

COMMENT JE TRAITE ... une onychomycose par voie topique

G.E. PIÉRARD (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4)

RÉSUMÉ : Une onychomycose est une affection à la fois fréquente et interpellante à traiter. Un traitement oral bien conduit est souvent couronné de succès à court terme. Les récurrences sont cependant fréquentes. Les thérapeutiques topiques apparaissent moins actives dans leur ensemble. Les études en ce domaine restent rares, alors que les annonces publicitaires destinées au grand public sont aujourd'hui communes. Divers champignons microscopiques (dermatophytes, levures, moisissures) devraient être ciblés par les traitements. De plus, les états distincts d'activité de croissance et de quiescence des champignons pathogènes devraient pouvoir être affectés par les traitements, ce qui n'est pas fréquemment observé. La pénétration de l'antifongique dans toutes les couches unguéales est enfin importante à garantir.

MOTS-CLÉS : *Ongle - Onychomycose - Antifongique - Dermatophyte - Levure - Moisissure*

HOW I TREAT... ONYCHOMYCOSIS BY TOPICAL THERAPY

SUMMARY : Onychomycosis is a frequent and challenging disease to treat. Well conducted oral therapies are commonly quite effective for a short term period. However, recurrences are frequent. Topical therapies appear globally less active. Studies in this field are rare, although the promotional advertisements to the general public abound nowadays. Various microscopic fungi (dermatophytes, yeasts, molds) should be targeted by the treatment. In addition, the distinct activity conditions of both growth and quiescence of the pathogen fungi should be influenced by the treatments. This is not frequently considered by drug companies and encountered in practice. The antifungal drug penetration inside all the nail layers is important to be performed.

KEYWORDS : *Nail - Onychomycosis - Antifungal - Dermatophyte - Yeast - Mold*

INTRODUCTION

Une onychomycose est une infection fongique progressive des ongles des mains et/ou des pieds. Elle aboutit souvent à un épaississement, une perturbation de la coloration, une fragmentation et un détachement de la tablette unguéale (Fig. 1a, b). L'affection est causée principalement par des dermatophytes, et elle dépend parfois d'une implication de levures et de moisissures non dermatophytiques (1, 2). De nombreux patients ayant une onychomycose à dermatophytes développent une autre dermatomycose coexistante. *Trichophyton rubrum* et *T. mentagrophytes* représentent les espèces les plus communes (3).

Les options thérapeutiques pour les onychomycoses incluent des médications antimycosiques orales et topiques (4-7). Aucun des traitements usuels des mycoses superficielles n'apporte la certitude d'un taux de guérison pour les onychomycoses à la fois élevé et persistant dans le temps. Pourtant, diverses publicités, véhiculées en particulier par la télévision, voudraient faire croire à l'efficacité de certaines formulations topiques. En ce domaine, aucune

évaluation de type «evidence-based medicine» n'est disponible.

DIVERSITÉ CLINIQUE DES ONYCHOMYCOSES

Des microtraumatismes répétés sont à l'origine d'une fragilisation initiale de l'appareil unguéal. Par la suite, des champignons microscopiques peuvent s'attaquer à l'ongle par des voies distinctes de pénétration (8). L'observation clinique seule est peu précise à cet égard. L'examen histomycologique de rognures d'ongles après coloration au PAS, au Gomori-Grocott ou au bleu de toluidine s'avère beaucoup plus informatif.

Dans l'onychomycose sous-unguéale distale et latérale (OSUDL), le champignon (souvent le dermatophyte *T. rubrum*) envahit la tablette de l'ongle à partir de l'hyponychium, du lit unguéal ou du pli latéral péri-unguéal. Une onycholyse survient au niveau du bord libre latéral ou distal de l'ongle. L'infection progresse ensuite en direction proximale. Des tunnels sont ainsi creusés par les champignons pathogènes. Ils sont aérés et la diffraction de la lumière les fait apparaître blancs et opaques. En un second temps, ces voies de pénétration peuvent être colonisées par d'autres champignons contaminants (souvent des moisissures) qui sont eux-mêmes incapables de fragmenter la structure kératinisée de l'ongle. Certains de ces champignons confèrent des couleurs particulières à l'ongle. C'est ainsi que *Scopulariopsis brevicaulis* apporte un aspect brunâtre, et que *Hendersonula toruloidea* est responsable

(1) Professeur invité, Département des Sciences Cliniques, Laboratoire LABIC, Université de Liège.

