



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**



Année : 2021

Thèse N° : 27

DERMATOPHYTES, DERMATOPHYTIES ET MALADIE DERMATOPHYTIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../2020

Par :

MADAME KAOUTAR ALLAM

Née le 06/08/1995 à Tiznit

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie**

Mots clés : CARD9, Déficit Immunitaire, Dermatophytes, Trichophyton.

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed MEIOUET

Président

Professeur de Droit Pharmaceutique

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Rapporteur

Professeur de Parasitologie

Madame Hafida NAOUI

Juge

Professeur de Parasitologie-Mycologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doven de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre](#)

National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doven de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques [Doven de la FMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies
Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader
CHUIS

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

HMI Mohammed V Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Chirurgie Générale - **Directeur du**

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie –Obstétrique

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. EL HIJRI Ahmed

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*

Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp.**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ.**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérolog
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid

Avachi Salé

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al**

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Spécialités

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina

Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI	Anesthésie Réanimation Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies
métaboliques	
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pharmacie
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*
faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie Pr.
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
C

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZIMOUKHA Zakia
DECEMBRE 2014
Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*

Médecine Interne
Généraliste-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L

Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUEH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
--------------------	--------

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Biochimie-chimie
Chimie Analytique
Chimie
Histologie-Embryologie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des

Ressources Humaines FMPR



Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut ...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse à

...



À Allah le tout puissant :

Qui m'a guidé sur le bon chemin tout au long du travail

Qui m'a inspiré les bons pas et les justes réflexes

Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.






A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'études.

A Ma très chère mère Hilali Mrabti Laila

A mon pilier, ma source d'énergie et de motivation. Ta tendresse, ta douceur, ton affection et tes encouragements m'ont permis de résister devant chaque moment de faiblesse et d'abandon. T'a présence à mes côtés a toujours été ma source de force. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, ma profonde estime, le dévouement que je te porte et ma profonde reconnaissance pour tous les sacrifices que tu m'as généreusement consentis. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

En ce jour mémorable reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que dieu le tout puissant te préserve et t'accorde la santé, le bonheur et une longue vie.





A Mon très chère père ALLAM OMAR

Depuis mon enfance, tu étais toujours mon mentor, ma motivation et surtout mon idole ; Tes qualités humaines, ton ambition, ta persévérance, ton perfectionnisme et ton parcours étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.

J'espère qu'un jour je pourrais atteindre ne serait-ce que la moitié de ton succès. Je ferai de mon mieux pour ne jamais te décevoir et de rester ta fierté pour toujours.

Je te rends hommage par ce modeste travail et j'espère que tu y trouveras le gage de mon amour éternel. Que ce travail soit le fruit de tes innombrables sacrifices, bien que je ne t'en acquitterai jamais assez.

J'étais et je serai toujours ta plus grande admiratrice.





A très chère sœur Hajar ALLAM

**Aucune expression ne pourrait exprimer mon amour et ma gratitude
de t'avoir comme grande sœur.**

**Tu es mon repère et mon souffle, l'épaules sur laquelle je peux toujours
compter et l'oreille attentive à mes paroles, tu es la complice
de mes fou rires et l'alliée fidèle de mes combats.**

**Ta joie de vivre, ta générosité, ton optimisme et ton magnifique sourire
représentent pour moi, la mélodie du bonheur. Je te remercie pour le
soutien que tu m'as apporté tout au long de ma vie.**

**Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et de ma profonde
affection en souvenirs de notre indéfectible union et notre inlassable
amour qui se sont tissés au fil des jours.**

Puisse Dieu, tout puissant te protège et t'aide à réaliser tous tes rêves.





A mon très cher frère aîné : Hamza ALLAM

A mon frère et mon protecteur.

Les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut et les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect pour toi. Tu es d'une importance inégale pour moi. Je te remercie infiniment pour ton soutien, tes conseils, ton aide et ta

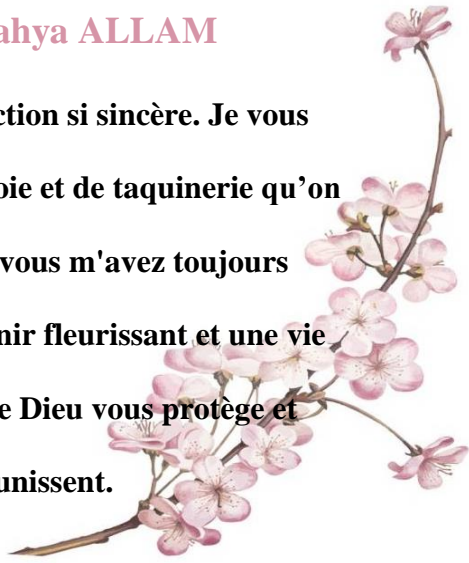
présence qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Que la joie et le bonheur comblent ton quotidien et que Dieu te garde

et t'aide à réaliser tous tes rêves.

A Mes jumeaux préféré Zakaria et Yahya ALLAM

Je vous remercie pour votre soutien et votre affection si sincère. Je vous dédie ce travail en témoignage de tous les bons de joie et de taquinerie qu'on a vécus ensemble, de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours apporté. Je souhaite, pour chacun de vous, un avenir fleurissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.






A mon très cher oncle : Abdel Ali ALLAM

**Depuis mon enfance, j'ai toujours été tous particulièrement
proche de toi. Tu es la personne qui m'a surnommé « Kouka »,
le plus cher surnom à mes yeux.**

**Tu m'as accompagné et soutenu durant tous mon parcours, en me
regardant avec des yeux plein de joie et de fierté à chaque moment de réussite
comme si j'étais ta propre fille.**

**Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur de mes sentiments à ton égard. Je te
dédie ce travail en témoignage de mon grand respect envers toi.**

Que dieu te préserve et t'accorde santé et longue vie





A ma très chère Tante : Rokia ALLAM

**Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre
soutien et encouragements.**

**J'espère que vous trouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes
sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.**

A ma très chère tante : Bouchra ZIOUANA

**Ton soutien et tes encouragements ont été pour moi une source de courage et de
confiance. Je ne pourrai jamais décrire combien tu comptes à mes yeux.**

Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection.





**A la mémoire de ma chère
grand-mère maternelle : Rahma MARQUI**

Au symbole de tendresse et d'affection.

Tu nous as quitté mais ton amour est toujours présent et aussi fort.

Aucun jour ne passe sans penser à la femme douce et formidable que tu étais.

**J'aurai aimé que tu sois parmi nous pour cet évènement spécial mais le destin à décider
autrement. Ton grand cœur, ta bonté et ta sagesse nous manques énormément.**

Tu resteras graver à jamais dans nos cœurs et nos pensées.

**Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière
pour ton âme.**

A ma très chère grand-mère paternelle : Fatima HILALI MRABTI

A ma formidable mami

**Etant toute petite, j'aimais bien s'asseoir près de toi ; des fois pour que tu
partages avec moi tes vitamines et d'autres pour que tu me raconte tes excitante
histoires de grand-mère. A chaque fois tu terminais tes mots en insistant sur
l'importance des études et sur le fait je dois faire mon mieux pour être la
meilleure. Tes prières et tes conseils m'ont accompagné dans chaque étape de
ma vie. J'espère que tu seras aujourd'hui fière de moi et de ce
que j'ai accomplie.**

Que dieu te préserve et t'accord santé et longue vie.





A ma très chère amie : Zineb Akcha

**On dit que les rencontres improbables sont les meilleurs
et c'est le cas pour notre amitié. J'ai la chance d'avoir une personne aussi
compréhensive, douce, aimable et surtout folle comme meilleure amie. Je te remercie de
m'avoir montré, de m'avoir enseigné ce qu'était vraiment l'amitié, d'avoir été toujours
présente à mes côtés et à l'écoute. Merci pour toutes les heures de fous rires,
de folie et de joie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon
affection et mon amour. En témoignage de notre sincère et profonde amitié qui nous a
unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble
je te dédie ce travail.**





A ma très chère amie Kaoutar BENZEKRI

A ma sœur de cœur

Tu es ma plus belle rencontre et mon plus beau souvenir de la faculté de médecine et de pharmacie. On a non seulement plein de point en commun, mais on partage aussi une chose très spéciale, le même prénom.

Tu es l'incarnation parfaite de l'amie qui devient de la famille. Tu étais mon pilier au moment de mes chutes, ma joie dans ma tristesse et ma force dans ma faiblesse.

Je n'oublierai jamais ton soutien, tes encouragements durant tous ses années d'étude et les heures que tu as passé au centre de photocopie pour chercher et rassembler les cours dont j'ai besoin pour préparer mes examens Pour tous nos moments, nos délires, nos joies et peines partagés ensemble je te dédie ce travail.





A ma très chère amie : Dr. Souhaila KADOURI

Sous ta carapace d'acier et tes armures se cache un cœur fondant, aimable et très sensible et je suis chanceuse de découvrir cette facette de toi.

Tu illumine la vie de chaque personne qui croise ton chemin par ta joie de vivre, ton optimisme et ton sourire contagieux.

Tu es le genre de personne qui es prête à tout faire pour les gens qui compte à tes yeux.

Ta tendresse, ta bienveillance, tes grand câlin et tes encouragements m'ont toujours aidé à surmonter les moments de défaite.

J'espère que cette amitié précieuse ne cessera jamais et que ce lien fort qui nous unit durera pour l'éternité.





A ma très chère amie : Wiame ABOULFATH

C'est un vrai bonheur de t'avoir dans ma vie.

Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et bonheur autant dans ta vie professionnelle que personnelle. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables, que nous avons passés ensemble, je te

dédie cette thèse.

A ma très chère amie Ikram CHYATE

Au moment de notre rencontre, Je n'aurais jamais imaginé qu'on sera aussi proche

J'admire ta gentillesse et ton grand cœur, et je suis fière de t'avoir comme amie.

En honneur de notre amitié je te dédie ce travail.

A ma très chère amie Fatima-Ezzahra ADIL

A mon baby face, ton grand cœur et générosité sont tes plus belles qualités.

Ta bienveillance, tes mot doux, tes encouragements et ton soutien m'ont été d'un grand secours durant tous ces années. Ce lien d'amitié qui nous lie ne s'effacera jamais, il est

encre en nous et nous le porterons toujours.

En souvenir de tous nos moments partagés, je te dédie ce travail.





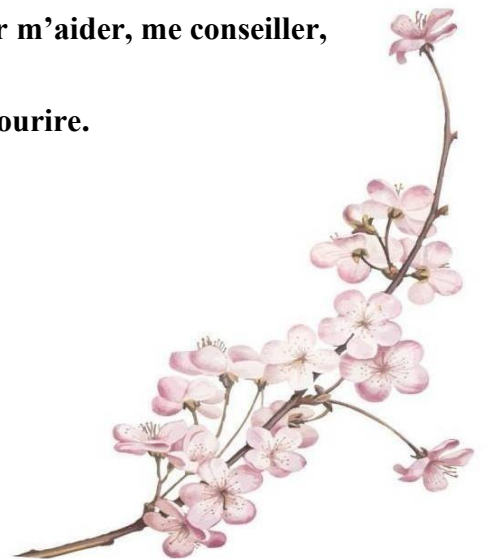
À tous les membres de ma famille et mes amis

**Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon
affection la plus sincère.**

Avec tous mes vœux de bonheur et de santé.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

**À toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller,
m'encourager ou simplement me sourire.**







A mon maître et président du jury :

Monsieur le Professeur Mohammed MEIOUET

Professeur de Droit pharmaceutique

**Je suis submergée par l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant la
présidence du jury de ma thèse. Je vous exprime, à travers ce travail, ma profonde
reconnaissance et gratitude. Veuillez agréer, Monsieur le président, l'assurance de
mon estime et mon plus profond respect.**





A notre maître et rapporteur du jury :

Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de parasitologie et mycologie

Tout d'abord, je vous remercie chaleureusement de m'avoir proposé ce sujet de thèse si original et si intéressant.


Une fois, en ayant eu la chance d'assister à vos cours de Parasitologie, j'étais fascinée par vos compétences pédagogiques, mais surtout par la ferveur que vous exprimez passionnément envers le domaine de la Pharmacie et tout particulièrement envers la Parasitologie.

Encore une fois, je me considère chanceuse d'avoir pu réaliser ce travail sous votre encadrement, tout en puisant de vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines qui vous valent tout le respect.

Je vous remercie pour le temps et l'accueil bienveillant que vous me réserviez à chaque fois que je me présentais au service, malgré vos occupations.


Je vous prie de recevoir, cher Maître, à travers ce travail, l'assurance de mes sentiments les plus dévoués.





**A notre Maître et Juge de Thèse :
Madame le professeur Hafida Naoui
Professeur de parasitologie**

**Permettez-moi, chère professeure, de vous remercier chaleureusement d'avoir
aimablement accepté d'être membre du jury de ma thèse, et ce malgré vos occupations
innombrables. Je vous prie de croire, chère Madame, à l'expression de mes sentiments
les plus distingués.**





*LISTE
DES ABREVIATIONS*



Abréviations :

- **BCR:** B Cell Receptor.
- **CARD9:** Caspase Recruitment Domain Containing Protein 9.
- **CD :** Cellule dendritique.
- **CD4 :** Cluster Différenciation 4.
- **CDO1 :** Cystéine dioxygénase type 1
- **CD31 :** PECAM-1, molécule d'adhésion sur les plaquettes et l'endothélium.
- **cellule NK :** Cellule natural killer.
- **CMH :** Le complexe majeur d'histocompatibilité.
- **CLR :** C-type lectine receptors.
- **CPA :** Cellule présentatrice de l'antigène
- **C3a :** Complément 3a.
- **C5a :** Complément 5a.
- **E. Coli :** Escherichia coli
- **GM-CSF :** Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages
- **Ig :** Immunoglobuline.
- **IL-2 :** Interleukine 2
- **IL-6 :** Interleukine 6
- **IL17 :** Interleukine 17
- **ITAM-like:** Immunoreceptor Tyrosine based Activated Motif-like.
- **HE:** Hemalun érythrosine.
- **LB:** lymphocytes B

- **MET** : Microscopie électronique à transmission.
- **MEB** : Microscopie électronique à balayage.
- **MMR**: Macrophage Mannose Receptor (platelet activating factor)
- **ODL** : Onychomycose disto-latérale.
- **PAF** : Facteur d'activation plaquettaire
- **PAMP**: Pathogen Associated Molecular Patterns.
- **PRR**: Pattern Recognition Receptors.
- **PAS**: Periodic Acid Schiff.
- **RHE**: Reconstructed human epidermis (épiderme humain reconstruit)
- **SYK**: Tyrosine-protéine kinase.
- **T CD4+**: Lymphocyte TCD4.
- **T CD8+** : Lymphocyte TCD8.
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- **35S** : Soufre 35, élément radioactif.
- **33P** : Phosphore 33, élément radioactif.

LISTE DES
ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Aspect microscopique de <i>T.violaceum</i> montrant des filament épais et irréguliers (photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).	11
Figure 2: Culture de <i>Trichophyton violaceum</i>	12
Figure 3: Aspect microscopique des microconidies et macroconidies chez <i>Trichophyton rubrum</i> (photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).	14
Figure 4 : Aspect de <i>Trichophyton rubrum</i> sur milieu Sabouraud (à droite : recto, à gauche : verso). (Photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).	16
Figure 5: Favus au niveau de l'occiput.	19
Figure 6: <i>Trichophyton schoenleinii</i> : Chandelier favique.	20
Figure 7:Parasitisme pileaire.	21
Figure 8: <i>Trichophyton verrucosum</i> (photo du laboratoire de.....	21
Figure 9: Sycosis de barbe.	23
Figure 10: <i>Trichophyton tonsurans</i>. (Photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).	25
Figure 11 : Barrière cutanée contre l'intrusion des microorganismes.	31
Figure 12: Homéostasie.	32
Figure 13: Inflammation.	33
Figure 14: Cellule phagocytaire avec différents récepteurs.	34
Figure 15: Reconnaissance des pathogènes non opsonisés (PAMPs).	34
Figure 16: Principaux récepteurs scavenger humain.	35
Figure 17: Les trois voies d'action de système du complément.	36
Figure 18: Adhésion.	37
Figure 19:Absorption.	37
Figure 20: Digestion : Phagolysosome.	37
Figure 21: Rejet des débris des microorganismes.	38
Figure 22: Vasodilatation du site d'inflammation.	40
Figure 23: Différentes étapes de diapédèse.	41
Figure 24: Les différentes étapes effectuées par les cellules dendritiques pour déclencher	43
Figure 25: CPA présentant un peptide viral à un lymphocyte.	44
Figure 26 : Différenciation de lymphocyte.	47

Figure 27: Lyse des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques	49
Figure 28: Etapes de différenciation des lymphocytes B	50
Figure 29: Voies de signalisation : des récepteurs à la différenciation des cellules T	53
Figure 30: Les récepteurs de type lectine	54
Figure 31: Schéma de l'Immunité antifongique : des récepteurs à la destruction du champignon	55
Figure 32: Schéma représentant la structure de la peau	61
Figure 33: Principales parties de l'ongle	62
Figure 34: Schéma représentant la structure de cuir chevelu	64
Figure 35: Structure du cheveu et du bulbe pileux	66
Figure 36: schéma représentant la glande sébacée	67
Figure 37: Coloration par (A) l'acide périodique de Schiff (PAS) ou (B) l'HE d'une biopsie réalisée au niveau d'une lésion de dermatophytose cutanée à <i>T. rubrum</i> montrant la présence des filaments mycéliens dans la couche cornée	69
Figure 38: Schéma de l'hyponychium	70
Figure 39: Analyses histologiques à la coloration PAS : présence de mycéliums fongiques dans toutes les couches. A : Hyphes septés dans le centre d'un granulome contenant des cellules géantes multi nucléiques (Astérisque) ; B : Présence d'hyphes dans le derme ; C et D : Hyphes septés dans le derme E : Dans derme profond, présence d'hyphes septés irréguliers (éléments plus foncés)	71
Figure 40: Analyse morphologique par microscopie électronique à balayage de la surface des RHE infectés, réalisée. (A) une, (B) deux, (C- D) quatre, (E-F) six heures après l'infection. Barres d'échelles 1 um	75
Figure 41: Mécanisme de dégradation de la kératine par les dermatophytes via la sécrétion de protéases et la réduction des ponts disulfures	76
Figure 42: Cycle d'infection des dermatophytes	77
Figure 43: Processus d'attaque d'un cheveu	79
Figure 44: Parasitisme pileux de certains trichophytons	80
Figure 45: Onychomycose disto- latérale	81
Figure 46: Formes étendues avec confluence des plaques	84
Figure 47: Intertrigos inter orteil et axillaire	85
Figure 48: sycosis de la barbe	86
Figure 49: Teigne trichophytique (Photo du service de Parasitologie de l'HMIM V, Rabat)	88
Figure 50: Kérion de cuir chevelu à <i>T. verrucosum</i>	89

Figure 51: Favus.....	89
Figure 52: l'onychomycose disto-latérale à T rubrum.....	90
Figure 53: Leuconychie.....	91
Figure 54: Onychomycose proximale.	91
Figure 55: Onychomycose totale.	92
Figure 56: Dermatophytide au niveau des mains.	93
Figure 57: Localisation dermo-hypodermique : constantes Nodules, plaques infiltrées, abcès et des plaques ulcérocroûteuses (9).....	94
Figure 58: Différentes photos de patients atteints de la maladie dermatophytique (atteinte des tissus profonds). A : Abcès avec ulcération B : lichénification C : Verrucosités D et E : Adénopathies Profondes F : Nodules plantaires (9).	95
Figure 59: Maladie dermatophytique au cours du SIDA.	96
Figure 60: Teigne du Cuir chevelu récidivante (Photo du service de parasitologie de l'HMIM V, Rabat).	98
Figure 61: Folliculite et abcès cutanés.....	99
Figure 62: Hyper kératose palmaire à T. rubrum.....	100
Figure 63: Examen à la lampe de wood.....	103
Figure 64: Outils de prélèvements.	105
Figure 65: Intertrigos.....	106
Figure 66: Zone de prélèvement.....	106
Figure 67: Prélèvement au niveau de l'ongle.....	106
Figure 68: Prélèvement au niveau du cuir chevelu (Photo du CD ANOFEL).....	107
Figure 69: Structure générique d'un opéron d'ADN ribosomique.	113
Figure 70: Schéma d'un cycle d'amplification.....	115
Figure 71 : Schéma représentant les cycles de PCR.....	116
Figure 72: Différence structurale entre dATP et ddATP.	117
Figure 73: schéma de séquençage des acides nucléiques.....	119
Figure 74: Schéma de Structure d'une cellule fongique (108).....	123
Figure 75: Structure de la Griséofulvine.....	124
Figure 76: Structure de Terbinafine.....	125
Figure 77: Structure chimique des antifongiques azolés.	127

Figure 78: Mécanisme d'action des azolés.....	129
Figure 79: Caractéristiques pharmacocinétiques des azolés.....	130

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Éléments caractéristiques des trichophytos..... 8

Tableau II : récapitulatif des médiateurs pro-inflammatoires et leurs effets cliniques.....42



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE	4
EPIDEMIOLOGIE	6
1. Foyers endémiques	7
2. Agents pathogènes	7
2.1 . Généralités.....	7
2.2 . Les trichophytos de la maladie dermatophytique.....	10
ETUDE IMMUNOLOGIQUE	28
1. Système immunitaire.....	29
1.1 . L'immunité innée.....	29
1.1.1 Les modules constitutifs.....	30
1.1.2 Les modules induits.....	32
1.1.3 La réaction inflammatoire.....	38
1.2. L'immunité adaptative.....	43
1.2.1 Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA)	44
1.2.2 L'immunité adaptative à médiation cellulaire	45
1.2.3 L'immunité adaptative à médiation humorale	49
2. Le déficit immunitaire	51
2.1 . Réaction immunitaire face à l'entrée de dermatophyte	51
2.1.1 Principaux récepteurs contre la paroi du dermatophyte.....	51
2.1.2 L'interaction entre les récepteurs de reconnaissance du système de l'immunité et les dermatophytes.....	54
2.2. Intérêt de la voie de signalisation SYK-CARD 9	56
2.3. Déficiences immunitaires en CARD9	56
HISTOPATHOLOGIE.....	58
1. Rappel histologique	59

1.1. Structure de la peau.....	59
1.1.1 L'épiderme.....	59
1.1.2 Le derme	60
1.1.3 L'hypoderme	60
1.2 . Structure de l'ongle	61
1.3 . Structure de cuir chevelu et de cheveu	63
1.3.1 Cuir chevelu.....	63
1.3.2 Le Cheveu	65
2. Histopathologie.....	68
2.1 . Les lésions superficielles	68
2.1.1 Les lésions cutanées.....	68
2.1.2 L'onychomycose	69
2.1.3 Les folliculites	70
2.2 . Les lésions profondes ou invasives	70
PHYSIOPATHOLOGIE	72
1. Physiopathologie de l'atteinte superficielle.....	73
1.1 . L'atteinte cutanée	73
1.1.1 L'adhérence de l'arthrospore.....	73
1.1.2 Germination des arthrospores	74
1.1.3 Digestion de la kératine et invasion	75
1.1.4 Réaction de l'hôte	78
1.2 . Les autres atteintes.....	79
2. Physiopathologie de l'atteinte profonde.....	81
ASPECTS CLINIQUE.....	82
1. Manifestations superficielles	83
1.3. Lésions cutanées.....	83

1.2 . Les folliculites	85
1.3 . Les teignes	87
1.4 . Lésions des ongles : onyxis ou onychomycoses	90
1.5 . Les dermatophytides	92
2. Manifestations profondes	93
EVOLUTION ET COMPLICATION.....	97
1. Stade lésionnel superficiel.....	98
1.1. Evolution de l'atteinte du cuir chevelu et des cheveux	98
1.2. Evolution de l'atteinte cutanée et de la barbe	99
2. Stade lésionnel profond	101
Diagnostic paraclinique	102
1. Intérêt de la lampe de Wood dans le diagnostic	103
2. Diagnostic du germe responsable	104
2.1. Diagnostic biologique.....	104
2.1.1 Le prélèvement	104
2.1.2 L'examen direct.....	108
2.1.3 Les cultures.....	109
2.1.4 Identification moléculaire.....	112
3. Diagnostic du déficit immunitaire	120
3.1. Diagnostic anatomopathologique	120
3.2 . Diagnostic de mutation du gène CARD9	120
TRAITEMENT	122
1. Traitement médical.....	123
1.1. Molécules utilisées.....	124
1.1.1 La griséofulvine.	124
1.1.2 La Terbinafine.....	125

1.1.3 Les antifongiques azolés	126
1.2. Modalités de traitement.....	130
2. Traitement chirurgical	131
3. Conseils du Pharmacien d'officine	132
PREVENTION	134
Discussion.....	137
CONCLUSION.....	142
Résumé	144
Abstract.....	138
BIBLIOGRAPHIE.....	148
ANNEXES.....	161
GLOSSAIRE	170



INTRODUCTION



La maladie dermatophytique (MD), ou maladie de Hadida et Schousboë, est une infection fongique rare touchant aussi bien la peau et les phanères que les viscères, provoqués par des dermatophytes, essentiellement *Trichophyton violaceum*. C'est une maladie rare principalement décrite au Maghreb. Les études immunologiques ont permis de mettre en évidence un déficit de l'immunité cellulaire à transmission autosomique récessive responsable d'un état de tolérance vis-à-vis du dermatophyte. En cas d'atteinte fongique diffuse chronique, le diagnostic clinique peut être évoqué devant l'association de localisations superficielles et profondes (1).

Cette affection atteint surtout le sujet de sexe masculin. Les premiers signes surviennent généralement pendant l'enfance et se déclare sous forme de teigne récidivante du cuir chevelu ou par une atteinte de la peau glabre et évolue longtemps comme une dermatophytie extensive avant que le parasitisme n'envahisse le derme et l'hypoderme, les ganglions et les viscères. Sur le plan histologique, le granulome retrouvé dans pratiquement toutes les lésions profondes la distingue des dermatophyties extensives superficielles et chroniques. Sur le plan thérapeutique, il n'existe actuellement aucun schéma codifié. En effet, les différents traitements utilisés n'ont permis qu'un contrôle partiel de la maladie.

La MD est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital du fait de l'évolution inexorable vers les atteintes viscérales (2).

Nous n'avons pas pu réaliser ce travail, sans se référer et se guider par les données de l'étude effectuée par l'équipe du Dr HASSAM B du service de dermatologie de CHU de Rabat en 1992, sur la MD intitulée MALADIE DERMATOPHYTIQUE : APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE qui nous a fournis une idée surtout épidémiologique sur les cas de cette affection dans les années quatre-vingt du dernier siècle et qui nous a facilité la tâche de la conception des différents chapitres du sommaire de notre thèse. Ce travail nous a permis aussi de développer certains chapitres plus que d'autres en fonction des nouveautés scientifiques survenues pendant les trente dernières années écoulées après la réalisation de cette étude, surtout les chapitres suivants :

- L'approche épidémiologique où nous avons décrit les cinq principales espèces responsables de la Maladie dermatophytique : *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton*

schoenleinii, Trichophyton verrucosum, Trichophyton tonsurans.

- L'étude immunologique : L'existence des cas familiaux et la consanguinité dans cette étude et dans d'autres études de la MD font évoquer une transmission autosomique récessive, d'autre part la chronicité et la résistance partielle aux antifongiques font évoquer un déficit immunitaire cellulaire, avec la mise en évidence récente d'un déficit autosomique récessif en CARD 9.

- Le diagnostic paraclinique : Pendant les années 90 du siècle dernier, de nouvelles techniques de biologie moléculaire ont été développées, représentant un apport intéressant pour la détection et l'identification des dermatophytes directement à partir des prélèvements biologiques, particulièrement la PCR et le séquençage dont on a défini les principes et les modalités d'utilisations.

- La prise en charge : malheureusement le traitement de cette affection n'est pas encore codifié. En plus des molécules utilisées et des modalités de traitement, nous avons mis en exergue l'importance des conseils de l'officine et le rôle du pharmacien dans l'information de cette pathologie puisque c'est le professionnel de la santé le plus accessible et souvent le 1^{er} à être sollicité par le patient.

Le choix de cette pathologie comme sujet de thèse prend son importance :

- D'abord de sa fréquence dans les pays d'Afrique du Nord en l'occurrence L'Algérie et le Maroc, dans lesquels se trouve la majorité des cas déclarés à l'échelle mondiale.

- Puis de sa grave évolution qui peut engager le pronostic vital, ce qui nécessite d'être connue particulièrement par les praticiens et les biologistes et de l'évoquer chaque fois que certains signes cliniques ou biologiques en faveur se présentent, surtout chez les sujets jeunes avec notion de consanguinité, afin de réaliser un diagnostic précoce et les prendre en charge.



HISTORIQUE



Une observation décrite par Pelevine et al. en 1927 dans une famille atteinte de dermatophytie superficielle sous l'appellation « Trichophytie chronique de la peau et des phanères chez tous les membres d'une même famille ».

Après la première description de la maladie dermatophytique vers la fin des années 40 par Hadida et coll., peu de publications ont été consacrées à cette affection particulière :

- 1949-1959 : Hadida - Schousboe et coll., décrivent la maladie dermatophytique, font une mise au point de la maladie : des atteintes cutanées exubérantes associées à des localisations viscérales multiples (3).
- En 1964, Rollier décrit pour la première fois au Maroc, une teigne du cuir chevelu associée à des nodosités du tissu sous-cutané avec poly-adénopathies et présence dans celles-ci de *Trichophyton violaceum* (4).
- En 1970, Lazrak, Cadi Soussi, Catanzano présentent un nouveau cas au Maroc, de maladie dermatophytique ; cette publication a été présentée au congrès Maghrébin 1974.
- En 1973, Liautaud et Marill décrivent une maladie dermatophytique à évolution mortelle à *Trichophyton schoenleinii* chez une patiente algérienne dont 2 frères décédés de la même maladie.
- En 1978, Puissant et Badillet décrivent un 1er cas Tunisien chez un homme âgé de 35 ans à *Trichophyton violaceum* et *Trichophyton schoenleinii* avec atteinte cutanéophanérianne et ganglionnaire.
- En 1987, Ben Salem décrit le 2ème cas tunisien chez un homme de 42 ans sous forme d'érythrodermie squameuse et atteinte ganglionnaire (5).
- En 1992, HASSAM B et coll. Effectuent un recensement des différents cas de maladie dermatophytique marocains colligés dans les différents services universitaires marocains de Dermatologie : CHU Avicenne, Hôpital Militaire à Rabat et le CHU Ibn Rochd à Casablanca, ce qui a permis de porter à huit le nombre de cas marocains (6).



EPIDEMIOLOGIE



1. Foyers endémiques :

La Maladie Dermatophytique est une forme de dermatophytose peu fréquente, classée parmi les maladies orphelines. On la retrouve surtout en Afrique du Nord essentiellement au Maghreb: Tunisie, Maroc, Algérie mais aussi en Europe centrale et chez les aborigènes en Australie (6). Soixante cas ont été recensés dont 45 en Afrique du Nord, en majorité des cas familiaux avec des liens de consanguinité. L'Algérie reste le pays où le maximum de cas a été observé : 48,8 % (7). Le Maroc est le deuxième pays, après l'Algérie, où le plus grand nombre de cas ont été rapportés (8).

La Maladie Dermatophytique atteint surtout le sujet de sexe masculin (83,3 %) et se déclare dans l'enfance, sous forme de teigne récidivante du cuir chevelu (51,7 %) ou par une atteinte de la peau glabre (41,38 %). Elle évolue longtemps comme une dermatophytie extensive avant que le parasitisme ne gagne le territoire cutané-viscéral (7) avec atteinte de plusieurs membres de la famille : 54% (9)

2. Agents pathogènes :

2.1 Généralités :

Les espèces les plus responsables de la maladie dermatophytique sont *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans* (10).

Le nom scientifique du genre *Trichophyton* a été construit à partir des racines grecques *thrîx* « Cheveux » et *phytón* « plante ». La référence aux plantes vient du fait que depuis l'Antiquité gréco-latine jusqu'au milieu du XX^e siècle, les champignons étaient classés parmi les plantes (11).

Le *Trichophyton* est un Genre de champignons microscopiques qui parasites l'homme et provoquent des trichophyties, affections pouvant affecter le cuir chevelu: teigne tondante, la barbe: kérion, les zones sans poil: herpès circiné, les ongles : onychomycose ou exceptionnellement, l'atteinte peut être profonde (peau et viscères) : maladie dermatophytique.

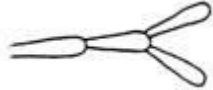



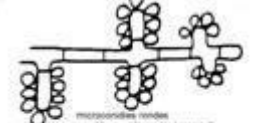

Sur le plan macroscopique : On décrit la surface et le revers :

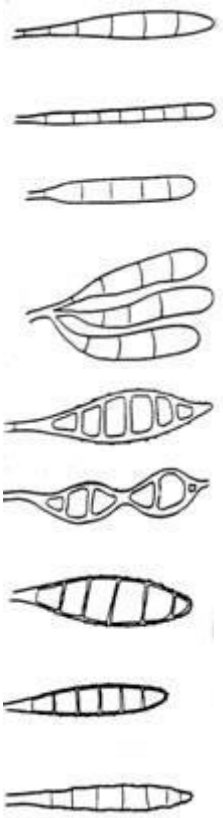
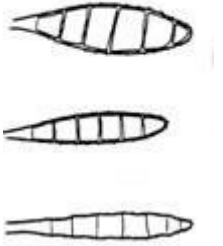





- Couleur des colonies au recto et verso
- Forme des colonies : rondes, étoilées...
- Relief des colonies : plates, plissées...
- Caractéristiques de la surface : duveteuse, poudreuse, granuleuse, glabre...
- Taille des colonies : réduite ou étendue.
- Pigment diffusant dans la gélose.

Au niveau microscopique on observe la présence de macroconidies en massue ou allongées à paroi mince et lisse, à cloisons peu nombreuses, les microconidies sont rondes ou piriformes selon les espèces, disposées en « acladium » ou en grappe. On distingue trois séries d'espèces selon le mode de parasitisme pileaire : Les espèces endothrix, Les espèces ectothrix à petites spores, Les espèces ectothrix à grosses spores (12).

