

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses

Quintin, Marie

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses

Auteur : Marie Quintin

Promoteur(s) : Yves Poumay

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques à
finalité spécialisée

Table des matières

Remerciements	5
1. Liste des abréviations	6
2. Introduction.....	7
3. Mycoses cutanées	8
3.1 Dermatophytoses	8
3.2 Candidoses.....	9
3.3 Infections à Malassezia.....	9
4. Structure de l'ongle	10
5. Les onychomycoses.....	11
5.1 Facteurs de risque	13
5.1.1 Age et sexe	13
5.1.2 Génétique.....	13
5.1.3 Pathologies associées.....	13
5.1.4 Facteurs environnementaux	14
5.2 Différents types d'onychomycoses	15
5.3 Diagnostic	16
6. Les antifongiques.....	19
6.1 Mécanisme d'action des antifongiques.....	19
6.1.1 Terbinafine	20
6.1.2 Dérivés azolés.....	20
6.1.3 Amorolfine.....	20
6.1.4 Ciclopirox.....	20
7. Traitement des onychomycoses	20
7.1 Antifongiques oraux	21
7.1.1 Terbinafine	21
7.1.2 Itraconazole.....	22
7.1.3 Fluconazole.....	23
8. Etude comparant les traitements oraux	24
8.1 Méta-analyse de Kreijkamp-Kaspers et coll (2017).....	24
8.1.1 Méthode.....	24
8.1.2 Résultats	24
8.1.3 Discussion	25
9. Antifongiques topiques	26

9.1.1	Ciclopirox.....	27
9.1.2	Amorolfine.....	27
10.	Comparaison des traitements topiques.....	28
10.1	ECR de R.Baran et coll (2009)	28
10.1.1	Méthode.....	28
10.1.2	Résultats.....	28
10.1.3	Discussion.....	29
10.2	ECR de M.lorizzo et coll (2016).....	30
10.2.1	Méthode.....	30
10.2.2	Résultats.....	30
10.2.3	Discussion.....	31
10.3	Revue systématique et méta-analyse de K.Foley et coll (2020).....	31
11.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses.....	33
11.1	Traitements oraux	34
11.2	Traitements topiques	34
11.3	Compliance	37
11.4	Mesures préventives	37
12.	Perspectives.....	39
13.	Conclusion	40
14.	Méthodologie.....	41
15.	Bibliographie	42

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, Yves Poumay, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et pour le temps passé à la relecture de ce mémoire.

Ma maman pour ses nombreuses relectures, mes parents pour leur soutien et leurs encouragements apportés tout au long de mes années d'étude.

Je tiens également à remercier Madame Latinis ainsi que Madame Blaimont, pharmaciennes d'officine, pour leur relecture et leurs conseils constructifs.

1. Liste des abréviations

T. rubrum	Trichophyton rubrum
T.mentagrophytes	Trichophyton mentagrophytes
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Spp	Species pluralis
T.interdigitale	Trichophyton interdigitale
MALDI-TOF	Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight
PAS	Acide périodique de Schiff
GMS	Méthode de Gomori-Grocott à la méthénamine d'argent
PCR	Polymerase chain reaction
ADN	Acide désoxyribonucléique
CYP	Cytochrome
ECR	Essai contrôlé randomisé
RR	Risque relatif
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
HPCH	Hydroxypropyl-chitosan
NST	Nombre de sujets à traiter

2. Introduction

Les onychomycoses ont été décrites en 1853 par Meissner. Ce sont des infections fongiques situées au niveau des ongles. Ces mycoses sont difficiles à traiter en raison de leur localisation. Elles sont généralement perçues comme un problème esthétique. Cependant elles doivent nécessiter une prise en charge plus adaptée chez certaines catégories de patients (Thomas et al. 2010).

Elles représentent un tiers des mycoses cutanées. La moitié des pathologies retrouvées au niveau des ongles sont des onychomycoses (Thomas et al. 2019).

Grâce à son accessibilité, le pharmacien d'officine est un professionnel de la santé consulté régulièrement par le patient. Au moment de la délivrance, il fournit des conseils pour une utilisation optimale des médicaments. Il participe à la promotion de la santé ainsi qu'à l'éducation du patient.

Le but de ce mémoire est de permettre une meilleure compréhension des onychomycoses, des traitements disponibles en officine. Il va également s'intéresser à la place du pharmacien dans la gestion de cette infection.

Ce mémoire va s'articuler en différentes parties.

La première se concentre sur les onychomycoses : la description de la pathologie, les facteurs de risques, les différents types d'onychomycoses, le diagnostic.

La deuxième concerne la prise en charge médicamenteuse de cette infection : quels sont les traitements antifongiques systémiques et topiques disponibles en officine ?

La dernière partie va se focaliser sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses.

3. Mycoses cutanées

Les mycoses cutanées sont généralement causées par des dermatophytes ou des levures (*Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon*). Elles peuvent être classées en 3 catégories : (Masson 2007)

3.1 Dermatophytoses

Les dermatophytoses (ou dermatophyties ou *Tinea*) sont des lésions causées par les dermatophytes. Elles se développent au niveau de l'épiderme et des phanères (cheveux, poils et ongles). Plus rarement, elles peuvent aussi se situer au niveau des muqueuses, des tissus sous-cutanés, des plis cutanés, ...

Ce sont des affections fréquentes mais sans gravité chez la plupart des individus. Elles représentent la majorité des mycoses cutanées chez l'homme (Becker et al. 2020) (Masson 2011).

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux qui s'attaquent à la kératine et la dégradent. Ils sont classés en trois genres : *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*. Ces champignons sont répartis en trois catégories selon leur milieu naturel : les espèces anthropophiles, zoophiles et géophiles (Masson 2011).

La contamination est interhumaine lorsqu'elle est causée par des dermatophytes anthropophiles. Elle se fait par contact direct avec l'animal ou par contact indirect (exemple : poils contaminés sur une surface) lorsqu'il s'agit de dermatophytes zoophiles.

Les dermatophytes géophiles sont rarement responsables des dermatophytoses humaines ou animales.

Les lésions sont généralement inflammatoires si elles sont dues aux dermatophytes zoophiles et géophiles tandis qu'elles sont chroniques si elles sont dues aux dermatophytes anthropophiles (Chabasse et al. 2004).

Les dermatophytes sont responsables de nombreuses affections : onychomycoses à dermatophytes, teignes du cuir chevelu, dermatophytoses circinées (« roues de Sainte-Catherine »), dermatophytoses des grands plis, *Tinea manum*, pied d'athlète, ... (Masson 2011).

Le champignon le plus fréquemment impliqué dans les onychomycoses est le *Trichophyton Rubrum* (T. Rubrum). Il s'agit d'un dermatophyte anthropophile. Il peut aussi être l'agent causal des intertrigos interdigitoplantaires, des dermatophytoses circinées (Masson 2011) (Chabasse et al. 2004).

3.2 Candidoses

Les levures du genre *Candida* sont responsables des candidoses. Ce sont des levures opportunistes. L'agent causal le plus souvent impliqué est le *Candida albicans*. Ces levures peuvent entraîner des onychomycoses à *Candida*, des infections de la peau, des muqueuses mais aussi des infections plus profondes (viscérales) (Masson 2007).

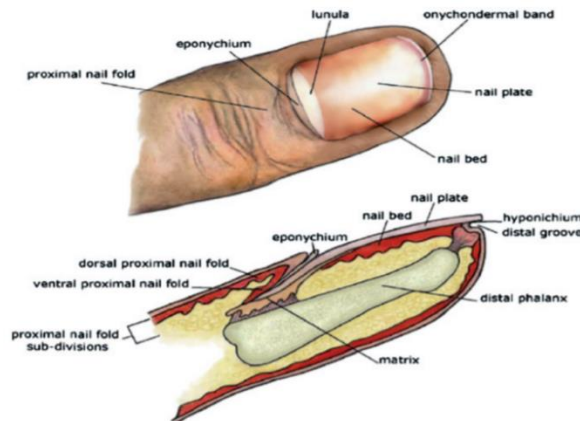
3.3 Infections à *Malassezia*

Les infections à *Malassezia* (« Malassezioses ») sont causées par les levures du genre *Malassezia*. Ce sont des levures commensales qui ont une affinité pour les lipides. Elles se situent généralement dans les endroits riches en sébum (cuir chevelu, visage, dos, tronc). Le principal agent responsable est le *Malassezia furfur*. Elles sont responsables du pityriasis versicolor, de la dermatite séborrhéique, de la folliculite à *Malassezia* (Masson 2007) (Gupta et al. 2004).

4. Structure de l'ongle

L'ongle est composé de différentes structures. La matrice de l'ongle va générer la lame unguéale qui est composée de trois couches : ventrale, intermédiaire (couche la plus épaisse) et dorsale. Elle repose sur le lit de l'ongle et au niveau de l'hyponychium, elle s'en dissocie (Baswan et al. 2017).

Figure 1: Anatomie de l'ongle (Kushwaha et al. 2015)



La plaque unguéale est constituée de cellules cornifiées. Ces cellules sont composées de kératines qui sont exprimées durant le processus de kératinisation. Ce sont des protéines qui participent à la formation des filaments intermédiaires. Elles contiennent de nombreux acides aminés soufrés. La lame unguéale est également composée d'électrolytes, de cholestérol, d'acides gras et d'eau (Masson 2017) (Levit et Richard 2001).

L'ongle pousse lentement. Il faut environ 12 à 18 mois pour qu'un ongle de pied se régénère et 4 à 6 mois pour un ongle de main. Certains facteurs ralentissent sa croissance (la malnutrition, les climats froids, la vieillesse, l'immunodépression, ...) tandis que d'autres augmentent la vitesse de pousse (la grossesse, le psoriasis, l'onychophagie, ...) (Murdan 2002) (Masson 2017).

L'ongle pousse de manière continue. La croissance se fait au départ de la matrice de l'ongle qui est constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié. Cet épithélium est constitué par différents types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et de Merkel. La couche granuleuse est absente. Les cellules souches situées sur la lame basale vont se diviser. Elles vont ensuite migrer et se différencier, elles s'aplatissent en perdant leur noyau et en condensant leur cytoplasme. La lame unguéale va croître sous l'effet de cette accumulation de cellules en glissant sur le lit de l'ongle (Baswan et al. 2017) (Levit et Richard 2001).

5. Les onychomycoses

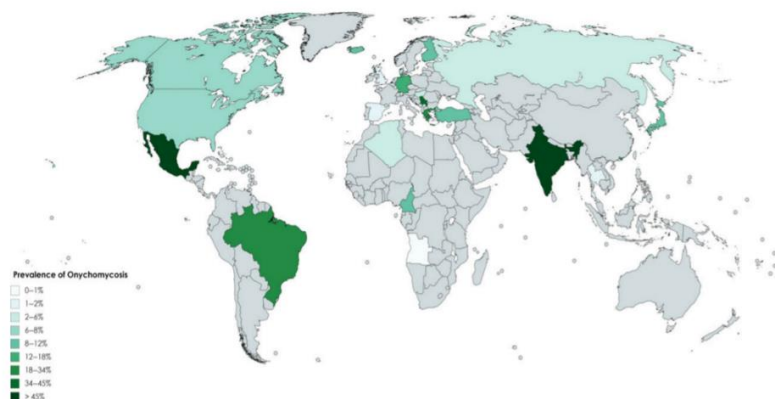
Les onychomycoses sont des infections qui touchent les ongles, elles sont causées par des champignons. Les ongles des pieds sont plus touchés que les ongles des mains. Le gros orteil est l'ongle le plus fréquemment atteint. Ce sont des infections courantes, contagieuses et elles représentent plus de la moitié des pathologies de l'ongle (Thomas et al. 2010) (Lecerf, André, et Richert 2014) (Vogeleer et Lachapelle 2005).

