycopathologia*. 1 févr 2017;182(1):193-202.
250. Gräser Y, Saunte DML. A Hundred Years of Diagnosing Superficial Fungal Infections: Where Do We Come From, Where Are We Now and Where Would We Like To Go? *Acta Dermato-Venereologica*. 20 avr 2020;100(9):216-24.
251. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol* [Internet]. 2 févr 2017 [cité 9 avr 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2017.00108/full>
252. Gupta AK, Nakrieko KA. Onychomycosis Infections: Do Polymerase Chain Reaction and Culture Reports Agree? *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 1 juill 2017;107(4):280-6.
253. Hayette MP, Seidel L, Adjetey C, Darfouf R, Wéry M, Boreux R, et al. Clinical evaluation of the DermaGenius® Nail real-time PCR assay for the detection of dermatophytes and *Candida albicans* in nails. *Med Mycol*. 1 avr 2019;57(3):277-83.
254. Petinataud D, Berger S, Ferdynus C, Debourgogne A, Contet-Audonneau N, Machouart M. Optimising the diagnostic strategy for onychomycosis from sample collection to FUNGAL identification evaluation of a diagnostic kit for real-time PCR. *Mycoses*. 2016;59(5):304-11.
255. Lin BB, Pattle N, Kelley P, Jaksic AS. Multiplex RT-PCR provides improved diagnosis of skin and nail dermatophyte infections compared to microscopy and culture: a laboratory study and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. nov 2021;101(3):115413.
256. Cuchí-Burgos E, Rubio-Casino R, Ballester-Téllez M, Pariente-Jiménez F, Pérez-Jové J, Blanco-Suárez A. Commercial real time PCR implementation for rapid diagnosis of onychomycosis: A new workflow in a clinical laboratory. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(7):326-9.
257. Hafirassou AZ, Valero C, Gasseem N, Mihoubi I, Buitrago MJ. Usefulness of techniques based on real time PCR for the identification of onychomycosis-causing species. *Mycoses*. 2017;60(10):638-44.
258. Bougnoux ME, Angebault C, Leto J, Beretti JL. Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mars 2013;2013(450):63-9.
259. Hedayati MT, Ansari S, Ahmadi B, Taghizadeh Armaki M, Shokohi T, Abastabar M, et al. Identification of clinical dermatophyte isolates obtained from Iran by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Curr Med Mycol*. juin 2019;5(2):22-6.
260. Cassagne C, Normand AC, L'Ollivier C, Ranque S, Piarroux R. Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. *Mycoses*. 2016;59(11):678-90.
261. Seng P, Rolain JM, Fournier PE, La Scola B, Drancourt M, Raoult D. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology. *Future Microbiol*. nov 2010;5(11):1733-54.

262. van Veen SQ, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. *J Clin Microbiol.* mars 2010;48(3):900-7.
263. Santos C, Paterson RRM, Venâncio A, Lima N. Filamentous fungal characterizations by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Appl Microbiol.* févr 2010;108(2):375-85.
264. Mycology – an update Part 2: Dermatophyoses: Clinical picture and diagnostics - Nenoff - 2014 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.12420>
265. Theel ES, Hall L, Mandrekar J, Wengenack NL. Dermatophyte Identification Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology.* 21 déc 2020;49(12):4067-71.
266. Alshawa K, Beretti JL, Lacroix C, Feuilhade M, Dauphin B, Quesne G, et al. Successful Identification of Clinical Dermatophyte and *Neoscytalidium* Species by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology.* 21 déc 2020;50(7):2277-81.
267. Sanguinetti M, Posteraro B. Identification of Molds by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology.* 25 janv 2017;55(2):369-79.
268. Buchan BW, Ledebor NA. Advances in Identification of Clinical Yeast Isolates by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology.* 21 déc 2020;51(5):1359-66.
269. What is Raman Spectroscopy? - HORIBA [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.horiba.com/usa/scientific/technologies/raman-imaging-and-spectroscopy/raman-spectroscopy/>
270. Research and Technological Development Unit [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Spectroscopie Raman. Disponible sur: <https://rd-technologiques.ifremer.fr/en/Technological-R-D/Equipments/Spectroscopies-Techniques-de-mesures-in-situ/Spectroscopie-Raman>
271. Gardiner DJ. Introduction to Raman Scattering. In: Gardiner DJ, Graves PR, éditeurs. *Practical Raman Spectroscopy* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989 [cité 9 avr 2024]. p. 1-12. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-74040-4_1
272. Stöckel S, Kirchoff J, Neugebauer U, Rösch P, Popp J. The application of Raman spectroscopy for the detection and identification of microorganisms. *Journal of Raman Spectroscopy.* 2016;47(1):89-109.
273. Kourkoumelis N, Gaitanis G, Velegaki A, Bassukas ID. Nail Raman spectroscopy: A promising method for the diagnosis of onychomycosis. An ex vivo pilot study. *Med Mycol.* 1 juill 2018;56(5):551-8.
274. Smijs TG, Jachtenberg JW, Pavel S, Bakker-Schut TC, Willemse-Erix D, de Haas ERM, et al. Detection and differentiation of causative organisms of onychomycosis in an ex vivo nail model by means of Raman spectroscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2014;28(11):1492-9.