(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Professeur adjoint, Chef de Laboratoire, Unilab Lg, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.



Figure 1. Onychomycose sous-unguéoale et latérale. a- Phase initiale; b- Phase tardive avec hyperkératose sous-unguéoale imposante.

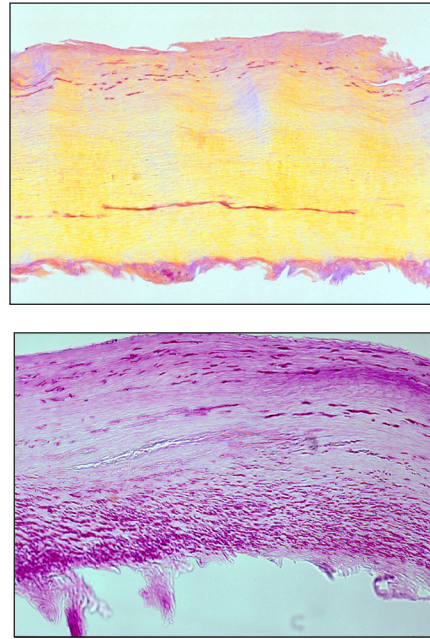


Figure 3. Onychomycose bipolaire. a- Superficielle et médio-unguéoale; b- Superficielle et profonde.

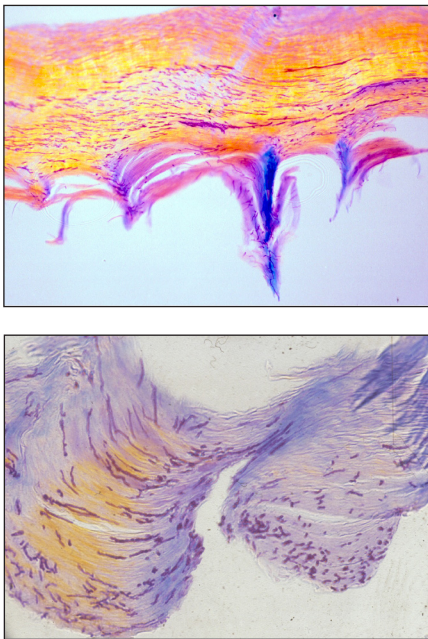


Figure 2. Histomycologie unguéoale démontrant le thigmotropisme fongique. a- Onychomycose sous-unguéoale avec orientation parallèle des filaments; b- Panonychomycose.

de la couleur noire de certaines zones unguéoales infectées. Avec la progression de la maladie, l'ongle devient friable et son lit s'hypertrophie par une hyperkératose.

L'onychomycose superficielle blanche (OSB) est consécutive à l'envahissement de la partie superficielle de l'ongle par le champignon. *T. mentagrophytes* et *Acremonium spp.* en sont souvent responsables. Les bords de la

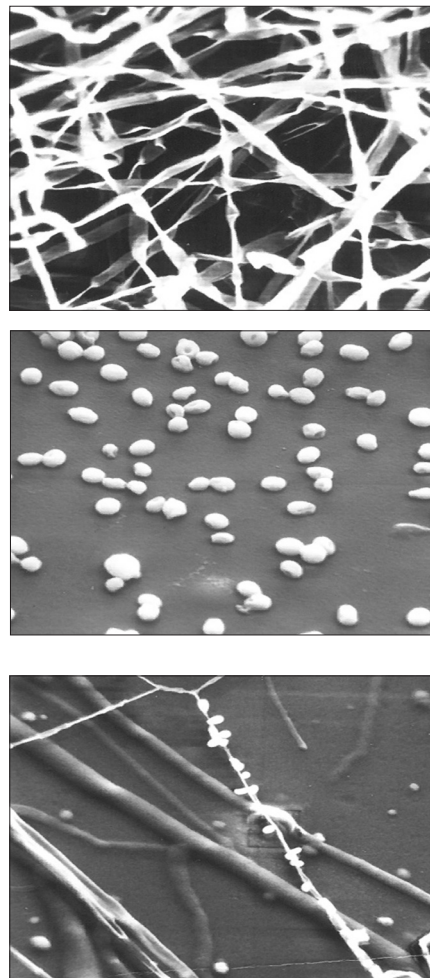


Figure 4. Culture de champignons. Microscopie électronique à balayage. a- Dermatophyte : filaments (x 880); b- Levures (x 1100); c- Dermatophyte: filaments et conidies (x 500).