Aspect microscopique : les éléments caractéristiques des trichophytons sont les suivants :

Tableau I : Éléments caractéristiques des trichophytons :

Filaments mycéliens cloisonnés	En "raquette"	
	En "bambou"	
Chlamydospores		 
Microconidies (unicellulaires) : rondes ou piriformes		 

<p>Macroconidies (pluricellulaires et cloisonnées transversalement)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroi lisse chez <i>Trichophyton et Epidermophyton</i> • Paroi rugueuse chez <i>Microsporium</i> 			<p>Macroconidies lisses (genre <i>Trichophyton</i> et <i>Epidermophyton</i>)</p>
			<p>Macroconidies échinulées (genre <i>Microsporium</i>)</p>
Ornementations	Organe pectiné (en forme de peigne)		Ex : <i>Microsporium audouinii</i> , <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	Organe nodulaire (en forme de nœud)		Ex: <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	Chandelier favique		Ex: <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	Clou favique		Ex: <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	Vrille		Ex : <i>Microsporium persicolor</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i>

2.2 Les trichophytons de la maladie dermatophytique :

❖ *Trichophyton violaceum* :

Description :

Lorsque les macroconidies sont présentes, elles ont une paroi lisse et mince avec plusieurs cloisons : 1 à 10. Elles naissent isolées ou en bouquets et sont de forme variable. Leur taille varie de 10 à 85 μm sur 4 à 15 μm . Les microconidies souvent plus abondantes que les macroconidies ont une forme ronde ou piriforme de 2 à 3 μm sur 3 à 10 μm . Des chlamydospores peuvent être présentes.

Habitat :

C'est un dermatophyte strictement anthropophile, fréquent dans les pays du pourtour de la Méditerranée, en Afrique centrale et dans les grandes villes cosmopolites en France. Au Maroc, ce dermatophyte est assez fréquent, il est d'ailleurs le premier agent étiologique des teignes du cuir chevelu. La contamination peut être directe, mais elle est le plus souvent indirecte et se fait habituellement par le biais du cuir chevelu, de la tête d'un enfant à un autre, par l'intermédiaire d'objets : peignes, brosses, foulards, ou de vêtements, de chaussures contenant des arthrospores potentiellement infectantes.

Pouvoir pathogène :

En plus des teignes de cuir chevelu, il est responsable de rares dermatophyties circinées, sycosis de la barbe et onyxis des mains. Exceptionnellement, l'atteinte peut être profonde dans le cas de la maladie dermatophytique, sur un terrain de consanguinité (13).

Diagnostic :

L'examen direct de prélèvement met en évidence la présence de filaments cloisonnés dans les squames et les ongles. Les cheveux parasités sont présents dans les croûtes, ils s'y trouvent sous forme de courts fragments. Le parasitisme du cheveu est de type endothrix, et présente de grosses spores de 4 μm de diamètre.

La culture de ce dermatophyte pousse sur milieu de Sabouraud avec ou sans Actidione, en 15 jours, et montre des petites colonies glabres d'abord blanches, qui se pigmentent en rose à

violet foncé, sauf dans la variété glabrum qui reste blanche. L'aspect microscopique est pauvre: filaments épais, chlamydozoospores inconstantes.

En cas de maladie dermatophytique, les colonies poussent lentement : 12-15 jours et présentent des petites colonies rondes, de quelques mm de diamètre, bombées, glabres d'aspect humide, blanches au départ, elles deviennent roses puis violettes. Parfois elles ne pigmentent pas, c'est la variété glabrum. En vieillissant, les colonies deviennent plissées. Les filaments épais, irréguliers, tortueux, présentant souvent des chlamydozoospores intercalaires, pouvant être disposées en chaînettes.

Pour obtenir la fructification et la pigmentation, on repique le trichophyton violaceum sur milieu La gélose dextrosée à la pomme de terre (PDA), sur milieu de lactrimel de Borelli, sur milieu Plate Count Agar (PCA) et sur milieu Brain Heart Infusion (BHI). Ces milieux sont riches en thiamine et favorisent la fructification du trichophyton violaceum (voir annexes).

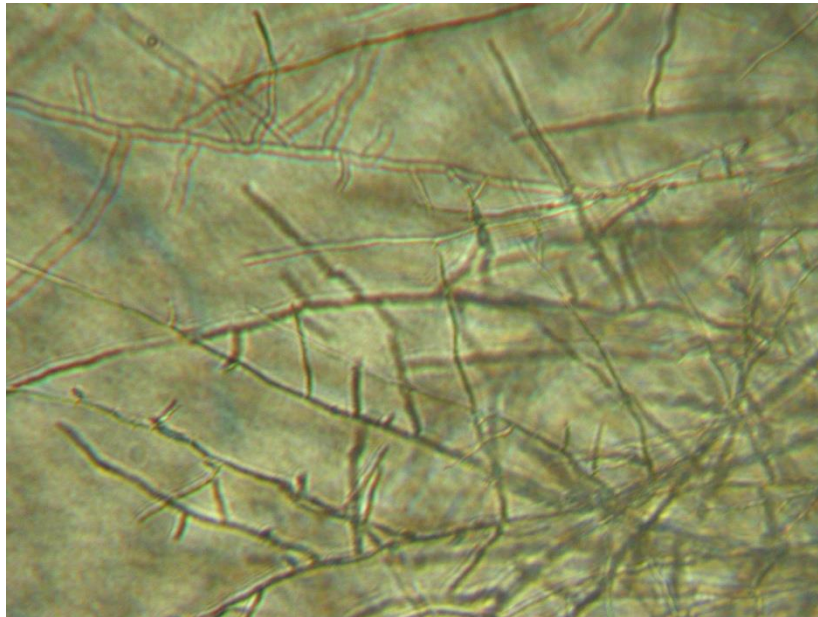


Figure 1: Aspect microscopique de T.violaceum montrant des filaments épais et irréguliers (photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).



Figure 2: Culture de *Trichophyton violaceum*
(Photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).

Des petites spores piriformes peuvent être obtenues sur divers milieux favorisant la fructification. Exemple : lors des repiquages, le *Trichophyton violaceum* peut devenir blanc. Gräser et al. ont décrit en 2008 trois principaux phénotypes de *Trichophyton violaceum*: Le premier est la souche classique provenant de l'Asie et l'Afrique centrale et de l'Ouest, qui consiste en des colonies denses glabres, à croissance lente, de couleur rouge-sang avec quelques secteurs blanchâtres et avec une réponse de stimulation uniforme à la thiamine; le second isolat correspond à la variété *glabrum* similaire à *trichophyton violaceum* typique à l'exception de la couleur blanchâtre, provenant essentiellement de la région de la corne de l'Afrique : Erythrée et Somalie. Enfin les isolats centrafricains, correspondant au synonyme *Trichophyton yaoundei*, qui sont faviformes et blanchâtres mais sécrètent souvent un pigment brun dans la gélose de

Sabouraud glucosé (14).

Diagnostic différentiel :

- Proche de *Trichophyton gourvilii* fréquent en Afrique centrale. Pour certains, le *Trichophyton gourvilii* est une variété de *Trichophyton violaceum*.
- Avec le *Trichophyton soudanense*, espèce très polymorphe qui peut être de couleur rose violette.
- Avec le *Trichophyton verrucosum* et avec le *Trichophyton schoenleinii* lorsqu'il s'agit de *Trichophyton violaceum* variété *glabrum*.
- Pour le différencier de *Trichophyton verrucosum* : Le *Trichophyton violaceum* pousse moins bien à 37 °C, que le *Trichophyton verrucosum*. Le *Trichophyton verrucosum* a besoin de thiamine et d'inositol et ne pousse pas ou très difficilement sur milieux sans vitamines.

❖ ***Trichophyton rubrum* :**

Description :

En raison du pléomorphisme, de nombreuses souches et variétés de *Trichophyton rubrum* ont été décrites. Les colonies de *T. rubrum* produisent généralement une pigmentation de couleur blanche à crème à sa surface et ont un verso qui varie du brun jaune au rouge vin. Lorsque les macroconidies sont présentes, elles ont une paroi lisse et mince avec plusieurs cloisons : 1 à 10, et sont en forme de bacille. Les microconidies sont souvent plus abondantes que les macroconidies et se présente sous forme ronde ou piriforme de 2 à 3 µm sur 3 à 10 µm. De grosses spores produites par reproduction asexuée, naissent isolées ou en bouquets et sont de forme variable. Leur taille varie de 10 à 85 µm sur 4 à 15 µm. Des chlamydo-spores peuvent également être présentes (15).

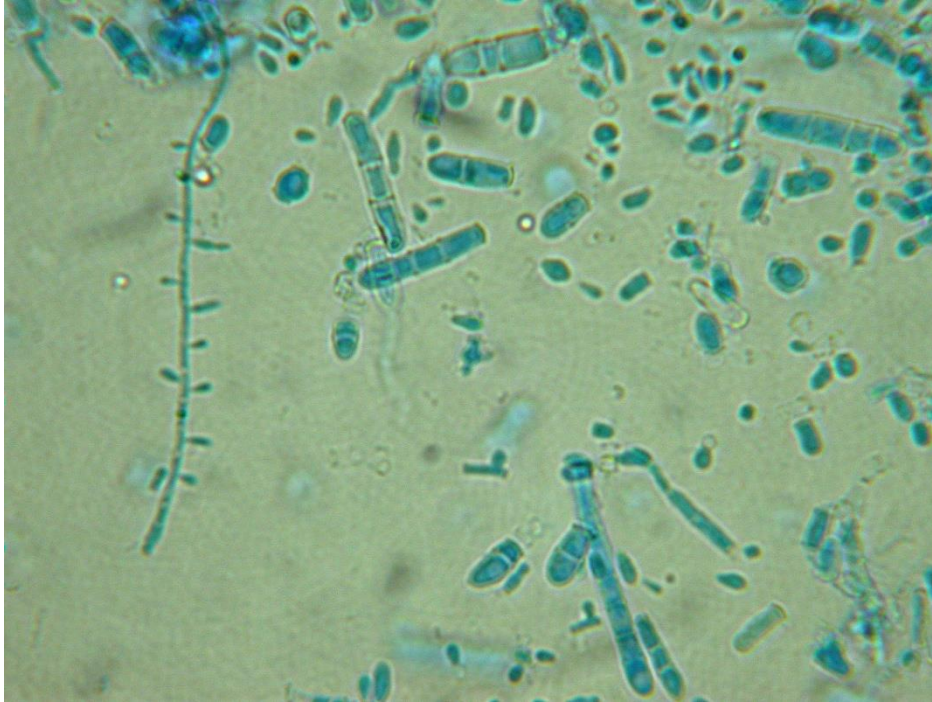


Figure 3: Aspect microscopique des microconidies et macroconidies chez *Trichophyton rubrum* (photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).

Habitat :

C'est le dermatophyte le plus fréquemment isolé en laboratoire en France : 50 à 70 % selon les études. Strictement anthropophile, il peut se transmettre directement par contact avec des lésions cutanées ou unguéales, mais le plus souvent la contamination est indirecte : par l'intermédiaire de sols souillés par des squames issues de la peau parasitée (salle de bains, salles de sport, douches collectives, piscines...), mais aussi par des objets divers (peignes, brosses, vêtements, chaussettes...) pouvant véhiculer les squames contenant les spores virulentes (16).

Pouvoir pathogène :

Trichophyton rubrum provoque surtout des lésions interdigito-plantaires et des onyxis des pieds : "pied d'athlète". Il peut donner d'autres lésions : onyxis des mains, pachydermie des paumes de main, intertrigo des plis inguinaux, épidermophyties circinées avec localisation possible sur toutes les parties du corps. Toutes ces lésions sont extensives et chroniques, elles ne guérissent pas spontanément.

Le *Trichophyton rubrum* peut atteindre le poil (folliculite, sycosis) et très rarement le cuir chevelu. Ces atteintes pilaires sont favorisées par l'immunodépression (traitement local ou général par corticoïdes, immunosuppresseurs ...).

Chez les immunodéprimés, les infections sont rapidement extensives et ont souvent une localisation particulière (onyxis proximal). Le *Trichophyton rubrum* peut simuler de nombreuses affections dermatologiques comme : acné rosacée, la furonculose, l'aspect pseudo lupoïde du visage, la sarcoïdose. Ce dermatophyte peut aussi provoquer des lésions c o m m e : l'onyxis des mains, la pachydermie des paumes de main, l'intertrigo des plis inguinaux (aine) et des épidermophyties circinées éventuellement sur toutes les parties du corps. Il est aussi responsable d'invasions dermiques profondes chez les patients immunodéficients (17).

Diagnostic :

Il comprend :

- L'examen direct :

Il est indispensable compte tenu de la lenteur habituelle de croissance des dermatophytes et des difficultés d'interprétation en cas d'isolement de certaines moisissures habituellement saprophytes. Réalisé immédiatement après le prélèvement, il permettra d'orienter le diagnostic afin d'entreprendre un traitement approprié sans attendre les résultats des cultures (18). Le prélèvement se fait au niveau des squames et les ongles, et permet de mettre en évidence la présence de filaments cloisonnés et des spores au niveau des poils le plus souvent ecto-endothrix.

- La culture :

Sur milieu de Sabouraud avec ou sans Actidione la culture de *T. rubrum* pousse en 8 jours, le pigment rouge au verso n'apparaît qu'ultérieurement au 12e-15e jour.

L'aspect microscopique est souvent pauvre, nécessitant des repiquages sur des milieux favorables à la sporulation.

En cas de maladie dermatophytique, de lésions cutanées extensives ou de granulomes

fongiques intradermiques. La culture est blanche, duveteuse. Au départ (6e à 7e jour), il se forment souvent des corémies qui disparaissent ultérieurement formant des colonies duveteuses en forme de disque aux pourtours arrondis avec une élévation centrale. Au verso se développe le pigment qui peut être caractéristique, rouge vineux ou atypique, brun, noir, jaune ou en cocarde de plusieurs couleurs. Le pigment peut manquer totalement, ce qui nécessite des examens complémentaires pour faire le diagnostic.

Pour obtenir la fructification et la pigmentation, on repique le *Trichophyton rubrum* sur le milieu PDA, sur le milieu de lactrimel de Borelli et sur milieu BHI (voir annexes).



Figure 4 : Aspect de *Trichophyton rubrum* sur milieu Sabouraud (à droite : recto, à gauche : verso). (Photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).

Les variantes de trichophyton rubrum sont nombreux :

- Colonies à duvet jaune et pigment jaune au verso.
- Colonies glabres jaune rouille, stériles, évoquant un trichophyton soudanense.
- Variété rodhaini, colonies de très petite taille de couleur rouge violette, glabres, évoquant un trichophyton violaceum (Trichophyton rubrum dysgonique).
- Les variétés tropicales sont poudreuses, à pigment rouge très marqué souvent plissées et riches en spores (macro et microconidies) (19).

Examen microscopique :

Souvent pauvre : quelques microconidies piriformes disposées en acladium. Ebauches latérales de fuseaux de forme triangulaire. Rarement présence de macroconidies à paroi mince et lisse de calibre régulier "en saucisse".

Des études complémentaires :

Sont souvent nécessaires du fait du pléomorphisme fréquent. Repiquage sur milieux pauvres favorisant l'apparition du pigment et des spores. Le pH doit être entre 6 et 6,5 pour que le pigment rouge apparaisse. Les milieux favorables sont nombreux : PDA Milieu Pomme de terre dextrose agar, milieu au malt, milieu de Baxter. Le milieu de Borelli peut favoriser aussi le pigment et fructification. On peut compléter par la recherche d'une uréase, négative au 8e jour, par le repiquage sur un bouillon lactosé (BCP) (pas de virage du milieu, il reste gris-bleu, absence de caséinase).

On peut également rechercher la perforation du cheveu in vitro qui est négative pour trichophyton rubrum duveteux.

Diagnostic différentiel :

Possible avec :

- Avec trichophyton mentagrophytes variété interdigitale.
- Avec trichophyton mentagrophytes (Arthroderma benhamiae qui a des spores piriformes).
- Avec trichophyton tonsurans.
- Variété nigricans des corticoïdes locaux.

❖ *Trichophyton schoenleinii* :

Description :

Lorsque les macroconidies sont présentes elles ont une paroi lisse et mince avec plusieurs cloisons (1 à 10). Elles naissent isolées ou en bouquets et sont de forme variable. Leur taille varie de 10 à 85 μm sur 4 à 15 μm . Les microconidies souvent plus abondantes que les macroconidies ont une forme ronde ou piriforme (2 à 3 μm sur 3 à 10 μm). Des chlamydospores peuvent être présentes.

Habitat :

Dermatophyte anthropophile, isolé essentiellement dans les pays du bassin méditerranéen. En Afrique du nord, les études épidémiologiques montrent une nette régression des teignes dues à *Trichophyton schoenleinii*, au profit d'une augmentation du nombre de cas de teignes du cuir chevelu dues à *Microsporum canis* (20).

Très fréquent autrefois au Maghreb, il n'y est plus qu'un agent mineur des teignes du cuir chevelu (21).

En France, des cas sporadiques autochtones sont encore signalés, mais dans la majorité des cas il s'agit d'infection chez des immigrants.

Pouvoir pathogène

Il provoque le favus. Il s'agit d'un type particulier de teigne provoquant une alopécie définitive du cuir chevelu. Le dermatophyte prolifère tout d'abord dans la couche cornée de l'épiderme, puis envahit le cheveu à sa base, pénètre de façon discrète dans le cheveu qu'il ne casse pas. Par contre, il prolifère dans le follicule du cheveu, et finit par décoller celui-ci, qui tombe laissant une alopécie définitive. Avant la chute du cheveu on observe la formation de godets faviques : petite croûte jaunâtre arrondie, formée de mycélium aggloméré, centrée par un cheveu. Les godets peuvent fusionner formant des croûtes faviques (22).

La peau et les ongles des mains peuvent être atteints.

Exceptionnellement le trichophyton schoenleinii provoque une maladie dermatophytique.



Figure 5: Favus au niveau de l'occiput.

Diagnostic :

Il repose sur :

- L'examen direct du cheveu favique :

Parasitisme de type favique, présente de rares filaments arthrosporés. Le godet favique est formé de filaments agglutinés les uns contre les autres.

Dans les squames, les ongles : présence de filaments sans particularités.

- La culture sur milieu de Sabouraud :

Avec ou sans Actidione, ne présente pas d'exigences en vitamines et pousse en 15 j. Les colonies sont glabres, plissées, de couleur beige clair à jaune cire et de consistance spongieuse. Parfois les colonies sont immergées dans la gélose. Certaines souches blanches, duveteuses poussent plus vite. En cas de maladie dermatophytique, le derme et les ganglions sont envahis par des filaments.

L'aspect macroscopique le plus fréquent est une culture qui pousse en 2 à 3 semaines. Les colonies sont de couleur beige clair à jaune cire, d'aspect plissé en " morille ", posées sur la gélose. Parfois les colonies sont en majorité immergées dans la gélose. Les filaments sont stériles portant uniquement quelques chlamydospores. A certaines extrémités des filaments, on observe la formation de dilatations évoquant des clous ou des chandeliers.



Figure 6: *Trichophyton schoenleinii* : Chandelier favique.

Repiquage sur BHI gélosé (Brain heart infusion agar) ou sur milieu de Borelli pour obtenir des microconidies.

Diagnostic différentiel :

- La culture de *trichophyton schoenleinii* peut être confondue avec celle de *trichophyton verrucosum*. Celui-ci donne un parasitisme ecto-endothrix, type mégaspore.
- Confusion également possible avec *trichophyton violaceum* variété *glabrum* : parasitisme endothrix à grosses spores, teigne tondante à petites plaques d'alopecie.

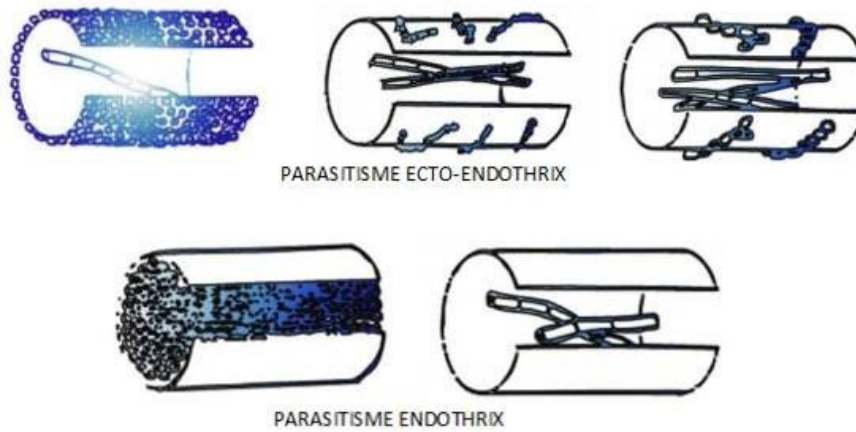


Figure 7:Parasitisme pileaire.

❖ *Trichophyton verrucosum* :

Description

Colonie

Texture : glabre.

Couleur : blanche.

Revers : incolore.

Croissance : très lente.

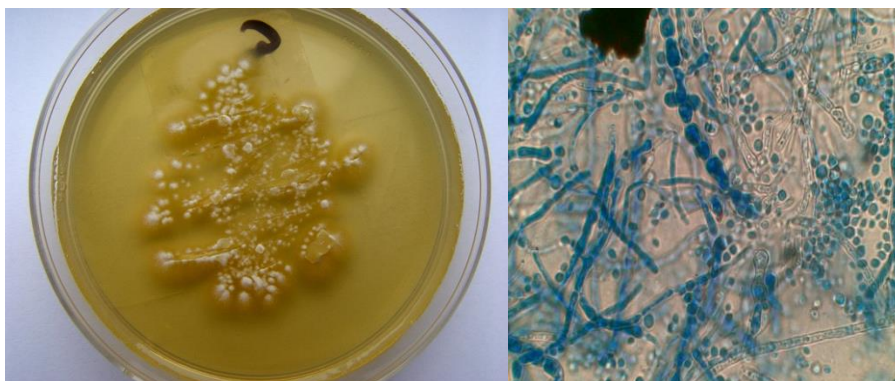


Figure 8: Trichophyton verrucosum (photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat.

Macroconidies : très rares, lorsqu'elles sont présentes elles ont une paroi lisse et mince avec plusieurs cloisons 1 à 10. Elles naissent isolées ou en bouquets et sont de forme variable. Leur taille varie de 10 à 85 μm sur 4 à 15 μm . Microconidies : plus ou moins rares, elles sont souvent plus abondantes que les macroconidies et sous forme ronde ou piriforme de 2 à 3 μm sur 3 à 10 μm . Des chlamydospores peuvent être présentes en chaîne.

Besoins en vitamines : thiamine + inositol (84 %) thiamine seulement (16 %) Croissance plus rapide à 37 °C qu'à 30 °C (23).

Habitat

Communément appelé champignon de la teigne des bovins, est une dermatophyte cosmopolite, en particulier au sud de l'Europe et au Moyen-Orient (23), responsable de lésions chez les bovins et les ovins. Il est fréquent dans les régions d'élevage et touche la population rurale ou les personnes en contact avec ces animaux : vétérinaires, éleveurs, maquignons, personnel des abattoirs.(24-25).

Pouvoir pathogène

Chez l'homme, ce dermatophyte, mal adapté, provoque des lésions inflammatoires et suppurées. Au niveau du cuir chevelu l'infection des cheveux est ectothrix et peut provoquer des teigne capitis avec un potentiel de kériens de Celse subaigus , des cicatrices irréversibles et d'alopécie au niveau de la barbe ainsi que des sycosis. C'est la cause la plus fréquente de tinea barbae chez l'homme (26). Sur les régions découvertes du corps (visage, mains, avant-bras), il provoque des épidermophyties circinées inflammatoires, associées à une folliculite.

Il est responsable, dans les pays du Maghreb, de la maladie dermatophytique.



Figure 9: Sycosis de barbe.

Diagnostic :

Il repose sur :

- L'examen direct :

Dans les squames, le champignon se présente sous la forme de filaments arthrosporés. On observe au niveau du cuir chevelu, une teigne de type mégaspore de 5 μm de diamètre, endoectothrix et non fluorescente en lumière de wood.

- La culture :

Elle est réalisée sur milieu de Sabouraud additionné ou non d'Actidione et favorisée par une température à 32°C et surtout par des milieux riches (Brain heart infusion agar) (voir annexes), sauf en cas de maladie dermatophytique.

La culture pousse lentement (3 semaines), et les colonies ne sont caractéristiques qu'au bout de 4 à 6 six semaines. Il s'agit de petites colonies à disposition radiaire avec des rayons s'enfonçant plus ou moins profondément dans la gélose, d'aspect glabre, cérébriforme, blanc à ocre sur le recto, incolore au verso.

Le trichophyton verrucosum variété album a un aspect verruqueux et une couleur blanche. Le trichophyton verrucosum variété discoïdes : la colonie a la forme d'un disque plat blanc avec une élévation centrale.

La variété ochraceum est plissée et de couleur ocre.

Les macroconidies sont rares, à paroi mince et lisse, forme en " queue de rat", à pôles arrondis et fuseaux rares et dégénérés. Les microconidies sont aussi rares de 2 à 20 cloisons, à paroi mince, lisse, piriforme et à pôles arrondies en grappes (27).

Habituellement la culture est pauvre : mycélium cloisonné avec présence de chlamydospores intercalaires ou terminales, parfois de grand diamètre (20µm). Lorsqu'il s'agit de souches duveteuses, on a une présence de microconidies piriformes. Des filaments toruloïdes (chaînes de chlamydospores) peuvent se voir sur milieu de Sabouraud, BHI gélosé ou milieu au Malt.

Le repiquage sur milieu au bromocrésol pourpre caséine (BCP), montre une hydrolyse de la caséine et donne une excellente fructification : présence de microconidies piriformes parfois associées à des macroconidies à paroi mince et lisse (28). Le repiquage sur BHI gélosé, favorise aussi le développement de trichophyton verrucosum (culture plus rapide, présence de nombreux filaments toruloïdes). Le milieu Novy,McNeal, Nicolle (NNN) utilisé pour cultiver les leishmanies peut également favoriser la pousse de trichophyton verrucosum. Besoins vitaminiques en inositol et thiamine (29).

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de trichophyton verrucosum se fait avec le trichophyton violaceum variété glabrum et trichophyton schoenleinii. Tous ces trichophytos ont une croissance lente avec des colonies blanc-crème et diffèrent par les filaments qui sont toruloïdes pour le trichophyton verrucosum et irréguliers pour le trichophyton violaceum variété glabre, alors que pour le trichophyton schoenleinii sont sous forme de clous et chandeliers faviques.

❖ *Trichophyton tonsurans* :

Description :

Colonie :

Texture : duveteuse-poudreuse.

Couleur : crème, chamois, jaune.

Revers : brun à brun rouge.

Croissance : lente.

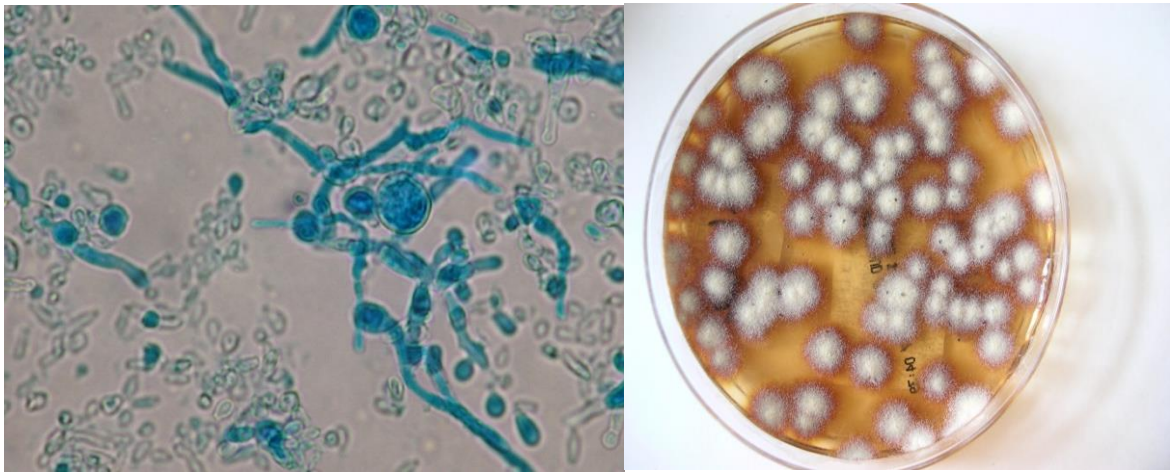


Figure 10: Trichophyton tonsurans. (Photo du laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'HMIM V Rabat).

Macroconidies : très rares, lorsqu'elles sont présentes elles ont une paroi lisse et mince avec plusieurs cloisons entre 1 à 10. Elles naissent isolées ou en bouquets et sont de forme variable, Leur taille varie de 10 à 85 μm sur 4 à 15 μm .

Microconidies : Elles sont souvent plus abondantes que les macroconidies ont une forme variée ronde ou piriforme : 2 à 3 μm sur 3 à 10.

Besoins en vitamines : thiamine

Des chlamydospores peuvent être présents (30).

Habitat :

De transmission interhumaine, c'est le premier agent de teignes anthropophiles rencontré principalement sur le continent américain : aux USA, Mexique, Nouvelle Zélande.

Fréquent au siècle dernier en Europe. Actuellement rare en France, il redevient fréquent en Angleterre : population venant d'Inde, Portugal, en Afrique et en Australie.

Pouvoir pathogène :

Ce dermatophyte provoque des teignes tondante endothrix à petites plaques d'alopecie, des épidermophyties circonscrites de la peau glabre, peu inflammatoires, de rares kériions du cuir chevelu, des sycosis de la barbe, et d'exceptionnels onyxis des ongles des mains (29,31). Il est responsable, dans les pays du Maghreb, de la maladie dermatophytique (32).

Diagnostic :

Au niveau des teignes, le diagnostic repose sur l'examen direct du cheveu parasité. Parasitisme endothrix, avec présence de spores tassées les unes contre les autres de 4 µm de diamètre, occupant tout l'intérieur du cheveu (33). Pas de fluorescence en lumière de Wood.

Au niveau de la peau : présence de filaments cloisonnés. La culture sur milieu de Sabouraud avec et sans Actidione pousse assez lentement. La macroscopie est très polymorphe.

La microscopie montre des microconidies piriformes. Des colonies à pourtour légèrement irrégulier, poudreuses ou veloutées, plates avec une élévation centrale (variété acuminatum) plissée (cérébriforme) ou avec un cratère central (cratériforme), de consistance cartonnée et de couleur blanche ou jaunâtre à jaune soufre (variété sulfureum). Le revers est de couleur très variable, beige à brun rouge.

Plusieurs aspects : variété cratériforme (rarement observée), variété sulfureum, variété cérébriforme.

Présence de nombreuses microconidies, piriformes, très polymorphes, trapues pouvant évoquer celles de trichophyton erinacei ou parfois dilatées en " ballons. « Présence de chlamydospores, terminales ou intercalaires.

De rares macroconidies peuvent être présentes : à paroi lisse, 1 à 5 logettes, de diamètre étroit, moins longues que celles de trichophyton rubrum (20 à 50 µm).

La pousse est stimulée par la thiamine, uréase positive ou négative selon les origines géographiques.

Perforation du cheveu "in vitro" positive.

Diagnostic différentiel

Possible avec :

- *Trichophyton rubrum* variété poudreuse, correspondant à des souches tropicales d'origine africaine ou asiatique, formant des colonies planes ou plissées, d'aspect poudreux. La conidiogénèse est très abondante : nombreuses microconidies, et macroconidies de calibre régulier dite en saucisse (34).
- *Trichophyton mentagrophytes* à spores piriformes (*Arthroderma benhamiae*)
- Variété *acuminatum*, qui n'est plus jamais vues en France. Par contre l'immigration amène quelques cas (35).
- Les autres variétés de cultures : cratériforme, cérébriforme et sulfureum.

L'étude épidémiologique de ces trichophytons et surtout leur pouvoir pathologique, habituellement responsables d'infections superficielles bénignes de la peau, des ongles et du cuir chevelu, nous permet de constater que l'envahissement des organes internes par ces dermatophytes n'est qu'exceptionnellement survenu, et que les personnes atteintes sont particulièrement immunodéficients.



*ETUDE
IMMUNOLOGIQUE*



Avant d'aborder le type de déficit immunitaire chez les sujets atteints de la maladie dermatophytique, il est important de faire un rappel sur les bases de l'immunologie, pour acquérir les connaissances nécessaires qui nous permettent de bien comprendre la nature de ce déficit.

1. Système immunitaire :

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment la transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

Tout être vivant, de la plante la plus élémentaire à l'homme, possède un procédé capable de lui permettre de survivre. Au cours de l'évolution, ce procédé s'est donc progressivement sophistiqué.

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire. Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les cellules circulent dans ces organes et entre ces organes via le sang et la lymphe. Ces cellules communiquent entre elles soit par contact direct : notion de récepteur-ligand. Soit à distance par le biais de molécules sécrétées : notion de récepteur-médiateur. Ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées les cytokines. Ce terme générique regroupe des lymphokines, des monokines et des chimiokines. On parle aussi de certaines interleukines pour lesquelles il existe une nomenclature internationale. La réaction coordonnée de ces cellules et molécules porte le nom de réponse immunitaire. Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale. L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative (35).

1.1 L'immunité innée :

La réponse non spécifique, qui constitue l'immunité innée, agit sans tenir compte du type de maladie qu'elle combat. Elle constitue la première ligne de défense face à une infection. Plusieurs types de mécanismes interviennent au cours de cette réponse :

- Les barrières physiques telles que la peau et les muqueuses.
- L'inflammation.
- Les cellules de l'immunité innée : ces cellules réalisent la phagocytose, c'est-à-dire qu'elles détruisent les corps étrangers de manière non spécifique. Les cellules de l'immunité innée comprennent entre autres les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles.
- Le système du complément : il s'agit d'un groupe de protéines qui joue un rôle important dans l'immunité.

La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés : « Pattern Recognition Receptors » (PRR) et des molécules du non-soi appelées : « Pathogen Associated Molecular Patterns » (PAMP) présent au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogènes ou non.

Les PRR sont des groupes de récepteurs, dont les gènes ne sont pas polymorphes, ils sont tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules: les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules (NK) : « natural killer», les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes : fibroblastes, cellules musculaires et cellules épithéliales.

1.1.1 Les modules constitutifs :

La barrière cutanéomuqueuse est en contact avec les virus, les parasites et les bactéries. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments : la peau et les muqueuses.

❖ La peau

La peau est un épithélium multi-stratifié kératinisé entourant toute la surface externe de l'Homme. Elle constitue une barrière très efficace contre des intrusions de tout type. Elle joue ainsi le rôle de :

- Barrière mécanique au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à une faible

perméabilité et à la desquamation de la peau.