275. Witkowska E, Jagielski T, Kamińska A, Kowalska A, Hryniewicz-Gwóźdź A, Waluk J. Detection and identification of human fungal pathogens using surface-enhanced Raman spectroscopy and principal component analysis. *Anal Methods*. 8 déc 2016;8(48):8427-34.
276. Witkowska E, Jagielski T, Kamińska A. Genus- and species-level identification of dermatophyte fungi by surface-enhanced Raman spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 5 mars 2018;192:285-90.
277. Shen X, Zhang J, Yan C, Zhou H. An Automatic Diagnosis Method of Facial Acne Vulgaris Based on Convolutional Neural Network. *Sci Rep*. 11 avr 2018;8(1):5839.
278. Hogarty DT, Su JC, Phan K, Attia M, Hossny M, Nahavandi S, et al. Artificial Intelligence in Dermatology—Where We Are and the Way to the Future: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 1 févr 2020;21(1):41-7.
279. Gupta AK, Hall DC. Diagnosing onychomycosis: A step forward? *J Cosmet Dermatol*. févr 2022;21(2):530-5.
280. Han SS, Park GH, Lim W, Kim MS, Na JI, Park I, et al. Deep neural networks show an equivalent and often superior performance to dermatologists in onychomycosis diagnosis: Automatic construction of onychomycosis datasets by region-based convolutional deep neural network. *PLOS ONE*. 19 janv 2018;13(1):e0191493.
281. Kim YJ, Han SS, Yang HJ, Chang SE. Prospective, comparative evaluation of a deep neural network and dermoscopy in the diagnosis of onychomycosis. *PLOS ONE*. 11 juin 2020;15(6):e0234334.
282. Decroos F, Springenberg S, Lang T, Päpper M, Zapf A, Metze D, et al. A Deep Learning Approach for Histopathological Diagnosis of Onychomycosis: Not Inferior to Analogue Diagnosis by Histopathologists. *Acta Dermato-Venereologica*. 31 août 2021;101(8):adv00532-adv00532.
283. Yilmaz A, Göktay F, Varol R, Gencoglan G, Uvet H. Deep convolutional neural networks for onychomycosis detection using microscopic images with KOH examination. *Mycoses*. déc 2022;65(12):1119-26.
284. Elewski B, Pollak R, Ashton S, Rich P, Schlessinger J, Tavakkol A. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *British Journal of Dermatology*. 1 févr 2012;166(2):389-98.
285. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M. Review of the alternative therapies for onychomycosis and superficial fungal infections: posaconazole, fosravuconazole, voriconazole, oteseconazole. *Int J Dermatol*. déc 2022;61(12):1431-41.
286. Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, Kano R, Kubo M, et al. Fosravuconazole to treat severe onychomycosis in the elderly. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(2):228-31.
287. Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol*. oct 2018;45(10):1151-9.
288. Elewski B, Brand S, Degenhardt T, Curelop S, Pollak R, Schotzinger R, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the

- efficacy and safety of VT-1161 oral tablets in the treatment of patients with distal and lateral subungual onychomycosis of the toenail. *Br J Dermatol.* févr 2021;184(2):270-80.
289. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis.* avr 2012;54(7):913-21.
290. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 sept 2013;69(3):416-425.e1.
291. Fávero MLD, Bonetti AF, Domingos EL, Tonin FS, Pontarolo R. Oral antifungal therapies for toenail onychomycosis: a systematic review with network meta-analysis toenail mycosis: network meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2 janv 2022;33(1):121-30.
292. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Fioranelli M, Rocchia MG, Gianfaldoni R, et al. An Overview of Laser in Dermatology: The Past, the Present and ... the Future (?). *Open Access Maced J Med Sci.* 23 juill 2017;5(4):526-30.
293. Ma W, Si C, Kasyanju Carrero LM, Liu HF, Yin XF, Liu J, et al. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* nov 2019;98(48):e17948.
294. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):167-72.
295. Gupta AK, Simpson FC. Laser therapy for onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(5):301-7.
296. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguët V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2020;34(9):1972-90.
297. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci.* févr 2017;32(2):469-74.
298. Farkas JP, Hoopman JE, Kenkel JM. Five parameters you must understand to master control of your laser/light-based devices. *Aesthet Surg J.* 1 sept 2013;33(7):1059-64.
299. Gupta AK, Ravi SP, Haas-Neill S, Wang T, Cooper EA. Utility of devices for onychomycosis: a review. *Journal of Dermatological Treatment [Internet].* 31 déc 2023 [cité 21 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2023.2265658>
300. Zang K, Sullivan R, Shanks S. A Retrospective Study of Non-thermal Laser Therapy for the Treatment of Toenail Onychomycosis. *J Clin Aesthet Dermatol.* mai 2017;10(5):24-30.
301. Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;69(4):578-82.
302. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of