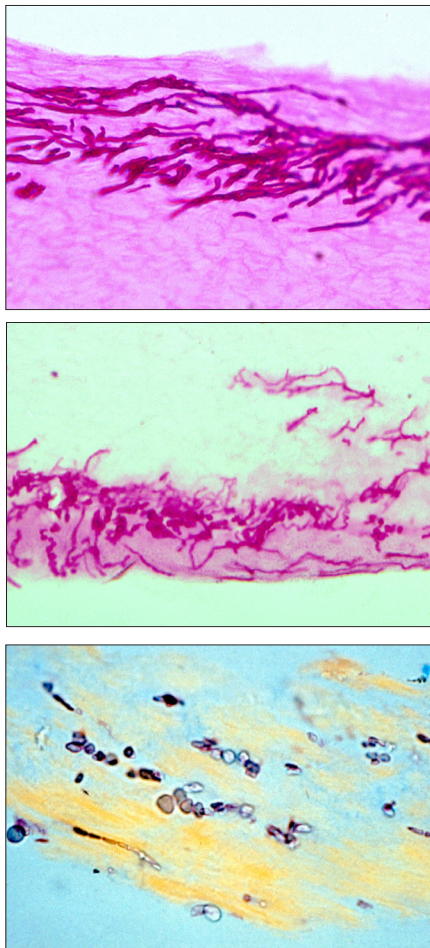


Figure 5. Histomycologie d'identification. a- Filaments fongiques (dermatophyte ou moisissure non dermatophytique); b- Levures et pseudofilaments (*Candida spp probable*); c- Grandes spores d'une moisissure (*Scopulariopsis brevicaulis*).

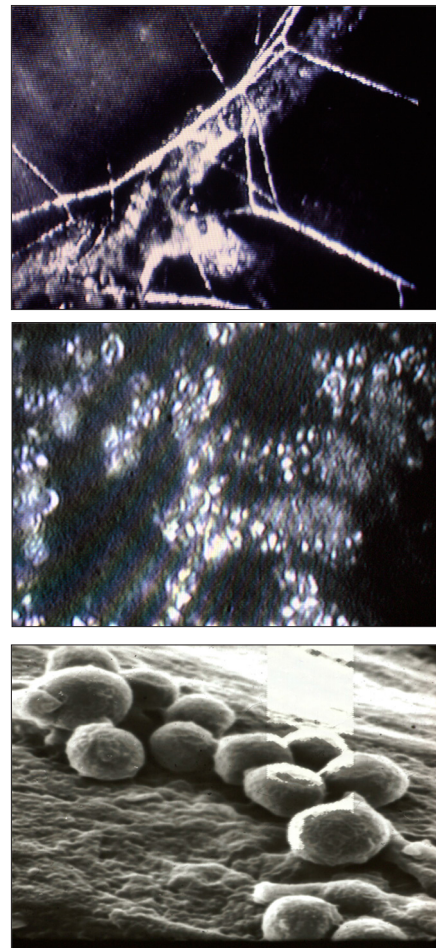


Figure 6. Microscopie confocale *in vivo*. a- Filaments mycéliens; b- Multiples spores; c- Echantillon 5b examiné en microscopie électronique à balayage.

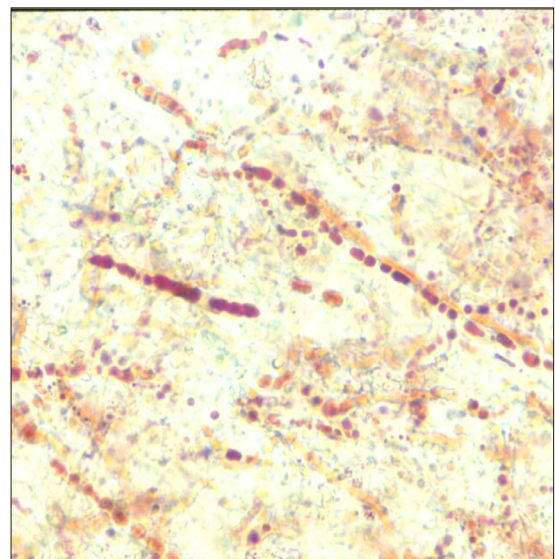
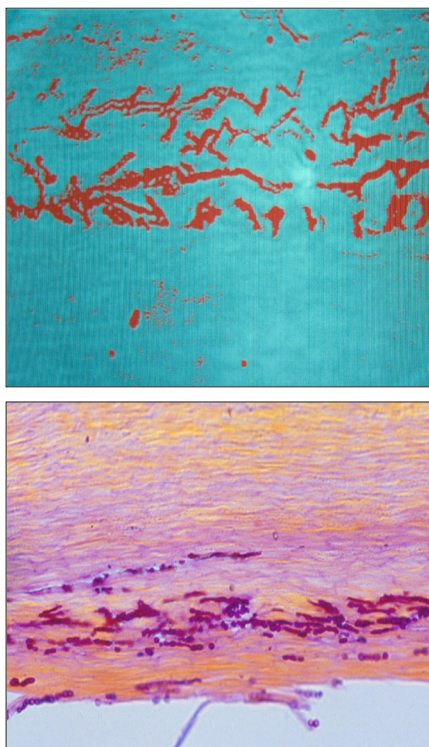