- Barrière chimique présentant des protéines et des peptides antimicrobiens. Les peptides ont trois modes d'actions, en effet ils peuvent entraîner : une rupture mécanique des membranes bactériennes, une déstructuration enzymatique des membranes bactériennes et une séquestration des nutriments (36).
- Barrières biologiques présentant une flore commensale qui est un ensemble de bactéries se situant sur la peau et les muqueuses et jouant un rôle important de barrière.

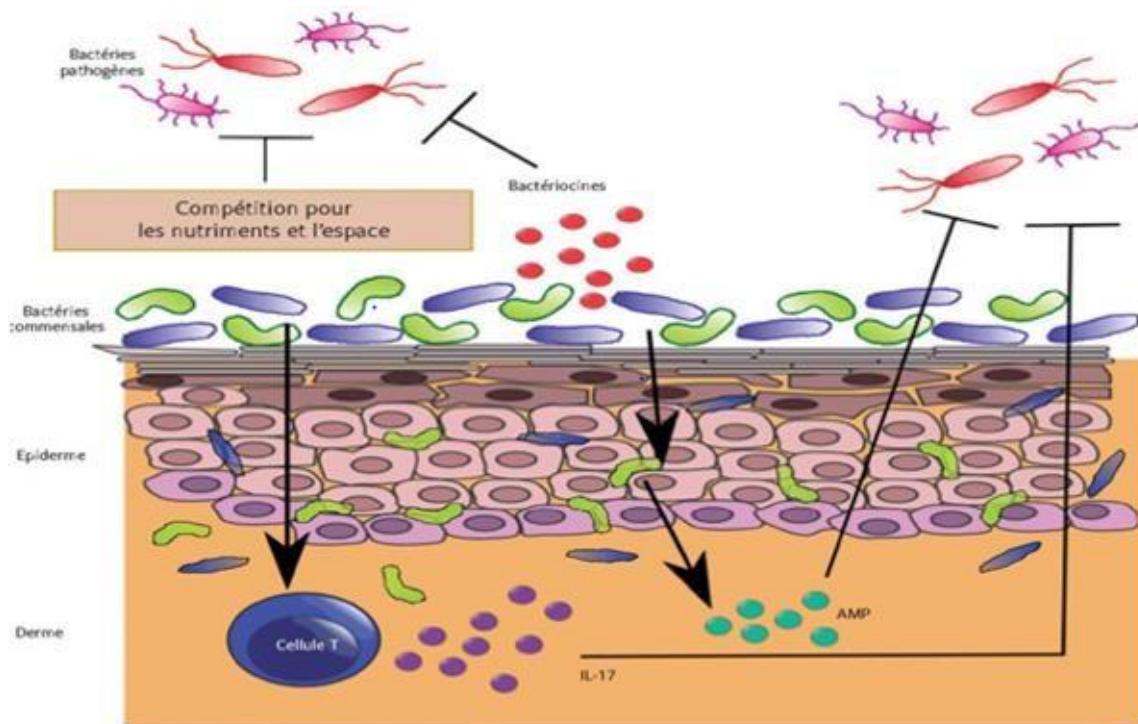


Figure 11 : Barrière cutanée contre l'intrusion des microorganismes.

❖ Les muqueuses :

Les muqueuses du tube digestif, de l'appareil respiratoire, de l'appareil urogénital.

Ces muqueuses possèdent un épithélium uni- ou multi-stratifié non kératinisé et sont donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses. Elles ont donc dû développer un moyen de

défense supplémentaire comme : le mucus et le suc gastrique.

Le mucus contient des sucres, qui sont des récepteurs bactériens solubles : Les leures. Il joue un rôle de barrière mécanique dans le sens où il forme une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers, qui seront ensuite éliminée par expectoration. Le mucus contient des substances antimicrobiennes tout comme la peau.

De même le suc gastrique en plus de son rôle dans la digestion alimentaire, a une action bactéricide majeure grâce à son acidité élevée (36).

1.1.2 Les modules induits :

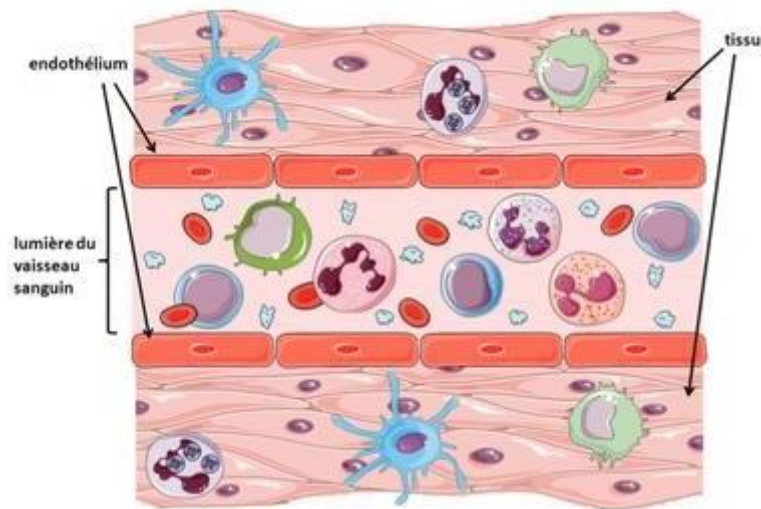


Figure 12: Homéostasie.

Une fois l'agent infectieux dans l'organisme, les modules induits prennent le relais. En effet, une fois reconnu, il y a interaction PRR-PAMP, l'agent infectieux sera phagocyté par une cellule phagocytaire qui sera à l'origine de la formation du signal danger, et qui activera ainsi la réaction inflammatoire à l'endroit où elle est rentrée en contact avec l'agent pathogène. L'activation de la réaction inflammatoire se fera grâce à des cytokines.

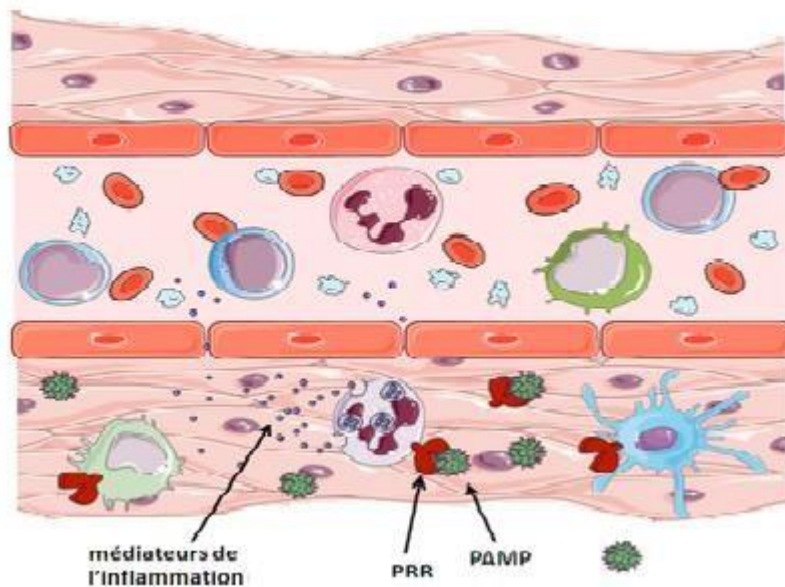


Figure 13: Inflammation.

❖ Phagocytose avec ou sans opsonisation

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter les bactéries et les cellules mortes ; on parle de phagocytose. La phagocytose est un phénomène induit qui peut se faire de deux manières différentes, suivant la résistance de la bactérie considérée :

- **Sans opsonisation** : on est alors face à une interaction directe entre le récepteur et l'antigène. La reconnaissance se fait grâce aux PRR membranaires :

Récepteurs « Macrophage Mannose Receptor » (MMR) : récepteur d'endocytose. Contient plusieurs domaines de liaison des carbohydrates. Il fixe des oligosaccharides avec différentes

affinités. Ces ligands sont présents sur des bactéries, champignons, cellules infectées par des virus et parasites. Après fixation du ligand sur ce récepteur, le micro-organisme est phagocyté et le récepteur est recyclé à la surface cellulaire. Le récepteur au mannose est exprimé par les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules endothéliales hépatiques et lymphatiques(39).

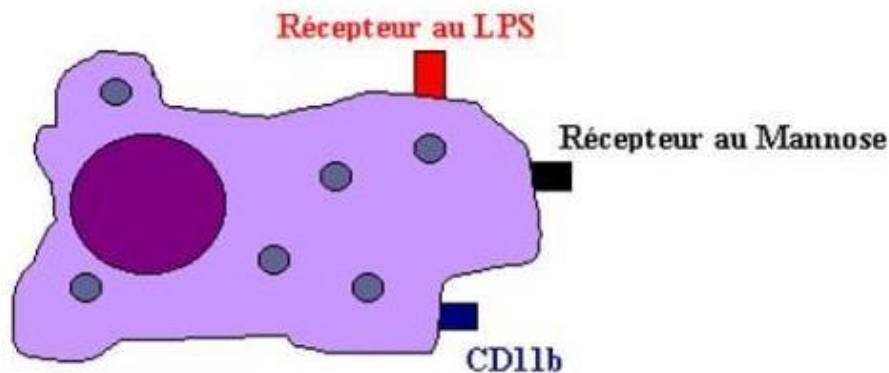


Figure 14: Cellule phagocytaire avec différents récepteurs.

Récepteurs aux lectines de type-C :

(C-type lectin receptors ou (CLR)). Le terme lectines de type-C désigne toute protéine qui reconnaît des carbohydrates de manière dépendante du calcium, (« Carbohydrates Recognition Domain » ou CRD). Cependant, certains membres de cette famille, dont l'appartenance est basée sur des homologies de structure, fixent leurs ligands indépendamment du calcium (ex : Dectin-1).

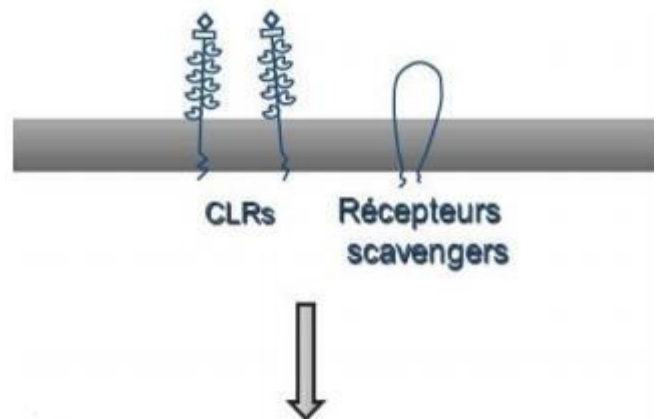


Figure 15: Reconnaissance des pathogènes non opsonisés (PAMPs).

En plus de leur capacité d'endocytose, ces PRRs possèdent des propriétés de signalisation. Les CLR sont représentées par des protéines associées aux cellules, participant à l'endocytose des

microorganismes et à la signalisation intracellulaire, et par des protéines solubles (ex : les collectines) impliquées dans l'opsonisation des microorganismes (40).

Récepteurs scavengers : Le terme de « récepteurs scavenger » englobe une superfamille de récepteurs de surface exprimés par plusieurs types cellulaires comme les phagocytes mononucléés, les plaquettes, les cellules épithéliales ou encore certaines cellules endothéliales. Ces récepteurs, qui appartiennent à la famille des protéines transmembranaires de type II, sont classés en 10 familles allant des récepteurs scavenger de classe A à la classe J en fonction de leurs propriétés structurales (Figure 25). Ils sont multifonctionnels et reconnaissent une multitude de ligands (41), comme par exemple des composés anioniques, des LDL oxydés mais aussi certains agents pathogènes. Contrairement aux CLR, les récepteurs scavenger éliminent les composés qu'ils ont reconnus puis phagocytés. Les récepteurs scavenger de classe A et B, sont principalement les plus exprimés par les monocytes et les macrophages.

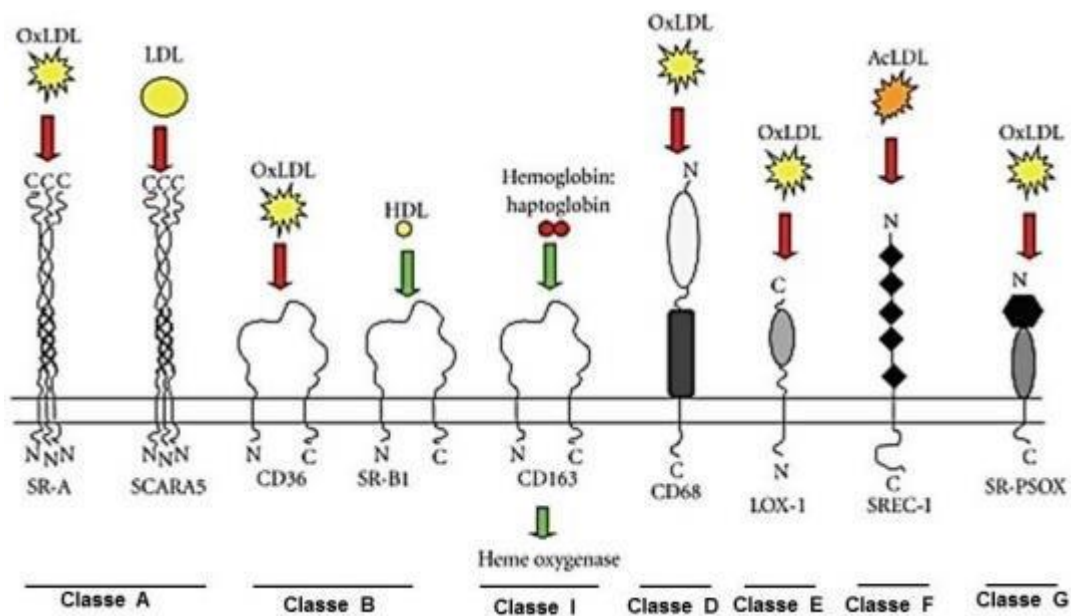


Figure 16: Principaux récepteurs scavenger humain.

- **Avec opsonisation** : l'interaction nécessite cette fois-ci une molécule intermédiaire qui

joue le rôle d'adaptateur, on les appelle des opsonines. Celles-ci recouvrent la membrane d'une cellule cible (une bactérie ou une cellule du corps infectée par un agent pathogène) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines, qui sont souvent associées aux anticorps, mais on compte également le système du complément, partie intégrante de l'immunité innée(42), pour la voie des lectines concernant les protéines MBP « Mannan Binding Protein » ou MBL « Mannane Binding Lectin » et la voie alterne, pour les protéines LBP « LPS-binding protéin ».

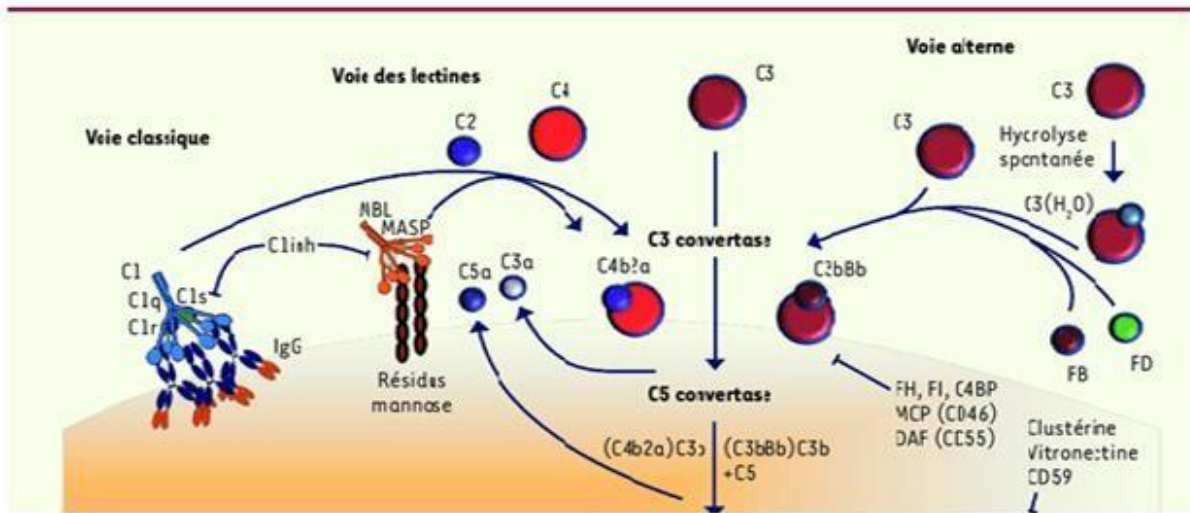


Figure 17: Les trois voies d'action de système du complément.

❖ Les principales étapes de la phagocytose :

La phagocytose ou endocytose est le processus par lequel les cellules internalisent les particules et les microorganismes. Ceci se réalise par étapes :

- L'étape d'adhérence

Dans une première phase, les particules adhèrent à la membrane plasmique des macrophages, soit par des récepteurs de type lectine qui reconnaissent les polysides bactériens, par exemple le récepteur mannose-fucose, soit par des récepteurs pour les opsonines spécifiques que sont les IgG ou C3b. Cette phase déclenche la phagocytose proprement dite, et le macrophage développe des prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes autour de la particule afin de l'internaliser (43).

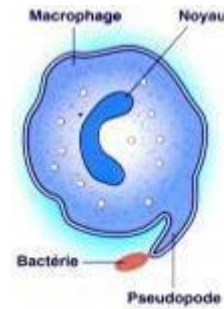


Figure 18: Adhésion.

- L'étape d'absorption

Les pseudopodes enveloppent entièrement la bactérie. Il y a ainsi formation d'une vacuole dans laquelle se trouve la bactérie, qu'on appelle le phagosome.

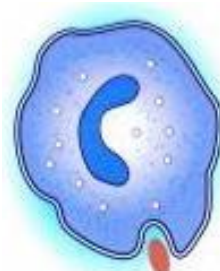


Figure 19: Absorption.

- L'étape de digestion

Les mécanismes anti-bactériens dépendants de l'oxygène sont activés et les lysosomes fusionnent avec le phagosome en entraînant la formation d'un phagolysosome. La particule est décomposée par les enzymes digestives présentes dans les lysosomes. Les déchets résultants sont évacués du phagocyte par exocytose. La formation de phagolysosomes est essentielle à la destruction intracellulaire des microorganismes et des agents

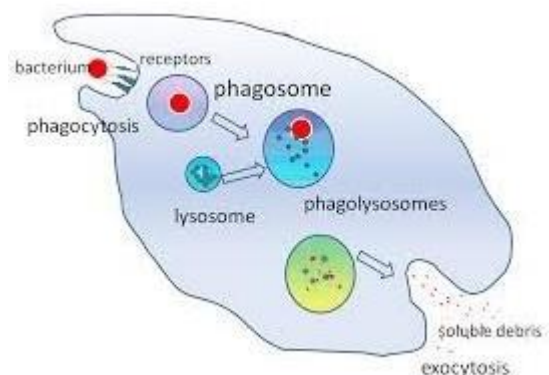


Figure 20: Digestion : Phagolysosome.

pathogènes.

Il a lieu lorsque les membranes du phagosome et du lysosome "entrent en collision", point auquel le contenu lysosomal, y compris les enzymes hydrolytiques, est rejeté dans le phagosome de manière explosive et digère les particules ingérées par le phagosome.

- L'étape de rejet des débris

Certains produits de la digestion sont des matériaux utiles et sont transférés dans le cytoplasme, d'autres sont rejetés en extra-cellulaire par exocytose.



Figure 21: Rejet des débris des microorganismes.

1.1.3 La réaction inflammatoire :

- ❖ **L'initiation de la réaction inflammatoire :**

Les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques (pH, enzymes, protéines antimicrobiennes) contre les infections. Quand ces barrières sont compromises, les tissus lésés et/ou les micro-organismes vont activer la réponse inflammatoire via des signaux de danger. Les signaux de danger (microorganismes, produits de dégradation tissulaire, cytokines pro-inflammatoires...) vont activer les cellules résidentes des tissus, notamment les mastocytes et les macrophages. Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF α ...) qui vont activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence), augmenter la perméabilité vasculaire et provoquer une vasodilatation. Ce processus permet de faciliter le recrutement des cellules immunitaires circulantes depuis le sang vers les tissus (diapédèse). Cliniquement, cette activation va se traduire par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction (œdème) (44). Les principales substances responsables de la genèse l'inflammation sont :

❖ L'histamine :

L'histamine est une amine vasoactive stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes activés par la reconnaissance de DAMP ou de PAMP ou par les anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire.

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau de système nerveux et provoque la sensation de douleur.

❖ Les cytokines :

Les cytokines sont libérées suite à l'activation du signal danger induit par les interactions PAMP-PRR. Cette interaction va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation:

- Les cytokines pro-inflammatoires : le TNF- α , les chimiokines et les interleukines IL-1, IL6, IL-12 et IL18.
- Les substances vasodilatatrices : le monoxyde d'azote (NO) déclenche le relâchement des muscles lisses de l'endothélium vasculaire, provoquant ainsi une vasodilatation et un accroissement du débit sanguin et une diminution de l'agrégation des plaquettes sanguines. C'est le plus important des neuromédiateurs non adrénergiques non cholinergiques(45).
- Les cytokines anti-inflammatoires : l'interleukine-10 et le TNF- β , jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

- **Conséquences de la libération des cytokines :**

Les conséquences sont de différents types :

La Vasodilatation : induite par le monoxyde d'azote (NO) et l'histamine, permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire.

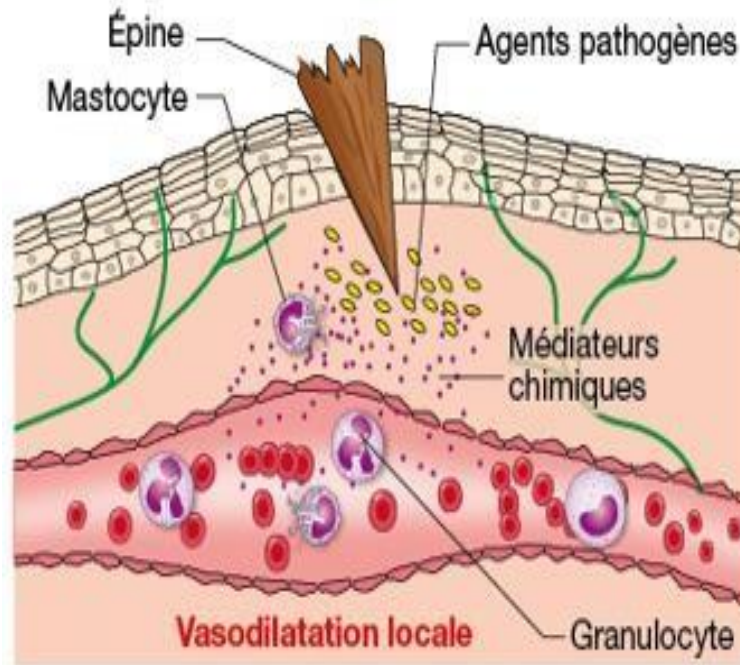


Figure 22: Vasodilatation du site d'inflammation.

La diapédèse : l'expression de molécules d'adhésion (sélectines et immunoglobulines) sur les cellules endothéliales, induite par le TNF- α et facilitant ainsi la diapédèse.

Les sélectines vont ralentir les cellules. Par contre les intégrines vont arrêter les cellules sur l'endothélium. Cela va faciliter la diapédèse. Les leucocytes vont pouvoir, grâce aux chimiokines se diriger vers le lieu de la lésion.

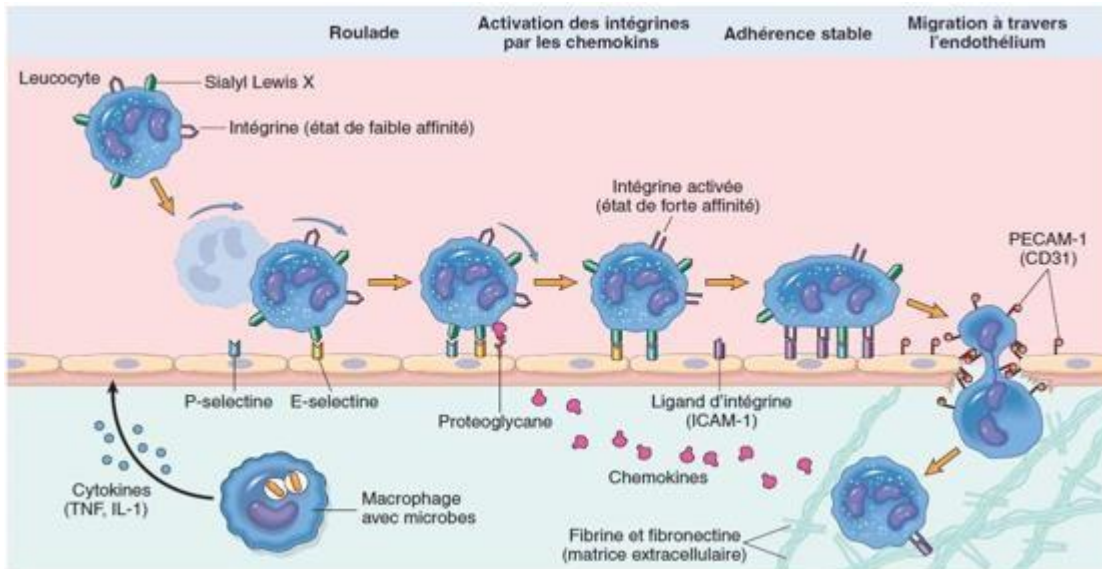


Figure 23: Différentes étapes de diapédèse.

Les leucocytes subissent une roulade, puis sont activés et adhèrent à l'endothélium. Enfin, ils traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus à multi étapes : les sélectines pour la roulade, les chimiokines pour l'activation des leucocytes, les intégrines pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le CD-31 (PECAM1) pour la migration à travers la paroi vasculaire (46).

Tableau II : récapitulatif des médiateurs pro-inflammatoires et leurs effets cliniques :

Médiateur de l'inflammation		Cellule productrice	Rôle
Prostaglandine		Mastocyte Macrophage	Dilatation des vaisseaux sanguins= vasodilatation Activation des récepteurs de la douleur (nocicepteurs)
Histamine		Mastocyte principalement	Augmentation de la perméabilité vasculaire
Chimiokines <i>Molécules exerçant une attraction chimique sur une cellule</i>		Toutes les cellules sentinelles	Provoque le chimiotactisme (attraction) des cellules leucocytaires vers les tissus enflammés
Cytokines <i>Molécules modifiant l'activité d'une autre cellule</i>	TNF α	Mastocytes Macrophage Cellule dendritique résidente	Expression des molécules adhérentes (sélectine) sur les parois internes des vaisseaux sanguins et active la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement de cellules sanguines Facilite la réparation des tissus
	Interleukine 15 (IL-15)	Cellules sentinelles	Active les monocytes/macrophages et les granulocytes en déclenchant la phagocytose

Parmi les actions des cellules dendritiques, en dehors de leur participation dans le processus inflammatoire : leur potentialité d'incorporer l'antigène et de l'exprimer à leur surface, la capacité de migrer sélectivement à travers des tissus, le pouvoir d'activer les lymphocytes T naïfs, point de démarrage de l'immunité adaptative : autre volet de notre immunité.

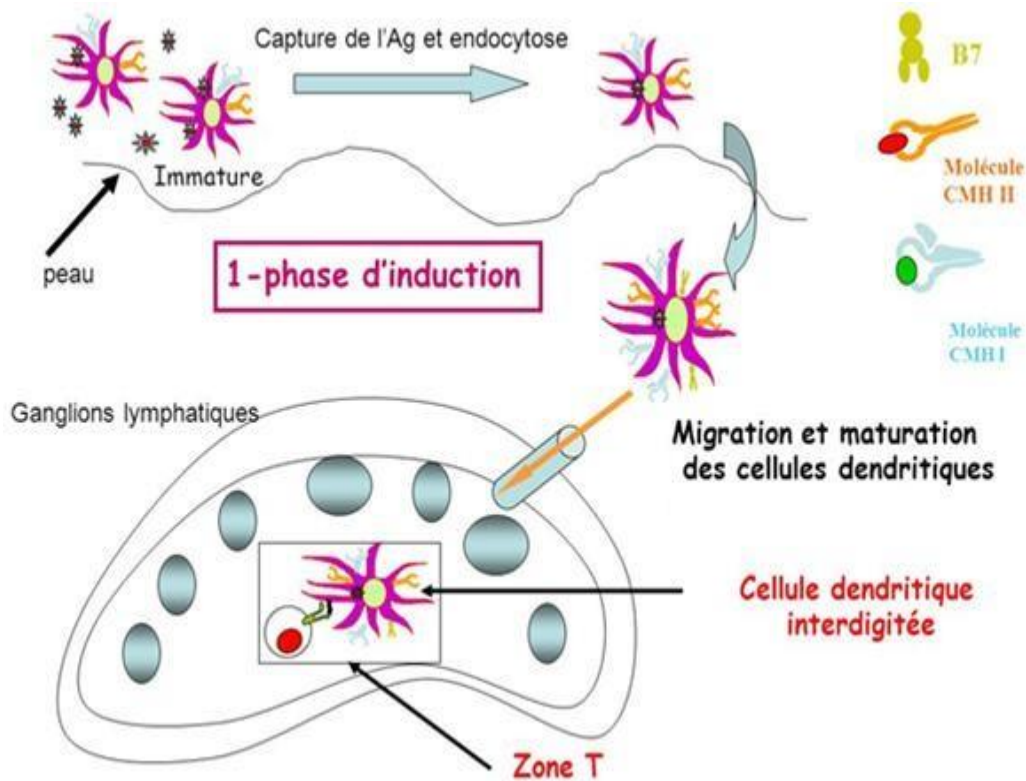


Figure 24: Les différentes étapes effectuées par les cellules dendritiques pour déclencher L'immunité adaptative.

1.2 L'immunité adaptative :

Lorsque les agents pathogènes arrivent à franchir la 1^{ère} barrière de la défense de l'organisme, l'immunité innée, une deuxième ligne se met en action, l'immunité adaptative ou acquise ou spécifique.

L'immunité adaptative inclut 2 types de réponses : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, assurées par deux types de cellules :

- **Les lymphocytes B** : qui produisent les anticorps : il s'agit de la réponse immunitaire acquise à médiation humorale.
- **Les lymphocytes T** : de différents types qui s'attaquent directement à l'antigène et jouent

un rôle de coordination : il s'agit de la réponse immunitaire acquise à médiation cellulaire.

Un lymphocyte donné ne reconnaît, au moyen de récepteurs spécifiques, qu'un seul antigène.

Les cellules dendritiques constituent un lien essentiel entre ces deux types d'immunité en assurant la présentation de l'antigène aux cellules lymphocytaires, permettant ainsi le déclenchement de l'immunité adaptative spécifique.

1.2.1 Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) :

Les cellules dendritiques, comme les macrophages proviennent de la lignée myéloïde. Les précurseurs issus de la moelle osseuse sont libérés dans la circulation sanguine et distribués dans de nombreux tissus non lymphoïdes, par exemple au niveau de l'épiderme, sous le nom de cellules de Langerhans. Après avoir capté un antigène, elles sont ensuite capables de migrer vers des organes lymphoïdes pour activer les cellules T spécifiques de l'antigène.

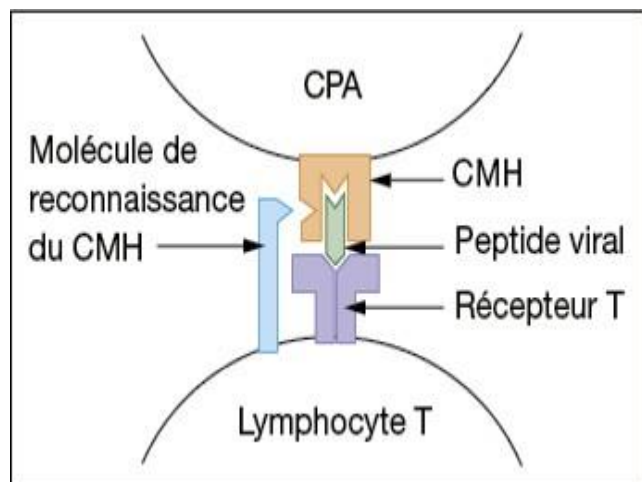


Figure 25: CPA présentant un peptide viral à un lymphocyte.

Les cellules dendritiques sont impliquées aussi bien dans la présentation d'antigènes aux cellules T, CD4 + reconnues par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), que dans l'induction de cellules cytotoxiques, reconnues par les molécules CMH de classe I. L'excellente efficacité de présentation de l'antigène par les cellules dendritiques est attribuée notamment au niveau d'expression élevé des molécules de classe I et II du CMH et de molécules de co-stimulation à leur surface. D'autre part, elles sont capables d'internaliser des antigènes par différentes voies efficaces d'endocytose, telles que la pinocytose en phase liquide, l'endocytose médiée par les récepteurs tels que le RFC ou le récepteur

mannose. Leur capacité à phagocyter des antigènes particuliers reste assez controversée, et ceci pourrait s'expliquer par la très grande hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de ces cellules en fonction de leur état de différenciation, en particulier après les multiples étapes nécessaires à leur isolement et leur culture in vitro. Ainsi, rapidement après leur isolement de la peau, les cellules de Langerhans sont capables de phagocyter des levures, des bactéries ou des particules de latex de 0,5 à 3 µm. Cependant, cette activité phagocytaire est fortement diminuée au cours de la maturation des cellules in vitro, tandis qu'elles acquièrent des propriétés de co-stimulation importantes. Par ailleurs, des précurseurs de cellules dendritiques issus de moelle osseuse phagocytent des bactéries comme le BCG ou des particules de latex de 2 µm alors que des cellules dendritiques provenant de thymus ou de sang périphérique humain sont incapables de phagocyter des micro-organismes tels que BCG, *Candida albicans* ou des particules de latex. La capacité de capture de l'antigène semble également régulée par les cytokines employées in vitro pour la culture des cellules dendritiques isolées d'un organisme. En effet, la culture de cellules mononucléées humaines CD19-, CD2- provenant du sang périphérique en présence de facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) et d'Interleukine4 (IL-4), leur confère la capacité d'internaliser des substances exogènes par un processus de macropinocytose. Toutefois, la rencontre avec un antigène engendre une maturation des cellules dendritiques conduisant à la diminution de leur capacité à capter des antigènes, au profit d'une meilleure aptitude à présenter des antigènes.

En fonction des types d'éléments étrangers rencontrés les cellules dendritiques orientent la réponse immunitaire adaptative vers une réponse contrôlée par les lymphocytes Th1, Th2 ou Th17(47). Les lymphocytes Th1 vont produire des cytokines stimulant la voie à médiation cellulaire tandis que les lymphocytes Th2 produisent les cytokines impliquées dans la voie à médiation humorale.