- onychomycosis: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2014;70(5):911-7.
303. Li Y, Yu S, Xu J, Zhang R, Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(10):1258-63.
 304. Waibel J, Wulkan AJ, Rudnick A. Prospective efficacy and safety evaluation of laser treatments with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2013;12(11):1237-42.
 305. Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, Weiss C, Schneider S w., Jünger M, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(1):175-80.
 306. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. Treating onychomycoses of the toenail: Clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012;11(4):496-504.
 307. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Japanese Journal of Medical Mycology*. 2013;54(4):333-9.
 308. Renner R, Grüßer K, Sticherling M. 1,064-nm diode laser therapy of onychomycosis: Results of a prospective open treatment of 82 toenails. *Dermatology*. 2015;230(2):128-34.
 309. Gupta AK, Paquet M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2015;26(4):376-8.
 310. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2010;100(3):166-77.
 311. Landsman AS, Robbins AH. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870-and 930-nm light exposure: Some follow-up observations at 270 Days. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2012;102(2):169-71.
 312. Lim EH, Kim H rae, Park YO, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2014;70(5):918-23.
 313. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 avr 2019;80(4):853-67.
 314. Gupta A k., Versteeg S g. A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(7):1111-8.
 315. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology*. 2001;74(5):656-69.
 316. Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Saceda-Corralo D, Buendia-Castaño D, Pindado-Ortega C, et al. In situ production of ROS in the skin by photodynamic therapy as a powerful tool in clinical dermatology. *Methods*. 2016;109:190-202.

317. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors. *Cancer Research*. 1978;38(8):2628-35.
318. Aspiroz C, Fortuño Cebamanos B, Rezusta A, Paz-Cristóbal P, Domínguez-Luzón F, Gené Díaz J, et al. Terapia fotodinámica aplicada al tratamiento de las onicomicosis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Iberoamericana de Micología*. 1 oct 2011;28(4):191-3.
319. Alberdi E, Gómez C. Methylene blue vs methyl aminolevulinate photodynamic therapy in combination with oral terbinafine in the treatment of severe dermatophytic toenail onychomycosis: Short- and long-term effects. *Mycoses*. août 2020;63(8):859-68.
320. Navarro-Bielsa A, Gracia-Cazaña T, Robres P, Lopez C, Calvo-Priego MD, Aspiroz C, et al. Combination of Photodynamic Therapy and Oral Antifungals for the Treatment of Onychomycosis. *Pharmaceuticals*. juin 2022;15(6):722.
321. Souza LWF, Souza SVT, Botelho AC de C. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*. févr 2014;89:184-6.
322. Gupta AK, Venkataraman M, Renaud HJ, Summerbell R, Shear NH, Piguet V. A Paradigm Shift in the Treatment and Management of Onychomycosis. *Skin Appendage Disord*. août 2021;7(5):351-8.
323. Gupta AK, Venkataraman M, Joshi LT, Cooper EA. Potential use of microwave technology in dermatology. *J Dermatolog Treat*. nov 2022;33(7):2899-910.
324. Gupta AK, Hall DC, Simkovich AJ. How Effective Are Devices in the Management of Onychomycosis?: A Systematic Review. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2023;113(1):21-240.
325. Institution S. Smithsonian Institution. [cité 22 mai 2024]. Microwave Oven. Disponible sur: <https://www.si.edu/newsdesk/snapshot/microwave-oven>
326. Shaw P, Kumar N, Mumtaz S, Lim JS, Jang JH, Kim D, et al. Evaluation of non-thermal effect of microwave radiation and its mode of action in bacterial cell inactivation. *Sci Rep*. 7 juill 2021;11(1):14003.
327. Deng X, Huang H, Huang S, Yang M, Wu J, Ci Z, et al. Insight into the incredible effects of microwave heating: Driving changes in the structure, properties and functions of macromolecular nutrients in novel food. *Front Nutr*. 2022;9:941527.
328. Limited E, Beale G. TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS.
329. Ahmed: The effect of mobile waves on the growth of... - Google Scholar [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=4&publication_year=2015&pages=838-842&journal=IntJCurrMicrobiolAppSci&author=LT+Ahmed&author=AD+Majeed&author=A.+Salhi&title=The+effect+of+mobile+waves+on+the+growth+of+pathogenic+fungi
330. Budihardja D, Mayser P. The effect of microwave irradiation on the vitality of various dermatophytes. *Mycoses*. avr 2014;57(4):209-13.
331. T Ali: Mobile microwave effect on bacterial antibiotic... - Google Scholar [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur:

https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=9&publication_year=2010&pages=89-102&journal=Bas.J.Vet.Res&issue=2&author=A+A.+Al-Mayah&author=E.+T.+Ali&title=Mobile+microwave+effect+on+bacterial+antibiotic+sensitivity&doi=10.33762%2Fbvetr.2010.55052