Généralement, les ongles atteints sont cassants, ils s'épaississent, prennent une coloration jaune/brune, parfois ils se détachent (onycholyse), une hyperkératose sous unguéale peut aussi être observée. Les ongles peuvent prendre plus rarement une coloration verte, noire (Lim, Ohn, et Mun 2021) (Leung et al. 2020).

La prévalence est en moyenne de 5,5% au niveau mondial et de 4,3% au niveau Européen. Cette prévalence augmente au fil des années, cela est dû aux changements dans notre mode de vie, au vieillissement de la population, ... Une autre cause de cette augmentation est le nombre croissant de personnes immunodéprimées (Vogeleer et Lachapelle 2005) (Leung et al. 2020).

Les principaux agents responsables des onychomycoses dans les pays occidentaux sont les dermatophytes. En Asie et au Moyen-Orient, environ la moitié des onychomycoses sont dues aux dermatophytes et l'autre moitié aux levures. Sur le continent africain, les levures sont les agents les plus fréquemment impliqués. Les pays où la prévalence est élevée sont le Mexique et l'Inde. La migration des individus venant d'Afrique de l'Ouest et d'Asie du Sud-Est expliquerait la prévalence élevée dans le nord de l'Amérique (Gupta et al. 2019).

Figure 2: Prévalence de l'onychomycose dans le monde (Gupta et al. 2019)



Les onychomycoses ne mettent généralement pas en danger la santé des patients mais elles sont inesthétiques et peuvent créer de l'embarras chez le patient atteint, jusqu'à provoquer un sentiment de honte. Elles peuvent être perçues, dans la plupart des milieux sociaux, comme un manque d'hygiène. De plus, elles peuvent aussi causer des douleurs, une sensation de gêne lors de la marche. Chez certaines catégories de patients (diabétiques, immunodéprimés) ce type d'infection peut engendrer des conséquences plus graves (Ferrari 2011) (Kreijkamp-Kaspers et al. 2017) (Elewski 2000).

Figure 3: Onychomycose sous-unguéale disto-latérale (Lecerf, André, et Richert 2014)



Il existe 3 types de champignons responsables des onychomycoses : les dermatophytes, les levures et les moisissures. Les agents pathogènes qui causent la plupart des onychomycoses au niveau des ongles des pieds sont les dermatophytes, ils en sont la cause dans 90% des cas. Parmi ces dermatophytes, *T. rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) en sont les causes principales.

Les levures (*Candida*) sont les principales responsables des mycoses au niveau des ongles de la main. Elles sont plus fréquemment observées chez les femmes car elles sont exposées aux facteurs favorisants tels que les manucures trop nombreuses, l'humidité due aux gants de protection, les métiers en rapport avec l'eau et les détergents (Thomas et al. 2010) (Gupta et al. 2019) (Baudraz-Rosselet, Monod, et Panizzon 2005) (Masson 2005) (CBIP : Fiches de transparence).

Les moisissures ne représentent qu'une minorité des cas d'onychomycoses (2%). Dans cette catégorie, les principaux agents responsables sont l'*Aspergillus* et le *Fusarium* (CBIP : Fiches de transparence).

5.1 Facteurs de risque

5.1.1 Age et sexe

La fréquence des onychomycoses augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, elles touchent une personne sur deux. Cette augmentation peut être due à de nombreux facteurs précisément liés à l'âge, tels que la croissance plus lente des ongles, une circulation sanguine périphérique diminuée, un système immunitaire moins efficace, ... Le genre est aussi un facteur de risque. En effet, les onychomycoses touchent plus les hommes que les femmes. Cette différence serait due à des taux d'hormones différents (en particulier la progestérone qui inhiberait la croissance des dermatophytes) (Thomas et al. 2010).

5.1.2 Génétique

Une prédisposition génétique est une autre hypothèse qui a été étudiée récemment. En effet, il existerait une sensibilité plus importante à l'onychomycose pour certains types génétiques. Selon certaines études, il y aurait une transmission autosomique dominante de l'onychomycose disto-latérale causée par *T. rubrum* (Adams et al. 2015) (Thomas et al. 2010).

5.1.3 Pathologies associées

Les patients présentant des pathologies telles que le diabète, le psoriasis, une maladie artérielle périphérique ou qui sont immunodéprimés sont plus susceptibles de développer une infection de type onychomycose (Tosti, Hay, et Arenas-Guzmán 2005).

Lorsque les lymphocytes T sont à des niveaux très bas ($< 400/\text{mm}^3$) chez les personnes atteintes par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le risque de développer une onychomycose est plus élevé (Thomas et al. 2010).

Le diabète est un facteur de risque important. L'onychomycose touche environ une personne diabétique sur trois. Les patients diabétiques ayant une onychomycose seront aussi plus à risque de développer des complications (Thomas et al. 2010).

Les individus présentant une onychomycose ont des ongles qui s'épaississent, deviennent cassants et coupants. Les ongles peuvent blesser la peau aux alentours.

Les personnes diabétiques et plus particulièrement celles atteintes de neuropathie périphérique doivent être d'autant plus vigilantes. Ces personnes peuvent perdre la sensibilité à la douleur et ne pas sentir les blessures au niveau du pied. Les coupures peuvent être des endroits d'entrée pour les organismes pathogènes. Cela peut évoluer vers une cellulite, une paronychie, une ostéomyélite voire même à l'amputation du membre inférieur si les pieds ne sont pas examinés régulièrement. En effet, le risque de gangrène et d'ulcère du pied est trois fois plus élevé pour ces patients (Mayser, Freund, et Budihardja 2009) (Rich et Hare 1999).

Figure 4: Cellulite et paronychie chez un patient diabétique ayant une onychomycose (Rich et Hare 1999)



5.1.4 Facteurs environnementaux

Notre mode de vie peut aussi favoriser la survenue d'une onychomycose : la fréquentation des piscines, saunas ; le port de chaussures fermées ; le sport, les blessures au niveau de l'ongle, Les milieux et les climats chauds et humides sont propices au développement des champignons (Thomas et al. 2010).

5.2 Différents types d'onychomycoses






	Localisation	Agents responsables	Aspect de l'ongle	Photos
Onychomycose sous-unguéale distale et latérale (la plus fréquente)	L'infection débute au niveau du bord libre de l'ongle. Elle se propage ensuite au niveau du lit de l'ongle et de la surface inférieure de la plaque unguéale. Elle s'accompagne souvent d'un tinea pedis.	<u>Dermatophytes</u> : T. rubrum T. mentagrophytes <u>Levures</u> : Candida species pluralis (spp) <u>Certaines moisissures</u>	<ul style="list-style-type: none"> – Jaune-blanc – Détachement de l'ongle latéral et distal – Epaissement sous l'ongle (hyperkératose sous-unguéale) 	
Onychomycose superficielle blanche	Couche superficielle de la plaque	<u>Dermatophyte</u> : T. mentagrophytes, Trichophyton Interdigitale, T. Rubrum <u>Moisissures</u> : Acremonium spp., Aspergillus spp et Fusarium spp	Taches opaques blanches (disparaissent en grattant)	
Onychomycose sous-unguéale proximale	Les champignons pénètrent via la cuticule et se propagent distalement Les personnes immunodéprimées, plus particulièrement les personnes atteintes du SIDA, sont plus susceptibles de développer ce type d'onychomycose.	<u>Moisissures</u> : Aspergillus.spp, Fusarium.spp, Scopulariopsis brevicaulis <u>Dermatophytes</u> : T. rubrum <u>Levures</u> : Candida albicans	<ul style="list-style-type: none"> – Zone blanche (leuconychie) – Hyperkératose sous unguéale – Détachement de l'ongle au niveau proximal – Destruction de la plaque 	
Onychomycose à Endonyx (rare)	Atteinte de la plaque mais pas du lit de l'ongle	Trichophyton soudanense, Trichophyton violaceum	<ul style="list-style-type: none"> – Dédoublage de la plaque – Plaque blanche avec un aspect laiteux – Pas d'hyperkératose ni d'onycholyse – L'ongle reste fixé sur le lit 	
Onychomycose dystrophique totale (peut provenir d'une onychomycose sous-unguéale disto-latérale ou sous-unguéale proximale)	Destruction totale de l'ongle		Plaque jaune, épaisse, friable	

Tableau 1: Différents types d'onychomycose (Leung et al. 2020) (Piraccini et Alessandrini 2015) (Thomas et al. 2010)

5.3 Diagnostic

Avant de débiter un traitement, il est important de s'assurer que le patient souffre bien d'une infection fongique au niveau de l'ongle car celle-ci représente 30 à 50% des pathologies unguéales. Il existe d'autres causes qui affectent la structure des ongles, telles que les microtraumatismes répétés, des maladies comme le psoriasis unguéal, le lichen plan, le syndrome des ongles jaunes, ... Toutes ces pathologies peuvent avoir un aspect clinique similaire aux onychomycoses et peuvent rendre le diagnostic plus fastidieux.

Figure 5 : Hyperkératose traumatique (Lecerf, André, et Richert 2014)



Figure 6: Psoriasis unguéal (Lecerf, André, et Richert 2014)



Un traitement antifongique oral comporte des effets secondaires et de nombreuses interactions. Il est donc important de mettre en évidence la présence d'un champignon dans l'ongle avant de l'instaurer (Thomas et al. 2010) (Baudraz-Rosselet, Monod, et Panizzon 2005).

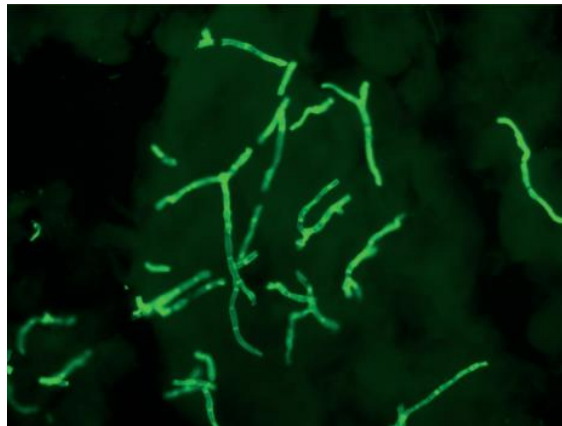
Il existe plusieurs tests permettant d'identifier une onychomycose :

L'examen mycologique direct permet de détecter si le champignon est présent mais ne permet pas d'identifier le type de champignon. Les échantillons unguéaux sont recueillis. Ils sont ensuite mis en contact avec du KOH ou du NaOH. Les ongles sont composés de kératinocytes. Le KOH et le NaOH vont dissocier les kératinocytes. Le champignon sera

débarrassé de la matière unguéale l'entourant. Il sera plus visible et cela permettra une meilleure identification. L'échantillon est coloré et peut ainsi être visualisé au microscope.

Il est également possible de visualiser le champignon au microscope à fluorescence, cette technique permet une meilleure détection du champignon. Les fluorochromes de la famille des diamino-stilbènes (par exemple : le blanc de calcofluor) ajoutés à l'échantillon vont se fixer sur la paroi du champignon et le rendre fluorescent (Lim, Ohn, et Mun 2021) (Lachaud et al. 2014) (Baudraz-Rosselet, Monod, et Panizzon 2005).