1.2.2 L'immunité adaptative à médiation cellulaire :

Les lymphocytes T regroupent plusieurs populations en fonction de certains marqueurs membranaires.

❖ Différenciation des lymphocytes T4

Les cellules dendritiques sont capables de présenter à leur surface les antigènes étrangers par l'intermédiaire de complexes protéiques : le complexe majeur d'histocompatibilité de type II. Ce complexe associé à un peptide antigénique va être reconnu par les récepteurs T (TCR) présents à la surface des lymphocytes T auxiliaires caractérisés par la molécule « Cluster Différenciation 4 » (CD4).

Lorsque le récepteur TCR présente une affinité suffisante pour le complexe CMH II / peptide antigénique, le lymphocyte T est activé. Il se multiplie activement et se différencie en lymphocyte T auxiliaire mature. On parle de sélection clonale.

Un lymphocyte activé est un lymphocyte qui a reconnu un antigène et de ce fait a produit des récepteurs d'interleukine sur sa membrane. La fixation des interleukines sur ces récepteurs induit leur prolifération et leur différenciation. Les lymphocytes T CD4 ainsi activés vont sécréter des cytokines qui vont intervenir dans l'activation et le maintien de la réponse adaptative.

Les lymphocytes T CD4+ naïfs peuvent en effet se différencier après leur activation en lymphocytes Th1 ou en lymphocytes Th2. Ces deux types de cellules CD4+ diffèrent par le spectre des cytokines qu'elles peuvent produire. Ces deux populations possèdent donc des fonctions effectrices différentes (48).

La différenciation en lymphocyte Th1 ou Th2 ayant lieu au tout début de la réponse immunitaire, les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée sont fondamentales dans le type de réponse adaptative induite. En effet, si les cellules de l'immunité innée produisent de l'IL-12, la différenciation se fera dans le sens Th1 et la réponse immunitaire adaptative qui se développera sera une réponse à médiation cellulaire. Si au contraire, les cellules de l'immunité innée produisent de l'IL-4, la différenciation se fera dans le sens Th2 et la réponse immunitaire sera à médiation humorale.

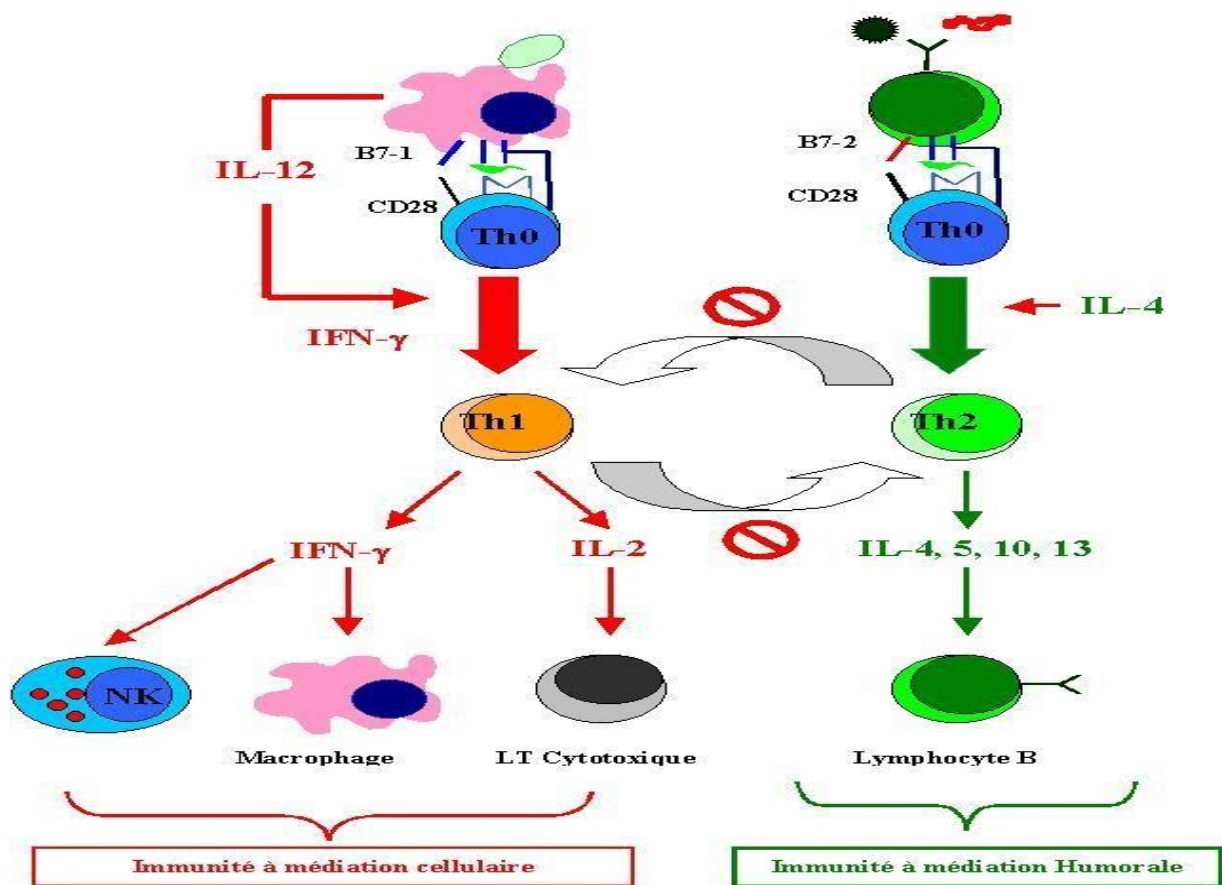


Figure 26 : Différenciation de lymphocyte.

❖ Différenciation des lymphocytes T8

Les cellules T cluster de différenciation 8 (CD8⁺) naïves se différencient en effecteurs cytotoxiques. L'activation des lymphocytes T CD8⁺ naïfs nécessite des co-sigaux d'activation plus intenses que les cellules T CD4⁺. Les cellules T CD8⁺ peuvent être activées par les cellules dendritiques qui possèdent un pouvoir de co-stimulation élevé. Les cellules dendritiques peuvent induire directement la synthèse d'IL-2 par les cellules T CD8⁺ et ainsi leur prolifération et leur différenciation. La réponse T cytotoxique vis à vis de certains virus ou au cours du rejet de greffe nécessite cependant la présence des lymphocytes T CD4⁺. Dans ce cas, les deux types

cellulaires doivent reconnaître des complexes CMH-peptides présents à la surface de la même CPA. Les lymphocytes T CD4+ compensent dans ce cas le faible pouvoir de co-stimulation de certaines CPA. Cette coopération cellulaire peut revêtir deux aspects. Si le lymphocyte T CD4+ est une cellule effectrice, elle peut activer la CPA et favoriser l'expression des molécules de co-stimulation. Si la cellule T CD4+ est une cellule naïve elle s'active au contact du complexe CMH-peptide et libère de l'IL-2 qui pourra agir de manière paracrine sur la cellule T CD8+ voisine. En effet, ces lymphocytes reconnaissent et éliminent spécifiquement les cellules infectées, par exemple par des virus. De plus, les LT CD8 reconnaissent également les cellules tumorales et peuvent directement les tuer.

Il existe deux mécanismes d'élimination des cellules infectées par les LT8 actifs :

-Par **cytolyse** : le LT8 libère des protéines (perforines) capables de créer des pores dans la membrane des cellules à éliminer. Le milieu extracellulaire pénètre alors dans la cellule, qui meurt par éclatement.

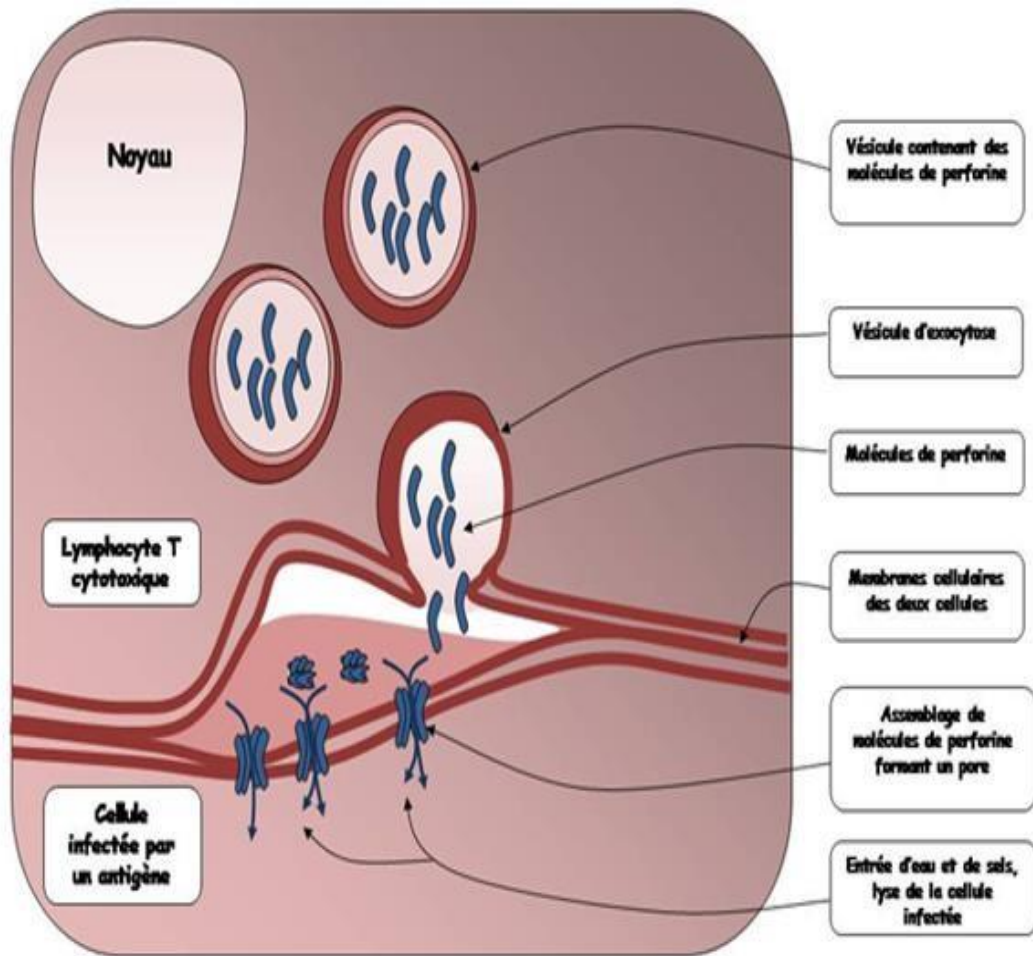


Figure 27: Lyse des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques.

-Par suicide cellulaire ou **apoptose** : Le LT8 libère des molécules chimiques capables de se fixer sur certains récepteurs de la cellule à éliminer. Ces molécules constituent un message qui va stimuler l'autodestruction de la cellule ou mort cellulaire programmée : la cellule se suicide. Les débris cellulaires sont alors phagocytés par les cellules phagocytaires. Les LT8 actifs sont donc cytotoxiques : toxiques pour les cellules.

1.2.3 L'immunité adaptative à médiation humorale :

La réponse humorale est médiée par les lymphocytes B (LB) : origine de la synthèse des immunoglobulines (Ig) sous forme soluble : anticorps et sous forme membranaire : B Cell Receptor (BCR). Il y a différentes étapes de maturation des LB.

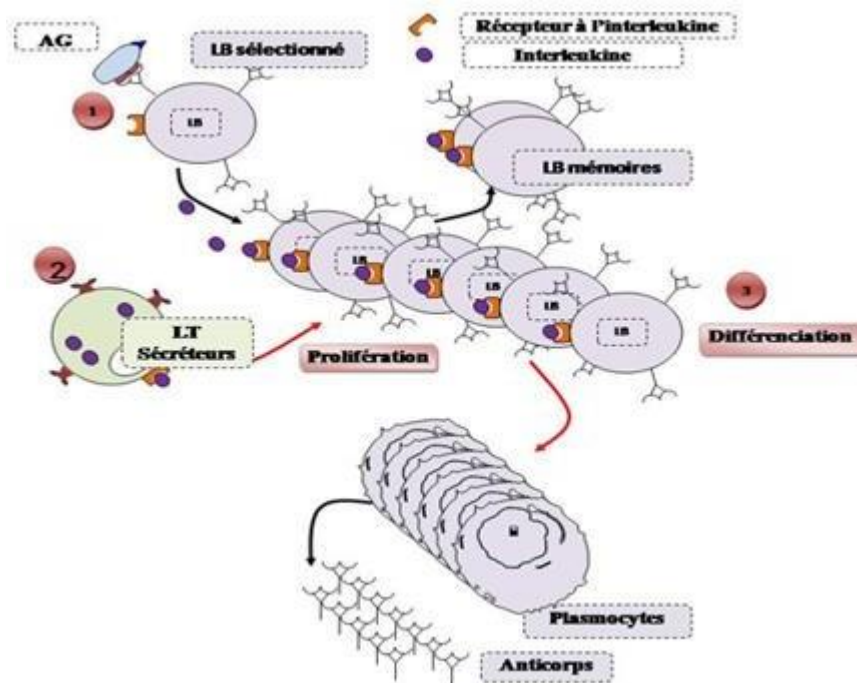


Figure 28: Etapes de différenciation des lymphocytes B.

Les lymphocytes B immatures expriment à leur surface des immunoglobulines membranaires de type IgM. Elles sont capables de reconnaître les antigènes solubles et de se fixer à la surface des micro-organismes. La liaison IgM membranaire / antigène induit un signal d'activation intracellulaire qui va conduire à la prolifération clonale du lymphocyte B et à la maturation de l'affinité des anticorps.

Les anticorps deviennent alors solubles et sont de type IgG. Les lymphocytes B se différencient en cellules productrices d'anticorps à forte affinité : les plasmocytes.

Les anticorps vont intervenir en renforçant l'action des acteurs de l'immunité innée par opsonisation. Les IgG se fixent à la surface des microorganismes ou des molécules étrangères solubles. Ils sont ensuite reconnus par des récepteurs spécifiques des IgG présents à la surface des phagocytes ce qui va conduire à l'ingestion puis la digestion des agents pathogènes.

Après ce rappel immunologique qui nous a permis de se doter de certaines connaissances de

bases, essentielles pour la compréhension de cette science, on va essayer de parler des mécanismes de déficit immunitaire causant cette maladie.

2. Le déficit immunitaire :

Comme pour tout microorganisme, l'entrée de dermatophyte dans notre corps, suscite une réaction immunitaire.

2.1 Réaction immunitaire face à l'entrée de dermatophyte :

2.1.1 Principaux récepteurs contre la paroi du dermatophyte :

Comme on l'a dit auparavant toutes réactions immunitaires commencent par une reconnaissance entre cellules de l'immunité et l'agent pathogène. C'est pourquoi il est important de s'intéresser à la constitution de la paroi cellulaire du dermatophyte. Les dermatophytes sont des organismes eucaryotes pourvus d'une paroi fongique, constituée de glycoprotéines, de polysaccharides : essentiellement des alpha et beta glucanes et de chitine. Ces constituants de la paroi sont des Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMPs) ou motif moléculaire caractéristiques des microorganismes. Chaque groupe de microorganismes possède un certain nombre de PAMPs caractéristiques. Parmi ces derniers, on trouve des composants des parois bactériennes (lipopolysaccharides, peptidoglycane) et des flagelles (flagelline), des mannanes des champignons (alpha et beta) et des acides nucléiques bactériens et viraux. Ces PAMPs sont reconnus par des Pattern Recognition Receptor (PRRs). Cette liaison permet d'alerter le système immunitaire de la présence de pathogènes. Les cellules de l'immunité résidant dans les tissus comme les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, expriment ces récepteurs PRR. Ceux qui nous intéressent ici sont : Dectin 1, Dectin 2 et Mincle. (Voir figure 40).

❖ Dectin-1 :

C'est un PRR important dans l'immunité antifongique. Il est exprimé par les cellules myéloïdes. Il permet de reconnaître le Béta glucan (assez spécifiquement). Il est impliqué dans la reconnaissance et la phagocytose des dermatophytes. Un déficit en DECTIN-1 n'entraîne pas l'inhibition de la phagocytose fongique. Il stimule les cellules T cytotoxique et il est aussi lié à

la différenciation des lymphocytes T CD4 Th0 (naïfs) en lymphocytes T TH1 et TH17, capables d'attirer et d'activer via la sécrétion de cytokines, les macrophages et les neutrophiles respectivement.

❖ **Dectin-2 :**

Il est exprimé par les cellules dendritiques et les macrophages. Il reconnaît spécifiquement l'alpha mannose. Un déficit en DECTIN-2 dans les cellules montre une réduction de la production de cytokines et une diminution de la différenciation des lymphocytes Th0 en Th1/Th17 entraînant une inhibition du chimiotactisme et de l'activation des neutrophiles et des macrophages.

❖ **Mincle :**

Fait partie de la famille des DECTIN-2 et des CLR s mais c'est un récepteur non phagocytaire. Son expression est contrôlée par des stimuli inflammatoires. Le ligand de MINCLE, n'est pas bien connu mais serait aussi l'alpha mannose. Il joue un rôle important dans la formation des cytokines TNF alpha, IL 10 et de chimiokines pendant une infection fongique.

Ces trois récepteurs sont donc primordiaux pour enclencher la voie de signalisation qui aboutira à la destruction des champignons (49- 50).

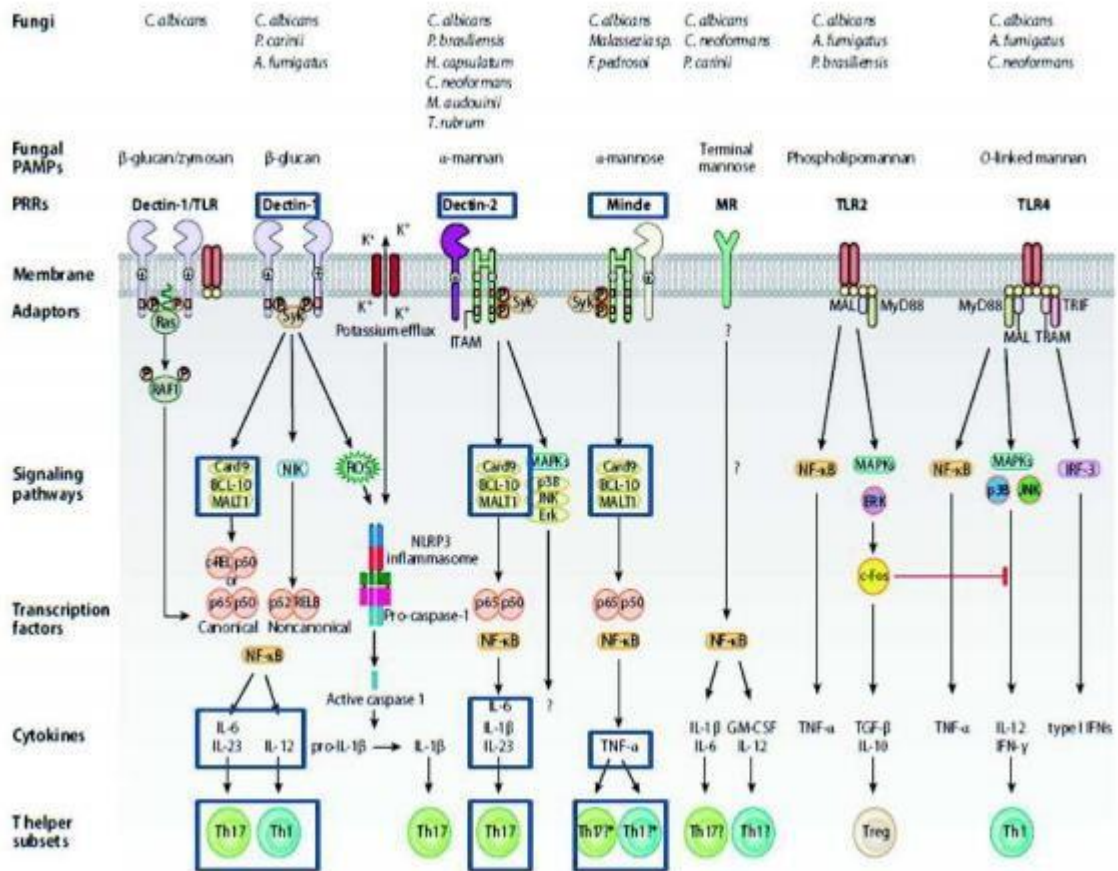


Figure 29: Voies de signalisation : des récepteurs à la différenciation des cellules T.

Les Liaison PRR/PAMPs : Dectin1 reconnaît le Beta glucane, Dectin2 et Mincle reconnaît l'Alpha Mannose. La cascade d'activation aboutit à la différenciation des Lymphocytes Th0 en Ly Th 1 ou Th17.

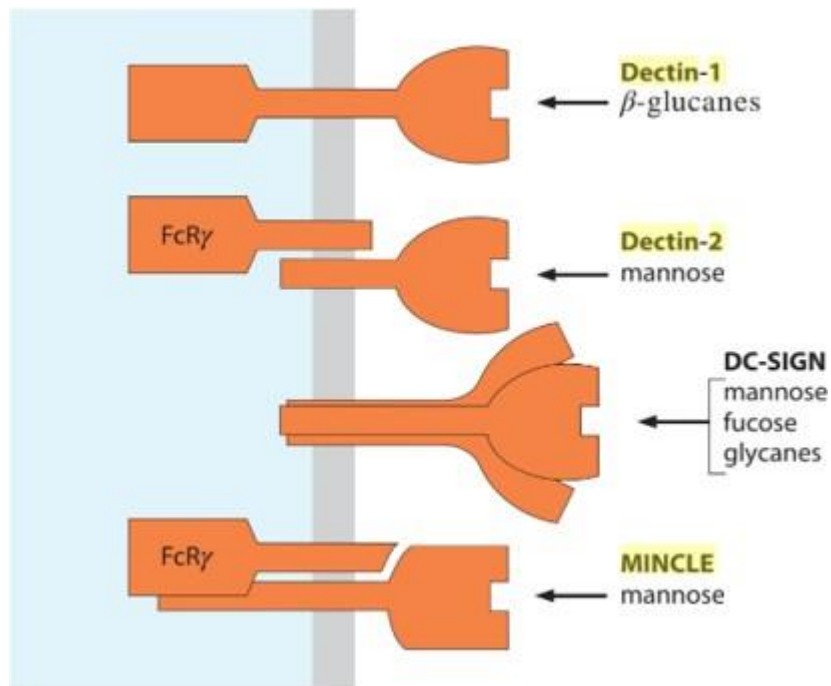


Figure 30: Les récepteurs de type lectine.

2.1.2 L'interaction entre les récepteurs de reconnaissance du système de l'immunité et les dermatophytes :

Dès que les PAMPs sont reconnus par les PRR (situés sur les cellules présentatrice d'antigènes), une réaction immunitaire innée se déclenche. C'est la première ligne de défense contre les dermatophytes.

❖ L'immunité Innée :

En effet, l'interaction PAMP/PRR déclenche une réaction immunitaire immédiate et rapide. Celle-ci se traduit par une activation en cascade du complément, l'élimination du champignon et enfin l'activation d'une réponse immunitaire adaptative. Au cours de cette chaîne d'activation, des facteurs chimiques sont produits tels que l'Histamine, la bradykinine, la sérotonine, les leucotriènes et les prostaglandines : ce sont les messagers de l'inflammation. Ceci permet le recrutement de phagocytes, à savoir les macrophages, et les neutrophiles qui

permettent l'élimination du pathogènes par divers mécanismes (voir précédemment).

❖ **L'immunité adaptative :**

En parallèle, s'amorce l'immunité adaptative. En effet, afin de renforcer l'élimination du champignon, les lymphocytes T CD4 (T helper Th) vont, en fonction des cytokines sécrétées, se différencier à partir de Th 0 soit en Lymphocytes T CD4 Th1, Th2 ou Th17.

En fait, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) vont interagir avec les lymphocytes T CD4 qui sont naïfs (Th0) (non spécifiques). En fonction du pathogène, s'il y a production d'interleukines 12 (IL 12) et/ou Interféron gamma (IFN gamma), les lymphocytes Th0 se différencient en lymphocytes Th1. Ces derniers, après sécrétion d'IFN attirent et amplifient l'activation des macrophages et donc la phagocytose (comme vu précédemment). Enfin, la libération d'IL6, IL23 permet la différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th17. Ces derniers libèrent l'IL17 et provoquent l'élimination du dermatophyte par les neutrophiles.

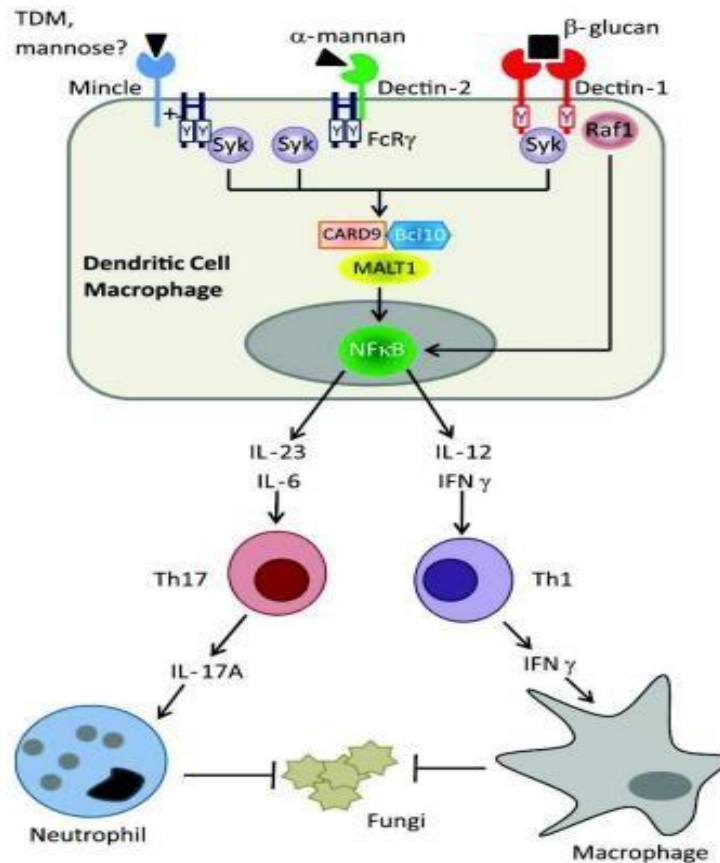


Figure 31: Schéma de l'Immunité antifongique : des récepteurs à la destruction du champignon.

Comme indiqué dans la figure 31 : Les Bètaglucans se lient au récepteur DECTIN-1. Cette liaison entraîne la formation « d'une synapse phagocytaire » nécessaire pour induire un signal. Puis le recrutement de SYK initie l'assemblage d'un complexe tri moléculaire de CARD9, Bcl10 et Malt1, qui aboutira à l'activation du nuclear factor-kappa B (NF-KB). Enfin, cette voie SYK/CARD9 dépendante permet d'activer les cellules dendritiques, et libère aussi des cytokines pro-inflammatoires qui au final permettra la différenciation des cellules Th1 et Th17(51).

2.2 Intérêt de la voie de signalisation SYK-CARD 9 :

DECTIN-1 possède un immuno-récepteur Tyrosine based Activated Motif-like (ITAM-like) dans son cytoplasme, et qui une fois le ligand lié au récepteur, est phosphorylé par une tyrosine kinase SYK (Spleen Tyrosine Kinase). Par ailleurs, il est important de noter que la production de cytokines dépendante de DECTIN-1 est inhibée par un déficit en SYK.

DECTIN-2 et MINCLE n'ont pas de motifs de signalisation particuliers (comme ITAM like) dans leur région intracellulaire, mais peuvent indirectement activer la SYK. Ainsi, la SYK représente donc un point commun dans la voie de signalisation de DECTIN-1, DECTIN-2 et MINCLE ; et transmet un signal à un complexe formé de 3 molécules : CARD9, MALT1 et Bcl10. Nous nous intéresserons en particulier à CARD9 (Caspase Recruitment Domain Containing Protein 9). En effet, CARD 9 est essentielle pour la production des cytokines et chimiokines induite par les CLRs, et donc pour l'efficacité de la réponse immunitaire. CARD9 est une protéine qui permet d'adapter le signal de SYK. Le signal SYK arrive au complexe CARD qui entraîne la transcription de facteurs incluant NF-KB (= protéines impliquées dans la réponse immunitaire, permettant aussi d'activer la phagocytose). Cette succession d'activation aboutit au final soit à la différenciation des lymphocytes T CD4 en Ly Th17 (élimination des dermatophytes par les neutrophiles), soit à la différenciation des lymphocytes T CD4 en Ly Th1 (élimination des pathogènes par les macrophages) (49).

2.3 Déficiets immunitaires en CARD9:

Une étude de Fanny Lanternier, a montré qu'une mutation du gène CARD9 pouvait être la cause

d'une infection fongique invasive pouvant être létale. Dans cette étude, sur 17 patients atteints de la maladie dermatophytique, 14 ont montré une mutation homozygote autosomique récessive du gène CARD9, qui aurait lieu sur l'allèle Q289X. La conséquence de cette mutation entraînerait une diminution de la production d'IL6 et d'IL 17. Les macrophages et les cellules dendritiques, qui dépendent de ces interleukines, voient leur production diminuée. La réponse immunitaire est par conséquent beaucoup moins efficace. Ceci constituant un déficit immunitaire primitif (alors que le patient ne présente a priori aucun signe clinique).

C'est pourquoi lorsqu'on traite ces patients, les symptômes peuvent diminués voire disparaître, mais il y aura inévitablement des récives (49-52).



HISTOPATHOLOGIE



1. Rappel histologique :

1.1 Structure de la peau :

Forme une barrière de protection de l'organisme contre le milieu extérieur, mais assure également d'autres fonctions vitales. Elle est constituée de trois couches : l'hypoderme, le derme et l'épiderme.

1.1.1 L'épiderme :

La couche superficielle est un tissu épithélial de revêtement semi-perméable. Il est composé de trois types de cellules :

Kératinocytes : remplis de kératine (protéine entrant également dans la composition des cheveux et des ongles) et de lipides.

Mélanocytes : produisent la mélanine responsable de la pigmentation de la peau.

Cellules de langherans : participent au système immunitaire de la peau. L'épiderme se divise lui-même en cinq couches.

- **Couche cornée (*stratum corneum*) :**

Composée de cornéocytes, résultats de l'ultime phase de maturation des kératinocytes qui remontent progressivement depuis la couche basale, et de lipides épidermiques. Son tiers inférieur constitue une véritable barrière de protection face aux facteurs exogènes (pollution, soleil, froid) et à la perte d'eau endogène.

- **Couche claire (*stratum lucidum*) :**

Qui correspond à une phase de transition entre la couche granuleuse et la couche cornée.

- **Couche granuleuse (*stratum granulosum*) :**

A partir de laquelle commence la kératinisation des kératinocytes (qui évoluent en cornéocytes).

- **Couche épineuse ou corps muqueux de malpighi :**

Comportant 3 à 10 assises de kératinocytes qui s'aplatissent peu à peu vers la surface.

- **Couche basale :**

La plus profonde de l'épiderme. Elle assure la régénération continue de la peau par division cellulaire : les cellules produites migrent progressivement vers les couches supérieures en subissant diverses mutations. Entre ces cellules basales s'intercalent les mélanocytes, responsable de la mélanogénèse.

1.1.2 Le derme :

Le derme est un tissu de type conjonctif, c'est la partie interne la plus épaisse, qui soutient l'épiderme et protège le réseau vasculaire et les fibres nerveuses. Le derme se divise en deux couches :

- **Le derme papillaire (derme superficiel) :**

Couche intermédiaire riche en terminaisons nerveuses et en symbiose permanente avec l'épiderme, dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique

- **Le derme réticulaire (derme profond et moyen) :**

Un tissu conjonctif dense composé d'un réseau de fibres élastiques. Le derme comporte différents types de cellules :

- Les **fibroblastes** : cellules qui synthétisent le collagène, protéine indispensable à l'élasticité des tissus
- Les **histiocytes** et **mastocytes** : qui jouent un rôle important dans les réactions immunitaires de la peau.

1.1.3 L'hypoderme :

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Il est constitué d'un tissu conjonctif lâche richement vasculariser et contient du tissu adipeux en quantité variable en fonction de sa localisation anatomique. L'hypoderme joue un rôle dans la protection de l'organisme contre les chocs physiques et les variations de température et sert de réserve adipeuse (54).

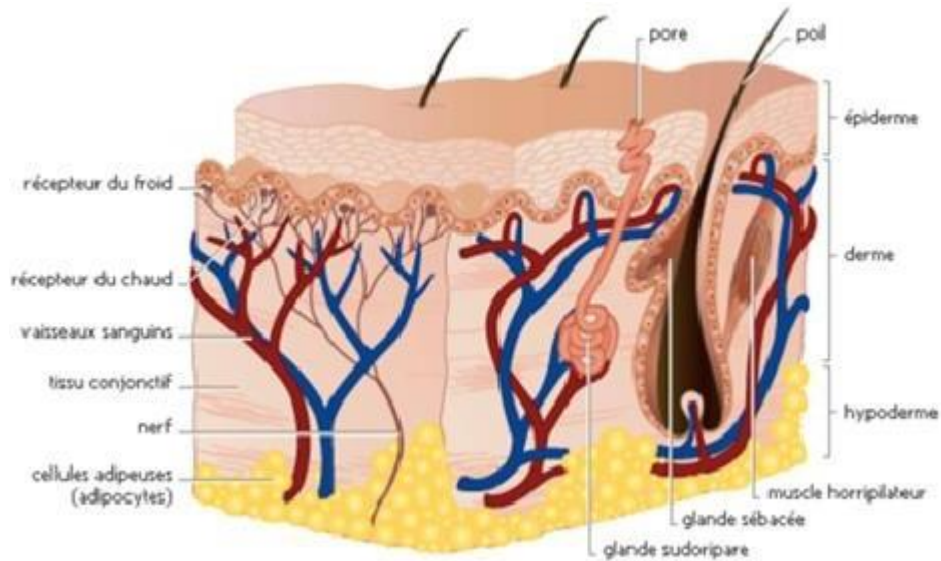


Figure 32: Schéma représentant la structure de la peau.

1.2 Structure de l'ongle :

L'ongle naît dans la matrice. Il durcit par un processus appelé kératinisation. Il est d'abord plus légèrement attaché au lit de l'ongle, ce qui explique la couleur blanche de la lunule. Au fur et à mesure de la pousse, il devient plus mince, mais par contre s'attache plus fermement au lit de l'ongle ce qui lui confère sa couleur rose.