332. Vandamme M, Robert É, Lerondel S, Pouvesle JM, Pape AL. Les plasmas non thermiques - Nouvelle stratégie thérapeutique en cancérologie ? *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2012;28(2):154-6.
333. Molokov: Magnetohydrodynamics: Historical evolution... - Google Scholar [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2007&author=S+Molokov&author=R+Moreau&author=HK.+Moffatt%26&title=Magnetohydrodynamics%3A+historical+evolution+and+trends
334. Laroussi M. Sterilization of contaminated matter with an atmospheric pressure plasma. *IEEE Trans Plasma Sci*. juin 1996;24(3):1188-91.
335. Ouf SA, El-Adly AA, Mohamed AAH. Inhibitory effect of silver nanoparticles mediated by atmospheric pressure air cold plasma jet against dermatophyte fungi. *Journal of Medical Microbiology*. 2015;64(10):1151-61.
336. Hoppanová L, Kryštofová S. Nonthermal Plasma Effects on Fungi: Applications, Fungal Responses, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 30 sept 2022;23(19):11592.
337. Misra NN, Yadav B, Roopesh MS, Jo C. Cold Plasma for Effective Fungal and Mycotoxin Control in Foods: Mechanisms, Inactivation Effects, and Applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. janv 2019;18(1):106-20.
338. Heinlin J, Maisch T, Zimmermann JL, Shimizu T, Holzmann T, Simon M, et al. Contact-free inactivation of *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis* by cold atmospheric plasma treatment. *Future Microbiology*. 2013;8(9):1097-106.
339. Jennings MB, Pollak R, Harkless LB, Kianifard F, Tavakkol A. Treatment of Toenail Onychomycosis with Oral Terbinafine Plus Aggressive Debridement: IRON-CLAD, a Large, Randomized, Open-Label, Multicenter Trial. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 1 nov 2006;96(6):465-73.
340. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA. Clinical *Trichophyton rubrum* Strain Exhibiting Primary Resistance to Terbinafine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. janv 2003;47(1):82-6.
341. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mars 2001;44(3):485-91.
342. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev*. janv 2006;19(1):50-62.
343. Gayoso CW, Lima EO, Oliveira VT, Pereira FO, Souza EL, Lima IO, et al. Sensitivity of fungi isolated from onychomycosis to *Eugenia caryophyllata* essential oil and eugenol. *Fitoterapia*. mars 2005;76(2):247-9.

344. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother.* août 2002;50(2):195-9.
345. Flores FC, Beck RCR, da Silva C de B. Essential Oils for Treatment for Onychomycosis: A Mini-Review. *Mycopathologia.* févr 2016;181(1-2):9-15.
346. Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer JE, Rojas-Bribiesca G, Román-Ramos R, Tortoriello J. Double-blind clinical trial for evaluating the effectiveness and tolerability of *Ageratina pichinchensis* extract on patients with mild to moderate onychomycosis. A comparative study with ciclopirox. *Planta Med.* oct 2008;74(12):1430-5.
347. Romero-Cerecero O, Román-Ramos R, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer JE, Rojas-Bribiesca G, Tortoriello J. Clinical trial to compare the effectiveness of two concentrations of the *Ageratina pichinchensis* extract in the topical treatment of onychomycosis. *J Ethnopharmacol.* 29 oct 2009;126(1):74-8.
348. Sipponen P, Sipponen A, Lohi J, Soini M, Tapanainen R, Jokinen JJ. Natural coniferous resin lacquer in treatment of toenail onychomycosis: an observational study. *Mycoses.* mai 2013;56(3):289-96.
349. Auvinen T, Tiihonen R, Soini M, Wangel M, Sipponen A, Jokinen JJ. Efficacy of topical resin lacquer, amorolfine and oral terbinafine for treating toenail onychomycosis: a prospective, randomized, controlled, investigator-blinded, parallel-group clinical trial. *Br J Dermatol.* oct 2015;173(4):940-8.
350. Veiga FF, Gadelha MC, da Silva MRT, Costa MI, Kischkel B, de Castro-Hoshino LV, et al. Propolis Extract for Onychomycosis Topical Treatment: From Bench to Clinic. *Front Microbiol.* 2018;9:779.
351. 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.
352. 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.
353. Lopes AI, Tavaría FK, Pintado ME. Conventional and natural compounds for the treatment of dermatophytosis. *Med Mycol.* 1 août 2020;58(6):707-20.
354. Trifan A, Luca SV, Bostănaru AC, Brebu M, Jităreanu A, Cristina RT, et al. Apiaceae Essential Oils: Boosters of Terbinafine Activity against Dermatophytes and Potent Anti-Inflammatory Effectors. *Plants (Basel).* 4 nov 2021;10(11):2378.
355. Ponte HAS, Lima MI de O, Lima E de O, Pereira F de O. Linalool modulates dermatophyte susceptibility to azole drugs. *Med Mycol.* 1 févr 2020;58(2):272-4.
356. Khan MSA, Ahmad I, Cameotra SS. *Carum copticum* and *Thymus vulgaris* oils inhibit virulence in *Trichophyton rubrum* and *Aspergillus* spp. *Braz J Microbiol.* 2014;45(2):523-31.
357. Obaid A, Al-Janabi J, Taj-Aldin W. Bioactivities of Anethole, Astragalin and Cryptochlorogenic Acid Extracted from Anise Oil and *Moringa oleifera* on the Keratinase