Figure 7 : Examen direct par microscopie à fluorescence (Baudraz-Rosselet, Monod, et Panizzon 2005)



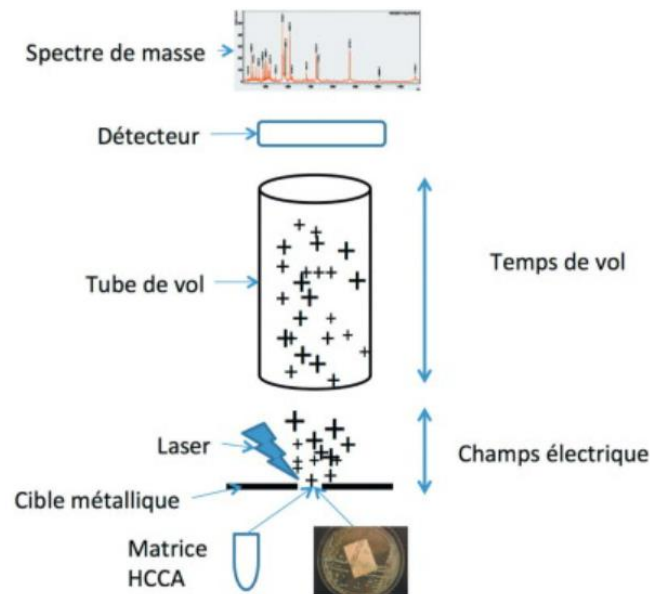
L'identification du type de champignon est possible en faisant une culture sur un milieu Sabouraud avec ou sans cycloheximide (empêche la croissance des moisissures). Il y a également du chloramphénicol dans le milieu, il permet d'inhiber la croissance des bactéries. Ces analyses peuvent être utiles en cas d'échec du traitement. Cet examen prend plus de temps que l'examen mycologique direct (plusieurs semaines) (Gupta et Simpson 2013) (Higham, Bhatia, et Gellings Lowe 2016) (Lecerf, André, et Richert 2014).

Récemment une nouvelle technique a été mise au point pour l'identification des champignons, il s'agit de la spectrométrie de masse MALDI-TOF (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight). Les champignons sont mis en culture. Ils sont ensuite prélevés et déposés sur une plaque. Une matrice photosensible (exemple : acide α cyano-4-hydroxycinnamique) est mélangée à l'échantillon et va le cristalliser. L'échantillon va être ionisé par un laser et va se transformer en gaz. Ces particules ionisées vont entrer dans un analyseur (tube sous vide). Cet appareil va mesurer le temps mis par la particule pour effectuer la distance entre la source et le détecteur. Une comparaison est réalisée entre le spectre obtenu et les spectres de référence contenus dans une base de données et va permettre de déterminer le

champignon responsable. Grâce à cette technique, les champignons sont identifiés rapidement et précisément (Cardot Martin 2020).

Une extraction protéique est parfois réalisée avant l'analyse par MALDI-TOF avec les champignons qui ont une paroi épaisse (à l'aide d'acide formique ou d'un mélange acide formique/acétonitrile).

Figure 8: Spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Bougnoux et al. 2013)



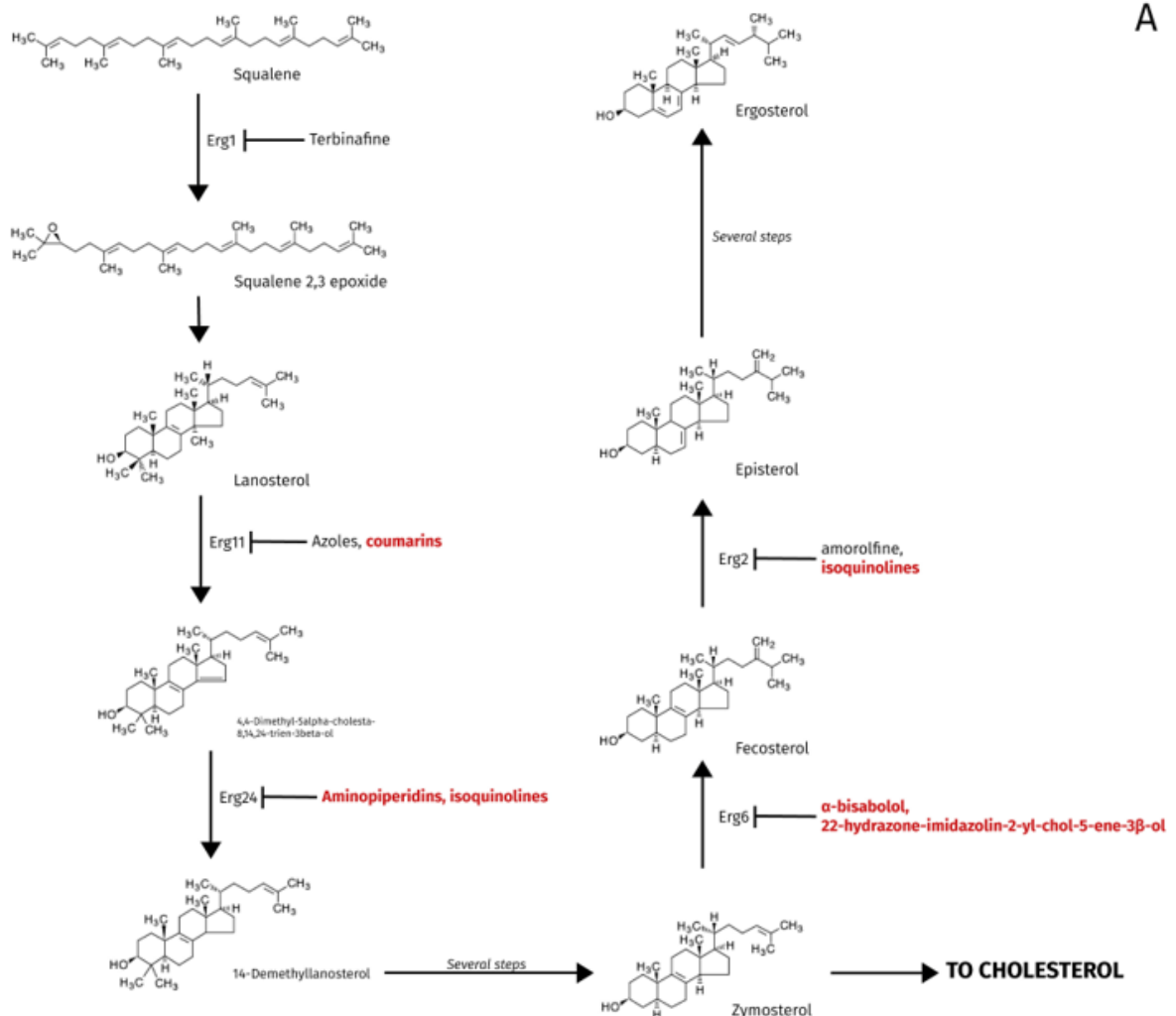
L'examen histopathologique est un autre examen permettant la détection du champignon. Les échantillons d'ongle sont placés dans la paraffine. Ils sont ensuite colorés. Il existe deux méthodes de coloration : la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) et la coloration de Gomori-Grocott à la méthénamine d'argent (GMS). Cette méthode a une haute sensibilité (Lim, Ohn, et Mun 2021).

La polymérase chain reaction (PCR) est une technique qui permet d'obtenir des résultats rapidement mais qui est rarement utilisée car elle est onéreuse. Cet examen est employé afin d'établir une identification précise du champignon observé lors de l'examen direct et dont la mise en culture ne donne aucun résultat ou pour affirmer avec certitude la présence d'une moisissure. La PCR amplifie les fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) du champignon codant pour la sous-unité 28S des ribosomes (Leung et al. 2020) (Roux et Baudraz-Rosselet 2017).

6. Les antifongiques

6.1 Mécanisme d'action des antifongiques

Figure 9: Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol (Nicola et al. 2019)



La membrane plasmique des champignons contient l'ergostérol qui joue le rôle du cholestérol dans les membranes des cellules animales. Cette caractéristique est majoritairement utilisée pour traiter les mycoses. Les substances antifongiques sélectionnées pour leur efficacité vont agir à différents niveaux pour inhiber la biosynthèse d'ergostérol et grâce à cette inhibition interférer avec le développement du champignon et idéalement débarrasser l'organisme infecté de son parasite. Le cyclopirox a un mode d'action différent des autres antifongiques, ce qui signifie qu'il n'agit pas sur la synthèse de l'ergostérol (Piérard et Piérard-Franchimont 2015).

6.1.1 Terbinafine

La squalène époxidase transforme le squalène en squalène époxide qui est un précurseur de l'ergostérol. La terbinafine va agir sur cette enzyme et va l'inhiber. Cela va avoir pour conséquence une accumulation de squalène (Ólafsson et Hay 2016).

6.1.2 Dérivés azolés

Les dérivés azolés (itraconazole, fluconazole) vont empêcher l'action de la lanostérol 14 alpha-déméthylase. Il s'agit d'une enzyme qui transforme le lanostérol en 14 déméthyl lanostérol (Baran, Gupta, et Piérard 2005).

6.1.3 Amorolfine

L'amorolfine inhibe la $\Delta 14$ -réductase et la $\Delta 7-8$ -isomérase. Ce sont deux enzymes jouant un rôle dans la transformation du zymostérol en ergostérol (Thomas et al. 2010).

6.1.4 Ciclopirox

Le ciclopirox va agir en chélatant des cations (Al^{3+} , Fe^{3+}). Ces cations sont des cofacteurs pour certaines enzymes. Cela va inhiber des processus métaboliques fongiques : les transports membranaires, la production d'énergie, la dégradation des peroxydes toxiques (Baran, Gupta, et Piérard 2005) (Elsayed 2015).

7. Traitement des onychomycoses

Les antifongiques systémiques et les antifongiques topiques font partie de l'arsenal thérapeutique pour traiter les onychomycoses. Les personnes immunosupprimées et les diabétiques sont les principales cibles pour un traitement en raison de leur risque plus élevé de complications. Les personnes qui manifestent une gêne esthétique peuvent aussi recevoir un traitement (Queller et Bhatia 2015) (BAPCOC 2021).

Les ongles des mains poussent plus vite que les ongles des pieds. Cette caractéristique peut donc expliquer que la durée du traitement nécessaire s'avère différente en fonction de la localisation de l'onychomycose. Le traitement sera plus court au niveau des ongles des mains qu'au niveau des ongles des pieds (S. J. Brown 2009).

L'onychomycose est rare chez l'enfant et les antifongiques sont utilisés hors autorisation de mise sur le marché chez ceux-ci. Le champignon le plus fréquemment incriminé est le *T. rubrum*. Bien que les antifongiques oraux soient plus efficaces, les traitements topiques

sont préférés en raison du risque plus faible d'effets indésirables. Les enfants répondent mieux aux traitements topiques que les adultes car leurs ongles se régénèrent plus rapidement et sont moins épais. Les modalités d'application topique sont les mêmes que pour l'adulte (Ólafsson et Hay 2016) (BAPCOC 2021) (Gupta et al. 2018).

7.1 Antifongiques oraux

Le traitement par voie orale est jusqu'à présent le traitement qui donne les meilleurs résultats avec des taux de guérison plus élevés. Les antifongiques topiques sont moins efficaces que les antifongiques oraux. Cependant, les antifongiques oraux ont aussi plus de risque d'effets indésirables et d'interactions. De ce fait, leur utilisation va être réservée en cas d'onychomycose modérée à sévère (Thomas et al. 2010) (Gupta, Versteeg, et Shear 2017).