L'ongle se forme en général complètement en l'espace de trois à cinq mois. La croissance est plus rapide en été qu'en hiver. Chez les femmes enceintes, la pousse peut être accélérée.

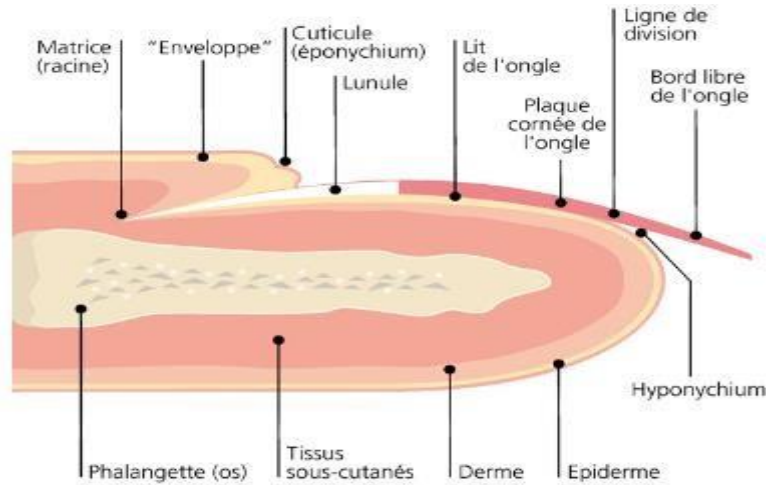


Figure 33: Principales parties de l'ongle.

Les principales parties de l'ongle se déclinent comme suit :

❖ **La matrice :**

La matrice est la partie vivante de l'ongle. C'est là où naissent de nouvelles cellules qui poussent les anciennes vers l'extérieur, formant ainsi l'ongle visible. La qualité et la vitalité de ces cellules produites dans la matrice sont déterminantes pour l'aspect de l'ongle. En effet, ce sont elles qui forment toute la surface cornée jusqu'au bord libre.

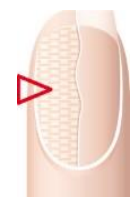


La matrice est approvisionnée par un nombre considérable de vaisseaux sanguins et de nerfs qui fournissent l'alimentation nécessaire pour une croissance saine de l'ongle.

La racine est la partie la plus délicate de la structure de l'ongle. Tout accident ou lésion peut entraver la croissance normale de l'ongle et causer sa décoloration, des stries ou des irrégularités sur la plaque cornée. Ces éventuelles anomalies disparaîtront avec la pousse de l'ongle, sauf en cas de forte lésion, qui entraînerait une atrophie durable ou permanente.

❖ **Le lit de l'ongle :**

Le lit de l'ongle apparaît comme une prolongation de la matrice. Il est le véritable support de la plaque cornée et joue un rôle vital pour la santé, la couleur et la



texture de l'ongle. Le lit de l'ongle est formé par de nombreuses petites stries qui accrochent la plaque cornée superficielle. L'ongle adhère au lit sur toute sa surface. Seule l'extrémité est décollée : c'est le bord libre.

❖ La lunule :

La lunule a la forme d'une demi-lune, d'où son nom. La lunule forme un croissant blanchâtre, elle est le prolongement visible de la matrice, bien qu'on ne l'aperçoive pas obligatoirement, sauf sur les pouces où elle apparaît nettement.



❖ La plaque cornée de l'ongle :

La plaque cornée de l'ongle est la partie immédiatement visible de l'ongle, limitée par la lunule d'un côté et par le bord libre de l'autre. La plaque cornée est formée de cellules scléroprotéine compressées qui, en tant que telles, ne contiennent ni sang, ni nerfs et sont issues de la matrice.



❖ La cuticule :

La cuticule, encore appelée éponychium, ce bourrelet de peau qui borde la surface cornée encadre l'ongle et le protège. Il s'agit de la cuticule issue de la peau et qui produit, elle aussi, de nouvelles cellules qui repoussent les cellules mortes. Celles-ci se fixent sur l'ongle dont la croissance exerce une tension, de sorte que la cuticule finit par se fendiller. Il peut arriver qu'elles entravent la croissance normale de l'ongle.



❖ Le bord libre de l'ongle :

Le bord libre de l'ongle est la partie de l'ongle qui se détache du doigt. La longueur du bord libre est une question de goût. Raison pour laquelle il est la partie la plus exposée aux : chocs divers voire violents, déchirure ou cassure, limage mal exécuté, etc.



1.3 Structure de cuir chevelu et de cheveu :

1.3.1 Cuir chevelu :

Il n'y a pas de différences majeures entre la structure de la peau et celle du cuir chevelu. Ainsi comme la peau, le cuir chevelu est constitué de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Outre ces trois structures, le cuir chevelu comprend des poils et des glandes. Les follicules pileux très nombreux et très longs sont implantés dans l'hypoderme. Deux sortes de glandes les accompagnent : les glandes sudoripares qui produisent la sueur et les glandes sébacées, directement reliées aux follicules pileux, responsables de la fabrication du sébum. La sueur et le sébum interviennent dans la formation du manteau protecteur naturel du cuir chevelu.

Le cuir chevelu se distingue de la peau recouvrant les autres parties du corps par :

- Sa grande densité en follicules pilo-sébacés : 200 à 300 par cm²
- Sa vascularisation très riche : une plaie sur le cuir chevelu saigne abondamment.
- La présence d'un important réseau nerveux : chaque follicule pileux est innervé, ce qui permet de recevoir des sensations tactiles par l'intermédiaire de la chevelure.

Le rôle et les fonctions du cuir chevelu sont comparables à ceux de la peau.

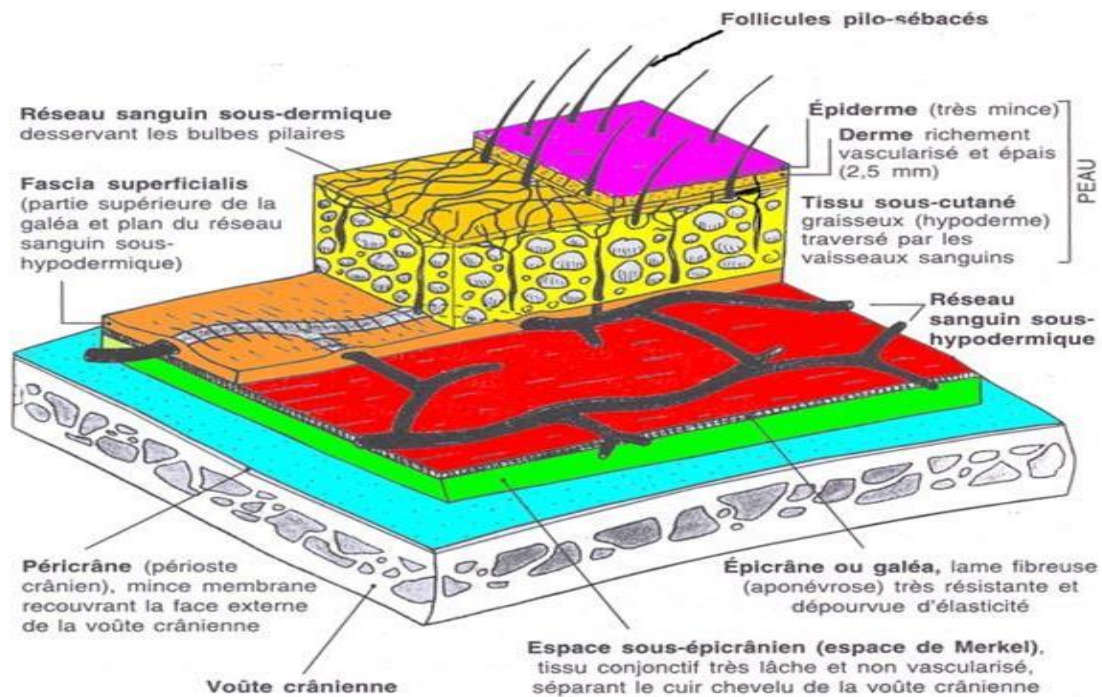


Figure 34: Schéma représentant la structure de cuir chevelu.

1.3.2 Le Cheveu :

Le Cheveu est un poil dont la fonction essentielle est de protéger le cuir chevelu. Il est principalement constitué de Kératine, une protéine fibreuse, résistante et souple.

On en distingue généralement deux parties :

- Au niveau du Derme, la racine pileuse, dans laquelle le cheveu va pousser grâce à un mécanisme de division cellulaire.
- En surface, la tige pileuse, qui est composée de plusieurs couches :
 - **La moelle** : couche interne qui ne possède pas une grande importance fonctionnelle dans la vitalité du cheveu.
 - **Le cortex** : couche médiane qui est une partie plus épaisse principalement composée de mélanine responsable de la pigmentation du cheveu et de kératine qui confère au cheveu ses principales propriétés physiques (résistance, élasticité,)
 - **La cuticule** : couche externe, imperméable, qui enveloppe le cortex et joue un rôle essentiel dans la protection du cheveu. Elle est formée de 6 à 10 couches d'écailles faites de kératine superposées les unes aux autres et scellées entre elles par des substances huileuses, les céramides, qui forment une couche lipidique qui assure la fonction barrière du cheveu. La cuticule étant la partie la plus externe du cheveu, elle est la plus exposée. C'est elle qui protège le cheveu contre les agressions et lui donne sa brillance, sa souplesse et sa douceur.

Comme pour tous les poils de la peau, la croissance et l'évolution du cheveu vont être réalisées par un système complexe composé du follicule pilo-sébacé qui comprend le follicule pileux c'est à dire la cavité qui contient la racine pileuse à sa base, d'une Glande sébacée, responsable de la production de sébum et d'un muscle Pilo arrecteur qui permet l'érection du cheveu.

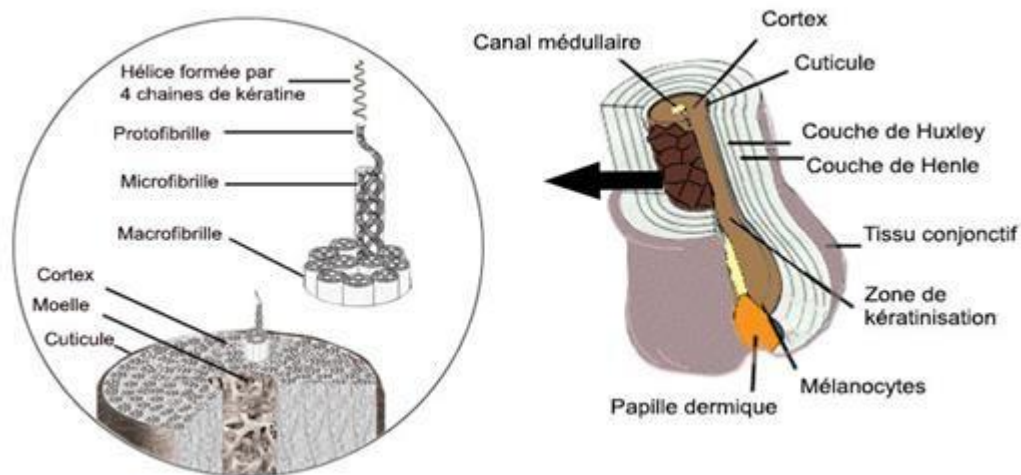


Figure 35: Structure du cheveu et du bulbe pileux.

- La Kératine :

Le cheveu est essentiellement composé de kératine (plus de 90 %), qui est une protéine fibreuse, composée de 18 acides aminés et qui assure aux cheveux, leur imperméabilité, résistance, élasticité, plasticité et brillance.

La Kératine est présente dans :

- Le cortex sous deux formes de fibres : les fibres verticales et torsadées qui forment une sorte de cordage et assurent l'élasticité du cheveu et les fibres horizontales qui assurent la solidité du cheveu.
- La cuticule, qui est constituée par des écailles de kératine.

La kératine a aussi la capacité d'absorber jusqu'à 40% de son poids en eau, ce qui permet aux cheveux de conserver leur teneur en eau et de ne pas se dessécher.

- Le follicule pilo-sébacé :

Appelés follicules pilo-sébacés terminaux. Ils produisent des poils de diamètre important et sont associés à des glandes sébacées de taille moyenne.

- La glande sébacée :

Dans le follicule pilo-sébacé, les poils et les cheveux sont « annexés » à une glande sébacée. Le cuir chevelu est une zone dense en glandes sébacées, environ 200/cm², moins que sur le visage (de 300 à 900 /cm²).

Les glandes sébacées produisent des cellules appelées les sébocytes qui elles-mêmes fabriquent le sébum par un phénomène d'Hydrolyse de leur membrane et de différenciation cellulaire. La production normale de sébum sur le cuir chevelu est de l'ordre de 0,7g à 1g par jour.

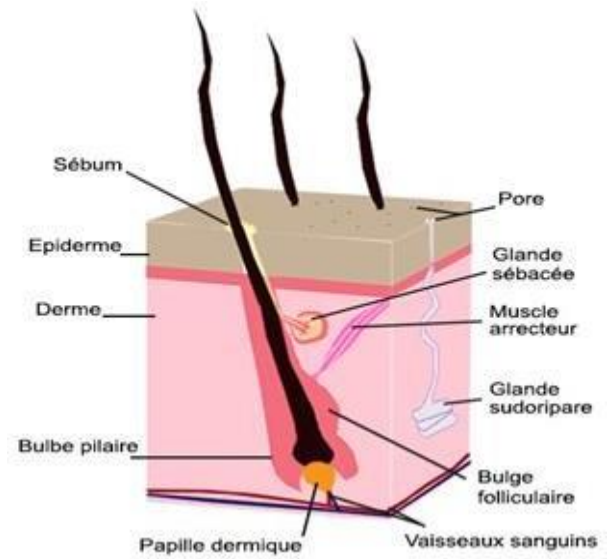


Figure 36: schéma représentant la glande sébacée.

Le sébum est une graisse fluide principalement constituée de lipides et de cires qui sont des acides gras. Le sébum est excrété par les glandes sébacées à la surface cutanée par le Canal pileux : le sébum remonte le long du poil ou du cheveu jusqu'à la surface de la peau. À ce niveau, il engaine les tiges pilaires et s'étale à la surface du cuir chevelu en se mélangeant aux autres lipides de surface et à la phase aqueuse pour former le Film hydrolipidique. Le rôle du sébum est très important. Il participe à la cohésion de la Couche cornée, fournit les lipides nécessaires au flux Trans-épidermique (flux), permet la survie de la Flore commensale, fournit une protection de la peau contre les radiations UV et contient des substances bactéricides qui empêchent les bactéries présentes à la surface de la peau de pénétrer en profondeur.

- Le film hydrolipidique :

L'Épiderme du cuir chevelu et du reste du corps est recouvert d'un film protecteur appelé Film hydrolipidique. Ce film est issu des produits de la Kératinisation et de la Desquamation, de l'activité sébacée, de la Perspiration et de l'activité sudorale. C'est donc un mélange de cornéocytes, de Sébum, d'eau, de sueur et d'autres éléments. Sur le cuir chevelu, ce film s'étale à la base des cheveux et assure leur protection et leur lubrification (53- 54).

2. Histopathologie :

2.1 Les lésions superficielles :

L'examen histologique est plutôt réservé aux cas difficiles. Dans de rares cas (modification d'une dermatophytose de la peau glabre par application d'un dermocorticoïde par exemple), il permet d'identifier la nature fongique (présence de filaments mycéliens) d'une dermatose inflammatoire non caractérisée auparavant.

Sa spécificité est grande, mais sa sensibilité dépend de la qualité de l'échantillon et de l'expérience du laboratoire. L'histologie trouve aussi son intérêt lorsque le dermatophyte est peu présent. L'examen histopathologique de biopsies cutanées peut s'avérer plus sensible que l'examen direct dans les cas où le dermatophyte est présent en très faible quantité. Des lésions de folliculite et périfolliculite sont le plus souvent observées. Néanmoins, le "pattern" et le degré d'inflammation sont variables et c'est la mise en évidence du dermatophyte qui permet un diagnostic de certitude. Le laboratoire peut réaliser différentes colorations spécifiques (celle à l'acide périodique de Schiff est la plus utilisée en pratique) qui facilitent la mise en évidence des spores et/ou filaments dans les poils, des follicules pileux, voire dans le stratum corneum (55).

De même l'examen anatomopathologique peut se justifier dans les onychomycoses où les échecs de la culture sont fréquents.

2.1.1 Les lésions cutanées :

D'un point de vue histologique, les lésions de dermatophytose cutanée sont caractérisées par la présence d'éléments fongiques (arthrospores et filaments mycéliens) dans la couche cornée. De la spongiose, œdème intercellulaire, et de l'acanthose.

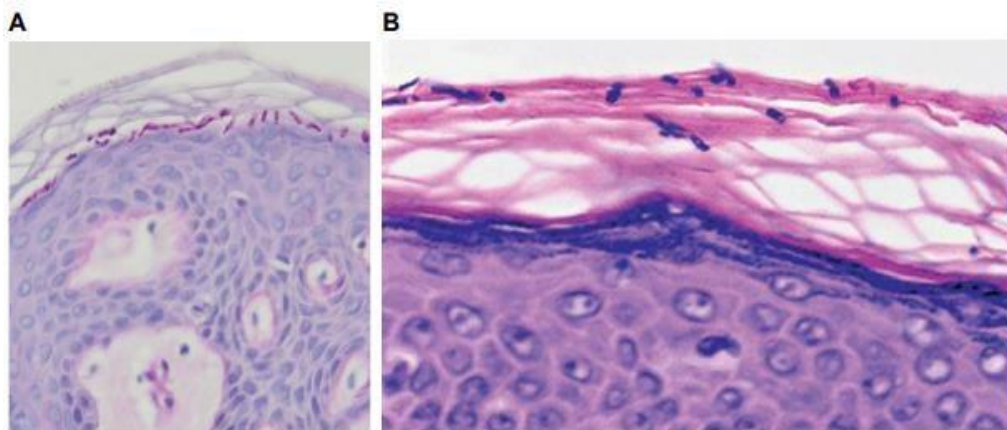


Figure 37: Coloration par (A) l'acide périodique de Schiff (PAS) ou (B) l'HE d'une biopsie réalisée au niveau d'une lésion de dermatophytose cutanée à *T. rubrum* montrant la présence des filaments mycéliens dans la couche cornée.

L'épaississement de l'épiderme suite à l'hyperprolifération des kératinocytes, peuvent également être visibles. Chez les patients immunocompétents, il est très rare de voir des éléments fongiques envahir les couches de kératinocytes vivants de l'épiderme (56).

Le derme sera fibrosé, les vaisseaux dilatés et entourés d'infiltrats formés de lymphocytes, histiocytes, et de nombreux plasmocytes. On trouvera aussi de nombreux polynucléaires neutrophiles ainsi que des cellules géantes de Langherans et des corps étrangers. Dans l'hypoderme, on peut trouver des foyers inflammatoires avec une zone centrale nécrotique. La coloration « Periodic Acid Schiff » (PAS), qui permet de mettre en évidence les polysaccharides, montre des éléments fongiques à tous les niveaux (10).

2.1.2 L'onychomycose :

Les ongles des orteils sont les plus souvent atteints (80% des cas). Le dermatophytes responsable est avant tout *T. rubrum* (80 %). Sa transmission est interhumaine et l'atteinte unguéale est presque toujours associée à celle des espaces interdigitaux et des plantes. Aux niveaux des doigts, les agents responsables du parasitisme des ongles sont plus variés mais *T. rubrum* reste prédominant

L'histologie met en évidence la pénétration du parasite dans la kératine unguéale et/ou.

hyponychiale. En effet, l'intégrité anatomopathologique de l'hyponychium indique que les champignons non dermatophytiques découverts en culture ne sont que des saprophytes. À l'opposé, l'envahissement de la kératine hyponychiale redresse les résultats faussement négatifs de la culture quand les dermatophytes ont perdu leur vitalité.

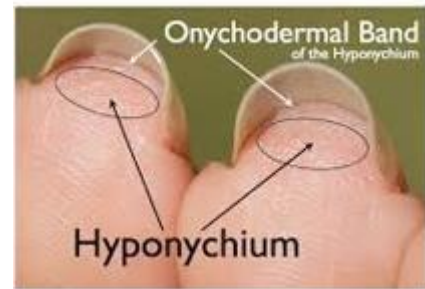


Figure 38: Schéma de l'hyponychium.

2.1.3 Les folliculites :

Les folliculites correspondent à l'envahissement du poil par un dermatophyte. Les folliculites du cuir chevelu, appelées Kérion, évoluent souvent de manière chronique en réalisant des plaques constituées de pustules folliculaires, bordées de folliculites inflammatoires. Les lésions progressant lentement, engluées par une sécrétion séropurulente, aboutissent à la formation d'une chute des cheveux (alopécie) cicatricielle, c'est-à-dire définitive. En l'absence de traitement, ces plaques envahissent tout le cuir chevelu.

L'examen histologique de la biopsie montrera la présence d'un grand nombre de cellules inflammatoires spécialisées appelées polynucléaires neutrophiles autour des follicules pileux et dans le derme.

Les recherches histologiques ont montré que les Champignons parasites, (*Trichophyton rubrum* le plus souvent) après avoir produit une inflammation superficielle, s'enfoncent de plus en plus profondément dans la peau et produisent ainsi les vésicules caractéristiques de cette dermatose(58-59).

A côté du cuir chevelu, de la barbe et de la moustache, tous les follicules pileux du revêtement cutané (à l'exception des poils pubiens et axillaires) peuvent être atteints par un dermatophyte.

2.2 Les lésions profondes ou invasives :

En histologie, l'élément le plus évocateur est le granulome retrouvé dans pratiquement toutes les lésions profondes (tubercules, nodules, nodosités hypodermiques, ganglions, etc.). Une

organisation folliculaire très tuberculoïde peut être retrouvée au sein de ce granulome, centrée alors par des foyers de nécroses riches en filaments mycéliens. A ce stade la maladie dermatophytique peut être prise à tort pour une tuberculose (2-7).

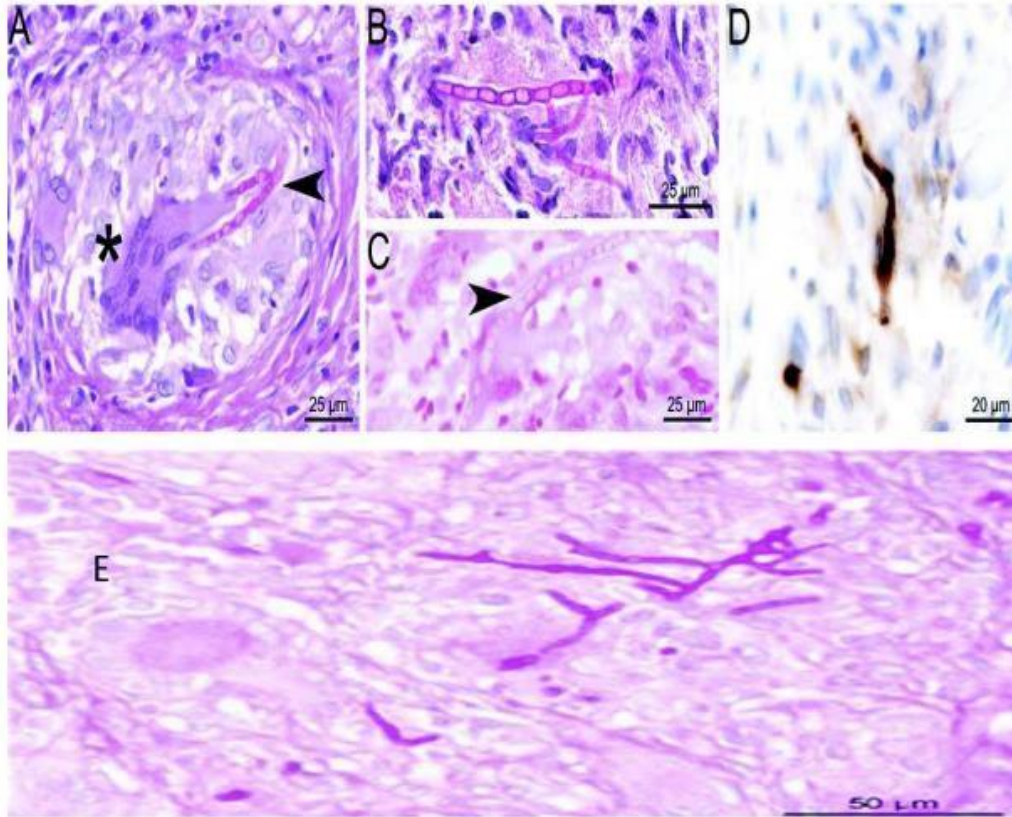


Figure 39: Analyses histologiques à la coloration PAS : présence de mycéliums fongiques dans toutes les couches. A : Hyphes septés dans le centre d'un granulome contenant des cellules géantes multi nucléées (Astérisque) ; B : Présence d'hyphes dans le derme ; C et D : Hyphes septés dans le derme E : Dans derme profond, présence d'hyphes septés irréguliers (éléments plus foncés).



PHYSIOPATHOLOGIE



Les *Trichophytos* de la maladie dermatophytique, débutent presque toujours par des infections superficielles bénignes de la peau, des ongles et du cuir chevelu. Après certains temps de chronicité et de récurrences, qui peuvent durer des années, l'atteinte des couches profondes de la peau (derme et hypoderme) apparaîtra, ainsi que la dissémination dans les ganglions lymphatiques, les os, l'intestin et/ou le cerveau mettant en jeu le pronostic vital. On parlera alors de dermatophytose profonde ou infection fongique invasive de maladie dermatophytique.

1. Physiopathologie de l'atteinte superficielle :

1.1 L'atteinte cutanée :

Pour étudier la physiopathologie de l'atteinte superficielle de ces trichophytos on prend comme modèle représentatif la dermatophytose au *Trichophyton rubrum* avec étude des étapes de l'infection des épidermes par les arthrospores de *T. rubrum*, notamment les mécanismes d'adhérence et d'invasion. Par la suite, l'impact de l'infection sur la barrière épidermique et la réaction des kératinocytes face à celle-ci.

1.1.1 L'adhérence de l'arthrospore :

Le dermatophyte pénètre dans l'épiderme à la faveur d'une excoriation cutanée parfois minime. La première étape dans l'établissement d'une dermatophytose implique l'adhérence d'une arthrospore (spore provenant de la fragmentation d'un filament mycélien et constituant l'élément infectant) au cornéocyte (couche kératinisée de l'épithélium malpighien pluristratifié). Le principal mécanisme d'adhérence des champignons repose sur la reconnaissance spécifique entre des adhésines fongiques et des récepteurs de l'hôte. L'adhérence des champignons aux tissus de l'hôte est un phénomène complexe qui fait intervenir des adhésines et des protéases. Les interactions hydrophobes favorisent également l'adhérence aux cellules épithéliales, mais cette contribution semble mineure.

Les adhésines identifiées chez les champignons pathogènes, notamment les dermatophytes, sont principalement des protéines et des mannoprotéines, classées en fonction des ligands auxquels elles se lient.

Les arthrospores arborent sur leur surface des protéines de type adhésine capables de lier des

hydrates de carbone ou des peptides (mannoprotéines) en surface des cellules épidermiques de l'hôte. Il a notamment été montré que des adhésines de type lectine, exprimées en surface des arthrospores de *T. rubrum*, leur permettaient de lier les résidus mannose et galactose en surface des cellules de l'hôte (60). Des polysaccharides en surface des arthrospores sont également impliqués dans l'adhérence à l'épiderme hôte. Notamment, les mannanes en surface des arthrospores de *T. rubrum* peuvent se lier aux kératinocytes humains via un récepteur non encore identifié.

Différentes protéases sont exprimées par les dermatophytes dans les étapes précoces de l'adhérence. Ces protéases seraient donc potentiellement toutes impliquées dans les mécanismes d'adhérence des dermatophytes à l'épiderme hôte et les différences dans leur niveau d'expression entre les espèces influenceraient la spécificité d'hôte.

1.1.2 Germination des arthrospores :

Les « Reconstructed human epidermis » (RHE) : (épiderme humain reconstruit) infectés par les arthrospores de *T. rubrum* ont été récupérés après 1, 2, 4 ou 6 heures de contact et l'analyse des échantillons par Microscopie électronique à balayage (MEB) a permis d'évaluer l'état de germination des arthrospores ayant adhéré en surface de l'épiderme. Après les deux premières heures suivant l'infection, les arthrospores en surface des épidermes présentent une forme cylindrique (Figure 40 A et B). Après quatre heures, les arthrospores semblent gonflées (Figure 40 C) et l'émergence de tubes germinatifs devient observable (Figure 40 D). Après six heures, les arthrospores forment des hyphes allongés présentant des septa (Figure 40 E) et celles-ci continuent leur croissance apicale (Figure 40 F).

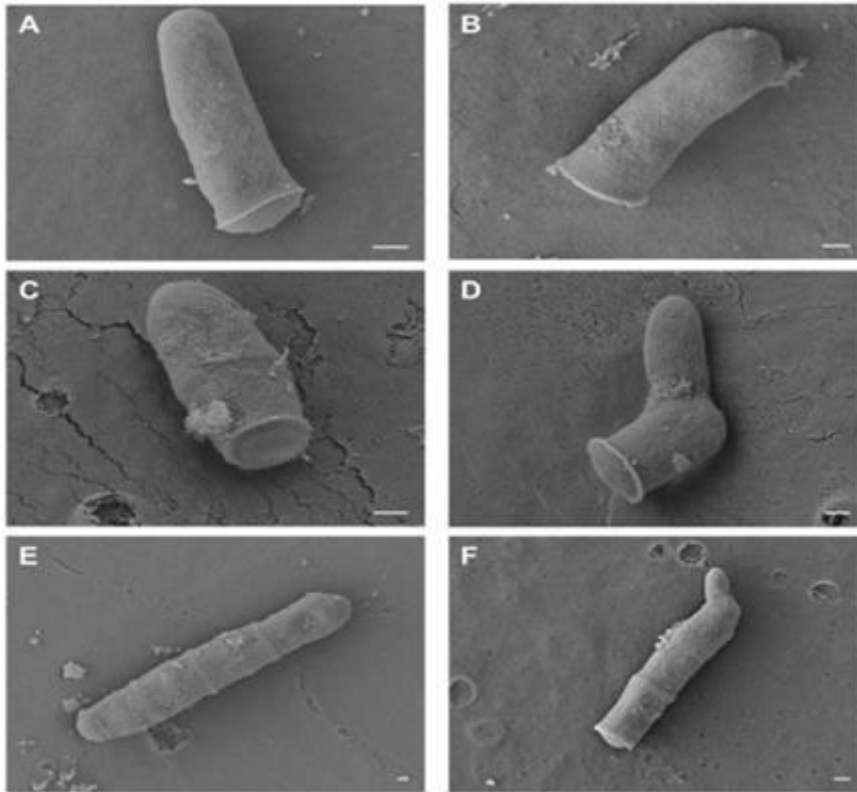


Figure 40: Analyse morphologique par microscopie électronique à balayage de la surface des RHE infectés, réalisée. (A) une, (B) deux, (C- D) quatre, (E-F) six heures après l'infection. Barres d'échelles 1 um.

1.1.3 Digestion de la kératine et invasion :

Les dermatophytes sont capables de dégrader la kératine, ce qui leur permet d'envahir les tissus kératinisés de l'hôte, mais également de l'utiliser comme source de nutriments. Cette dégradation se fait en plusieurs étapes et nécessite l'intervention de plusieurs types de protéines. Les protéases sécrétées par les dermatophytes permettent la digestion proprement dite de la kératine puisqu'elles sont capables de rompre les liaisons peptidiques. Les subtilisines et les métalloprotéases sont des endoprotéases qui permettent de cliver la kératine en peptides. Les leucine-aminopeptidases et les dipeptidyl-peptidases, qui sont des exoprotéases, interviennent ensuite pour cliver ces peptides en acides aminés qui sont captés par les cellules fongiques via une diffusion passive au travers de la paroi et via des protéines de transport transmembranaire.

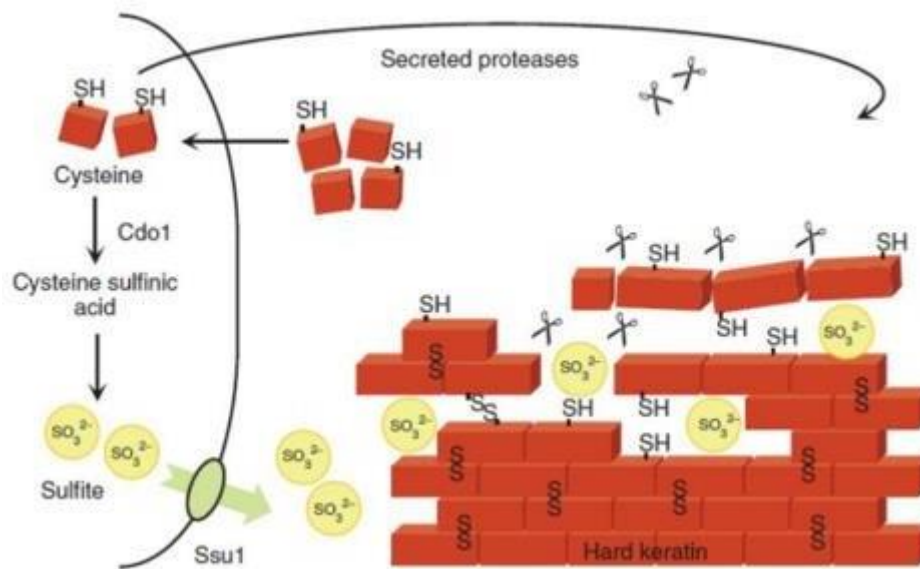


Figure 41: Mécanisme de dégradation de la kératine par les dermatophytes via la sécrétion de protéases et la réduction des ponts disulfures.