- Gene Expression of *Trichophyton rubrum*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 31 mars 2020;14:615-26.
358. Adorjan B, Buchbauer G. Biological properties of essential oils: an updated review. *Flavour and Fragrance Journal*. 2010;25(6):407-26.
359. Alvarez A, Vélez M, Gomez L. Mechanical Nail Abrasion Uses beyond the Nail Plate. [cité 14 mai 2024]; Disponible sur: [https://www.scitcentral.com/article.php?journal=22&article=2921&article_title=Mechanica I%20Nail%20Abrasion%20Uses%20beyond%20the%20Nail%20Plate#tabs1](https://www.scitcentral.com/article.php?journal=22&article=2921&article_title=Mechanica%20Nail%20Abrasion%20Uses%20beyond%20the%20Nail%20Plate#tabs1)
360. Flá A, Saliba via N, Chiacchio ND, Â G, Araújo ND, Sampaio J, et al. O uso da onicoabrasão como método de auxílio na obtenção de amostras para o diagnóstico da onicomiose. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2014;6(1):57-63.
361. Fungal Nail Disease | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0804878>
362. Repka MA, O'Haver J, See CH, Gutta K, Munjal M. Nail morphology studies as assessments for onychomycosis treatment modalities. *International Journal of Pharmaceutics*. 1 oct 2002;245(1):25-36.
363. Pandhi D, Verma P. Nail avulsion: Indications and methods (surgical nail avulsion). *IJDVL*. 1 mai 2012;78:299.
364. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: Part I. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 1 janv 2008 [cité 14 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546630701243418>
365. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*. nov 2008;5(11):1267-82.
366. South DA, Farber EM. Urea ointment in the nonsurgical avulsion of nail dystrophies--a reappraisal. *Cutis*. 1 juin 1980;25(6):609-12.
367. Khengar RH, Jones SA, Turner RB. Nail Swelling as a Pre-formulation Screen for the Selection and Optimisation of Ungual Penetration Enhancers | *Pharmaceutical Research*. *Pharm Res* [Internet]. 2007 [cité 14 mai 2024]; Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-007-9368-3>
368. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail: solvent effects on the permeation of homologous alcohols*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1 nov 1985;37(11):771-5.
369. Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail plate *in vitro*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 déc 2007;32(4):254-60.
370. Van Tomme SR, Storm G, Hennink WE. In situ gelling hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Int J Pharm*. 1 mai 2008;355(1-2):1-18.
371. El-sherif NI, Shamma RN, Abdelbary G. In-situ gels and nail lacquers as potential delivery systems for treatment of onychomycosis. A comparative study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. févr 2018;43:253-61.

372. Çelebi N, Ermiş S, Özkan S. Development of topical hydrogels of terbinafine hydrochloride and evaluation of their antifungal activity. *Drug Dev Ind Pharm.* avr 2015;41(4):631-9.
373. Nogueiras-Nieto L, Begoña Delgado-Charro M, Otero-Espinar FJ. Thermogelling hydrogels of cyclodextrin/poloxamer polypseudotaxanes as aqueous-based nail lacquers: application to the delivery of triamcinolone acetonide and ciclopirox olamine. *Eur J Pharm Biopharm.* avr 2013;83(3):370-7.
374. Mohorčič M, Torkar A, Friedrich J, Kristl J, Murdan S. An investigation into keratinolytic enzymes to enhance unguinal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 6 mars 2007;332(1):196-201.
375. Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Tapia-Olguin P, Kalia YN, Buri P. The Effect of Keratolytic Agents on the Permeability of Three Imidazole Antimycotic Drugs Through the Human Nail. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1 janv 1998;24(7):685-90.
376. Brown MB, Khengar RH, Turner RB, Forbes B, Traynor MJ, Evans CRG, et al. Overcoming the nail barrier: A systematic investigation of unguinal chemical penetration enhancement. *International Journal of Pharmaceutics.* 31 mars 2009;370(1):61-7.
377. Nogueiras-Nieto L, Gómez-Amoza JL, Delgado-Charro MB, Otero-Espinar FJ. Hydration and N-acetyl-L-cysteine alter the microstructure of human nail and bovine hoof: Implications for drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 20 déc 2011;156(3):337-44.
378. Khengar RH, Jones SA, Turner RB, Forbes B, Brown MB. Nail Swelling as a Pre-formulation Screen for the Selection and Optimisation of Unguinal Penetration Enhancers. *Pharm Res.* 1 déc 2007;24(12):2207-12.
379. Hao J, Smith KA, Li SK. Iontophoretically enhanced ciclopirox delivery into and across human nail plate. *J Pharm Sci.* oct 2009;98(10):3608-16.
380. Helmstädter A. The history of electrically-assisted transdermal drug delivery (« iontophoresis »). *Pharmazie.* juill 2001;56(7):583-7.
381. Glaser RW, Leikin SL, Chernomordik LV, Pastushenko VF, Sokirko AI. Reversible electrical breakdown of lipid bilayers: formation and evolution of pores. *Biochim Biophys Acta.* 24 mai 1988;940(2):275-87.
382. Chizmadzhev YA, Indenbom AV, Kuzmin PI, Galichenko SV, Weaver JC, Potts RO. Electrical properties of skin at moderate voltages: contribution of appendageal macropores. *Biophys J.* févr 1998;74(2 Pt 1):843-56.
383. Pikal MJ. The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 mars 2001;46(1-3):281-305.
384. Kasting: Theoretical models for iontophoretic delivery - Google Scholar [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=1992&pages=177-199&journal=Adv+Drug+Deliv+Rev&author=GB.+Kasting&title=Theoretical+models+for+i+ontophoretic+delivery
385. Amichai B, Nitzan B, Mosckovitz R, Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br J Dermatol.* janv 2010;162(1):46-50.