Parmi les antifongiques oraux destinés au traitement de l'onychomycose, on retrouve la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole.

Les traitements antifongiques oraux peuvent provoquer une hépatotoxicité et une cardiotoxicité. Des tests de la fonction hépatique sont recommandés lors de l'instauration d'un traitement par la terbinafine (avant le traitement et 4 à 6 semaines après le début du traitement), l'itraconazole et le fluconazole (avant et pendant le traitement). Une toxicité pour le foie peut survenir avec ces traitements oraux. Si des vomissements, des nausées, une anorexie, une fatigue, une coloration foncée de l'urine, ... sont observés chez le patient, le traitement devra être arrêté. L'itraconazole peut provoquer une insuffisance cardiaque congestive (Ólafsson et Hay 2016).

L'usage de ces médicaments est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement, surtout en ce qui concerne le fluconazole qui est contre-indiqué (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020).

7.1.1 Terbinafine

La terbinafine (Lamisil®, Terbinafin AB®, Terbinafine EG®, Terbinafine Mylan®, Terbinafine Sandoz®, Terbinafine Teva®) est une allylamine de synthèse. Cette molécule qui est à la fois fongicide et fongistatique, a une action sur de nombreux champignons, particulièrement sur les dermatophytes. Elle est également active contre un grand nombre d'espèces d'*Aspergillus* et de *Scopliariopsis*. Elle est moins efficace sur les levures comprenant les espèces *Candidas*. C'est la molécule qui constitue le 1^{er} choix lorsque l'on veut traiter une onychomycose à dermatophytes située sur les ongles des pieds. Le traitement est long, il dure en moyenne 12 semaines pour traiter une onychomycose au niveau des ongles des pieds et 6

semaines pour les mains (Thomas et al. 2010) (CBIP)(Lecerf, André, et Richert 2014) (Ólafsson et Hay 2016).

Chez l'enfant, le dosage est différent en fonction du poids. La terbinafine peut être administrée à partir de deux ans (12 kg). On administre 62,5mg par jour (un quart de comprimé) à un enfant de moins de 20 kg. Un enfant entre 20 et 40 kg va prendre 125 mg (un demi comprimé par jour). L'adulte va recevoir une dose de 250 mg par jour (BAPCOC 2021) (CBIP).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées, la dysgueusie, les troubles gastro-intestinaux, les éruptions cutanées. De nombreuses interactions médicamenteuses sont observées avec la terbinafine. Il s'agit d'un inhibiteur puissant du cytochrome (CYP) 2D6 (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020).

7.1.2 Itraconazole

L'itraconazole (Itraconazol AB[®], Itraconazole EG[®], Itraconazole Mylan[®], Itraconazole Teva[®], Itraconazole Sandoz[®], Sporanox[®]) agit sur les dermatophytes, les levures (*Candida* spp) et les moisissures (*Aspergillus* spp, *Penicillium marneffeii*). L'itraconazole est le traitement de 1^{er} choix pour les onychomycoses qui se situent au niveau des ongles des mains. La terbinafine étant moins efficace que l'itraconazole sur les onychomycoses à *Candidas*. Le traitement peut être une alternative chez les patients qui ne supportent pas la terbinafine ou chez qui le traitement par la terbinafine reste inefficace (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020) (CBIP) (Thomas et al. 2010) (Leung et al. 2020).

Le traitement par l'itraconazole se fait soit de manière intermittente, soit de manière continue. En ce qui concerne le traitement sous forme de cycle, le patient prend un traitement pendant une semaine (2 prises par jour) et il arrête ensuite de prendre sa médication pendant 3 semaines. On recommande 2 cycles pour l'onychomycose des ongles des mains et 3 cycles pour l'onychomycose des ongles des pieds. Lors de la semaine de prise du traitement, un enfant recevra 5 mg/kg/j en 2 prises alors qu'un adulte recevra une dose de 400 mg par jour en 2 prises (Baran, Gupta, et Piérard 2005) (BAPCOC 2021).

Lorsque l'itraconazole est administrée de manière continue, le traitement dure 6 semaines pour les ongles des mains et 12 semaines pour les ongles des pieds. La dose est de 200 mg par jour chez l'adulte (Baran, Gupta, et Piérard 2005).

L'efficacité du traitement intermittent est comparable au traitement continu. Le traitement intermittent est privilégié car l'exposition au médicament est moindre (Gupta, Stec, Bamimore, et al. 2020) (Ólafsson et Hay 2016).

Les effets indésirables de l'itraconazole ne diffèrent pas de la terbinafine. Cet azolé engendre plus d'interactions avec les médicaments que la terbinafine. L'itraconazole est métabolisée par le CYP3A4, cette molécule inhibe ce CYP3A4. Elle est également inhibiteur de la P-glycoprotéine (CBIP) (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020).

7.1.3 Fluconazole

Le fluconazole (Diflucan[®], Fluconazol AB[®], Fluconazol Apotex[®], Fluconazole EG[®], Fluconazole Mylan[®], Flucanazole Sandoz[®], Fluconazole Teva[®]) agit sur les dermatophytes et les levures (*Candida* spp). Il peut être une alternative si la terbinafine et l'itraconazole ne sont pas supportés (S. J. Brown 2009) (Leung et al. 2020).

Chez les adultes, le traitement peut être pris une fois par semaine à une dose de 150mg car le fluconazole possède un long temps de demi-vie. La durée du traitement est dépendante de la durée de repousse de l'ongle. Le traitement peut être arrêté après repousse d'un ongle sain. Après l'arrêt du traitement de cet antifongique, celui-ci peut encore être détectable après 6 mois dans les ongles des pieds, et après 4 mois dans les ongles des mains (Gupta et al. 2019) (Baran, Gupta, et Piérard 2005).

Parmi les effets indésirables du fluconazole, on peut retrouver : des céphalées, des troubles gastrointestinaux, des éruptions cutanées. Les CYP3A4, CYP2C19 et CYP2C9 sont inhibés par le fluconazole (CBIP) (Ólafsson et Hay 2016).

Quand le fluconazole ou l'itraconazole sont associés à des médicaments qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT, le risque de torsade de pointe est augmenté (exemple : amiodarone) (CBIP).

8. Etude comparant les traitements oraux

8.1 Méta-analyse de Kreijkamp-Kaspers et coll (2017)

Une étude datant de 2017 menée par S. Kreijkamp-Kaspers et ses collaborateurs, publiée sur Cochrane permet d'avoir une vue d'ensemble sur l'efficacité et la sécurité des médicaments antifongiques oraux permettant de traiter l'onychomycose des pieds.

8.1.1 Méthode

Les chercheurs ont consulté plusieurs bases de données (MEDLINE, Embase, LILACS, le registre spécialisé de Cochrane sur la peau, le registre central Cochrane des essais contrôlés, clinicaltrials.gov, ...).

Les études sélectionnées étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) chez des personnes atteintes d'une mycose située au niveau des ongles des pieds. Ces ECR étaient principalement réalisés en Europe et aux Etats-Unis, en dermatologie ambulatoire. Pour que l'étude soit reprise, il fallait que les patients aient été diagnostiqués à l'aide d'une culture ou via une microscopie directe ou un examen histopathologique. En général, les études duraient 12 à 15 mois. La méta-analyse comportait 43 ECR, cela représentait un total de 9730 participants. Les traitements oraux comparés dans cette étude étaient la terbinafine, les azolés (itraconazole, fluconazole, albaconazole, posaconazole, ravuconazole) et la griséofulvine. Les objectifs primaires étaient la guérison clinique ainsi que la guérison mycologique. La qualité de vie, les effets indésirables, le taux de récurrence étaient les objectifs secondaires.

8.1.2 Résultats

OBJECTIFS PRIMAIRES

Cette étude a mis en avant avec des preuves de haute qualité, l'efficacité supérieure de la terbinafine (250 mg par jour sur une durée de 12 à 24 semaines) et des azolés par rapport au placebo concernant la guérison mycologique et clinique.

La guérison clinique était susceptible d'être 6 fois plus élevée chez les personnes traitées par la terbinafine et 22 fois plus grande chez les personnes traitées par des azolés par rapport à celles ayant reçu le placebo. (Terbinafine : risque relatif (RR) 6.00, intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 3.96 à 9.08, 8 études, 1006 participants ; preuve de haute qualité) (Azolés : RR 22.18, IC 95% 12.63 à 38.95, 9 études, 3440 participants). Concernant la guérison mycologique, la terbinafine augmentait les chances de guérison de 4,5 fois et les azolés de 6 fois par rapport

au placebo (Terbinafine : RR 4.53, IC 95% 2.47 à 8.33, 8 études, 1006 participants) (Azolés : RR 5.86, IC 95% 3.23 à 10.62, 9 études, 3440 participants).

Cette étude a également comparé la terbinafine aux azolés. La terbinafine aurait une meilleure efficacité que les azolés sur la guérison clinique (46% dans le groupe azolé contre 58% dans le groupe terbinafine) (RR 0.82, IC 95% 0.72 à 0.95, 15 études, 2168 participants) et mycologique (52% dans le groupe azolé contre 68% dans le groupe terbinafine) (RR 0.77, IC 95% 0.68 à 0.88, 17 études, 2544 participants). Les preuves étaient de qualité modérée.

Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative quant à l'efficacité de la griséofulvine en comparaison aux azolés dans la guérison clinique (RR 0,94, IC 95 % 0,45 à 1,96, 5 études, 222 participants) et mycologique (RR 0,87, IC 95 % 0,50 à 1,51, 5 études, 222 participants) (preuves de qualité modérée). La terbinafine a montré une supériorité en termes de guérison clinique (RR 0.32, IC 95% 0.14 à 0.72, 4 études, 270 participants) et mycologique (RR 0.64, IC 95% 0.46 à 0.90, 5 études, 465 participants) par rapport à la griséofulvine, cependant les preuves étaient de faible qualité.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Au terme de cette étude, aucune différence statistiquement significative concernant les effets indésirables n'a été mise en évidence excepté pour la griséofulvine où le risque d'évènements indésirables était plus élevé lorsqu'elle était comparée à la terbinafine (preuves de faible qualité) et aux azolés (preuve de qualité modérée). Aucune étude n'a fourni de données concernant la qualité de vie. Les résultats concernant le taux de récurrences n'étaient pas nombreux dans les études. Le taux de récurrences était inférieur pour la terbinafine et les azolés par rapport au placebo.

8.1.3 Discussion

Cette étude a permis de montrer l'efficacité de la terbinafine et des azolés chez les patients atteints d'une onychomycose au niveau des pieds. Les taux de guérison mycologique et clinique semblaient plus élevés pour la terbinafine. En Belgique, il s'agit actuellement du traitement systémique de 1^{er} choix pour les ongles des pieds. Cette étude a contribué à la rédaction des recommandations émises par le guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire publié en 2021. La griséofulvine a présenté un nombre élevé d'effets indésirables (troubles gastro-intestinaux, nausées, céphalées, réactions allergiques, urticaire, modification de la fonction hépatique et rénale) et semblait être moins efficace que la terbinafine. En Belgique, seules la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont utilisés dans

le traitement de l'onychomycose. Il n'existe plus de spécialité à base de griséofulvine sur le marché belge.

La qualité des résultats concernant les objectifs secondaires comportait quelques faiblesses : hétérogénéité des résultats et manque de données dans certaines études concernant les effets indésirables, aucune donnée sur la qualité de vie, nombre limité d'étude permettant d'évaluer les taux de récurrences. La mise en aveugle faisait défaut dans environ la moitié des études.