Figure 7. Viabilité de champignons dans l'ongle. a- Analyse informatisée quantifiant la charge fongique; b- Arthroconidies et filaments en voie de dissection lors d'un traitement antifongique; c- Coloration vitale révélant les champignons vivants.

lésion apparaissent nets. Avec le temps, la lésion s'étend et l'ongle devient jaunâtre et rugueux. Ensuite, il peut se ramollir et il se délite.

L'onychomycose sous-unguéale proximale est plus rare. Elle s'avère être principalement la conséquence d'un envahissement proximal du territoire proche de la lunule par *T. rubrum*. Le territoire atteint blanchit et s'étend progressivement en direction de la partie distale de l'ongle. D'autres pathogènes impliqués sont les levures *Candida spp.*, particulièrement *C. albicans* et *C. parapsilosis*.

ONYCHOMYCOSES ET ONYCHODYSTROPHIES

Les onychomycoses représentent environ la moitié de toutes les présentations cliniques des altérations unguéales. Les autres atteintes ne sont pas d'origine fongique, et elles correspondent à l'ensemble des onychodystrophies. L'âge, le psoriasis, le lichen, la pelade et les microtraumatismes en sont des causes reconnues. Il est évident que les agents antifongiques ne sont d'aucune utilité dans les onychodystrophies.

La distinction clinique entre les onychomycoses et les onychodystrophies n'est pas aisée à établir, tant par les patients que par les médecins qui n'ont pas une formation adéquate en ce domaine. Une culture mycologique en laboratoire peut s'avérer utile lorsque les conditions adéquates de prélèvement d'ongle sont respectées (9). L'examen le plus adéquat est l'histomycologie unguéale qui ne se pratique, de manière adéquate, que par certaines équipes de laboratoire. C'est une rognure d'ongle prélevée d'une manière non invasive qui est soumise à un examen dermatopathologique. La présence d'un champignon dans l'ongle, sa localisation dans la tablette unguéale et la morphologie des agents infectieux (spores, arthroconidies, filaments, levures, ...) sont identifiées.

Dans l'onychomycose de type OSUDL, le mycélium fongique est cantonné dans la kératine hyponychiale et dans la partie la plus profonde de la tablette unguéale. Dans cette dernière, les filaments mycéliens sont organisés, par un thigmotropisme, en des plans parallèles au vallonnement de l'interface entre l'ongle et l'étage kératinisé de l'hyponychium (fig. 2a, b). Plus superficiellement, les champignons adoptent une orientation parallèle à la surface unguéale. *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*, var. interdigitale dominant le tableau.

Dans l'OSB, le mycélium envahit typiquement la partie superficielle de la tablette

unguéale. *T. mentagrophytes* et *Acremonium spp* sont particulièrement osmotolérants et sont des agents fréquemment en cause. Dans cette éventualité, la structure de la partie superficielle de l'ongle peut apparaître focalement anormale à l'examen en lumière polarisée. Il pourrait s'agir de sites potentiels d'entrée pour l'infection.

Un champignon peut aussi se retrouver en position médio-unguéale sans répercussion clinique visible, car la tablette unguéale n'est pas déstructurée, ni soulevée par une hyperkératose hyponychiale. Les propriétés optiques de l'ongle ne sont pas affectées. L'infection médio-unguéale a une double origine. D'une part, certains champignons tels que *T. soudanense* et *T. violaceum* ont la capacité d'envahir l'ongle à partir de microfissures de son bord libre distal. La progression de l'infection se fait alors en un plan parallèle à la surface de l'ongle. D'autre part, le traitement antifongique d'une onychomycose peut laisser intactes quelques cellules fongiques au sein de l'ongle. Après l'arrêt du traitement, une récurrence de l'infection peut survenir et rester en position médio-unguéale insoupçonnée pendant une période relativement longue.