386. Narasimha Murthy S, Wiskirchen DE, Bowers CP. Iontophoretic drug delivery across human nail. *J Pharm Sci.* févr 2007;96(2):305-11.
387. Dutet J, Delgado-Charro MB. Electroosmotic transport of mannitol across human nail during constant current iontophoresis. *J Pharm Pharmacol.* juin 2010;62(6):721-9.
388. Trans-ungual iontophoretic delivery of terbinafine - PubMed [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18781625/>
389. Samhan AF. Terbinafine Hydrochloride 1% Iontophoresis for the Treatment of Toenail Onychomycosis: A Randomized Placebo Controlled Study. *J Nov Physiother* [Internet]. 2015 [cité 21 mai 2024];05(02). Disponible sur: <http://www.omicsgroup.org/journals/terbinafine-hydrochloride-1-iontophoresis-for-the-treatment-of-toenail-onychomycosis-a-randomized-placebo-controlled-study-.php?aid=41700>
390. Newman PG, Rozycki GS. The history of ultrasound. *Surg Clin North Am.* avr 1998;78(2):179-95.
391. Sun Y, Xiong X, Pandya D, Jung Y, Mintz A, Hayasaka S, et al. Enhancing tissue permeability with MRI guided preclinical focused ultrasound system in rabbit muscle: From normal tissue to VX2 tumor. *J Control Release.* 28 juin 2017;256:1-8.
392. Thakkar D, Gupta R, Monson K, Rapoport N. Effect of ultrasound on the permeability of vascular wall to nano-emulsion droplets. *Ultrasound Med Biol.* oct 2013;39(10):1804-11.
393. McMahon D, Bendayan R, Hynynen K. Acute effects of focused ultrasound-induced increases in blood-brain barrier permeability on rat microvascular transcriptome. *Sci Rep.* 4 avr 2017;7:45657.
394. Duan L, Yang L, Jin J, Yang F, Liu D, Hu K, et al. Micro/nano-bubble-assisted ultrasound to enhance the EPR effect and potential theranostic applications. *Theranostics.* 2020;10(2):462-83.
395. Kline-Schoder A, Le Z, Sweeney L, Zderic V. Optimization of Ultrasound-Mediated Drug Delivery for Treatment of Onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 24 oct 2019;
396. Kline-Schoder A, Le Z, Zderic V. Ultrasound-Enhanced Drug Delivery for Treatment of Onychomycosis. *J Ultrasound Med.* juill 2018;37(7):1743-52.
397. Loh BG, Hyun S, Ro PI, Kleinstreuer C. Acoustic streaming induced by ultrasonic flexural vibrations and associated enhancement of convective heat transfer. *J Acoust Soc Am.* févr 2002;111(2):875-83.
398. Abadi D, Zderic V. Ultrasound-mediated nail drug delivery system. *J Ultrasound Med.* déc 2011;30(12):1723-30.
399. Kline-Schoder A, Le Z, Zderic V. Ultrasound-Enhanced Ciclopirox Delivery for Treatment of Onychomycosis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* juill 2018;2018:5717-20.
400. Ribeiro de Souza A, Kiill C, Kolenyak F, Luz G, Silva H, Chorilli M, et al. Nanotechnology-based Drug Delivery Systems for Dermatomyces Treatment. *Current Nanoscience.* 1 sept 2012;8:512-9.