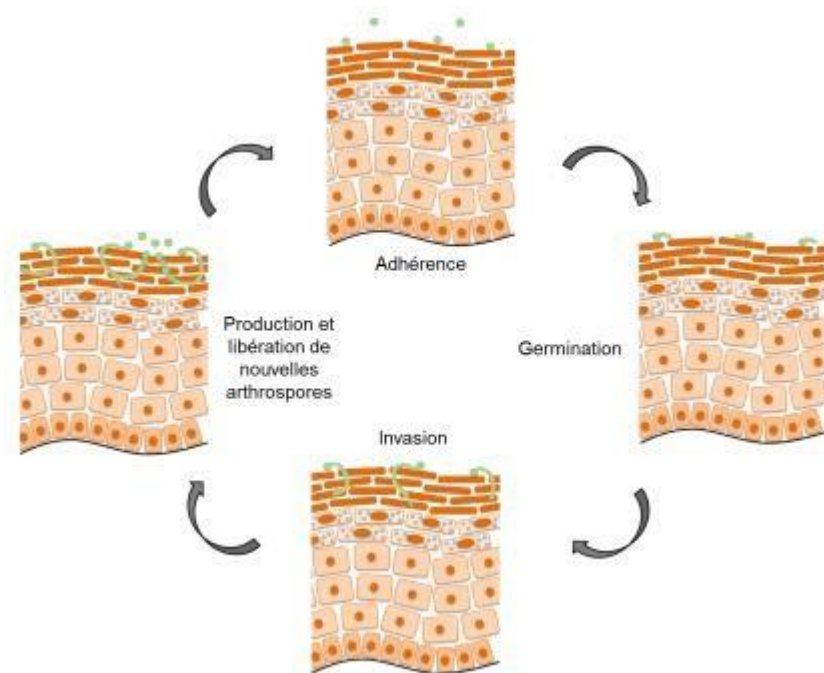
La dégradation de la kératine génère une concentration importante de résidus de cystéine toxiques tant pour les cellules humaines que pour les dermatophytes. Ces résidus cystéine sont captés par les cellules fongiques et pris en charge par la cystéine dioxygénase (Cdo1). Cette enzyme métabolise la cystéine en acide cystéine-sulfinique, donnant par la suite des sulfites qui sont de puissants agents réducteurs. La pompe d'efflux (Ssu1) permet alors la sécrétion des sulfites. Outre l'élimination d'un composé toxique, l'excrétion des sulfites permet de faciliter la dégradation de la kératine par réduction de ponts disulfures, rendant la structure peptidique plus accessible aux protéases fongiques (61-62).

Enfin, la dernière étape du cycle d'infection consiste en l'invasion du tissu hôte par les hyphes. D'après les observations réalisées en MEB et en microscopie électronique à transmission (MET), il apparaît que les hyphes de *T. rubrum* envahissent la couche cornée des RHE par progression entre les cornéocytes.

Cette progression intercellulaire des hyphes fongiques suggère une dégradation des cornéodesmosomes

et de la matrice lipidique. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les dermatophytes sécrètent de nombreuses protéases ainsi que des lipases et des phospholipases, mais nécessite des expériences supplémentaires pour être confirmée, par exemple une analyse par Western blot de la dégradation des protéines des cornéodesmosomes. Par ailleurs, en analysant par MET des biopsies humaines de lésions cutanées de dermatophytose à *T.*

Rubrum, Jensen et collaborateurs (63) ont observé la présence d'éléments fongiques dans les espaces intercellulaires de la couche cornée, mais également à l'intérieur des cornéocytes. Il semble dès lors que dans les lésions *in vivo*, les hyphes de *T. rubrum* envahissent le tissu hôte par progression à la fois entre les cornéocytes et à travers celles-ci, probablement grâce à leur capacité de dégradation de la kératine(64).



Cycle d'infection des dermatophytes divisé en trois étapes principales avant la production et la libération de nouvelles arthrospores. Dans la première étape d'adhérence, les arthrospores adhèrent à l'épiderme hôte. Durant l'étape de germination, les arthrospores produisent des tubes germinatifs qui deviendront des hyphes par croissance apicale. Les hyphes seront alors capables de coloniser la couche cornée de l'épiderme hôte lors de la phase d'invasion.

Figure 42: Cycle d'infection des dermatophytes.

1.1.4 Réaction de l'hôte :

Les kératinocytes réagissent à l'infection des RHE par les arthrospores de *T. rubrum*, via une augmentation de l'expression et de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines produites par les kératinocytes durant l'infection permettent de recruter le système immunitaire afin de mettre en place une défense efficace et spécifique contre les dermatophytes (65).

Actuellement, la réponse immunitaire protectrice contre les dermatophytes est supposée être une coopération entre les voies cellulaires Th1 et Th17. En parallèle, l'étude des cytokines produites par des cellules dendritiques en réponse à la présence des arthrospores de *T. rubrum* compléterait l'analyse du profil cytokinique général propre à l'infection. Les PAM participent à l'élimination de l'infection par leur effet direct sur les dermatophytes. De plus les β -défensines, bêta-défensines-2 (Hbd-2) et bêta-défensines-3 (hBD3), induisent la prolifération des kératinocytes et accélèrent le renouvellement de l'épiderme, favorisant l'élimination des éléments fongiques par desquamation (66).

La survenue simultanée de la production de cytokines et de PAM par les kératinocytes, ainsi que de la rupture de la barrière épidermique lors de l'infection des RHE par les arthrospores de *T. rubrum*, suggère que ces deux événements sont liés et deux hypothèses proposées : dans la première, la perte de la barrière épidermique permettrait un contact direct entre dermatophytes et kératinocytes de la couche granuleuse ce qui induirait l'activation de ces derniers. Dans la seconde hypothèse, les kératinocytes de la couche granuleuse détecteraient la présence des éléments fongiques localisés à proximité et produiraient alors des cytokines et des PAM qui à leur tour induiraient les perturbations de la barrière épidermique. Quoi qu'il en soit, les cytokines et PAM produits à ce stade entraînent l'activation du système immunitaire qui deviendra responsable du contrôle de l'infection observé *in vivo*, empêchant les éléments fongiques de progresser dans les couches plus profondes de l'épiderme, et plus tard de sa résorption. Les PAM participent également au contrôle de l'infection par leur effet direct sur les micro-organismes pathogènes et par induction de la prolifération des kératinocytes, et par conséquent de la desquamation épidermique (67-68).

1.2 Les autres atteintes :

❖ Mode de végétation dans le cheveu et le cuir chevelu

La lésion de cheveu est secondaire à l'atteinte cutanée, le champignon se développe à partir de l'ostium folliculaire pour atteindre le bulbe pileux.

L'atteinte des poils et des cheveux se fait à partir de la cornée de l'épiderme. L'envahissement se fait par propagation descendante vers le bulbe. Sa progression s'arrête au niveau du collet du bulbe : Frange d'Adamson.

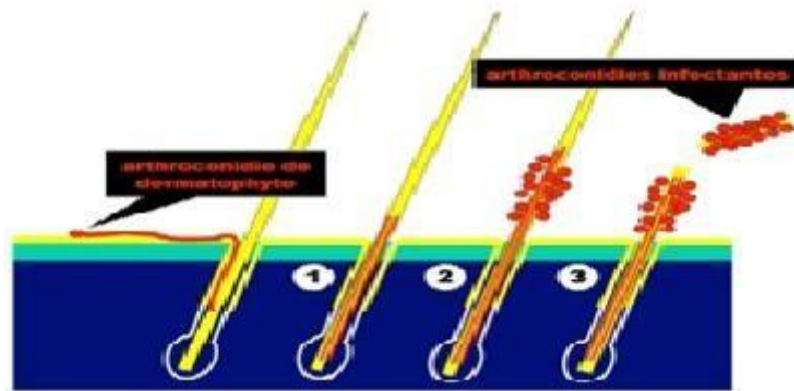


Figure 43: Processus d'attaque d'un cheveu.

L'évolution du champignon dans le cheveu dépend de l'espèce responsable (Voir chapitre d'épidémiologie).

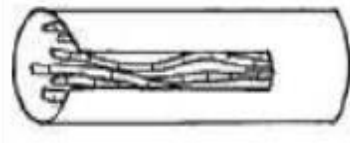
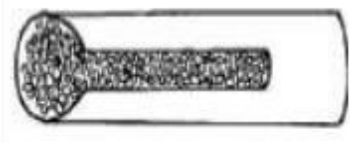
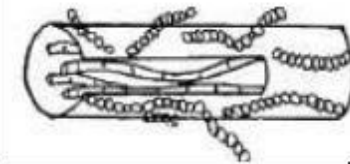
Type favique (Wood +)	Trichophyton schoenleinii	
Type endothrix (wood -)	Trichophyton tonsurans Trichophyton violaceum	
Mégaspore (Wood -)	Trichophyton verrucosum	

Figure 44: Parasitisme pilaire de certains trichophytons.

Pour qu'une teigne puisse se développer, il faut que l'inoculum entre en contact avec un stratum corneum altéré, car le seul contact avec le dermatophyte n'est pas suffisant. Un traumatisme est requis pour que les arthroconidies y pénètrent et donnent naissance au processus infectieux. Une fois le filament arrivant à un orifice pilaire, progresse dans la couche cornée jusqu'à l'infundibulum. Au contact avec le cheveu, le champignon soulève la cuticule et pénètre dans le cheveu qu'il envahit de la superficie vers la profondeur. Sa progression s'arrête au niveau du collet du bulbe pilaire où il n'y a plus de kératine et forme une ligne appelée « frange d'Adamson »

❖ Mode de végétation au niveau de l'ongle

Le champignon pénètre l'ongle qui a eu un traumatisme ou suite à une lésion dermatophytique cutanée de l'espace inter-orteil, et l'envahit du bord libre vers la matrice proximale selon quatre voies principales.

Pénétration par l'intermédiaire de la région sous-unguéale distale ou latéro-distal : Le champignon prolifère dans le lit de l'ongle à partir du bord latéro-distal en direction de la

matrice. La couche cornée hyperkératosique soulève le bord libre qui se sépare progressivement des tissus sous-unguéaux. L'ongle devient friable, puis il se détruit. Onychomycodystrophie totale.

Pénétration par la face dorsale de la tablette : « leuconychies » L'ongle est envahi profondément ou plus superficiellement. Il s'agit d'onychomycose superficielle blanche.

Pénétration dans la région sous-unguéale proximale : L'atteinte initiale se fait sous le repli sous-unguéal et progresse vers la région distale sous la tablette. Cet aspect rare est observé plus volontiers chez les patients immunodéprimés, *T. rubrum* est en général responsable. Pénétration de la tablette sans atteinte du lit unguéal : Il s'agit d'onychomycose endonyx, toute la tablette unguéale est atteinte sans hyperkératose sous unguéale. *T. soudanense* et *T. violaceum* en sont les principaux responsables (69).



Figure 45: Onychomycose disto- latérale.

2. Physiopathologie de l'atteinte profonde :

La physiopathologie de l'atteinte reste mal élucidée mais un déficit immunitaire à transmission récessive affectant l'immunité cellulaire serait à l'origine d'un état de tolérance vis-à-vis des dermatophytes. Des chercheurs ont pu démontrer l'implication du gène *CARD9* dans le développement de cette pathologie. *CARD9* est une protéine de la voie de signalisation des récepteurs de type leptine-C, dont le déficit fonctionnel entraîne une baisse de production d'IL6, IL17 et de TNF-alpha à l'origine d'une altération des défenses contre les pathogènes fongiques et l'invasion du derme et de l'hypoderme par des dermatophytes, pouvant s'associer à une atteinte ganglionnaire, digestive, cérébrale ou osseuse (2).



ASPECTS CLINIQUE



Le tableau clinique de la maladie dermatophytique varie en fonction de sa localisation et de son stade évolutif. Initialement, l'atteinte par les dermatophytes est limitée à des manifestations superficielles, qui se manifeste essentiellement par des lésions de la peau (Epidermophytie circinée, intertrigo, kératodermie), du cuir chevelu (teignes tondantes, teignes suppurées, teignes faviques), des poils (folliculites, sycosis), des ongles (onyxis). Ils sont aussi à l'origine des réactions allergiques à distance appelées dermatophytides. Après des mois voire des années, les lésions vont progressivement s'étendre à la fois en superficie, au niveau de tout le corps et en profondeur. En effet, les lésions vont atteindre le derme et l'hypoderme puis les ganglions satellites et enfin les organes profonds : os, viscères, muscles, cerveau... (10,57).

1. Manifestations superficielles :

Les manifestations superficielles peuvent être des lésions cutanées, du cuir chevelu, des cheveux ou des ongles.

1.1 Lésions cutanées

❖ L'Epidermophytie circinée :

La dermatophytose de la peau glabre, ou herpès circiné, ou « roue de Sainte-Catherine », est une infection de la peau glabre, dépourvue de cheveux, peut être provoquée par des dermatophytes type *Trichophyton rubrum*. C'est la plus fréquente des épidermophyties, chez l'adulte et l'enfant. Il se manifeste par des taches rouge arrondies et squameuse souvent prurigineuse, qui s'étend progressivement, la zone centrale devenant plus claire et cicatricielle, la périphérie étant rouge, squameuse ou vésiculaire. Ces herpès circinées peuvent siéger en n'importe quel point de la peau dite glabre (70).

Herpes circiné: T. verrucosum



Figure 46: Formes étendues avec confluence des plaques.

Diagnostic différentiel :

Il existe des formes cliniques trompeuses, laissent ces lésions annulaires de l'herpès circiné être confondues avec différentes affections dermatologiques comme : L'Eczéma nummulaire, granulome annulaire, candidose, érythème annulaire centrifuge, psoriasis, lupus érythémateux, érythème polymorphe.

Une lésion unique peut être confondue avec la lésion initiale d'un pityriasis rosé de Gibert. L'apparition de nombreuses lésions diffuses succédant cette lésion initiale redresse le diagnostic.

❖ Les intertrigos :

L'intertrigo correspond à des lésions localisées aux niveaux des plis cutanés, surtout au niveau des orteils avec prurit « pied d'athlète », des plis inguinaux (anciennement eczéma marginé de Hebra) ou cruraux. Ce qui caractérise la lésion dermatophytique c'est la bordure inflammatoire en périphérie des lésions. Au niveau de ces grands plis la lésion est souvent asymétrique.



Figure 47: Intertrigos inter orteil et axillaire.

1.2 Les folliculites :

La folliculite, appelée aussi sycosis lorsqu'elle touche la barbe, est une infection de la peau assez fréquente. Elle atteint les follicules pilo-sébacés, des petits sacs à l'intérieur desquels se trouvent les racines des poils. Ils sont constitués d'un pore superficiel et d'une glande sébacée qui produit des sécrétions de sébum, un film lipidique qui protège le poil du dessèchement (voir histologie). La folliculite correspond à une lésion nodulaire sous-cutanée due à *Trichophyton rubrum*, préférentiellement située sur la peau glabre et souvent favorisée par des microtraumatismes (épilations), ou par l'emploi de dermocorticoïdes.

Il existe deux types de folliculite : la folliculite superficielle et la folliculite profonde.

Les folliculites superficielles sont définies par une infection de la partie supérieure du follicule pileux et qui normalement guérit en quelques jours sans laisser de cicatrice. En cas de folliculite profonde, l'infection pénètre plus profondément dans le follicule pilo-sébacé et peut arriver jusqu'à la glande sébacée.



Figure 48: sycosis de la barbe.

La folliculite est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et surtout chez les patients jeunes. Les symptômes et signes de folliculite sont : une douleur modérée, un prurit ou une irritation, une pustule superficielle ou un nodule inflammatoire entourant un follicule pileux.

Les poils infectés tombent ou peuvent être enlevés facilement, mais de nouvelles papules tendent à apparaître. La croissance de poils raides à travers la peau peut entraîner une irritation chronique à minima ou une inflammation qui peuvent ressembler à la folliculite infectieuse.

Le sycosis de la barbe, dont l'extension est favorisée par le rasage, est une forme clinique particulière localisée, caractérisée par l'extension et la chronicité des lésions.

Diagnostic différentiel :

Le signe cutané principal dans la folliculite est une pustule et une inflammation périfolliculaire. Les folliculites sont de nombre variable et siègent sur les régions pileuses des cuisses, périnée, bras, dos, paupière. Il est difficile de les distinguer cliniquement d'une folliculite bactérienne et seul le prélèvement mycologique en fera la preuve (70-71).

1.3 Les teignes :

Le terme de teigne désigne les infections dermatophytiques dues à un parasitisme pileaire. La teigne du cuir chevelu est une infection de l'enfant avant la puberté. Elle est rare chez l'adulte.

- Formes cliniques :

❖ Les teignes tondantes :

On distingue deux entités cliniques :

- Teignes tondantes microsporiques dues aux dermatophytes appartenant à des *Microsporum* (*Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*). Ne fait pas partie de notre étude.
- Teignes tondantes trichophytiques dues à des *Trichophyton* anthropophiles (*T. violaceum*, *T. tonsurans*). Elles sont des petites plaques d'alopecie parfois peu visibles, pouvant secondairement fusionner pour former des grandes plaques mal limitées. Ces teignes peuvent persister chez la femme adulte. Elles ne sont pas fluorescentes à la lampe de Wood (Wood -). Elles sont contagieuses.

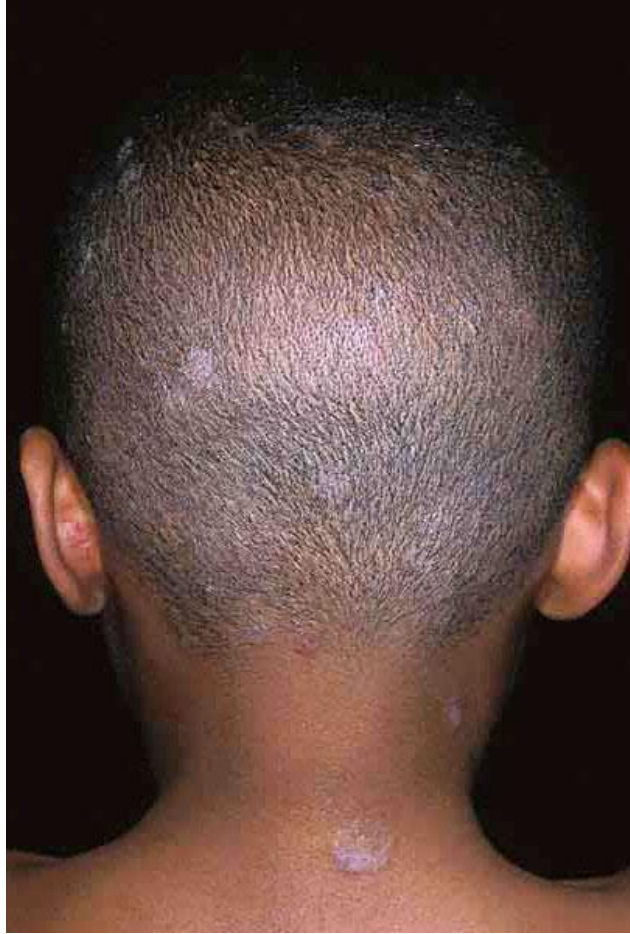


Figure 49: Teigne trichophytique (Photo du service de Parasitologie de l'HMIM V, Rabat).

❖ **Teignes suppurées :**

Les teignes suppurées sont plus rares, se présentent comme des placards ronds du cuir chevelu, très inflammatoires, de plusieurs centimètres de diamètre et surélevées (kérion). L'évolution est spontanément régressive en quelques mois. Elles sont dues surtout aux dermatophytes d'origine animale (zoophile) *Trichophyton mentagrophytes*, *T. verrucosum*, ou tellurique (*Microsporum gypseum*), parfois aussi à certains anthropophiles (*T. violaceum*). Ces teignes suppurées se voient surtout chez l'enfant et la femme adulte. Chez l'homme c'est plus rare, en revanche les lésions sont situées sur la barbe (sycosis) ou la moustache. Les teignes suppurées, non fluorescentes à la lumière de Wood, sont peu ou pas contagieuses.



Figure 50: Kérion de cuir chevelu à *T. verrucosum*

❖ **Teignes faviques ou Favus :**

Les teignes faviques dues à *T. schoenleinii* sont devenues rares aujourd'hui. Elles se présentent au départ comme une petite croûte jaunâtre friable centrée par un cheveu qui en grandissant et en fusionnant prend l'aspect d'un godet, sorte de dépression en cupule, remplies de croûtes jaunes soufrées, dégageant une odeur de souris. Les cheveux touchés tombent en donnant une alopecie définitive. Les cheveux malades sont fluorescents sur toute leur longueur à la lampe de Wood. Contrairement aux autres teignes le favus ne guérit pas à la puberté. L'évolution se poursuit tant qu'il existe des cheveux. La teigne favique est contagieuse (57).



Figure 51: Favus.

- Aspects atypiques :

Le diagnostic de teigne du cuir chevelu peut être difficile dans certains cas comme : L'état pseudo-pelliculaire diffus, les formes modifiées par l'application de topiques, teignes des immunodéprimés, en particulier infection VIH, pouvant simuler une dermatite séborrhéique ou un psoriasis.

- Diagnostic différentiel :

On peut citer :

- Psoriasis du cuir chevelu.
- Dermite séborrhéique.
- Fausse teigne amiantacée.
- Lupus érythémateux chronique.
- Autres causes d'alopecies circonscrites (72).

1.4 Lésions des ongles : onyxis ou onychomycoses :

Les onychomycoses sont des infections fongiques des ongles, dont la plupart sont causées par des dermatophytes :

Trichophyton rubrum avant tout. Les atteintes concernent surtout les ongles des pieds. Les dermatophytes commencent par parasiter les espaces inter-orteils, sous-digitaux plantaires, la plante du pied puis l'ongle dont le lit est souvent atteint. Plusieurs formes cliniques sont décrites.

Le plus fréquent est l'onychomycose disto-latérale (ODL) touchant le bord libre de l'ongle



Figure 52: l'onychomycose disto-latérale à *T rubrum*.

formant une tache jaunâtre qui s'étend vers la matrice. L'ongle s'épaissit souvent, devient dur et s'effrite par la table inférieure.

D'autres aspects sont observés :

- **Leuconychie superficielle** : l'ongle est attaqué en surface au niveau de la tablette supérieure, ce dernier apparaît blanc neige. Ces taches vont couvrir progressivement toute la tablette. Sa surface, de couleur blanc crayeux, parfois jaunâtre devient avec le temps, rugueuse et sa texture plus molle que la normal (73).



Figure 53: Leuconychie.

- **Onychomycose proximale** : Parmi les caractères cliniques majeurs de l'envahissement fongique de l'ongle, l'onychomycose sous unguéale proximale est une forme spécifique où l'infection apparaît primitivement sous le repli sous-unguéal et progresse vers la région distale sous la tablette. Elle peut toucher les doigts et les orteils. Le signe clinique principale est une tache blanche, visible à travers la tablette lisse et transparente. Elle apparaît sous la cuticule normale et s'étend vers la région distale.



Figure 54: Onychomycose proximale.

- **Onychomycodystrophie totale** : Elle correspond à l'envahissement et à la destruction de l'ongle par la dermatophyte. Tous les ongles peuvent être atteints (74).



Figure 55: Onychomycose totale.

1.5 Les dermatophytides :

Les dermatophytides sont des lésions cutanées, vu leur particularité de manifestation, ils ne sont pas décrits comme une dermatose commune. Ce sont des réactions allergiques (hypersensibilité immédiate) qui correspondent à des réactions inflammatoires à expression cutanée qui se produisent à distance du foyer dermatophytique. Elles sont dues à la libération dans le sang de substances allergisantes provenant du métabolisme du dermatophyte. (75).

Les dermatophytides surviennent chez 4 à 5% des patients atteints de dermatophytoses (76). Ils peuvent être localisées ou généralisée. Même si les réactions peuvent être étendues et très prurigineuses, dans la majorité des cas les lésions sont discrètes et localisées au niveau palmoplantaire pour le cas des dermatophytides secondaires aux dermatophytoses des pieds, et au niveau du tronc pour les dermatophytides secondaires aux teignes du cuir chevelu. Elles se présentent sous la forme de lésions érythémato-vésiculeuses, mais aussi sous la forme d'éruption morbilliforme, psoriasiforme, scarlatiniforme, lichénoïde, urticarienne, d'érythème polymorphe, d'érythème noueux, plus rarement sous forme d'éruption bulleuse et d'érythème

annulaire centrifuge (77).

Parmi les agents pathogènes impliqués dans les dermatophytides, on trouve : *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, qui ont été isolés au sein du foyer primaire. La réaction inflammatoire permet la destruction massive des dermatophytes et ainsi la libération d'antigènes qui vont sensibiliser l'organisme et être à l'origine des dermatophytides (76,78).



Figure 56: Dermatophytide au niveau des mains.

❖ **Les critères diagnostiques des dermatophytides associent :**

- Une infection confirmée au dermatophyte.
- Une éruption à distance dont le prélèvement mycologique reste stérile
- Un test cutané positif à la Trichophytine.
- La disparition de cette éruption lors du traitement de la dermatophytose (57,78).

2. Manifestations profondes :

Sur le plan clinique la maladie dermatophytique débute le plus souvent par une teigne du cuir chevelu récidivante ou par une atteinte de la peau glabre. Les formes évoluées peuvent revêtir plusieurs aspects : des plaques alopeciques pouvant intéresser toutes les aires pilaires, des lésions érythémato-squameuses pouvant former une érythrodermie, un prurit intense, des papulonodules voire des abcès sous-cutanés, une kératodermie palmoplantaire, une

pachyonychie intéressant tous les vingt ongles. Les muqueuses sont épargnées. Des adénopathies sont retrouvées chez plus de la moitié des patients, toutes les aires ganglionnaires pouvant être touchées mais l'atteinte des aires profondes est rare et tardive.

À un stade plus tardif, les lésions peuvent se propager et gagner les organes profonds : le foie, l'aponévrose, les muscles, le thymus, l'os, le cerveau, les reins, la rate, les poumons et le cœur (79). Parfois les lésions restent superficielles, mais s'étendent progressivement vers tout le corps (80). Ces différentes atteintes sont caractérisées par des résistances ou des rechutes fréquentes surtout à l'arrêt du traitement.



Figure 57: Localisation dermo-hypodermique : constantes Nodules, plaques infiltrées, abcès et des plaques ulcérocroûteuses (9).

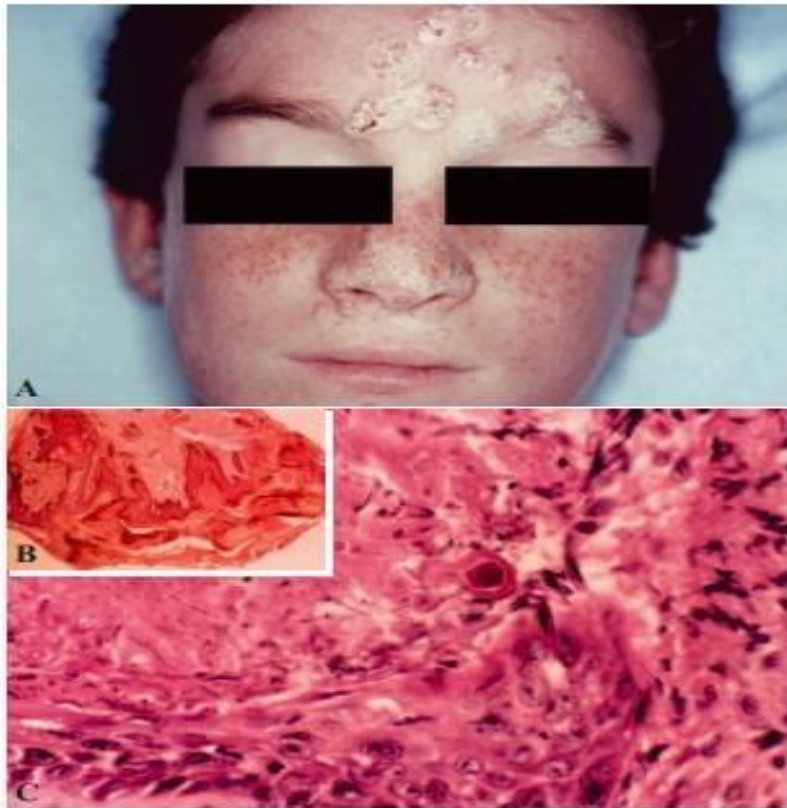


Figure 58: Différentes photos de patients atteints de la maladie dermatophytique (atteinte des tissus profonds). A : Abscès avec ulcération B : lichénification C : Verrucosités D et E : Adénopathies Profondes F : Nodules plantaires (9).

Le diagnostic différentiel se pose avec :

Les mycétomes à dermatophytes : sont des tumeurs inflammatoires chroniques et fistulisées d'origine fongique ou actinomycosique renfermant des grains plus ou moins visibles qui seront expulsés par ces fistules. Les dermatophytes sont en fait rarement incriminés. Ils surviennent chez les patients ayant eu une corticothérapie au long court. Autour des grains il existe une réaction cellulaire : histiocytes et cellules géantes. Cette réaction cellulaire n'existe pas dans le cas de la maladie dermatophytique (80-81).

Un SIDA : au stade avancé ou **une corticothérapie prolongée**, peuvent provoquer des lésions comparables. Elles restent cependant localisées au revêtement cutané (81).



Les lésions verruqueuses s'étendent sur le front, le nez, et les oreilles (A). A l'examen anatomopathologique, on note un épaissement de la couche cornée (B, objectif 10), et l'envahissement du follicule pileux avec rupture de la membrane basale (C, objectif 100).

Figure 59: Maladie dermatophytique au cours du SIDA.



*EVOLUTION
ET COMPLICATION*



L'évolution de la maladie dermatophytique est en moyenne de 25 ans. L'évolution spontanée est chronique, avec alternance des périodes d'amélioration et d'exacerbation (82,83). L'évolution et les complications de la maladie varient en fonction de son stade lésionnel superficiel ou profond.

1. Stade lésionnel superficiel :

1.1 Evolution de l'atteinte du cuir chevelu et des cheveux :

Au cours de son évolution au niveau de l'atteinte du cuir chevelu et des cheveux, la maladie peut se compliquer et provoquer des cicatrices inesthétiques du cuir chevelu avec plaques d'alopecie permanente et une surinfection bactérienne.

Les personnes diabétiques ou immunosupprimées ont souvent une infection plus grave.

Les lésions de grattage peuvent provoquer une extension de la dermatophytose à d'autres régions du corps (84).



**Figure 60:Teigne du Cuir chevelu récidivante
(Photo du service de parasitologie de l'HMIM V, Rabat).**

1.2 Evolution de l'atteinte cutanée et de la barbe :

- Les folliculites :

Les champignons détruisent les follicules pileux et entraînent des abcès aigus avec de grandes lésions ressemblant à des macarons sur lesquelles se forment des pustules. Ces lésions sont douloureuses et parfois associées à une hypertrophie des ganglions (adénopathie) situés dans la même région et à une fièvre.



Figure 61: Folliculite et abcès cutanés.

- L'intertrigo :

L'intertrigo interorteils est une source potentielle de complications :

Il peut constituer une porte d'entrée bactérienne entraînant un érysipèle de la jambe, une cellulite bactérienne, une adénite, une lymphangite, un phlegmon et même une septicémie. Cette infection peut également se diffuser sur l'ensemble du pied ou sur d'autres régions du corps notamment les mains en particulier avec *T. rubrum*, on parle alors du syndrome : « two feet, one hand » « une main, deux pieds » (85).

- Onychomycoses :

Diverses complications peuvent être observées :

- Des dystrophies unguéales permanentes pouvant entraîner des douleurs, des sensations de gêne ou d'inconfort. Par conséquent, le port de chaussures ou de bas est généralement

très difficile.

- La contamination d'autres parties du corps.
- Des complications sévères notamment un érysipèle, une cellulite infectieuse ou une ostéomyélite.
- Une des complications potentielles est une contamination main-pied avec *T. rubrum*. Dans ce cas, l'atteinte palmaire est unilatérale et le siège d'une desquamation ou d'une hyperkératose d'aspect farineux dans les plis de flexion. Ainsi, la peau en regard des lésions est souvent fissurée et épaissie. Dans certains cas, les lésions se présentent comme une pachydermie plantaire, affectant les deux pieds et s'arrêtant brusquement au niveau des bords « aspect en mocassin » (86).



Figure 62: Hyper kératose palmaire à *T. rubrum*.

- Onychomycodystrophie totale Cela correspond à la destruction progressive et totale de toute la tablette unguéale par le champignon. La lame superficielle est expulsée mettant le lit de l'ongle à nu. On observe une hyperkératose considérable du lit de l'ongle avec un aspect de bois vermoulu (87).

2. Stade lésionnel profond :

L'évolution des manifestations superficielles inaugurales de la maladie dermatophytique, aboutis après des périodes d'amélioration et d'aggravation plus ou moins longues, à l'atteinte des carrefours lymphatiques (atteinte ganglionnaire), se compliquant des localisations viscérales qui apparaissent parfois par contiguïté ou dissémination hémotogène.

Dans les cas les plus sévères, des atteintes systémiques sont possibles : osseuses, hépatiques, spléniques, rénales, pulmonaires, neurologiques, l'évolution peut être fatale et un choc septique mettant en jeu le pronostic vital (88,89).



*DIAGNOSTIC
PARACLINIQUE*



Le diagnostic paraclinique de la maladie dermatophytique consiste d'abord à prouver que les lésions superficielles et profondes, qui affectent le patient sont dues aux germes pathogènes causant cette maladie (*T. violaceum* *T. rubrum*, *T. schoenleinii* ...). Ensuite on doit montrer que ce patient présente également un déficit immunitaire à médiation cellulaire vis à vis des antigènes trichophytiques.

1. Intérêt de la lampe de Wood dans le diagnostic :

Les voies biochimiques utilisées par certaines espèces particulières de Dermatophytes pour dégrader les molécules organiques constitutives de la peau et des phanères (notamment la kératine) aboutissent à la présence, dans les tissus colonisés, de substances spontanément fluorescentes sous un rayonnement ultra-violet d'une fréquence donnée. L'examen de ces dermatophytoses ainsi « éclairées » à l'aide de la



Figure 63: Examen à la lampe de wood.

lampe de Wood peut révéler cette fluorescence, et donc fortement étayer le diagnostic positif de mycose. La teinte de la fluorescence oriente vers un type de Champignon (éventuellement vers un diagnostic différentiel non mycologique). L'étendue des zones cutanées fluorescentes permet d'élaborer un bilan d'extension de l'activité du Champignon et guide le geste de prélèvement en vue de l'examen mycologique proprement dit. Toutefois, l'absence de fluorescence nette n'infirmes en rien le diagnostic de mycose.

En pratique courante, cet examen paraclinique représente donc une partie intégrante du diagnostic de certaines dermatophytoses. Une fluorescence verte sous rayonnement ultra- violet des petits cheveux cassés courts est en effet un argument majeur du diagnostic de certaines teignes tondantes microsporiques, notamment des teignes à *Microsporum canis* et plus accessoirement, du favus à *Trichophyton schoenleinii*. Ce sont, bien entendu, ces petits cheveux fluorescents qui seront prélevés en priorité en vue de l'examen mycologique. D'autre part, au

cours de toute lésion microsporique de la peau (dermatophytose circinée), le duvet peut être colonisé par le Champignon, de la même manière que le cheveu au cours des teignes, notamment en périphérie des lésions. De plus, c'est au niveau des poils follets et duvets que les Dermatophytes, subsistent après un traitement insuffisant. Leur fluorescence doit donc être systématiquement recherchée (bien qu'inconstante si le poil, trop fin, est peu parasité).