Parfois, des champignons sont retrouvés dans des étages différents de l'ongle. Dans ce cas, une infection bipolaire peut être due à un seul pathogène ou correspondre à une infection fongique mixte (fig. 3a, b). Ils évoquent les aspects retrouvés dans des cultures *in vitro* (fig. 4a, b, c). L'aspect du champignon en histomycologie permet de deviner sa nature (dermatophyte, levure, moisissure) dans une majorité des cas (fig. 5a, b, c).

La microscopie par réflectance confocale *in vivo* est une méthode d'observation qui permet de déceler la présence de champignons à l'intérieur de l'ongle. Cet examen ne nécessite aucun prélèvement, ni aucune autre préparation particulière (10, 11). Il faut cependant disposer d'un équipement spécifique et particulièrement sophistiqué. La tête du microscope confocal est placée, non pas sur une préparation histologique, mais sur l'ongle du patient. On peut ainsi observer le champignon *in situ* (fig. 6a, b). La microscopie électronique à balayage visualise en trois dimensions les mêmes microorganismes (fig. 6 c). Le microorganisme est pris en flagrant délit d'invasion à l'intérieur de la tablette unguéale et il n'y a donc plus de confusion possible avec d'éventuels contaminants de surface.

L'ensemble de ces observations apporte des arguments permettant d'objectiver la distinction entre une atteinte fongique pathogène et une contamination. Dès lors, il en découle une conduite thérapeutique cohérente. Il en résulte également que l'automédication d'une onychomycose supposée est une aberration, tout comme l'est une thérapeutique instaurée sur base d'un unique examen clinique.

PHARMACOTHÉRAPIE ORALE DES ONYCHOMYCOSES

Le traitement oral par un antifongique a été souvent préconisé avec des promesses encourageantes de résultats. L'itraconazole, le fluconazole et la terbinafine ont été introduits sur le marché il y a quelques années. De nombreuses études leur ont été consacrées (12-16). Ces modalités thérapeutiques restent toujours d'actualité. Quelques interactions médicamenteuses ont cependant été identifiées, particulièrement avec des agents administrés dans l'insuffisance cardiaque (17).

PHARMACOTHÉRAPIE TOPIQUE DES ONYCHOMYCOSES

Les formulations traditionnelles d'antifongiques topiques ont montré leur inefficacité au niveau des onychomycoses. En effet, les agents actifs ne diffusent pas au travers de la barrière unguéale et ils ne persistent pas suffisamment longtemps au contact de la tablette. Ils n'autorisent pas une libération prolongée du médicament à partir du réservoir unguéal. C'est pourquoi des dispositifs transunguéaux ont dû être adaptés pour répondre à la problématique de la pénétration transunguéale des antifongiques.

La situation s'est améliorée avec l'introduction de nouveaux excipients tels que les vernis incolores dérivant de formulations cosmétiques. En effet, ce type de film exerce une fonction de réservoir pendant une longue période. L'actif antifongique reste ainsi au contact de l'ongle pendant un temps prolongé. L'évaporation des solvants établit un gradient de concentration indispensable à la pénétration optimale de l'antifongique. De la sorte, divers antifongiques ont été formulés dans des préparations topiques spécifiquement destinées aux onychomycoses. En Belgique, comme ils n'émargent pas au budget de la sécurité sociale, certains font l'objet de promotions publicitaires pour le grand public. En général, les promesses de réussite thérapeutique paraissent sortir d'un univers

utopique. Les publications qui sont consacrées à ces formulations dans les journaux médicaux sont peu nombreuses (18-27). Deux exemples de formulations qui ont fait leur preuve sont cités ci-après. Ils concernent l'amorolfine et le ciclopirox.