401. ResearchGate [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Figure 5. Schematic representation of nanospheres and nanocapsules with... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-nanospheres-and-nanocapsules-with-the-drug-entrapped-or_fig5_351470142
402. Soliman GM. Nanoparticles as safe and effective delivery systems of antifungal agents: Achievements and challenges. *Int J Pharm.* 15 mai 2017;523(1):15-32.
403. Flores FC, de Lima JA, Ribeiro RF, Alves SH, Rolim CMB, Beck RCR, et al. Antifungal activity of nanocapsule suspensions containing tea tree oil on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Mycopathologia.* avr 2013;175(3-4):281-6.
404. Flores FC, Chiu WS, Beck RCR, da Silva CB, Delgado-Charro MB. Enhancement of tioconazole unguinal delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *Int J Pharm.* 15 janv 2018;535(1-2):237-44.
405. El-Say KM, El-Sawy HS. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. *Int J Pharm.* 7 août 2017;528(1-2):675-91.
406. Chiu WS, Belsey NA, Garrett NL, Moger J, Price GJ, Delgado-Charro MB, et al. Drug delivery into microneedle-porated nails from nanoparticle reservoirs. *J Control Release.* 28 déc 2015;220(Pt A):98-106.
407. Wang F, Yang P, Choi JS, Antovski P, Zhu Y, Xu X, et al. Cross-Linked Fluorescent Supramolecular Nanoparticles for Intradermal Controlled Release of Antifungal Drug-A Therapeutic Approach for Onychomycosis. *ACS Nano.* 24 juill 2018;12(7):6851-9.
408. Nanoemulsion As A Topical Drug Delivery System | PUSAT ASASI SAINS UNIVERSITI PUTRA MALAYSIA [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: https://asasi.upm.edu.my/artikel/nanoemulsion_as_a_topical_drug_delivery_system-69822
409. Choudhury H, Gorain B, Pandey M, Chatterjee LA, Sengupta P, Das A, et al. Recent Update on Nanoemulgel as Topical Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1 juill 2017;106(7):1736-51.
410. Mahtab A, Anwar M, Mallick N, Naz Z, Jain GK, Ahmad FJ. Transungual Delivery of Ketoconazole Nanoemulgel for the Effective Management of Onychomycosis. *AAPS PharmSciTech.* déc 2016;17(6):1477-90.
411. Kumar S. Design and Development of Ciclopirox Topical Nanoemulsion Gel for the Treatment of Subungual Onychomycosis. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 2012;46(4):303-11.
412. Bsieso EA, Nasr M, Moftah NH, Sammour OA, Abd El Gawad NA. Could nanovesicles containing a penetration enhancer clinically improve the therapeutic outcome in skin fungal diseases? *Nanomedicine (Lond).* 2015;10(13):2017-31.
413. Bseiso EA, Nasr M, Sammour OA, Abd El Gawad NA. Novel nail penetration enhancer containing vesicles « nPEVs » for treatment of onychomycosis. *Drug Deliv.* oct 2016;23(8):2813-9.
414. Elsherif NI, Shamma RN, Abdelbary G. Terbinafine Hydrochloride Trans-ungual Delivery via Nanovesicular Systems: In Vitro Characterization and Ex Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech.* févr 2017;18(2):551-62.

415. Grathwohl T. Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches [Internet]. Pharma Excipients. 2020 [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/bioavailability-enhancement/liposomes/>
416. Ethosomes - Creative Biolabs [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/lipid-based-delivery/ethosomes.htm>
417. Tanrıverdi ST, Özer Ö. Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *Eur J Pharm Sci.* 12 mars 2013;48(4-5):628-36.
418. Tanrıverdi ST, Hilmioğlu Polat S, Yeşim Metin D, Kandiloğlu G, Özer Ö. Terbinafine hydrochloride loaded liposome film formulation for treatment of onychomycosis: in vitro and in vivo evaluation. *J Liposome Res.* 2016;26(2):163-73.
419. Shukla T, Upmanyu N, Agrawal M, Saraf S, Saraf S, Alexander A. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. *Biomed Pharmacother.* déc 2018;108:1477-94.
420. Barot BS, Parejiya PB, Patel HK, Gohel MC, Shelat PK. Microemulsion-Based Gel of Terbinafine for the Treatment of Onychomycosis: Optimization of Formulation Using D-Optimal Design. *AAPS PharmSciTech.* 22 déc 2011;13(1):184-92.
421. Kansagra H, Mallick S. Microemulsion-based antifungal gel of luliconazole for dermatophyte infections: formulation, characterization and efficacy studies. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2016;1(46):21-8.
422. Drake LA, Scher RK, Smith EB, Faich GA, Smith SL, Hong JJ, et al. Effect of onychomycosis on quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998;38(5 I):702-4.
423. Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998;38(5 III):S64-8.
424. Drake LA, Patrick DL, Fleckman P, Andre J, Baran R, Haneke E, et al. The impact of onychomycosis on quality of life: Development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;41(2 I):189-96.
425. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: A review. *Diabetic Medicine.* 2009;26(5):548-51.
426. Cham PMH, Chen SC, Grill JP, Jonk YC, Warshaw EM. Reliability of self-reported willingness-to-pay and annual income in patients treated for toenail onychomycosis. *British Journal of Dermatology.* 2007;156(5):922-8.
427. Gregoriou S, Kalogeromitros D, Larios G, Makris M, Rigopoulos D. Impact of a public service advertisement about onychomycosis on the health behaviour of the Greek population with nail disorders. *British Journal of Dermatology.* 1 oct 2007;157(4):821-2.
428. Shankar PR, Subish P. Disease mongering. *Singapore Medical Journal.* 2007;48(4):275-80.
429. ANSM [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les->

dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv

430. ANSM [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Nos missions - Les cosmétiques et produits de tatouage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-cosmetiques-et-produits-de-tatouage/p/les-cosmetiques-et-produits-de-tatouage-1>
431. Notice d'utilisation excilor solution [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.excilor.com/upload/files/VE4771%20PIL%20EXCILOR%20ENRICHED%20018_115x740_v2.pdf
432. Notice d'utilisation Excilor-Stylet [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.excilor.com/upload/files/VE4771%20PIL%20EXCILOR%20ENRICHED%20018_115x740_v2.pdf
433. Notice d'utilisation excilor forte [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.excilor.com/upload/files/VE4822B%20PIL%20FORTE%20INTERNATIONAL%202018_115x970_v4_HR.pdf
434. Notice d'utilisation EXCILOR FORTE COLOR [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.excilor.com/upload/files/VE9951_EXCILOR_FORTE_COLOR_IFU_standard_v6_HR_STC.pdf
435. Weller R, Price RJ, Ormerod AD, Benjamin N, Leifert C. Antimicrobial effect of acidified nitrite on dermatophyte fungi, Candida and bacterial skin pathogens. *J Appl Microbiol.* avr 2001;90(4):648-52.
436. Emtrix® Traitement mycose de l'ongle [Internet]. Emtrix France. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://emtrix.fr/produits/emtrix-traitement-mycose-de-longle/>
437. 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.* oct 2014;57(10):630-8.
438. Piraccini BM, Starace M, Toft A. Early Visible Improvements during K101-03 Treatment: An Open-Label Multicenter Clinical Investigation in Patients with Onychomycosis and/or Nail Psoriasis. *Dermatology.* 2017;233(2-3):178-83.
439. Brands | Moberg Pharma [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.mobergpharma.com/about-moberg/brands>
440. Moberg Pharma completes the divestment of the OTC-business for USD 155 million | Moberg Pharma [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.mobergpharma.com/press-releases/2019-03-29/moberg-pharma-completes-divestment-otc-business-usd-155-million>
441. Cryopharma Wartner Traitement De L'Ongle Mycosé Pinceau 7ml | Newpharma [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.newpharma.fr/cryopharma/842127/cryopharma-wartner-traitement-de-l-ongle-mycose-pinceau-7ml.html?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwuJ2xBhA3EiwAMVjkVGLCPVZOLdXRGDOGbhgfazRIK2RK8FLLPQPpe9sLWMAT7m_JeJsem4RoCx4YQAvD_BwE&mtm_adtype=cpla&mtm_cid=20100165752&mtm_group=&mtm_placement=842127&mtm_productad=842127&utm_campaign=cha%20%7C%20all%20categories%20new%20customers%20%7

C%20pmax%20google%20%7C%20algo%20g%20%7C%20fr%20fr&utm_content=&utm_medium=cpc&utm_source=google&utm_term=

442. Scholl Solution 2 en 1 Mycose Des Ongles – Scholl France [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.scholl.fr/products/scholl-solution-2-en-1-mycose-des-ongles-ne>
443. Ongles Abîmés - Filmogel: Traitement, pansement ongles abimés mycose, traumatisme léger [Internet]. URGO. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://urgo.fr/filmogel-ongles-abimes/>
444. Sparavigna A, Setaro M, Frisenda L. Physical and microbiological properties of a new nail protective medical device. *Journal of Plastic Dermatology*. 1 janv 2008;4.
445. ONYKOLEÏNE® DM - Laboratoires ASEPTA Monaco [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.asepta.com/produit/onykoleine-dm/>
446. Borugă O, Jianu C, Mișcă C, Goleț I, Gruia AT, Horhat FG. Thymus vulgaris essential oil: chemical composition and antimicrobial activity. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 3(Spec Iss 3):56-60.
447. Mycoses Ongles - N°1 des Traitement de Mycoses [Internet]. Poderm. 2024 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.poderm.com/produits/traitement-mycose-ongle/>
448. Booster Mycose Ongle difficile - Soin additionnel [Internet]. Poderm. 2024 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.poderm.com/produits/booster-mycoses-difficiles/>
449. Chabasse D, Pihet M. Les onychomycoses à moisissures. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 déc 2014;24(4):261-8.

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 onychomycoses : quoi de nouveau ?

Cette étude bibliographique se penche sur les évolutions récentes dans la lutte contre les infections fongiques des ongles. En mettant en lumière le rôle central du pharmacien d'officine, elle explore les défis actuels, dévoile les limites des approches conventionnelles et présente les développements récents, visant à une gestion plus efficace de ces pathologies.

Mots-clés : Onychomycose, pharmacien, récurrence, rechutes, biofilm, observance, toxicité, résistance, dermoscopie, OCT, PCR, MALDI-TOF, spectroscopie Raman, laser, PDT, NTP, thérapies naturelles, perméation, Iontophorèse, nanoparticules

Onychomycosis : what's new ?

This literature review delves into recent developments in the fight against fungal nail infections. Highlighting the central role of the pharmacist, it explores current challenges, uncovers the limitations of traditional approaches, and presents recent advancements aimed at achieving more effective management of these conditions.

Keywords : Onychomycosis, pharmacist, recurrence, relapses, biofilm, observance, toxicity, resistance, dermoscopy, OCT, PCR, MALDI-TOF, Raman spectroscopy, laser, PDT, NTP, natural therapies, permeation, Iontophoresis, nanoparticles