A noter : la fluorescence rouge sous rayonnement ultra-violet d'une lésion cutanée inguino-crurale oriente le diagnostic vers un érythrasma, lésion due à une bactérie du genre *Corynebacterium* (90).

2. Diagnostic du germe responsable :

Le diagnostic de dermatophytes, responsables de la maladie dermatophytique, repose sur des arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques.

Une clinique et une histoire évolutive sont souvent évocatrices.

2.1 Diagnostic biologique :

Toute étape de la biologie commence par un prélèvement.

2.1.1 Le prélèvement :

Le prélèvement doit être de qualité et réalisé par un spécialiste : Biologiste, dermatologue ou mycologue, puisque de l'efficacité du geste de prélèvement et de la quantité du matériel biologique prélevé dépend le succès des étapes ultérieures du diagnostic mycologique, surtout pour les lésions cutanées.

Le prélèvement doit être effectué avant tout traitement antifongique par voie générale : 15 jours pour la peau et 2 ou 3 mois pour les ongles, avec une technique adaptée à la lésion du patient (91).

Les précautions d'usage de stérilité visent, entre autres, à éviter la contamination du matériel biologique par les bactéries, mais également par des levures ou des champignons filamenteux présents dans le milieu extérieur. Ainsi, le matériel stérile utilisé pour le prélèvement est en fonction du type et de la localisation de la lésion et du produit biologique à recueillir : écouvillon

humidifié au moyen d'un peu de liquide physiologique stérile, curette de Brocq fenêtrée, scalpel mousse, boîte de Pétri.



Figure 64: Outils de prélèvements.

Les prélèvements doivent être abondants et effectués essentiellement dans la zone de multiplication du Champignon. Les produits biologiques prélevés sont :

- Les squames (scalpel mousse, curette de Brocq)
- Les cheveux, poils et duvets (pinces à épiler)
- Les fragments d'ongles et la matière sous-unguéale (scalpel mousse, curette de Brocq).
- Le pus des folliculites (écouvillon)

Les modalités du prélèvement dépendent de la lésion, de son siège et de son aspect. L'important est de récupérer, en chaque site prélevé, un maximum de matériel pour un examen direct abondant des cultures efficaces.

Le prélèvement doit se faire à un endroit où la peau est en cours vivante et on espère que le mycélium soit réellement pathogène. On doit éviter le prélèvement au niveau des endroits de souillures ou les endroits où la peau se détache facilement

Le prélèvement au niveau des intertrigos :

On gratte sur les faces latérales des bords latéraux des doigts (pas forcément au niveau des pieds puisque c'est très douloureux) et on ramasse les petites squames qui se détachent assez facilement dans la boîte de Pétri.



Figure 65: Intertrigos.

Le prélèvement des lésions cutanées : Le grand principe majeur, consiste à prélever au niveau de la jonction entre la zone malade et la zone saine, exemple de l'épidermophytie circinée : c'est au niveau du bord libre qu'il faut prélever (le centre squameux est en voie de guérison).



Figure 66: Zone de prélèvement.

Le prélèvement au niveau de l'ongle : en cas d'onychomycose sous-unguéale, le prélèvement est plus difficile, il faut aller plus loin en profondeur, au-delà de la kératine externe qui sera jetée, afin d'arriver sous l'ongle ce qui permet de gratter la tablette inférieure et de prélever le maximum de kératine parasitée viable renfermant les filaments les plus jeunes.

Prélèvement à la jonction ongle sain-ongle malade



Figure 67: Prélèvement au niveau de l'ongle.

Seule la présence de taches de leuconychie superficielle justifie le prélèvement de fins copeaux réalisés par grattage au scalpel de la surface de la tablette unguéale, ou du matériel finement crayeux obtenu en creusant chaque plaque blanchâtre avec une curette.

Prélèvement au niveau de teigne du cuir chevelu : beaucoup plus simple, il suffit de gratter avec une curette en périphérie et sur les plaques d'alopecie des squames et des croûtes. On met le produit dans une boîte de pétri.



Figure 68: Prélèvement au niveau du cuir chevelu (Photo du CD ANOFEL)

Le prélèvement des cheveux : au moins une quinzaine de cheveux parasités, prélevés à la pince à épiler en exerçant une légère traction. Les cheveux parasités n'offrent aucune résistance, alors qu'il est inutile d'insister sur un cheveu ne se détachant pas spontanément (57-91).

Le conditionnement et le transport de ces produits biologiques se font en récipients stériles (tubes, flacons, petites boîtes de Pétri, ...) bien fermés. L'ajout de quelques gouttes de liquide physiologique stérile à l'écouvillon est conseillé pour éviter la dessiccation. Les fragments de tissus (biopsies, ...) destinés à l'examen mycologique doivent être conditionnés dans du liquide physiologique stérile, sans fixateur, totalement séparés de ceux, fixés, destinés à l'anatomopathologiste. D'une manière générale, la longue survie à sec et à température ambiante des Champignons dans les squames, cheveux et poils, fragments d'ongles et de matière sous-unguéale permet un envoi à distance sans risque de détérioration. Le produit biologique ainsi prélevé sera ensuite partagé en deux parties sensiblement égales par le

laboratoire pour effectuer en parallèle l'examen direct et la culture.

2.1.2 L'examen direct :

L'examen direct d'un prélèvement est une technique indispensable, qui consiste sur l'examen d'un échantillon au microscope optique afin de mettre en évidence le dermatophyte sous un « état parasitaire ». Il apporte en quelques minutes la preuve formelle de la dermatophytose (alors que l'éventuelle croissance en culture et l'identification peuvent prendre plusieurs semaines). En effet, la positivité de l'examen direct permet d'impliquer un (ou plusieurs) Champignon(s) dans le processus pathologique en révélant, par exemple, la présence de filaments de dermatophyte dans les squames, les fragments d'ongles ... En cas de positivité de l'examen direct, le diagnostic de mycose sera bien évidemment maintenu, même si les cultures restent ultérieurement négatives.

La négativité des cultures s'explique d'une part, par l'affaiblissement du Champignon du fait de l'ancienneté de l'infestation ou de traitements itératifs mais insuffisants. Ainsi, environ le tiers des diagnostics de mycose cutanéophanérianne, la moitié de ceux d'onychomycose dermatophytique des pieds, n'est porté que sur le seul examen direct. D'autre part, du fait que les cultures peuvent être souillées par d'autres spores « contaminantes » présentes sur ou dans le matériel biologique prélevé. Exemple de spores « contaminantes » : spores de *Penicillium spp.* (Voir glossaire), qui germent au contact du milieu de culture. Le mycélium envahit alors la gélose, inhibant la croissance du Champignon attendu, aussi bien par compétition spatiale que par excrétion de molécules antifongiques.

Un examen microscopique minutieux de la morphologie des éléments fongiques dans les produits biologiques permet de préciser le(s) type(s) de Champignon(s) impliqué(s). Il oriente ainsi son (leur) identification ultérieure par cultures. De plus, la constatation de la coexistence de plusieurs types de mycélium permet la détection de fréquentes associations. Exemples d'association : Dermatophyte + Levure dans les squames des lésions interdigitoplantaires, Dermatophyte + opportuniste dans la matière sous-unguéale lors d'onyxis « chronicisés » du fait de la non-efficacité des antifongiques sur les opportunistes. Deux modalités d'examen direct peuvent être mises en œuvre :

- Examen direct « à frais » :

L'examen direct « à frais » se pratique directement sur le produit biologique, sans fixation ni coloration spécifique. Il est facilité par l'utilisation d'éclaircissants (Ex. : lactophénol d'Amann). Ainsi, on examine par exemple : les cheveux, poils et duvets (filaments intrapilaires, spores endo- ou ectothrix), occasionnellement les squames très fines (filaments).

- Examen direct après coloration :

Une des principales colorations utilisées en mycologie, la coloration en rose « fuchsia » foncé selon la technique de Hotchkiss-MacManus (HMM), adaptée de la coloration acide periodique, réactif de Schiff (P.A.S.) des histo-pathologistes, est particulièrement indiquée pour mettre en évidence les filaments des dermatophytes dans les squames, les fragments d'ongle et la matière sous-unguéale, et de certains champignons opportunistes (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp...*) dans les ongles(90).

En conclusion : L'examen direct doit toujours être réalisé pour le diagnostic des dermatophytes. Il permet de révéler la présence de champignon dans le produit pathologique, surtout pour les teignes, il reste un examen fondamental. C'est sur ces résultats (filaments mycéliens arthrosporés, parasitisme pileaire), que le traitement anti-dermatophyte sera institué, immédiatement sans attendre le résultat des cultures. Mais très rarement on 'a un diagnostic d'espèce (91).

Pour l'étude de l'examen direct, des différents trichophytons pouvant générer la maladie dermatophytique, on s'adresse au chapitre de l'approche épidémiologique (page 6).

2.1.3 Les cultures :

Le but des cultures est le développement et l'isolement des colonies qui permettront l'identification du (ou des) Champignon(s) impliqué(s). Le résultat de cette identification doit être corrélé à l'image observée à l'examen direct. Autrement dit, le(s) Champignon(s) qui « pousse(nt) » doi(ven)t être celui (ceux) attendu(s) d'après le résultat de l'examen direct.

Les produits pathologiques (poils, fragments cheveux, ongles...) serontensemencés dans un

milieu de référence pour les dermatophytes : le milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques et de cycloheximide (Actidione). Ce dernier inhibe la croissance de la plupart des moisissures et permet ainsi l'isolement des dermatophytes. Les antibiotiques sont, quant à eux, là pour stopper la poussée des bactéries de la peau. (92) Pour une primo culture, la boîte de Pétri semble préférable. Toutefois, si les tubes sont préférés, il ne faudra pas les visser complètement car les dermatophytes sont aérobies. Les cultures seront incubées à 25-30 degrés, en moyen, pendant au moins trois semaines. Elles seront examinées deux fois par semaine car les caractéristiques macroscopiques sont transitoires (91).

- L'isolement :

L'isolement se fait par ensemencements pratiqués de façon stérile, classiquement sur tubes de gélose glucosée (2 %) de Sabouraud, contenant des antibiotiques antibactériens et des vitamines. L'adjonction de cycloheximide dans une partie des milieux permet d'inhiber la croissance d'éventuels Champignons contaminants (il inhibe également la croissance de certaines Champignons opportunistes impliqués en pathologie humaine, notamment unguéale).

Les exigences métaboliques de nombreux dermatophytes nécessitent toutefois l'utilisation de géloses de culture conditionnées :

- En grands tubes contenant au moins 20 ml de milieu refroidi incliné, de façon à ce que la pente soit la plus longue possible, s'arrêtant à 3 cm du bouchon, pour une aération maximale, le bouchon étant vissé à fond.
- En boîtes de Pétri de 9 cm de diamètre, contenant 30 ml de milieu pour optimiser la place disponible pour les colonies fongiques.

Les milieux ainsi ensemencés sont conservés à 27° C au moins trois semaines avant que les cultures soient considérées comme négatives. En cas de positivité, ils se développeront en une à trois semaines (parfois plus pour certaines espèces) des colonies dont la forme, la consistance et la couleur, variables, seront des critères macroscopiques d'identification des dermatophytes. Ces délais de croissance, également véritables critères d'identification, conditionnent, bien entendu, le délai de réponse définitive de la part du Laboratoire. Par ailleurs, la négativité des

cultures (souvent du fait de prises antérieures d'antifongiques) n'infirmes bien évidemment pas le diagnostic (en particulier quand l'examen direct est positif) et n'a aucune valeur de guérison d'une dermatophytose précédemment prouvée tant que l'examen direct reste positif.

- Identification :

L'identification de l'espèce de dermatophyte impliquée permet d'adapter la thérapeutique et, souvent, de préciser le mode de contamination. Elle se fait sur des caractères morphologiques (macro- et microscopiques) et/ou physiologiques (vitesse de croissance, besoins vitaminiques,). Le milieu glucosé d'isolement de Sabouraud favorise la croissance du mycélium des dermatophytes, mais non leur sporulation. Or, en pratique, la morphologie microscopique des organes de reproduction asexuée est le critère majeur d'identification spécifique de ces champignons filamenteux. Il est donc nécessaire de repiquer les colonies sur des milieux d'identification non glucosés qui stimuleront la fructification des organes sporigènes et des spores (Ex. micro- et macroconidies).

Les principaux milieux d'identification des dermatophytes et des champignons filamenteux opportunistes utilisés en pratique courante par les mycologues sont : le milieu « Pomme de terre Carotte », le milieu Lactrimel de Borelli, la gélose au malt et la gélose au Maïs ou corn meal agar (voir glossaire).

Les principaux critères d'identification des dermatophytes sont :

- Le délai d'apparition des colonies et la vitesse de leur croissance.
- Les caractères macroscopiques des colonies : forme (plane, bombée, cérébriforme, ...), consistance (poudreuse, duveteuse, cotonneuse, dure, élastique, ...), couleur (recto et verso).
- Les caractères microscopiques : mycélium (diamètre, régularité, ramifications, arthrospores,...), macro- et microaleuriospores (abondance, dimensions, morphologie, échinulation, segmentation, ...), ornements du mycélium (nœuds, vrilles, chandeliers, ...) (93).

Pour l'étude de la culture, des différents trichophyton (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*) ;

pouvant générer la maladie dermatophytique, on se réfère au chapitre de l'approche épidémiologique (page 6).

Avantages et inconvénients de la culture :

Malgré certains avantages comme le fait de permettre l'identification du genre et de l'espèce en présence, la culture présente aussi certains inconvénients (94) : sa faible sensibilité, le temps de pousse long(3 semaines à un mois), la subjectivité de l'identification microscopique(biologiste ou technicien dépendant), manque de fructification: base du diagnostic morphologique, il y'a des atypies des souches il faut donc repiquer, les faux négatifs par prélèvement de matériel non parasité ou d'agents fongiques non viables, les faux positifs lors de la pousse de champignons filamenteux saprophytes accrochés à la surface de la tablette unguéale. C'est dans ce contexte que plusieurs méthodes moléculaires ont été développées pour pallier au manque de sensibilité et de spécificité des techniques d'identification classiques des dermatophytes basées sur les critères phénotypiques. C'est pour cet effet qu'il y a d'autres techniques rapides et hautement spécifiques (91-95).

2.1.4 Identification moléculaire :

Le développement des techniques de biologie moléculaire représente un apport intéressant pour la détection et l'identification des dermatophytes directement à partir des prélèvements biologiques.

Le principe général du diagnostic moléculaire consiste à identifier un pathogène en se basant sur la spécificité de son matériel génétique. Des organismes différents afficheront nécessairement des différences dans leur ADN, mais il est également vrai que des organismes apparentés de près ou de loin auront vraisemblablement dans leur ADN des régions similaires, voire identiques. En ciblant des régions variables ou conservées de l'ADN chez des groupes de pathogènes, il devient possible d'identifier un pathogène de façon précise ou encore de simplement tester son appartenance à une famille donnée. Les attraits de cette approche en comparant les méthodes d'identification classiques sont multiples :

- La possibilité de s'affranchir de la nécessité de cultiver les pathogènes afin de les identifier,

ce qui ouvre la porte à l'identification plus aisée de pathogènes difficiles à cultiver.

- La possibilité de distinguer très précisément entre différentes souches de pathogènes ou de cibler des éléments génétiques pathogènes communs à différentes espèces de pathogènes.
- La possibilité d'identifier rapidement la présence d'un pathogène directement à l'intérieur d'un échantillon clinique.
- La possibilité de soigner les gens mieux et plus rapidement, ce qui, au-delà de l'aspect humain, offre un potentiel non négligeable de réduction des coûts globaux de diagnostic, d'hospitalisation et de traitement.

Plusieurs techniques moléculaires décrites dans la littérature utilisée pour l'identification des dermatophytes, surtout les souches atypiques, dont la PCR, PCR en temps réel et le séquençage des gènes codant les régions « Internal transcribed spacer » (ITS) de l'ARN ribosomique et la région 28S, qui est le gold standard de ces investigations moléculaires.

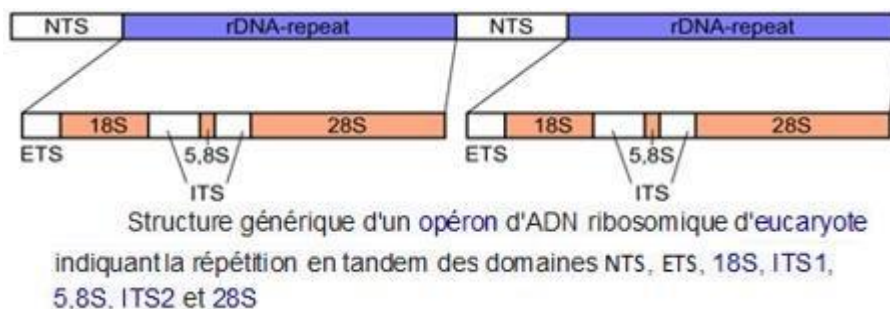


Figure 69: Structure générique d'un opéron d'ADN ribosomique.

2.1.4.1 Identification par PCR : polymerase chain reaction :

L'année 1985 allait marquer le début d'une véritable révolution dans le domaine de la biologie moléculaire par la publication du premier article rapportant la conception et l'utilisation fructueuse d'un procédé très rapide « d'amplification » (réplication) d'ADN in vitro, soit

l'amplification en chaîne par polymérase 2 ou PCR (polymerase chain reaction) (96). D'abord un procédé coûteux, la PCR, de par son potentiel, a rapidement gagné en popularité et en abordabilité, au point de pouvoir faire sa place dans n'importe quel laboratoire de biologie moléculaire. La séquence d'ADN des dermatophytes choisie pour être amplifiée varie selon les techniques et les équipes. Ces techniques nécessitent un équipement spécialisé, donc réservé à des laboratoires spécialisés et manipulant un assez grand nombre d'échantillons permettant l'expertise de ces techniques (97). Les équipes japonaises ont choisi de travailler sur le gène codant pour l'ADN topoisomérase II des dermatophytes. L'objectif est d'identifier la majorité des dermatophytes retrouvés en pathologie humaine telle que *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. violaceum*..., en développant une technique PCR et PCR- RFLP (Voir le glossaire). Dans cette étude, ces espèces sont étudiées. Les résultats ainsi obtenus sont identiques aux résultats obtenus par la culture. L'identification des dermatophytes basée sur cette méthode PCR amplifiant la séquence du gène de l'ADN topoisomérase II, est donc présentée comme étant une méthode simple et rapide, et permettant l'identification de la majorité des espèces de dermatophytes rencontrées (98). Ces équipes ont montré dans une étude ultérieure que cette technique était également reproductible et représente une technique permettant l'étude étiologique des dermatophytoses en comparant les résultats obtenus par PCR, par PCR-RFLP aux résultats obtenus en culture (99).

Le principe de la PCR est basé sur le mécanisme de réplication de l'ADN in vivo : l'ADN bicaténaire est déroulé en ADN monocaténaire, puis dupliqué et ré-enroulé, selon des cycles répétitifs comprenant les trois étapes suivantes :

- Dénaturation de l'ADN par fusion à haute température pour convertir l'ADN bicaténaire en ADN monocaténaire. Cette étape est réalisée à une température comprise entre 93 et 96°C.
- Hybridation à l'ADN cible de deux oligonucléotides utilisés comme amorces. Cette hybridation a lieu à une température comprise entre 55 et 65°C.
- Extension de la chaîne d'ADN par addition de nucléotides à partir des amorces en utilisant l'ADN polymérase (2) comme catalyseur en présence d'ions Mg^{2+} . La

température optimale de travail de l'ADN polymérase est de 72°C.

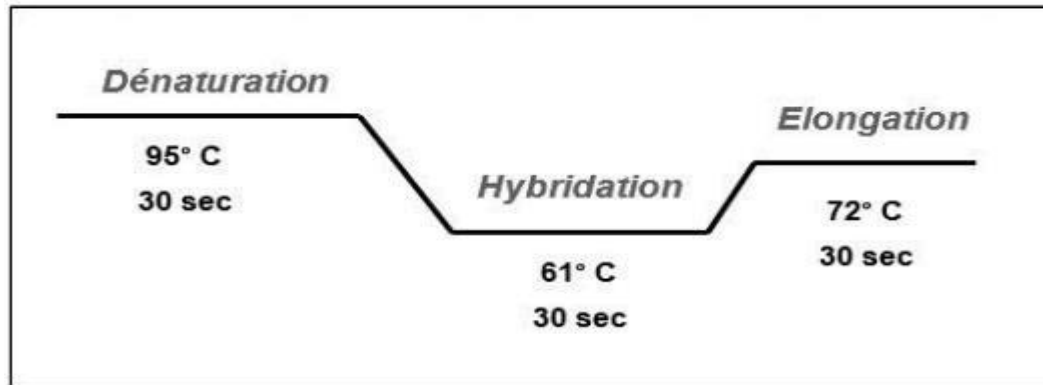


Figure 70: Schéma d'un cycle d'amplification.

Amorces et sondes :

Le diagnostic moléculaire, par PCR, nécessite la conception d'oligonucléotides, c'est-à-dire de courtes séquences nucléotidiques qui serviront dans un cas à alimenter la PCR (on parle alors d'amorces) et dans l'autre à cibler et révéler des zones spécifiques d'une molécule d'ADN (on parle alors de sondes). Traditionnellement, la conception des amorces et sondes se fait par l'analyse, à l'œil, d'un alignement multiple. Dans plusieurs contextes, mais particulièrement dans celui du diagnostic moléculaire, la bio-informatique peut apporter une aide énorme en automatisant le processus d'analyse de séquences.

Un cycle = Trois étapes

Les oligonucléotides sont de courtes séquences d'ADN monocaténaire qui sont différentes les unes des autres et complémentaires des sites de reconnaissance encadrant la séquence d'ADN à amplifier. Les étapes de dénaturation de la matrice d'ADN, d'hybridation des amorces et d'extension des amorces en brins complémentaires constituent un cycle dans la méthode PCR. Après chaque cycle, les brins d'ADN nouvellement synthétisés peuvent servir de matrice dans le cycle suivant. Au fur et à mesure des répétitions de cycles, il s'en suit ainsi une augmentation et une accumulation exponentielle des séquences d'ADN cible représentée dans la Figure (71).

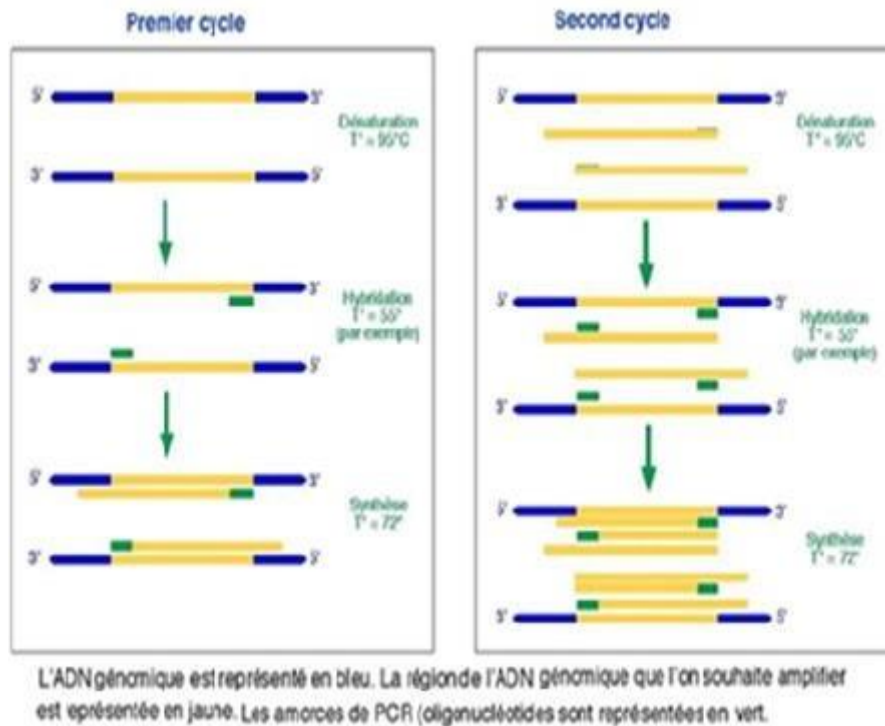


Figure 71 : Schéma représentant les cycles de PCR.

L'amplification, en tant que nombre final de copies de la séquence cible, est exprimée par l'équation suivante : $(2^n - 2n) \times$

Avec : n = nombre de cycles ; $2n$ = premier produit obtenu après le premier cycle ; x = nombre de copies de la matrice originelle.

Deux progrès majeurs ont permis aux laboratoires d'automatiser le processus de la PCR :

- Le développement des blocs de température qui peuvent augmenter et abaisser rapidement leur température de manière automatisée et programmée : thermocycleurs ou machines PCR (chauffages et refroidissement par fluides, résistances électriques ou semi-conducteurs)
- Initialement, la méthode PCR utilise une ADN polymérase extraite de la bactérie E. Coli. Toutefois, cette enzyme est rendue inactive par les températures de l'étape de dénaturation, obligeant le rajout d'enzyme "fraîche" pour chaque cycle d'amplification. C'est finalement l'utilisation d'une enzyme thermostable dite « Taq Polymerase », capable de supporter des températures supérieures à 90°C et utilisable pour la totalité des cycles d'amplification, qui a

permis de simplifier et donc d'automatiser la réaction PCR.

A la fin des années 1990, une deuxième génération de tests PCR fait son apparition sous la forme d'un système qui permet de détecter le produit de la PCR au fur et à mesure qu'il s'accumule. C'est la "PCR en temps réel" dite également "PCR quantitative", qui laisse suivre en temps réel, cycle par cycle, l'évolution de la réaction PCR. Elle permet en outre, à l'aide de témoins positifs et négatifs adaptés, d'opérer une quantification précise de la quantité d'ADN cible initialement présente dans l'échantillon analysé (100).

2.1.4.2 Identification par séquençage :

La caractérisation fine d'un gène passe par son séquençage, c'est à dire la connaissance de la composition et de l'ordre des nucléotides qui le composent. Cet agencement permet de connaître par exemple l'emplacement des différents sites de restriction du gène afin de mieux le manipuler. Enfin, la traduction in silico (par ordinateur) de la séquence nucléotidique en séquence d'acides aminés permet éventuellement de confirmer ou de proposer une fonction de la protéine codée par le gène. Plusieurs techniques de séquençage d'ADN existent, mais nous ne décrivons ici que le principe d'un séquençage enzymatique par incorporation de didésoxynucleotides : Séquençage de l'ADN selon la méthode de Sanger. Les didésoxynucleotides (ddNTPs) sont des désoxynucleotides (bases) modifiés, capables de s'intégrer dans une chaîne d'ADN en synthèse, mais empêchant l'incorporation du nucléotide suivant (101).

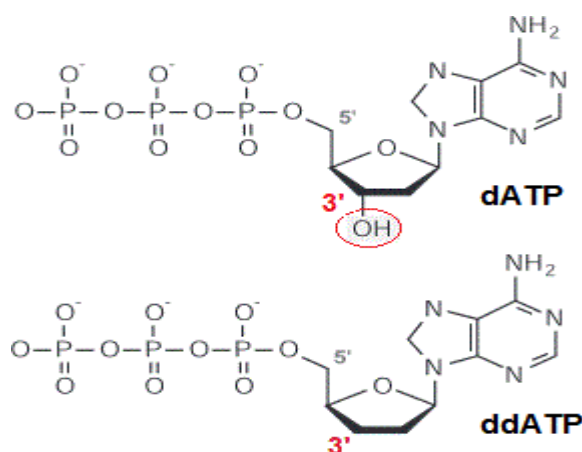


Figure 72: Différence structurale entre dATP et ddATP.

Principe du séquençage :

Une amorce nucléotidique est hybridée par appariement de bases au fragment d'ADN monocaténaire dont on veut déterminer la séquence. A partir de l'extrémité 3'-OH de l'amorce appariée, une ADN polymérase synthétise le brin complémentaire de l'ADN matrice en présence de désoxynucléotides. L'un des désoxynucléotides doit être marqué. On utilise le plus souvent un nucléotide radioactif comme la dATP marqué au 35S ou au 33P. Le mélange est ensuite réparti dans 4 tubes marqués A : (Adénine), C : (Cytosine), G : (Guanine) et T : (Thymine). Chacun de ces tubes contient, en plus des dNTP, le ddNTP correspondant. Dans chaque tube, le ddNTP ajouté est incorporé dans les fragments en cours d'élongation.

Chaque fois qu'un ddNTP est incorporé à une position, l'élongation de la chaîne est stoppée, ce qui génère un ensemble de molécules de tailles différentes, mais se terminant toutes par le même ddNTP. Si le dNTP et le ddNTP correspondant sont ajoutés en quantités adéquates, tous les fragments d'ADN synthétisés de novo et se terminant par ce ddNTP seront représentés. Le contenu des 4 tubes A, C, G et T est ensuite analysé par électrophorèse en gel d'acrylamide en conditions dénaturantes. Les différents fragments radioactifs néosynthétisés migrent en fonction de leur taille et sont séparés à la base. Une autoradiographie est réalisée après migration des molécules dans le gel. La séquence 5'-P→3'-OH du brin néosynthétisé peut être lue sur l'autoradiogramme du bas vers le haut, en comparant les positions relatives des bandes dans les 4 pistes.

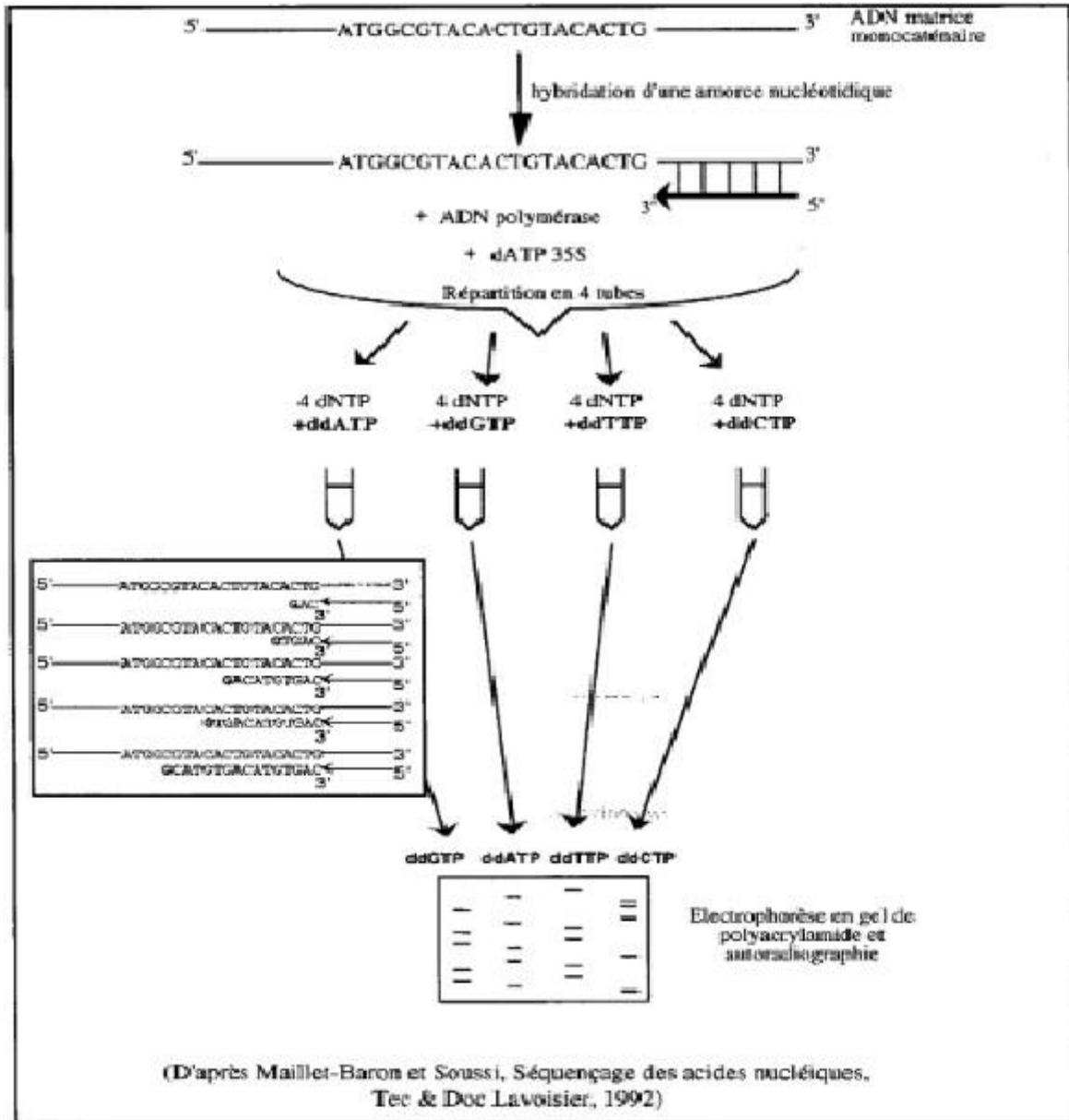


Figure 73: schéma de séquençage des acides nucléiques.

L'automatisation du séquençage par adaptation de la méthode de séquençage à la fluorescence au lieu du marquage radioactif, chaque ddNTP (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) est marqué par un fluorochrome différent dont le spectre d'émission est spécifique. Une analyse spectrale va différencier les différents fluorochromes, associer la base correspondante et donc définir la

séquence nucléotidique du brin d'ADN initial. Les brins allongés se terminent par un didéoxynucléotide marqué par un fluorochrome différent selon la base présente (A, T, C, G). La taille des fragments obtenus est déterminée par une chromatographie d'exclusion au lieu de l'électrophorèse. Le séquenceur détecte la fluorescence sortant des colonnes de chromatographie (4 colonnes), repérant les fragments d'ADN et leurs tailles précises. Les systèmes les plus modernes permettent même de lire les quatre nucléotides à partir d'une seule colonne de chromatographie (101,102).

3. Diagnostic du déficit immunitaire :

Vu la rareté de la maladie dermatophytique, il n'est pas facile de l'évoquer à chaque fois qu'un un(e) patient(e) se présente devant le clinicien avec des lésions dermatophytiques, cutanées ou même profondes. Ce n'est qu'après des rechutes ou résistances aux traitements antifongiques, et souvent un ré-interrogatoire orienté sur l'origine géographique du patient : région d'endémie de la maladie dermatophytique (ex : d'Afrique du Nord), l'existence des cas similaires dans la famille ou notion d'endogamie ; qu'on évoque la possibilité de la maladie dermatophytique.