L'amorolfine est un principe actif fortement kératinophile, à large spectre antifongique, actif sur les dermatophytes, les levures, les moisissures et champignons dimorphes. Il est non seulement fongistatique, mais il exerce une action fongicide sur la plupart des espèces pathogènes. L'activité fongicide est dépendante de la dose et de la durée du traitement. L'amorolfine interfère à deux niveaux avec la biosynthèse de l'ergostérol, la delta-14-réductase et la delta-7, 8- isomérase en provoquant la perméabilité de la membrane du champignon et la mort de la cellule fongique. Elle entraîne également un dépôt de chitine anormale, ainsi que des troubles de croissance fongique. L'amorolfine à 5% en solution se concentre à 25% dans la couche filmogène, après évaporation du solvant. Avec la triacétine qu'il contient, la formulation forme un film plastifiant très résistant au-dessus de l'ongle, véritable occlusion isolant la tablette pathologique des ongles sains. De leur côté, les copolymères méthacryliques permettent la diffusion constante de l'amorolfine jusqu'au lit unguéal pendant environ 14 jours. Une seule application hebdomadaire est recommandée sur les ongles atteints.

Le ciclopirox, contrairement à la plupart des autres antifongiques, n'influence pas la synthèse stérolique des champignons. L'effet principal de ce dérivé de la pyridone consiste en une inhibition de l'absorption cellulaire d'éléments de synthèse importants. Des concentrations plus élevées entraînent une perméabilité accrue de la membrane cellulaire avec extrusion d'acides aminés, de peptides et de potassium. L'effet fongicide du ciclopirox en vernis est dû à la chélation de cations polyvalents tels que Fe³⁺ ou Al³⁺, avec dissolution des peroxydes du champignon. Le spectre d'action antifongique est large, la molécule agissant sur les dermatophytes, les levures et certaines moisissures dont *Aspergillus spp*, *Fusarium oxysporum* et *Scopulariopsis brevicaulis*. Le ciclopirox à 8% dans la solution filmogène voit sa concentration s'élever à près de 35% après évaporation du solvant. La fréquence des applications est quotidienne, sur tous les ongles.

CHAMPIGNON, ANTIFONGIQUE ET ONGLE

La perméation des antifongiques dans l'ongle a fait l'objet d'une grande attention par l'industrie pharmaceutique (28, 29). La quantité ainsi que l'état de croissance ou de repos des champignons méritent également une considération (fig. 7a, b, c) qui a été trop souvent négligée (30). L'impact de l'immunité antifongique innée est tout autant important (31).

L'aspect clinique et l'histomycologie prouvent que l'onychomycose n'est pas une seule et unique maladie. La diversité des champignons responsables, de leur mode d'invasion et de leur réponse aux traitements définit des types différents partiellement corrélés à une présentation clinique stéréotypée. L'histomycologie est précieuse pour documenter de manière indubitable une onychomycose mixte et une infection infraclinique ou occulte à la source d'une récurrence éventuelle. Cette méthode identifie également les conidies qui se forment dans l'ongle. Les risques de résistance thérapeutique sont en partie prévisibles par l'observation de ces conidies dans l'ongle. Dans ce cas, il est possible de leurrer le champignon en l'incitant à transformer les conidies fongiques dormantes et résistantes en un mycélium en croissance, tout en administrant un antifongique topique ou oral pour assurer sa destruction (14, 32).

Par rapport aux formulations ne contenant qu'un seul antifongique, les traitements topiques combinés ont une efficacité globale probablement accrue (33, 34). Le véhicule de la formulation fait également l'objet de travaux innovateurs (33).

CONCLUSION

Les onychomycoses restent un problème médical fréquent. Les onychodystrophies non mycosiques peuvent leur ressembler, mais l'attitude thérapeutique adéquate est totalement différente (35). L'autodiagnostic et l'automédication sont des procédures qui entretiennent la confusion. Beaucoup de publicités destinées au grand public suggèrent ou promettent des résultats utopistes.