Cette étude n'examine que le traitement au niveau des ongles des pieds. Généralement ce type de mycose est causé par un dermatophyte. Or, ce sont le plus souvent des levures de type *Candida* qui atteignent les ongles des mains. Une extrapolation des résultats ne peut donc pas se faire. L'étude de D.C.de Sa (2014) indique que les azolés sont le traitement le plus adapté dans le cas d'une onychomycose à *Candida* ou à moisissure non dermatophytique (de Sá, Lamas, et Tosti 2014) (Kreijkamp-Kaspers et al. 2017) .

9. Antifongiques topiques

Les antifongiques topiques présentent plusieurs avantages par rapport aux traitements oraux. Ils sont bien sûr moins susceptibles de provoquer des effets indésirables et d'induire des interactions gênantes avec d'autres médicaments. Le choix d'une telle administration peut être une option chez les personnes âgées ou chez les personnes prenant plusieurs médicaments. Les personnes ne souhaitant pas prendre un traitement par voie systémique peuvent aussi s'orienter vers cette alternative, ainsi que les personnes présentant des troubles de la déglutition (Kreutz, de Matos, et Koester 2019).

Les traitements topiques sont généralement utilisés dans les onychomycoses légères à modérées. Si la matrice de l'ongle est atteinte, ou si plus de la moitié de l'ongle est atteint, les antifongiques topiques ne seront pas conseillés (Elkeeb et al. 2010) (Dhamoon, Popli, et Gupta 2019).

D'un point de vue général, les traitements topiques étant moins efficaces que les traitements oraux, ces derniers restent donc les traitements de 1^{er} choix (M. B. Brown et al. 2009).

Les sprays, les crèmes et les poudres ne sont pas utilisés pour traiter les onychomycoses car leur temps de rémanence sur l'ongle n'est pas suffisant pour exercer leur action

antifongique. Ils sont facilement éliminés par les frottements et le lavage (Ólafsson et Hay 2016).

Le ciclopirox 8% et l'amorolfine 5% font partie des options médicamenteuses topiques pour traiter une onychomycose. Ils sont formulés sous forme vernis à ongles. Ils contiennent des polymères filmogènes solubles (exemple : hydroxypropyl-chitosan (HPCH)) ou insolubles (exemple : copolymère d'éther méthylvinyle et de monobutylester d'acide maléique, copolymère d'ammonio-méthacrylate de type A) dans l'eau, des plastifiants et des solvants.

Ce type de formulation permet d'augmenter le temps de persistance de l'antifongique sur l'ongle. Une fois le vernis appliqué, un film se crée sur la surface de la plaque unguéale suite à l'évaporation des solvants. La concentration du médicament va augmenter, elle va passer de 8% pour le ciclopirox et de 5% pour l'amorolfine dans le vernis à respectivement 35% et 25% dans le film. Le médicament va pouvoir pénétrer à travers l'ongle grâce à un gradient de concentration élevé.

Le film formé permet également d'augmenter l'hydratation de l'ongle. Ce qui va avoir pour conséquence d'accroître la diffusion du médicament dans la plaque unguéale (Thomas et al. 2010) (Piérard et Piérard-Franchimont 2015) (Vikas et al. 2020).

9.1.1 Ciclopirox

Le ciclopirox 8% (Myconail®, Mycosten®) est efficace contre les dermatophytes, les levures (Candidas) et certaines moisissures (Aspergillus spp, Fusarium oxysporum, Scopulariopsis brevicaulis). Il faut l'appliquer tous les jours pendant 6 à 12 mois lorsqu'il y a une atteinte au niveau des ongles des pieds et pendant 3 à 6 mois lorsqu'il y a une mycose au niveau des ongles des mains (BAPCOC 2021) (Piérard et Piérard-Franchimont 2015).

9.1.2 Amorolfine

L'amorolfine 5% (Amorolfine Teva®, Loceryl®, Amorolfine Schollmedical®, Curanail®) agit sur les dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton), les levures (Candida, Malassezia, Cryptococcus) et les moisissures (Alternaria, Hendersolnula, Scopulariopsis). Il faut l'appliquer 1 ou 2 fois par semaine selon les spécialités. Une application de 6 mois est requise pour les ongles des mains et de 12 mois pour les ongles des pieds (Thomas et al. 2010) (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020) (CBIP).

10. Comparaison des traitements topiques

10.1 ECR de R. Baran et coll (2009)

Cette étude est un ECR publié en 2009 par R. Baran et ses collaborateurs. Cette étude avait pour objectif de déterminer l'efficacité et la sécurité du P-3051, il a été comparé au ciclopirox 8%. Le P-3051 est un vernis à base de ciclopirox 8%, il contient un polymère filmogène soluble dans l'eau, l'HPCH.

10.1.1 Méthode

Cette étude est une étude multicentrique qui s'est déroulée dans 24 centres européens et a inclus 467 personnes atteintes d'une onychomycose sous-unguéale distale. Selon le protocole, l'onychomycose devait être légère à modérée (entre 25 et 60% de l'ongle atteint). Cependant, des participants avec une atteinte proximale et plus de 60% de l'ongle atteint ont été inclus. L'infection était due aux dermatophytes et était confirmée par une microscopie directe (KOH) et une culture positive. En moyenne, les participants avaient 4 ongles touchés et c'est l'ongle du gros orteil qui a été analysé. Les patients atteints par une autre pathologie unguéale, immunodéprimés ou infectés par une levure ou une moisissure non dermatophytique étaient exclus.

Durant cette étude, les participants ont été randomisés en 3 groupes (P-3051, ciclopirox 8% et le placebo qui correspond au véhicule du P-3051) selon un ratio 2 :2 :1. L'étude se déroulait en double aveugle pour les 2 premiers bras (P-3051 et placebo) et pour le 3^{ème} bras (ciclopirox 8%), il s'agissait d'un protocole ouvert. La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 12 semaines. Les traitements devaient être appliqués quotidiennement. Le ciclopirox 8% nécessitait une manipulation supplémentaire, l'ongle devait être débarrassé de son vernis et limé une fois par semaine.

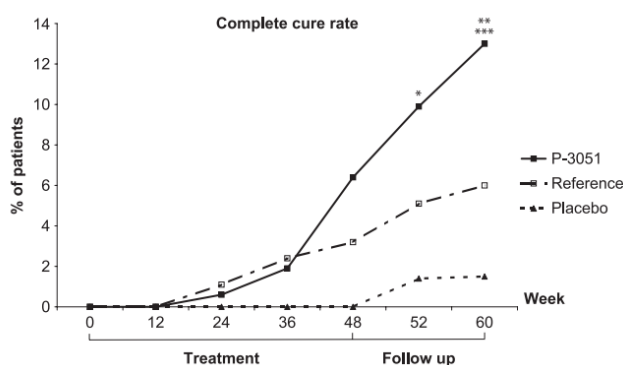
L'objectif primaire était la guérison complète (microscopie et culture négative + ongle sain après 48 semaines de traitement et confirmé après 52 semaines). Les objectifs secondaires étaient les personnes qui répondaient au traitement (culture et microscopie négative + $\leq 10\%$ de l'ongle atteint), les personnes obtenant une culture négative ainsi que les effets indésirables.

10.1.2 Résultats

L'objectif primaire qui est la guérison complète a été atteint chez 5,7% des patients traités par le P-3051 et 3,2% des patients traités avec le ciclopirox 8% ($P = 0.6834$) à la semaine 48. Les patients ayant reçu le placebo n'ont pas obtenu de guérison complète ($P = 0.0165$). À

la semaine 60, 12,7% des patients ayant reçu le P-3051, 5,8% ayant reçu le ciclopirox 8% ($P < 0.05$) et 1,3% ayant reçu le placebo ($P = 0.0029$) ont obtenu une guérison complète.

Figure 10: taux de guérison complète (Baran et al. 2009)



Le pourcentage de personnes obtenant une culture mycologique négative était de 77% chez les personnes ayant reçu le P-3051 ou le ciclopirox 8% et de 48% chez celles ayant reçu le placebo à la semaine 12. A la semaine 24, ce pourcentage a augmenté pour le P-3051 et le ciclopirox 8% et a atteint 90%. Ce pourcentage a finalement diminué et a atteint 76% à la fin de la période de suivi de 12 semaines.

À la semaine 48 et 60, le nombre de participants traités avec le P-3051 ayant répondu au traitement était plus élevé que ceux traités avec le ciclopirox 8%, ce nombre était également plus élevé pour l'objectif déterminant la diminution de l'ongle atteint ($\leq 10\%$) chez les patients traités avec le P-3051.

Aucun effet indésirable grave, ni aucun abandon n'a été relevé durant l'étude. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient les rougeurs et les brûlures.

10.1.3 Discussion

Cette étude a démontré la supériorité du P-3051 sur le placebo et la non-infériorité du P-3051 par rapport au ciclopirox 8%. A la semaine 60, le P-3051 s'est même révélé supérieur au ciclopirox 8% en ce qui concerne le taux de guérison complète, le nombre de personnes ayant répondu au traitement et la diminution de la zone malade de l'ongle (Baran et al. 2009).

10.2 ECR de M.Iorizzo et coll (2016)

M.Iorizzo et ses collaborateurs ont publié un ECR en 2016 visant à comparer l'efficacité du P-3051 par rapport à l'amorolfine 5%.

10.2.1 Méthode

Cette étude est un ECR qui a duré 48 semaines, elle a regroupé 120 patients. Ils étaient âgés de plus de 18 ans et étaient atteints d'une onychomycose sous-unguéale disto-latérale légère à modérée. Ils ont été diagnostiqués à l'aide d'une culture et d'une microscopie directe (au KOH). Les patients avec une atteinte de la matrice, un dermatophytome étaient exclus ainsi que ceux atteints d'un Tinea pedis, d'autres pathologies unguéales ou ceux utilisant déjà un traitement antifongique systémique ou topique.

Les patients étaient répartis de manière aléatoire dans les groupes : un groupe de 60 personnes traités par le vernis P-3051 (une application quotidienne) et un autre groupe de 60 personnes traités par l'amorolfine 5% (une application deux fois par semaine).

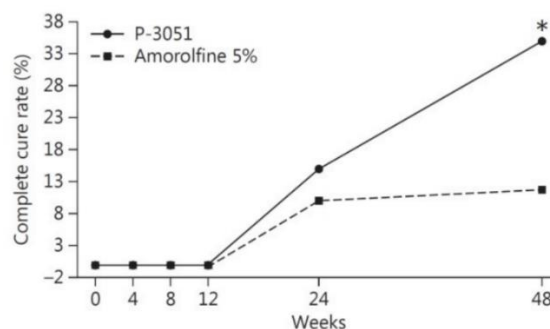
Les résultats analysés dans cette étude étaient le taux de guérison complète (microscopie directe et culture négative + ongle sain), la réussite du traitement (microscopie directe et culture négative + $\leq 10\%$ de l'ongle atteint) et la guérison mycologique (microscopie directe et culture négative) et les effets indésirables.

Des photographies des ongles ont été prises et celles des semaines 24 et 48 ont été évaluées par un examinateur en aveugle.

10.2.2 Résultats

À la semaine 48, le taux de guérison complète était de 35% chez les personnes appliquant le P-3051 et de 11,7% chez celles appliquant l'amorolfine 5%.