BIBLIOGRAPHIE

- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, et al.— A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, 641-648.
- Monod M, Lurati M, Baudraz-Rosset F.— Diagnosis of non dermatophyte onychomycosis and its relevance for treatment. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 730-733.
- Nir-Paz R, Elinav H, Piérard GE, et al.— Deep infection by *Trichophyton rubrum* in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol*, 2003, **41**, 5298-5301.
- Ghannoum MA, Rice LB.— Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev*, 1999, **12**, 501-517.
- Baran R, Gupta AK, Piérard GE.— Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, **6**, 609-624.
- Alley MR, Baker SJ, Beutner KR, et al.— Recent progress on the topical therapy of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, **16**, 157-167.
- Elewski B, Pariser D, Rich P, et al.— Current and emerging options in the treatment of onychomycosis. *Semin Cutan Med Surg*, 2013, **32**, S9-12.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— The nail under fungal siege in patients with type II diabetes mellitus. *Mycoses*, 2005, **48**, 339-342.
- Piérard-Franchimont C, Kharfi M, Piérard GE.— Prélèvement et examen mycologiques des onychomycoses. In: *Onychomycoses*. Éd. Baran R, Piérard GE. Publ. Abrégés Masson, Paris, 2004, 79-90.
- Piérard GE.— In vivo confocal microscopy : a new paradigm in dermatology. *Dermatology*, 1993, **186**, 4-5.
- Corcuff P, Gonnord G, Piérard GE, et al.— In vivo confocal microscopy of human skin : a new design for cosmetology and dermatology. *Scanning*, 1996, **18**, 351-355.
- De Doncker P, Decroix J, Piérard GE, et al.— Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol*, 1996, **132**, 34-41.
- De Doncker PR, Scher RK, Baran RL, et al.— Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **36**, 173-177.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— The boosted oral antifungal treatment for onychomycosis beyond the regular itraconazole pulse dosing regimen. *Dermatology*, 2000, **200**, 185-187.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, et al.— Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis : a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 353-357.
- Osborne CS, Leitner I, Favre B, et al.— Antifungal drug response in an in vitro model of dermatophyte nail infection. *Med Mycol*, 2004, **42**, 159-163.
- Gupta AK, Katz HI, Shear NH.— Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 237-249.
- Ceschin-Roques CG, Hanel H, Pruja-Bougaret SM, et al.— Ciclopirox nail lacquer 8% : in vivo penetration into and through nails and in vitro effect on pig skin. *Skin Pharmacol*, 1991, **4**, 89-94.
- Marty JP.— Amorolfine nail lacquer : a novel formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **4**, S17-S21.

20. Gupta AK, Fleckman P, Baran R.— Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, S70-80.
21. Gupta AK.— Ciclopirox : an overview. *Int J Dermatol*, 2001, **40**, 305-310.
22. Fleckman P.— Onychomycosis : diagnosis and topical therapy. *Dermatol Ther*, 2002, **15**, 71-77.
23. Gupta AK, Plott T.— Ciclopirox : a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties. *Int J Dermatol*, 2004, **43** Suppl 1, 3-8.
24. Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— New insights into the effect of amorolfine nail lacquer. *Mycoses*, 2005, **48**, 91-94.
25. Jarratt M, Siu WJ, Yamakawa E, et al.— Safety and pharmacokinetics of efinaconazole 10% solution in healthy volunteers and patients with severe onychomycosis. *J Drugs Dermatol*, 2013, **12**, 1010-1016.
26. Gupta AK, Paquet M.— Efinaconazole 10% nail solution: a new topical treatment with broad antifungal activity for onychomycosis monotherapy. *J Cutan Med Surg*, 2014, **18**, 151-155.
27. Scher RK, Nakamura N, Tavakkol A.— Luliconazole: a review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis. *Mycoses*, 2014, **57**, 389-393.
28. Kobayashi Y, Komatsu T, Sumi M, et al.— In vitro permeation of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs. *Eur J Pharm Sci*, 2004, **21**, 471-477.
29. Monti D, Tampucci S, Chetoni P, et al.— Ciclopirox vs amorolfine: in vitro penetration into and permeation through human healthy nails of commercial nail lacquers. *J Drugs Dermatol*, 2014, **13**, 143-147.
30. Piérard GE.— Spores, sporodochia and fomites in onychomycosis. *Dermatology*, 2006, **213**, 169-172.
31. Owais M, Ansari MA, Ahmad I, et al.— Innate immunity in pathogenesis and treatment of dermatomycosis. In : *Combating fungal infections*. Ed. Ahmad I, Owais M, Shahid M, Aqil F. Publ. Springer, Heidelberg., 2010, 347-371.
32. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. *Med Mycol*, 2000, **38**, 391-392.
33. Cantoresi F, Caserini M, Bidolli A, et al.— Randomized controlled trial of a water-soluble nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH), in the management of nail psoriasis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2014, **7**, 185-190.
34. Lim EH, Kim HR, Park YO, et al.— Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol*, 2014, **70**, 918-923.
35. Piérard GE, Arrese JE, Pierre S, et al.— Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Vénérol*, 1994, **121**, 25-29.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : gerald.pierard@ulg.ac.be