Figure 11 : Taux de guérison complète (Iorizzo et al. 2016)



Les résultats pour le 2^{ème} objectif de cette étude (la réussite du traitement) étaient de 58,3% chez les patients utilisant le P-3051 et de 26,7% chez ceux utilisant l'amorolfine 5%. A la semaine 48, la guérison mycologique a été atteinte chez 100% des patients traités par le P-3051 et chez 81,7% traités par l'amorolfine 5%.

Tous les résultats observés à la semaine 48 étaient statistiquement significatifs. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été obtenu à la semaine 24 excepté pour la guérison mycologique où une guérison a été observée chez 96,7% des patients traités par le P-3051 et chez 86,7% du groupe amorolfine 5%.

Aucun effet indésirable important n'a été relevé au cours de l'étude. Le nombre de sujets à traiter (NST) a été calculé sur base des résultats de la guérison complète. Il nous indique que pour obtenir une guérison, il faudra traiter 3 personnes avec le P-3051 tandis qu'il faudra traiter 11 personnes avec l'amorolfine 5%.

10.2.3 Discussion

En termes de réussite du traitement, de guérison complète et de guérison mycologique, le P-3051 s'est avéré être plus efficace après 48 semaines que l'amoroline 5% dans le traitement des onychomycoses sous-unguéales disto-latérales légères à modérées (Iorizzo et al. 2016).

10.3 Revue systématique et méta-analyse de K.Foley et coll (2020)

Les deux études détaillées ci-dessus sont reprises dans la revue systématique et la méta-analyse de K.Foley et ses collaborateurs publiée sur Cochrane en 2020. Cette revue systématique avait pour objectif de comparer l'efficacité des dispositifs et les traitements topiques pour traiter l'onychomycose. Actuellement les traitements topiques commercialisés en Belgique sont l'amorolfine 5%, le ciclopirox 8% et le ciclopirox 8% HPCH. Les résultats exposés se focaliseront sur ces traitements disponibles en Belgique.

Les conclusions de cette étude étaient que la guérison complète était supérieure avec le P-3051 par rapport à l'amorolfine 5% et au ciclopirox 8% : 12,8% des personnes appliquant le P-3051 quotidiennement ont eu une guérison complète contre 5,2% chez les patients appliquant l'amorolfine 5% ou le ciclopirox 8%. (RR 2,43, IC à 95 % 1,32 à 4,48) (preuves de qualité modérée).

En plus de son efficacité supérieure concernant la guérison complète, le vernis à base d'HPCH peut améliorer la compliance des patients car il ne nécessite pas de manipulation particulière contrairement aux vernis à base de ciclopirox 8% et d'amorolfine 5% (retirer le vernis, limer de l'ongle).

Les résultats concernant la guérison mycologique et les effets indésirables n'étaient pas statistiquement significatifs. Les rougeurs et les brûlures étaient les effets indésirables les plus fréquemment signalés.

L'étude de Baran se basait uniquement sur les onychomycoses induites par les dermatophytes contrairement à l'étude de Iorizzo incluant en plus des infections causées par les dermatophytes, celles causées par les levures et les moisissures non dermatophytiques. De plus, ces deux études se sont basées uniquement sur les ongles des pieds car la vitesse de croissance des ongles varie en fonction de leurs localisations. Les taux de guérison pourraient être meilleurs en incluant les ongles des mains.

Les résultats en termes de guérison complète restent cependant faibles avec les traitements topiques. Ils sont néanmoins bien tolérés (Foley et al. 2020).

11. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses

De nombreuses pathologies unguéales peuvent prendre le même aspect visuel qu'une onychomycose, il est par conséquent difficile pour le pharmacien de conseiller un médicament antifongique en vente libre sans diagnostic préalable. Les cinq types d'onychomycoses ne seront pas pris en charge de la même manière. Certaines formes d'onychomycose peuvent être traitées avec un antifongique topique (l'onychomycose superficielle blanche et l'onychomycose sous unguéale distolatérale) alors que d'autres requièrent un traitement antifongique systémique (Queller et Bhatia 2015).

Certains types d'onychomycoses sont moins susceptibles de répondre aux traitements antifongiques car le champignon est difficile à atteindre par l'antifongique (épaisseur de l'ongle trop importante, onycholyse) ou par manque de sensibilité à l'antifongique (onychomycoses dues aux moisissures). Lorsque le patient présente une de ces cinq caractéristiques, le risque de résistance est beaucoup plus fréquent : (Lecerf, André, et Richert 2014) (Ólafsson et Hay 2016)

1. Décollement de l'ongle important
2. Onychomycose latérale
3. Lignes jaunes sur l'ongle
4. Onychomycose dues aux moisissures,
5. Dermatophytome (mycose avec une grande concentration de dermatophytes caractérisée par une zone dense blanche ou jaune bien délimitée).

Figure 12 : Dermatophytome (Ólafsson et Hay 2016)



Étant donné la diversité des manifestations cliniques, le pharmacien peut orienter le patient vers un dermatologue ou un médecin généraliste en vue de réaliser un diagnostic (Gupta et al. 2019).

Pour réaliser un diagnostic, l'examen clinique n'est pas suffisant, une culture fongique et un examen direct doivent être effectués (gold standard). Le diagnostic est d'autant plus important lorsqu'un traitement oral est prescrit (Thomas et al. 2010) (Gupta et al. 2019) (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020).

Pour réaliser un prélèvement en vue d'un diagnostic, aucun traitement antifongique topique ne doit être appliqué durant les deux mois qui précèdent ce prélèvement. En ce qui concerne les traitements antifongiques systémiques, ceux-ci doivent être interrompu minimum 3 mois avant le prélèvement (Lecerf, André, et Richert 2014).

11.1 Traitements oraux

Au moment de la délivrance, le pharmacien vérifie les interactions médicamenteuses et renseigne le patient sur les effets secondaires éventuels. Les antifongiques oraux provoquent principalement des troubles gastro-intestinaux, des céphalées ainsi que des éruptions cutanées (CBIP).

Il informe également le patient sur l'importance des moments de prise du traitement. L'itraconazole doit être pris pendant ou immédiatement après un repas car les repas riches en graisses augmentent sa biodisponibilité. La terbinafine peut être prise à jeun ou après le repas. Le fluconazole peut être pris pendant ou en dehors des repas (CBIP) (Ólafsson et Hay 2016).

11.2 Traitements topiques

Avant de délivrer un traitement antifongique topique, le pharmacien questionne le patient. Combien d'ongles sont atteints ? La mycose se situe-t-elle sur la partie distale ou proximale de l'ongle ?

En effet, les traitements topiques ne sont recommandés qu'en cas d'onychomycose sous-unguéale distolatérale débutante, superficielle ou en cas de contre-indication aux antifongiques oraux. Ils sont utilisés en cas d'onychomycose légère à modérée (CBIP : Farmaka).

Si plus de 50% de l'ongle est touché, si la matrice ou plus de trois ongles sont atteints, ou si le patient présente un dermatophytome, les traitements antifongiques topiques ne sont pas conseillés (Gupta et al. 2019).

La notice du Curanail® à destination du patient l'informe, grâce à l'utilisation de photos, des limites des traitements topiques (CBIP).

Figure 13 : Notice du Curanail® (CBIP)

CURANAIL contient 5% de substance active l'amorolfine, un fongicide (substance tuant les champignons). CURANAIL est utilisé pour traiter des mycoses légères des ongles, touchant au maximum 2 ongles chez l'adulte, si la partie infectée est limitée à la partie supérieure de l'ongle comme sur la photo n°1 ci-dessous. Si l'infection ressemble aux photos n° 2 ou 3, vous devez consulter un médecin.

Une infection fongique des ongles se traduit en général par une modification de coloration (blanc, jaune ou brun) et un épaissement de l'ongle, bien que l'aspect puisse varier considérablement.



Parmi les vernis à ongles médicamenteux disponibles en vente libre pour traiter l'onychomycose, le pharmacien dispose de deux principes actifs : le ciclopirox (Mycosten®, Myconail®) et l'amorolfine (Amorolfine Schollmedical®, Curanail®). Le Loceryl® et Amorolfine Teva® sont des vernis à ongles à base d'amorolfine mais ils requièrent une prescription (CBIP).

Myconail® ne nécessite pas de limer l'ongle ou d'enlever le vernis avant une nouvelle application contrairement aux autres vernis disponibles sur le marché belge. L'HPCH contenu dans cette formulation est hydrosoluble, un nettoyage de l'ongle avec de l'alcool à 70° n'est donc pas nécessaire. La suppression de ces étapes accroît l'observance du patient. L'efficacité du ciclopirox 8% HPCH est supérieure à l'amorolfine 5% et au ciclopirox 8% sans HPCH (Mycosten®) grâce à ce polymère (Iorizzo et al. 2016).

Au moment de la délivrance, le pharmacien fournit les explications nécessaires pour la bonne utilisation du médicament :

	Ciclopirox 8%		Amorolfine 5%			
	Myconail®	Mycosten®	Amorolfine Schollmedical®	Curanail®	Loceryl®	Amorolfine Teva®
Fréquence	Quotidienne		1 fois par semaine		1 à 2 fois par semaine	1 fois par semaine
Conseils	Se laver et sécher correctement les pieds avant l'application du vernis Couper les parties libres malades de l'ongle avec un coupe ongle.					
	Ne pas enlever le vernis avec un dissolvant ou une lime. Laver ses ongles est suffisant.	Enlever le vernis restant à l'aide d'un dissolvant. Cette étape doit être réalisée 1X/semaine	Enlever le vernis restant avec un dissolvant/tampon alcool. Limer la surface de l'ongle infecté (Ne pas mettre cette lime à disposition d'autres personnes et ne pas utiliser cette lime pour les ongles sains).			
	Appliquer le vernis en fine couche sur l'ongle et sous le bord libre de l'ongle		Plonger la spatule dans le vernis et appliquer le vernis sur la surface des ongles touchés (la spatule est réutilisable , elle devra être nettoyée après chaque utilisation avec de l'alcool) (Ne pas essuyer la spatule sur le bord du flacon)			
	Laisser sécher 30 secondes		Laisser sécher pendant 3 à 5 minutes	Laisser sécher pendant 3 minutes.	Laisser sécher 3 à 5 minutes	
	Appliquer le vernis le soir car les ongles ne doivent pas être lavés pendant 6 h					

Tableau 2: Antifongiques topiques (CBIP)

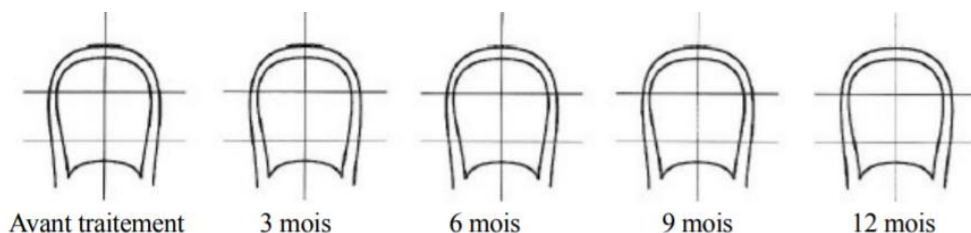
11.3 Compliance

Le traitement des onychomycoses est long, il s'étale sur plusieurs mois. Une bonne compliance permet d'accroître le taux de guérison. Les patients qui sont compliant ont un taux de réussite avec le traitement topique de 63% tandis que les patients non compliant ont un taux de guérison de 2%.

Les effets indésirables, le coût et la durée du traitement peuvent être des freins au bon suivi de la médication. La compliance est plus faible chez les enfants, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées.

Le rôle du pharmacien va être d'encourager le patient à suivre correctement son traitement et de lui expliquer les bénéfices de cette bonne observance. Il peut par exemple proposer au patient d'installer un rappel sur son portable lorsque qu'il s'agit d'un vernis antifongique à application hebdomadaire ou lors de la prise d'un traitement par intermittence. Le pharmacien peut conseiller au patient de prendre des photos de ses ongles tous les 3 mois pour pouvoir juger de l'évolution de l'onychomycose. Dans la notice destinée au patient de certaines spécialités topiques (Curanail® et Amorolfine Schollmedical®), un schéma que le patient hachure permet de noter l'avancée de la guérison (CBIP) (Thomas et al. 2010) (Gupta, Cernea, et Foley 2016) (S. J. Brown 2019).

Figure 14: Schéma à destination du patient (CBIP)



Il n'est pas inutile de rappeler au patient que le traitement est long et que la durée de ce traitement doit être respectée pour obtenir une guérison. Le patient ne doit pas se décourager s'il n'observe pas de résultat rapidement.

Le pharmacien se renseigne auprès du patient sur l'avancée de l'onychomycose et redirige le patient vers un médecin si nécessaire.

11.4 Mesures préventives

Le pharmacien doit insister auprès des patients diabétiques sur l'importance d'une bonne hygiène des pieds. Il conseille aux patients d'inspecter leurs pieds régulièrement. Les petites coupures doivent être surveillées et traitées pour éviter une complication.

Il signale également au patient qu'il peut perdre la sensibilité à la douleur à cause de sa pathologie (neuropathie diabétique) et qu'il est donc très important d'être attentif à ses pieds pour éviter les complications (Rich et Hare 1999).

Le pharmacien conseille les patients afin de limiter les risques de récurrences d'une onychomycose. Ces mesures de prévention sont également d'application pour aider la guérison de l'onychomycose. Le pharmacien insiste particulièrement chez les personnes ayant des risques de complications plus importants (diabétiques, immunodéprimés).

- Se laver les pieds quotidiennement à l'eau ou au savon neutre et bien les sécher en insistant particulièrement sur les zones interdigitales. Utiliser un essuie individuel.
- Renouveler les chaussettes quotidiennement et choisir une matière adaptée comme le coton ou la laine.
- Alternier les paires de chaussures et choisir des chaussures en cuir ou en lin, éviter les matières synthétiques qui favorisent la transpiration. Les chaussures doivent permettre une bonne aération et doivent être adaptées aux pieds.
- Éviter les environnements chauds et humides qui favorisent le développement des onychomycoses. Dans les endroits publics (piscines, salle de sport, ...), porter des chaussures adéquates (par exemple : tongs).
- Se couper les ongles et ne pas prêter son coupe ongle à une autre personne.
- Laver ses chaussettes à 60°C pendant 45 minutes. Un lavage à 30°C pendant 10 minutes permet d'éradiquer les Candidas. Lorsque la température est amenée à 60°C pendant 30 minutes, les dermatophytes du genre Trichophyton sont éliminés. Pour éliminer les Aspergillus, la température doit être supérieure à 60°C.
- Traiter ses chaussures avec une poudre antifongique (exemple : Daktarin Spray ®)

- Si le patient est atteint d'un Tinea Pedis (ou pied d'athlète), celui-ci doit être traité. Le Tinea Pedis est une dermatophytose située entre les orteils et au niveau de la plante des pieds. Le traiter correctement permettra de limiter la survenue d'une onychomycose.
- Être attentif aux signes de récurrences. Une fois que le champignon est éradiqué, le patient doit tout de même rester attentif car les rechutes sont fréquentes. Les chaussettes et les chaussures peuvent constituer des réservoirs pour les champignons. L'idéal serait de les remplacer ou de les traiter. Pour éviter les risques de récurrences, le patient peut appliquer un traitement antifongique topique deux fois par semaine en prophylaxie.

(Daktarin) (Yau et Soni 2018) (Gupta, Versteeg, et Shear 2017) (Gupta et al. 2021) (Gupta, Stec, Summerbell, et al. 2020) (Ólafsson et Hay 2016)

12. Perspectives

L'ongle forme une barrière et le passage des antifongiques à travers celui-ci est limité, ce qui peut en partie expliquer le faible taux de guérison des onychomycoses.

Les antifongiques topiques ont une efficacité moindre, ils pénètrent difficilement à travers l'ongle.

En raison de la circulation sanguine inexistante au niveau de l'ongle, les antifongiques oraux ont du mal à atteindre leur cible lorsque les champignons sont insérés dans la matrice kératinisée de l'ongle (Kreutz, de Matos, et Koester 2019).

Des recherches sont effectuées pour augmenter la pénétration des antifongiques topiques à travers l'ongle en développant de nouvelles formulations telles que les nanoémulsions, les nanoparticules (Dhamoon, Popli, et Gupta 2019).

13. Conclusion

Ce mémoire a pour objectif de mettre en lumière le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses. Au cours de sa pratique, ce professionnel de la santé est amené à rencontrer des patients présentant une onychomycose. Une bonne compréhension de cette infection permettra une bonne prise en charge.

Au vu des nombreuses pathologies ayant le même aspect visuel que l'onychomycose, le patient est idéalement référé auprès d'un médecin ou d'un dermatologue pour un diagnostic.

A l'officine, le pharmacien transmet des conseils aux patients pour une utilisation optimale de sa médication (modalités de prises, d'application). Il est conscient des limites des traitements topiques et en averti le patient. La compliance du patient est fondamentale pour obtenir des résultats favorables.

Il renseigne également le patient sur les mesures d'hygiène à adopter ainsi que sur les traitements permettant la décontamination des chaussures.

14. Méthodologie

Pour sélectionner les articles contribuant à la rédaction de ce mémoire, je me suis tout d'abord rendue sur Pubmed, j'ai introduit les mots clés suivants : « onychomycosis », « treatment », « diagnosis », « pharmacist », « toenail anatomy », ...

J'ai ensuite poursuivi mes recherches sur d'autres sites (Jama, Science Direct, Cochrane) en conservant ces mots clés.

Afin d'obtenir plus d'informations sur les traitements de l'onychomycose disponibles en Belgique, j'ai consulté le site du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), j'ai également consulté les fiches de transparence et le guide belge des traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire (BAPCOC).

Ma sélection d'articles s'est basée sur la date de parution récente mais également sur la pertinence des articles scientifiques.

J'ai également consulté des livres en ligne via les plateformes de la bibliothèque de l'UNamur et de l'UCL.

15. Bibliographie

- Adams, Cerise, Evangelia Athanasoula, Woojung Lee, Nargiza Mahmudova, et Tracey C. Vlahovic. 2015. « Environmental and Genetic Factors on the Development of Onychomycosis ». *Journal of Fungi* 1 (2): 211-16. <https://doi.org/10.3390/jof1020211>.
- BAPCOC. 2021. « Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire ». https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/guide_belge_bapcoc_fr_2021_a4.pdf.
- Baran, R., Aditya K Gupta, et Gerald E Piérard. 2005. « Pharmacotherapy of onychomycosis ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 6 (4): 609-24. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.4.609>.
- Baran, R, A Tosti, I Hartmane, P Altmeyer, J Hercogova, V Koudelkova, T Ruzicka, P Combemale, et I Mikazans. 2009. « An Innovative Water-Soluble Biopolymer Improves Efficacy of Ciclopirox Nail Lacquer in the Management of Onychomycosis ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23 (7): 773-81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03164.x>.
- Baswan, Sudhir, Gerald B. Kasting, S. Kevin Li, Randy Wickett, Brian Adams, Sean Eurich, et Ryan Schamper. 2017. « Understanding the Formidable Nail Barrier: A Review of the Nail Microstructure, Composition and Diseases ». *Mycoses* 60 (5): 284-95. <https://doi.org/10.1111/myc.12592>.
- Baudraz-Rosselet, Florence, Michel Monod, et Renato Panizzon. 2005. « Diagnostic et traitement des onychomycoses ». *Revue Medicale Suisse*. 2005. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-16/diagnostic-et-traitement-des-onychomycoses>.
- Becker, Pierre, Pauline Lecerf, Julie Claereboudt, Brecht Devleesschauwer, Ann Packeu, et Marijke Hendrickx. 2020. « Superficial Mycoses in Belgium: Burden, Costs and Antifungal Drugs Consumption ». *Mycoses* 63 (5): 500-508. <https://doi.org/10.1111/myc.13063>.
- Bougnoux, Marie-Elisabeth, Cécile Angebault, Julie Leto, et Jean-Luc Beretti. 2013. « Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2013 (450): 63-69. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71947-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71947-6).
- Brown, M. B., R. H. Khengar, R. B. Turner, B. Forbes, M. J. Traynor, C. R. G. Evans, et S. A. Jones. 2009. « Overcoming the Nail Barrier: A Systematic Investigation of Ungual

- Chemical Penetration Enhancement ». *International Journal of Pharmaceutics* 370 (1): 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.11.009>.
- Brown, S.J. 2009. « Efficacy of Fluconazole for the Treatment of Onychomycosis ». *The Annals of Pharmacotherapy* 43 (10): 1684-91. <https://doi.org/10.1345/aph.1M165>.
- . 2019. « Pharmacy Technicians and Improving Onychomycosis Treatment Outcomes ». *The Journal of Pharmacy Technology : jPT : Official Publication of the Association of Pharmacy Technicians* 35 (2): 82-87. <https://doi.org/10.1177/8755122518815057>.
- Cardot Martin, E. 2020. « Identification des micro-organismes pathogènes par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en microbiologie médicale ». Planet-Vie. 2020. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/identification-des-micro-organismes-pathogenes-par>.
- CBIP. s. d. « Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). “Résumé des caractéristiques du produit” ». CBIP. Consulté le 21 septembre 2021. <https://www.cbip.be/fr/start>.
- CBIP : Farmaka. s. d. Consulté le 26 décembre 2021. https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a/257?search_term=onychomycose.
- CBIP : Fiches de transparence. s. d. Consulté le 9 octobre 2021. <https://ft.cbip.be/fr?matches=Fiches|Transparence|Fiche|transparence|fiches>.
- Chabasse, Dominique, Jean-Philippe Bouchara, Ludovic de Gentile, Sophie Brun, Bernard Cimon, et Pascale Penn. 2004. « Les dermatophytes ». <https://sjbm.fr/images/cahiers/2004-Bioforma-31-Les%20dermatophytes.pdf>.
- Daktarin. s. d. « Prévenir la mycose du pied et l'onychomycose ». Daktarin BE. Consulté le 23 décembre 2021. <https://fr.daktarin.be/prevenir-la-mycose-du-pied-et-onychomycose>.
- Dhamoon, Rupinder K., Harvinder Popli, et Madhu Gupta. 2019. « Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Onychomycosis ». *Pharmaceutical Nanotechnology* 7 (3): 24-38. <https://doi.org/10.2174/2211738507666190228104031>.
- Elewski, Boni E. 2000. « Onychomycosis ». *American Journal of Clinical Dermatology* 1 (1): 19-26. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001010-00002>.
- Elkeeb, Rania, Ali AliKhan, Laila Elkeeb, Xiaoying Hui, et Howard I. Maibach. 2010. « Transungual Drug Delivery: Current Status ». *International Journal of Pharmaceutics* 384 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.002>.

- Elsayed, Mustafa M. A. 2015. « Development of Topical Therapeutics for Management of Onychomycosis and Other Nail Disorders: A Pharmaceutical Perspective ». *Journal of Controlled Release* 199 (février): 132-44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.017>.
- Ferrari, Jill. 2011. « Fungal toenail infections ». *BMJ Clinical Evidence* 2011 (août): 1715.
- Foley, Kelly, Aditya K. Gupta, Sarah Versteeg, Rachel Mays, Elmer Villanueva, et Denny John. 2020. « Topical and Device-based Treatments for Fungal Infections of the Toenails ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012093.pub2>.
- Gupta, A.k., Roma Batra, Robyn Bluhm, Teun Boekhout, et Thomas L. Dawson. 2004. « Skin Diseases Associated with Malassezia Species ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 51 (5): 785-98. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.034>.
- Gupta, A.k., Maria Cernea, et Kelly A. Foley. 2016. « Improving Cure Rates in Onychomycosis ». *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 20 (6): 517-31. <https://doi.org/10.1177/1203475416653734>.
- Gupta, A.k., Rachel R. Mays, Sarah G. Versteeg, Bianca Maria Piraccini, Anita Takwale, Avner Shemer, Meir Babaev, et al. 2019. « Global Perspectives for the Management of Onychomycosis ». *International Journal of Dermatology* 58 (10): 1118-29. <https://doi.org/10.1111/ijd.14346>.
- Gupta, A.k., Rachel R. Mays, Sarah G. Versteeg, Neil H. Shear, et Sheila F. Friedlander. 2018. « Onychomycosis in Children: Safety and Efficacy of Antifungal Agents ». *Pediatric Dermatology* 35 (5): 552-59. <https://doi.org/10.1111/pde.13561>.
- Gupta, A.k., et Fiona C. Simpson. 2013. « Diagnosing Onychomycosis ». *Clinics in Dermatology, Nails and the Clinician*, 31 (5): 540-43. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.009>.
- Gupta, A.k., N. Stec, M.a. Bamimore, K.a. Foley, N.h. Shear, et V. Piguet. 2020. « The Efficacy and Safety of Pulse vs. Continuous Therapy for Dermatophyte Toenail Onychomycosis ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (3): 580-88. <https://doi.org/10.1111/jdv.16101>.
- Gupta, A.k., N. Stec, R.c. Summerbell, N.h. Shear, V. Piguet, A. Tosti, et B.m. Piraccini. 2020. « Onychomycosis: A Review ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (9): 1972-90. <https://doi.org/10.1111/jdv.16394>.
- Gupta, A.k., Maanasa Venkataraman, Helen J. Renaud, Richard Summerbell, Neil H. Shear, et Vincent Piguet. 2021. « A Paradigm Shift in the Treatment and Management of

- Onychomycosis ». *Skin Appendage Disorders* 7 (5): 351-58. <https://doi.org/10.1159/000516112>.
- Gupta, A.k., Sarah G. Versteeg, et Neil H. Shear. 2017. « Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment ». *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 21 (6): 525-39. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>.
- Higham, Robert, Neal Bhatia, et Nicole Gellings Lowe. 2016. « Update on Diagnosis, Treatment, and Management of Onychomycosis ». *Practical Dermatology*. Bryn Mawr Communications. 2016. <https://practicaldermatology.com/articles/2016-oct/update-on-diagnosis-treatment-and-management-of-onychomycosis>.
- Iorizzo, Matilde, Ilona Hartmane, Andra Derveniece, et Ingmars Mikazans. 2016. « Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator ». *Skin Appendage Disorders* 1 (3): 134-40. <https://doi.org/10.1159/000441569>.
- Kreijkamp-Kaspers, Sanne, Kate Hawke, Linda Guo, George Kerin, Sally EM Bell-Syer, Parker Magin, Sophie V Bell-Syer, et Mieke L van Driel. 2017. « Oral antifungal medication for toenail onychomycosis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (7): CD010031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010031.pub2>.
- Kreutz, Tainá, Sheila Porto de Matos, et Leticia Scherer Koester. 2019. « Recent Patents on Permeation Enhancers for Drug Delivery Through Nails ». *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 13 (3): 203-18. <https://doi.org/10.2174/1872211313666191030155837>.
- Kushwaha, Avadhesh, Reena N. Murthy, S. Narasimha Murthy, Rania Elkeeb, X. Hui, et Howard I. Maibach. 2015. « Emerging therapies for the treatment of ungual onychomycosis ». *Drug Development and Industrial Pharmacy* 41 (10): 1575-81. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1033426>.
- Lachaud, Laurence, Milène Sasso, Philippe Rispail, et Nathalie Bourgeois. 2014. « Diagnostic biologique des onychomycoses. Examen direct après coloration PAS simplifiée ». *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology* 24 (novembre). <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.007>.
- Lecerf, Pauline, Josette André, et Bertrand Richert. 2014. « Prise en charge des onychomycoses ». *La Presse Médicale* 43 (11): 1240-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.06.012>.
- Leung, Alexander K.C., Joseph M. Lam, Kin F. Leong, Kam L. Hon, Benjamin Barankin, Amy A.M. Leung, et Alex H.C. Wong. 2020. « Onychomycosis: An Updated Review ».

- Inflammation & Allergy Drug Targets* 14 (1): 32-45.
<https://doi.org/10.2174/1872213X13666191026090713>.
- Levit, E., et S. Richard. 2001. *The Biology of the Skin*.
- Lim, Sophie Soyeon, Jungyoon Ohn, et Je-Ho Mun. 2021. « Diagnosis of Onychomycosis: From Conventional Techniques and Dermoscopy to Artificial Intelligence ». *Frontiers in Medicine* 8 (avril): 637216. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.637216>.
- Masson, Elsevier. 2005. « Candidoses et levures diverses ». EM-Consulte. 2005. <https://www.em-consulte.com/article/31181/candidoses-et-levures-diverses>.
- . 2007. « Mycoses superficielles ». EM-Consulte. 2007. <https://www.em-consulte.com/article/66284/mycoses-superficielles>.
- . 2011. « Dermatophytes et dermatophytoses ». EM-Consulte. 2011. <https://www.em-consulte.com/article/285882/dermatophytes-et-dermatophytoses>.
- . 2017. « Pathologie unguéale ». EM-Consulte. 2017. <https://www.em-consulte.com/article/1117492/pathologie-ungueale>.
- Mayser, Peter, Viviane Freund, et Debby Budihardja. 2009. « Toenail Onychomycosis in Diabetic Patients ». *American Journal of Clinical Dermatology* 10 (4): 211-20. <https://doi.org/10.2165/00128071-200910040-00001>.
- Murdan, Sudaxshina. 2002. « Drug Delivery to the Nail Following Topical Application ». *International Journal of Pharmaceutics* 236 (1-2): 1-26. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00989-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00989-9).
- Nicola, André Moraes, Patrícia Albuquerque, Hugo Costa Paes, Larissa Fernandes, Fabricio F. Costa, Erika Seki Kioshima, Ana Karina Rodrigues Abadio, Anamélia Lorenzetti Bocca, et Maria Sueli Felipe. 2019. « Antifungal Drugs: New Insights in Research & Development ». *Pharmacology & Therapeutics* 195 (mars): 21-38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>.
- Ólafsson, Jón Hjaltalín, et Roderick James Hay, éd. 2016. *Antibiotic and Antifungal Therapies in Dermatology*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-39424-4>.
- Piérard, G E, et C Piérard-Franchimont. 2015. « une onychomycose par voie topique ». *Rev Med Liège*, 7.
- Piraccini, Bianca Maria, et Aurora Alessandrini. 2015. « Onychomycosis: A Review ». *Journal of Fungi* 1 (1): 30-43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>.
- Queller, Jenna N., et Neal Bhatia. 2015. « The Dermatologist's Approach to Onychomycosis ». *Journal of Fungi* 1 (2): 173-84. <https://doi.org/10.3390/jof1020173>.

- Rich, Phoebe, et Anna Hare. 1999. « Onychomycosis in a Special Patient Population: Focus on the Diabetic ». *International Journal of Dermatology* 38 (S2): 17-19. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00009.x>.
- Roux, G-A, et Florence Baudraz-Rosselet. 2017. « Algorithme de la prise en charge des onychomycoses ». *Revue Medicale Suisse*. 2017. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-556/algorithme-de-la-prise-en-charge-des-onychomycoses>.
- Sá, Daniel Coelho de, Ana Paula Botto Lamas, et Antonella Tosti. 2014. « Oral Therapy for Onychomycosis: An Evidence-Based Review ». *American Journal of Clinical Dermatology* 15 (1): 17-36. <https://doi.org/10.1007/s40257-013-0056-2>.
- Thomas, J., G. A. Jacobson, C. K. Narkowicz, G. M. Peterson, H. Burnet, et C. Sharpe. 2010. « Toenail Onychomycosis: An Important Global Disease Burden ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 35 (5): 497-519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x>.
- Thomas, J., Gregory M. Peterson, Julia K. Christenson, Sam Kosari, et Kavya E. Baby. 2019. « Antifungal Drug Use for Onychomycosis ». *American Journal of Therapeutics* 26 (3): e388-96. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000696>.
- Tosti, A, R Hay, et R Arenas-Guzmán. 2005. « Patients at Risk of Onychomycosis – Risk Factor Identification and Active Prevention ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 19 (s1): 13-16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01282.x>.
- Vikas, Agrawal, Patel Rashmin, Patel Mrunali, Rahul B. Chavan, et Thanki Kaushik. 2020. « Mechanistic Insights of Formulation Approaches for the Treatment of Nail Infection: Conventional and Novel Drug Delivery Approaches ». *AAPS PharmSciTech* 21 (2): 67. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1591-9>.
- Vogeleer, M.N., et J.M. Lachapelle. 2005. « Les onychomycoses des pieds: un sujet d'actualité ». <http://www.ordiecole.com/biol/onychomycoses.pdf>.
- Yau, Marion, et Anisha Soni. 2018. « How to Treat Fungal Nail Effectively ». *The Pharmaceutical Journal*. 2018. <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/how-to-treat-fungal-nail-effectively>.

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

...QUINTIN MARIE.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES ONYCHOMYCOSES

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à NAMUR....., le 30 / 07 / 2022.....

Signature de l'Etudiant,



RÉSUMÉ

Les onychomycoses sont des infections fongiques au niveau des ongles qui ne se résolvent pas spontanément. Ces mycoses sont difficiles à traiter en raison de leur localisation et les rechutes sont fréquentes. Elles sont courantes, contagieuses et représentent plus de la moitié des pathologies de l'ongle. Actuellement, la prévalence de cette infection est de 5,5% au niveau mondial. Cette prévalence ne cesse de croître au fil des années, cela est dû aux changements dans notre mode de vie, au vieillissement de la population ainsi qu'à l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées. Elles sont généralement perçues comme un problème esthétique. Cependant elles doivent nécessiter une prise en charge plus adaptée chez certaines catégories de patients. Le pharmacien a un rôle à jouer dans le conseil et l'éducation du patient pour permettre d'améliorer la qualité de vie du patient ainsi que les chances de réussite du traitement.

ABSTRACT

Onychomycosis is a fungal infection of the nails that does not resolve spontaneously. These mycoses are difficult to treat because of their location and relapses are frequent. They are common, contagious and represent more than half of nail pathologies. Currently, prevalence of this infection is 5.5% worldwide. This prevalence continues to grow over the years, due to lifestyle changes, aging of population and rise in number of immunocompromised people. Onychomycosis are generally perceived as an aesthetic problem, however they require a more adapted management in certain categories of patients. The pharmacist has a role to play in advising and educating patients in order to improve quality of life and chances of successful treatment.