3.1 Diagnostic anatomopathologique :

Sujet traité dans le chapitre précédent de l'étude histopathologique (page 58)

L'élément le plus évocateur est le granulome retrouvé dans pratiquement toutes les lésions profondes (tubercules, nodules, nodosités hypodermiques, ganglions, etc.) Une organisation folliculaire très tuberculoïde peut être retrouvée au sein de ce granulome, centrée alors par des foyers de nécroses riches en filaments mycéliens. A ce stade, la maladie dermatophytique peut être prise à tort pour une tuberculose (2-7). La coloration PAS montre des filaments mycéliens au sein de la nécrose (103).

3.2 Diagnostic de mutation du gène CARD9 :

Sur le matériel tissulaire cutané prélevé, le séquençage de CARD 9 permet de mettre en évidence une mutation homozygote Q289X (103- 104).

Comme on a déjà vu précédemment dans le chapitre d'étude immunologique (page 28) le gène

CARD9 joue un rôle important dans la production d'IL6 et d'IL 17. Lors de sa mutation la quantité de ces interleukines diminue, ainsi que les macrophages et les cellules dendritiques, qui dépendent de ces interleukines, voient leur production diminuée. La réponse immunitaire est par conséquent beaucoup moins efficace. Ceci constitue un déficit immunitaire primitif (49-52).



TRAITEMENT



1. Traitement médical

Une fois le diagnostic, de la maladie dermatophytique établi, et avant de prescrire le traitement, on doit prendre en compte la date d'apparition des lésions, la présence d'autres symptômes ou complications. Les facteurs liés à la vie du patient doivent aussi être connus par le prescripteur tel que l'origine géographique, le mode vie et les antécédents de traitement de mycoses.

Les champignons sont, comme l'être humain, des eucaryotes. Cette similitude rend difficile l'utilisation de cibles intracellulaires. En effet, l'inhibition de ces cibles pourrait avoir des répercussions délétères sur les cellules de l'hôte.

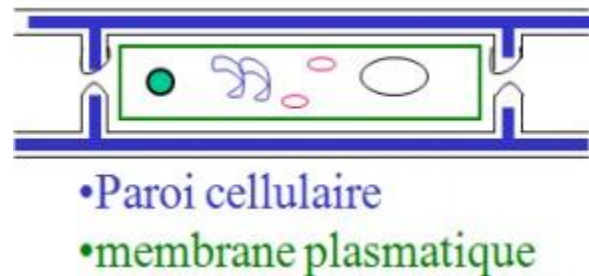


Figure 74: Schéma de Structure d'une cellule fongique (108).

La membrane fongique est constituée de protéines, de phospholipides et de stérols, principalement l'ergostérol. Certains antifongiques auront pour cible cette membrane ou bien ses constituants (azolés, allylamines) (109). L'ergostérol est important pour la fluidité et l'intégrité membranaire mais aussi pour les fonctions d'enzymes liées à la membrane, jouant un rôle dans la croissance et la division cellulaire.

La pharmacocinétique des différents principes actifs antifongiques influe sur le choix des traitements, au même titre que le spectre d'activité. En fonction de la situation clinique, le choix de l'antifongique va reposer à la fois sur le choix du principe actif mais aussi sur le choix de la forme galénique. Cette dernière est en effet déterminante puisque des paramètres tels que l'absorption et la distribution sont des critères de choix pour la diffusion au site

de l'infection (110).

Il existe de nombreuses molécules antifongiques dont les plus utilisées :

1.1 Molécules utilisées

1.1.1 La griséofulvine.

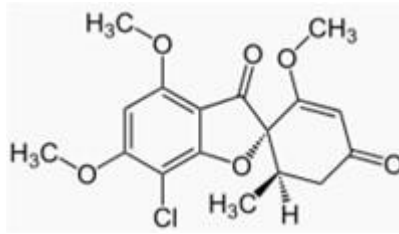


Figure 75: Structure de la Griséofulvine.

La Griséofulvine découverte en 1939, est un antibiotique fongistatique issu de *Penicillium griseofulvum*. Son mécanisme d'action est encore mal connu. Cependant deux hypothèses existent :

- La griséofulvine interagit avec la synthèse de chitine de la paroi fongique créant ainsi des filaments épais, élargis et enroulés. Ce phénomène s'appelle le « Curling effect ».
- Elle inhibe la synthèse des acides nucléiques et bloque ainsi la mitose cellulaire.

Toxicité : Ce médicament est plutôt bien toléré mais une administration continue est indispensable. En effet, la réponse thérapeutique est lente et temps dépendant.

Par ailleurs, la Griséofulvine est un inducteur enzymatique. Il sera donc important de bien connaître les antécédents des patients avant toute administration.

Ainsi, la Griséofulvine diminue les effets des anticoagulants (AntiVitamine K AVK), des contraceptifs oraux et des immunosuppresseurs.

Au contraire, Elle augmente les effets de l'alcool ou encore l'hépatotoxicité des antituberculeux. Son efficacité est quant à elle diminuée par les barbituriques.

Contre-indication :

La Griséofulvine ne peut être utilisé en cas de grossesse (dès le premier trimestre de grossesse (105), d'atteinte hépatique sévère ou de lupus érythémateux.

1.1.2 La Terbinafine :

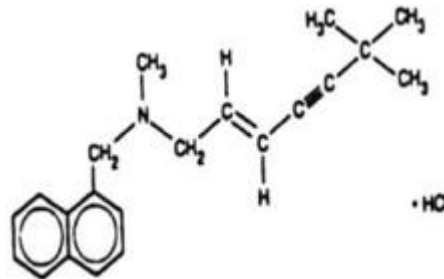


Figure 76: Structure de Terbinafine.

- **Forme systémique** : La plus récente des classes d'antifongiques, elle possède un mode d'action spécifique. En effet, elle bloque la synthèse de l'ergostérol de la membrane fongique par inhibition spécifique de la squalène époxydase (106). L'accumulation de squalène entraîne la mort du champignon. Elle a donc une action fongicide.

Pharmacodynamie : Cette molécule lipophile montre une absorption de 70% après prise orale, augmentée si la prise est lors d'un repas. Le produit diffuse rapidement à travers le derme et se concentre dans la couche cornée. Il diffuse également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux et les régions riches en glandes sébacées. Le métabolisme est hépatique avec une élimination par voie urinaire. Dans certains tissus, la décroissance des taux de médicament est lente ce qui explique la rémanence du médicament pendant plusieurs semaines, permettant ainsi des modalités de traitement séquentielle. Cette molécule est aussi inhibiteur enzymatique du CYP 2D6 mais n'interfère pas avec le cytochrome P450, ce qui implique peu d'interactions médicamenteuses.

Contre-indication :

Per os, les contre-indications sont essentiellement dues aux insuffisances hépatiques et/ou

rénales sévère qu'il pourrait engendrer.

Par voie locale, une hypersensibilité à la terbinafine ou à un des excipients contenus dans la crème, est une contre-indication. Sous cette forme, le médicament est réservé aux enfants de plus de 12 ans et aux adultes.

Effets indésirables : Ils sont d'ordre digestifs avec des nausées, vomissements, douleurs abdominales ou encore anorexie. Des troubles du goût réversibles peuvent persister pendant un à deux mois après l'arrêt du traitement. Il peut même y avoir une élévation des taux de cholestérol et des triglycérides. Ces troubles biologiques surviennent le plus fréquemment à la sixième semaine du traitement. Aucune surveillance biologique ne figure dans les recommandations du Vidal. (107)

- **Forme topique :** La Terbinafine existe aussi en forme topique. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule permettent une seule application quotidienne et des durées de traitement plus courtes car des concentrations efficaces supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des dermatophytes persistent 7 jours après arrêt du traitement.

1.1.3 Les antifongiques azolés :

Les antifongiques azolés sont les dérivés imidazolés et les triazolés, obtenus par synthèse chimique et possède un noyau imidazolé. Ils sont utilisés par voie locale, par voie orale, et rarement par voie intraveineuse.

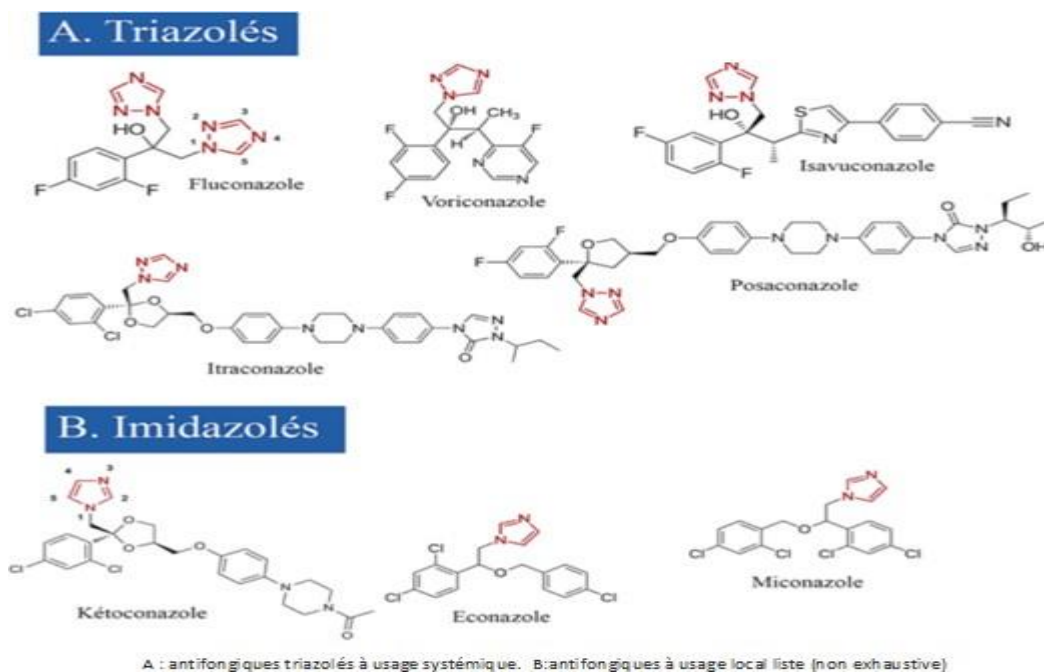


Figure 77: Structure chimique des antifongiques azolés.

Plus que toutes les autres classes d'antifongiques, les dérivés azolés sont de loin les antifongiques les plus utilisés en clinique. Pour cette raison, ce sont aussi les antifongiques les plus étudiés par la communauté scientifique, aussi bien au niveau de leurs propriétés pharmacologiques et de leur mode d'action, que des stratégies de défense adoptées par les micro-organismes. Ces molécules sont utilisées aussi bien dans le traitement des infections fongiques locales que systémiques. Les antifongiques azolés sont des médicaments que l'on peut diviser en deux groupes selon leur structure chimique : les triazolés (Itraconazole ; Voriconazole ; Posaconazole,) et les imidazolés (Kétoconazole ; Fluconazole) plus récents, moins toxiques, plus efficaces. Malgré un mécanisme d'action pharmacologique commun, ils sont caractérisés par des indications et des paramètres pharmacocinétiques variables.

Les triazolés sont à usage systémique et les imidazolés à usage local. L'arrivée des triazolés au cours des trois dernières décennies a considérablement élargi l'arsenal thérapeutique dans le traitement des infections fongiques, longtemps constitué par l'amphotéricine B dont le maniement et la toxicité étaient susceptibles de limiter son utilisation (111- 112)

Mécanisme d'action : Tous les antifongiques azolés sont des inhibiteurs enzymatiques qui agissent en bloquant le site actif de l'enzyme connue sous le nom de lanosterol 14 α demethylase. Cette enzyme, appelée CYP51 appartient aux isoenzymes des cytochromes P450 des mitochondries des cellules fongiques. Elle permet chez le champignon la transformation du lanostérol en ergostérol, principal stérol de la membrane fongique (109).

La 14 α demethylase est codée par le gène ERG11 (113). L'étape de déméthylation nécessaire pour transformer les 14 α methyl stérols en ergosterol est dépendante de l'activation du cytochrome P450. Sur le plan moléculaire, un des atomes d'azote (le N-3 chez les imidazolés et le N-4 chez les triazolés) se lie à l'atome de fer de l'hème situé dans le site actif de l'enzyme (113 - 114) du cytochrome P450, inhibant ainsi l'activation de ce cytochrome et par conséquent le fonctionnement enzymatique. Les azolés sont donc actifs sur les enzymes dépendantes du cytochrome P450(115). L'inhibition conduit à une accumulation de précurseurs dans la chaîne de synthèse : lanostérol et divers 14-méthylstérols ce qui aboutit à l'inhibition de la croissance du champignon. On observe également un épuisement d'ergostérol, stérol primordial dans la composition de la membrane de la cellule fongique, ce qui compromet l'intégrité de la membrane cellulaire (116).

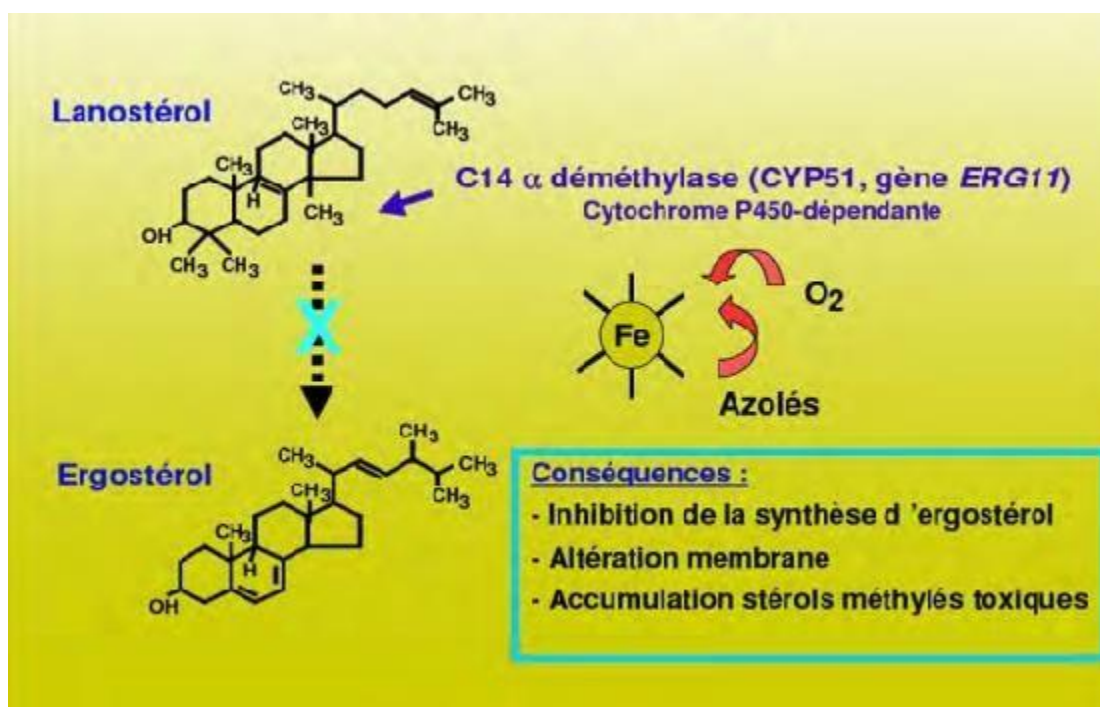


Figure 78: Mécanisme d'action des azolés.

Une forte concentration en imidazolés est associée à une activité fongicide rapide. En effet, à haute concentration, ils pourraient exercer une inhibition directe sur les membranes, sans interférer avec les stérols ou les esters de stérol. Les composés azolés sont également soupçonnés d'inhiber les enzymes oxydatives et peroxidatives du cytochrome, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de peroxydes intracellulaires (116). Les triazolés possèdent un spectre étendu : *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* ainsi que les champignons dimorphiques et les dermatophytes contrairement aux imidazolés qui ne sont actifs que sur *Candida* et *Aspergillus* (117).

Pharmacocinétique : Les champignons en phase stationnaire sont plus sensibles aux azolés que ceux en phase exponentielle de croissance (118). Après leur administration, les concentrations plasmatiques de dérivés azolés sont détectables plusieurs heures. Ils diffusent aisément dans l'urine, la salive, le sébum, le cérumen, le liquide articulaire. De récentes études indiquent qu'ils pourraient également se répandre dans le liquide céphalorachidien (LCR).

L'élimination de ces molécules est bi-phasique : elles sont métabolisées par le foie puis les métabolites sont éliminés par le rein (119).

Molécule	Demi-vie (h)	Biodisponibilité orale	Métabolisme/élimination	Dialysable
Fluconazole	30 h	~85-95 % Pic : 0,5-1,5 h	Élimination rénale sous forme inchangée majoritaire Faible métabolisme hépatique (11 %) Pharmacocinétique linéaire Inhibiteur de CYP : 2C9, 3A4, 2C19	++
Isavuconazole	100 h	~98 % non affecté par le pH gastrique et le repas Pic : 2-3 h	Prodrogue isavuconazolum sulfate activée par estérases plasmatiques Métabolisme hépatique par CYP3A4/5 inhibiteur de CYP : 3A4	Non
Itraconazole	20-30 h	Suspension buvable Variable (> gélule) pH indépendant mais réduit par le repas Pic : 2-3 h	Métabolisme hépatique saturable Pharmacocinétique non linéaire Métabolite OH-itraconazole actif Substrat CYP3A4 et glycoprotéine P inhibiteur de CYP : 3A4	Non
		Gélule Variable ~ 55 % ↑ par baisse du pH gastrique et repas Pic : 4 h		
Posaconazole	30-48 h	Suspension buvable Variable, absorption saturable ↑ par baisse du pH gastrique et repas Pic : 3 h	Élimination par voie biliaire sous forme inchangée majoritaire Élimination non linéaire Peu de métabolites CYP-dépendant Glucuronidation glucuronosyltransférases (18-28 %) inhibiteur de CYP : 3A4	Non
		Comprimé Variable (> suspension) Pic : 4-5 h		
Voriconazole	6-10 h	~85-92 % Réduction de l'AUC si administré avec repas (~35 %) Pic : 2 h	Autoinduction Non linéaire saturable Variabilité 2C19 inhibiteur de CYP : 3A4	±

Figure 79: Caractéristiques pharmacocinétiques des azolés.

1.2 Modalités de traitement :

Actuellement il n'existe pas de schéma thérapeutique codifié et les différents traitements utilisés ne permettent qu'un contrôle partiel de la maladie. La griséofulvine est l'antifongique le plus administré souvent associée aux traitements locaux. Elle est prescrite à la dose de 1 g/j chez l'adulte et 10-20 mg/kg/j chez l'enfant. Cependant des molécules plus récentes comme l'itraconazole ou le posaconazole per os, (à raison de 200mg trois fois par jour pour l'itraconazole ou 400mg deux fois par jour pour le posaconazole), se sont révélées plus efficaces mais bien plus onéreuses (2).

Une étude a montré que le meilleur protocole de traitement serait en première intention du terbinafine et en deuxième intention le posaconazole per os. (120).

Le traitement antifongique doit être maintenu pendant plusieurs années, avec une surveillance

attentive est indispensable du fait :

- De l'hépatotoxicité de ces molécules.
- De la possibilité de survenue de surinfection bactérienne sur ce terrain prédisposé nécessitant une antibiothérapie bien adaptée.
- De la fréquence de comorbidité, surtout chez les sujets âgés, avec une éventuelle interaction médicamenteuse, imposant une modification de la dose de l'antifongique ou le changement de sa molécule.

Et surtout que la maladie dermatophytique met non seulement en jeu la vie sociale des patients par le caractère affichant des lésions mais engage aussi le pronostic vital par l'évolution inexorable vers les atteintes profondes et viscérales.

Les antifongiques, même les plus récents, ne sont pas suffisants à eux seuls pour obtenir une guérison complète. En effet une intervention au niveau de l'immunité est indispensable, c'est pour cette raison que l'association entre l'interféron gamma et les antifongiques reste la meilleure option thérapeutique bien qu'assez onéreuse. Et pourquoi ne pas à l'avenir trouver un vaccin...

A noter : Parfois on utilise les immunostimulants pour booster l'état immunitaire du patient comme :

- L'Isoprinosine qui intervient sur la composante humorale et cellulaire Cp à 500mg :100mg/kg/j en attaque puis 50 mg/kg/j Cures de 5j ensuite un arrêt de 7-10j.
- Lévamisole (solaskil*) : antihelminthique, a action immunostimulante.
- Facteur de transfert
- Interféron : activité antivirale, cytostatique et antiproliférative, immuno-modulatrice (9)

2. Traitement chirurgical :

L'acte chirurgical est envisagé en générale au stade de manifestation profonde de la maladie dermatophytique et des complications, peut se réaliser par :

- Drainage chirurgical d'abcès suite à une surinfection bactérienne surtout sujet diabétique ou immunodéprimé.
- Cure chirurgicale d'ulcération.
- Adénomectomie superficielle ou profonde dans un but diagnostique ou curatif.
- Résection de nodules plantaires.
- Amputation d'orteil détruit par l'agent pathologique.
- Cure chirurgicale d'ostéomyélite avec une séquestrectomie, et résection complète des tissus infectés.

3. Conseils du Pharmacien d'officine :

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible. C'est pourquoi il est souvent le premier à être sollicité par les patients. Le rôle du pharmacien se concentrera ainsi sur le fait de mettre à la disposition du patient, les informations nécessaires concernant cette pathologie, et les conseils pratiques pendant le traitement. Il convient aussi d'expliquer la posologie et le mode d'application du traitement. En effet les traitements sont longs voire à vie, mais en cas de mauvaise observance l'efficacité est fortement diminuée.

Hormis les facteurs immunologiques contre lesquels on ne peut pas agir, le Pharmacien ne cesse de rappeler ses clients, atteints de la maladie dermatophytique, de quelques conseils hygiéno-diététiques indispensables pour une prise en charge optimale surtout pour ses formes superficielles :

- Eviter les vêtements serrés et synthétiques, porter des vêtements en coton ou en fil d'Écosse et des chaussures en cuir.
- Préférer des chaussettes en fibres naturelles comme le coton pour diminuer la transpiration.
- Utiliser des linges de toilette, des vêtements, des chaussures, et des ustensiles de manucure et de coiffure à usage personnel.

- Désinfecter les objets contaminés non lavables avec une poudre antifongique.
- Laver les sous-vêtements minimum à 70-80° et conseiller le port de chaussures neuves, ou de les décontaminer (poudres ou lotions antifongiques).
- Un respect des règles d'hygiène corporelle est indispensable.
- Utiliser des savons acides.
- Bien laver et sécher les pieds, les espaces interdigitaux, les grands plis, et les zones de forte transpiration.
- Réserver une serviette spécifiquement dédiée au séchage des zones touchées et la changée tous les jours, ainsi qu'une seconde serviette pour le reste du corps.
- Couper les ongles régulièrement, avec des ustensiles de manucure propres.
- Désinfecter (de l'eau de javel) les baignoires, les douches et les sols pour éviter la contamination intra et interfamiliale.
- Utiliser des antitranspirants pour diminuer l'hyperhidrose au niveau des pieds.
- Éviter de marcher pieds nus dans des endroits chauds et humides (hammam, saunas, bords de piscine, les vestiaires...), le port de sandales permettant d'empêcher la dissémination de peaux mortes et de fragments d'ongles contaminés.
- Éviter les manucures excessives et les faux ongles.
- Enlever de temps en temps la semelle des chaussures pour bien les aérer.
- Chez les personnes diabétiques, un respect de l'équilibre glycémique sera indispensable. En effet, les champignons se développent massivement en présence de sucre (121 -122).

Dans les pays du Maghreb où les pratiques traditionnelles ou religieuses nécessitent une ablution quotidienne, la fréquentation des lieux publics tels que les mosquées ou les hammams, le pharmacien d'officine aura essentiellement un rôle d'informer les patients sur les mycoses des ongles et les facteurs favorisant leur apparition. Il faut également conseiller un séchage rigoureux des pieds après chaque ablution et le port de sandales dans ces lieux publics (123).



PREVENTION



Tout le monde présente un risque de maladie due aux mutations génétiques. Toutefois, la prévalence plus élevée des maladies génétiques observée dans certaines communautés pourrait être due à des facteurs sociaux ou culturels, notamment à la tradition des mariages consanguins, qui provoquent une fréquence plus élevée des maladies à transmission autosomique récessive, cas de la maladie dermatophytique.

La lutte contre les maladies génétiques doit être basée sur une stratégie associant une prévention et un traitement optimaux par le biais de la sensibilisation communautaire, du dépistage de la population, du conseil génétique et de la possibilité d'un diagnostic précoce. Les services de génétique que l'on introduit pour lutter contre les maladies génétiques doivent servir de base solide à partir de laquelle on applique la technologie génétique à un éventail plus large de problèmes de santé publique.

Certaines maladies génétiques les plus courantes peuvent être très bien prises en charge. Leur traitement efficace est bénéfique non seulement sur le plan de l'augmentation de l'espérance de vie, mais aussi du fait de l'amélioration de la qualité de vie. Traitement et prévention sont complémentaires et peuvent permettre de réduire les dépenses en soins de santé, en particulier dans le cas des maladies héréditaires récessives communes. De plus, on espère que les autorités nationales, en créant le statut de médicaments « orphelins » pour les produits qui servent à traiter les maladies rares (« orphelines ») (maladie dermatophytique, par exemple) encourageront les initiatives visant à promouvoir la mise au point de médicaments appropriés et apporteront peut-être aux malades des possibilités de traitement.

A l'avenir, la thérapie génique somatique pourrait jouer un rôle croissant dans la prise en charge des maladies génétiques, même s'il va falloir attendre des années avant de pouvoir l'utiliser en routine dans la pratique clinique.

Il est à la fois nécessaire et possible de créer un conseil génétique de base et de l'intégrer dans les soins de santé primaires dans tous les pays. Ce conseil génétique est indispensable pour protéger l'autonomie des individus ou des couples et respecter leur droit à une information complète concernant ce type de maladie et les solutions possibles. Le conseil génétique doit être attentif au contexte culturel, religieux et éthique des individus ou des couples. Au cœur du

processus de conseil génétique figure son caractère pédagogique, librement consenti et non obligatoire. L'objectif principal est que les personnes confrontées à des risques génétiques puissent prendre des décisions éclairées en fonction des valeurs qui sont les leurs et appliquent ensuite les mesures dictées par ces choix. Le conseil génétique doit donc être attentif aux rôles qu'ont les hommes et les femmes dans une communauté si l'idée est d'encourager la prise de décision autonome. En plus des services spécialisés de conseil génétique, des programmes de formation (faisant partie intégrante de l'effort d'information des malades) doivent permettre à l'ensemble du personnel médical, des infirmiers aux médecins, d'exposer des informations génétiques ayant trait à un large éventail de pathologies (124).



Discussion



La maladie dermatophytique, comme on a déjà signalé dans l'introduction, est une pathologie rare (« orphelines ») principalement décrite aux pays du Maghreb. Depuis sa première description par Hadida et coll., peu de publications ont été consacrées à cette pathologie.

Une étude louable concernant une approche épidémiologique de cette affection a été effectuée au Maroc en 1992 (3), (réalisée par les services de Dermatologie - Avicenne - Rabat - et Hôpital d'enfants – Rabat), par recensement et étude des huit (8) cas colligés dans les différents services universitaires de Dermatologie marocains : CHU Avicenne, Hôpital Militaire, Rabat, CHU Averroès à Casablanca.

Les résultats qui découlent de cette étude montre que les patients sont majoritairement (83,3 %), des jeunes de sexe masculin, d'origine rural, dont la moyenne d'âge est de **20 ans** avec des extrêmes variant de **10 ans à 30 ans**. Le facteur de consanguinité est retrouvé chez la moitié des cas (50%).

Selon le mode de début, (51,7 %) des cas de la maladie dermatophytique débute comme une teigne du cuir chevelu et se généralise par la suite à tout le tégument avec des polyadénopathies et des nodosités cutanées. L'aspect d'herpès circiné est aussi retrouvé, ainsi qu'un déficit gonadique remarqué par Rollier chez 2 patients.

Le patient vient consulter très souvent au stade de généralisation de l'affection : érythrodermie ichtyosiforme, polyadénopathies, onychomycoses.

Après le diagnostic clinique, mais essentiellement biologiques : Biopsie (cutanée, ganglions, nodules), la maladie dermatophytique est confirmée avec la mise en évidence du Trichophyton, plus particulièrement le trichophyton violaceum retrouvée dans 7 cas sur 8 avec un seul cas concerné par Trichophyton tonsurans. Les explorations immunologiques n'ont pas été très poussées vu les moyens à cette époque.

Pour traiter cette pathologie, le traitement thérapeutique qui a été envisagé en première intention est la Griséofulvine, puis le Kétoconazole per os, parfois à des doses élevées (cas traités par Rollier : 800 mg/jour). Ils ont eu à déplorer 2 décès confirmés sur les 8 cas, 5 patients consultaient régulièrement au service sur une période moyenne de 2 ans, puis ont été perdus de

vue. Probablement excédés par l'évolution désespérément chronique de leur affection ou à cause du bas niveau socio-économique. Une seule patiente Mme B.M. a été suivie régulièrement au service pendant 15 ans ; mise sous Kétoconazole 400 mg/jour puis 200 mg/j pendant près d'une année. Elle a vu ses lésions d'abord se stabiliser, pour s'aggraver par la suite. L'Itraconazole, qui est un nouveau dérivé Imidazolé moins toxique que le Kétoconazole, n'a pu être utilisé chez cette patiente par manque de disposition.

Durant cette étude, deux questions ont été évoquée et qu'on doit poser à notre tour :

- Y-a-t-il une écologie propre au Trichophyton dans les pays du Maghreb ?
- Y-a-t-il une prédisposition génétique, familiale ?

Selon l'étude, l'Algérie (14 cas), le Maroc (8 cas), la Tunisie (2cas), ces pays du Maghreb regroupent la majorité des cas mondiaux (43 cas) de la maladie dermatophytique. L'étude a montré aussi que parmi les huis cas rapportés au Maroc, sept cas sont dus au trichophyton violaceum dont quatre cas se sont manifestés au début par une teigne du cuir chevelu.

Pour l'Algérie leurs données sont semblables à celles des autres pays d'Afrique du Nord, où *Microsporum canis* et *Trichophyton violaceum* sont les agents les plus fréquents des teignes du cuir chevelu - pathologie la plus étudiée des dermatophytoses - (128-129), ces teignes occupent une place non négligeable dans leur environnement, et posent un problème de santé publique plus ou moins redoutable, surtout pour les enfants d'âge scolaire (130). Elles sont connues depuis longtemps (131), leur fréquence élevée était liée aux conditions sociales très défavorables des populations aussi bien dans les villes qu'en milieu rural, La chaleur et l'humidité sont des facteurs majeurs qui favorisent l'installation des dermatophytes, ainsi que quelques pratiques culturelles locales...

Pour la Tunisie, on note d'après les études de F. Makni et al sur les teignes du cuir chevelu dans la région de Sfax. De M. Mseddi et al, et autres (132- 134 -136), que Les teignes du cuir chevelu restent fréquentes dans la Tunisie malgré que Les dermatophytes zoophiles deviennent de plus en plus fréquents. Ce qui pourrait être en rapport avec une modification du comportement de la population qui se livre à l'adoption d'animaux. Les teignes trichophytiques étaient les plus

fréquentes (68,3 % des cas) dont le *Trichophyton violaceum* représente (68 %) (132), germe le plus en cause de la maladie MD. Comme pour les autres pays du Maghreb on note en Tunisie une atteinte précoce des patients, avec une moyenne d'âge de 8,63 ans (135), de même le faible niveau socioéconomique et l'origine rurale, mais une prédominance du sexe féminin (133).

Cette revue de la littérature, à travers les pays du Maghreb, nous amène à penser à la possibilité que ces pays représentent un environnement propice pour les *Trichophyton*. Malheureusement, on ne peut pas se prononcer sur ce point, tant qu'on ne se dispose pas des localités où résident ces patients et de la prévalence de trichophytons dans ces régions géographiques. Mais ça n'empêche pas de supposer et d'incriminer certains facteurs d'avoir un rôle essentiel dans la multiplication et la persistance de trichophyton dans cette région vu le cadre rural et le bas niveau socioéconomique évoqué lors de l'études de chaque cas de maladie dermatophytique. Parmi ces facteurs : la chaleur, l'humidité, les conditions socioéconomiques et hygiéniques défectueuses, le jeune âge d'atteinte, la prédominance de sexe masculin, certaines pratiques culturelles. Les mauvaises conditions d'hygiène, favorisent, surtout chez les enfants et les jeunes, le passage des germes de l'état commensal à la forme pathogène et facilitent aussi le contact avec des sujets infectés (125). Ce qui peut expliquer l'apparition des premiers signes de la MD pendant le jeune âge des patients.

Le fait de réduire l'ampleur de ces facteurs, surtout les conditions socio- économiques et hygiéniques, à l'instar des pays développés (137), permet de prévoir une diminution de la prévalence de dermatophytose trichophytique dans notre région et par conséquent abaisser le nombre de cas de la MD par diminution de risque de contact de trichophyton avec des gens ayant une mutation du gène CARD9.

Concernant la seconde question évoquant la prédisposition génétique, familial. Comme On a expliqué aux chapitres d'étude immunologique et du diagnostic paraclinique, la maladie dermatophytique est due à une mutation du gène CARD9. Ce qui nous permet de déduire qu'au moins 50 % des patients atteints par la maladie dermatophytique peuvent avoir une prédisposition génétique avec un déficit de l'immunité cellulaire à transmission autosomale récessive responsable d'un état de tolérance vis-à-vis du dermatophyte.

Pour le fait que "Le patient vient consulter très souvent au stade de généralisation de l'affection". On suppose que la consultation tardive est due au problème d'accès aux soins qui est encore difficile, il l'était encore plus à l'époque des années quatre-vingt du dernier siècle, surtout dans les zones rurales.

Au niveau du traitement, la majorité des patients sont traités par la Griséofulvine, un patient a été traité par le Kétoconazole et les deux autres par les deux molécules: Griséofulvine et Kétoconazole et aucun d'entre eux n'a été traité par l'itraconazole ou le fluconazole : antifongiques de référence pendant les années 1990(138) , malgré que les deux CHU sont gérés, à l'époque, par autonomie financière(139) permettant au service de dermatologie de se disposer de ces médicaments suite à une demande à l'administration de CHU de figurer ces molécules au besoin annuel des médicaments utilisés par le service.

D'après l'étude de D. El Euch et al « Service de dermatologie de CHU de Rabta à Tunis", le nombre de cas Mondiaux colligés est de 50 observations, dont 32 sont d'origine Maghrébine avec 17 cas en Algérie et 9 cas en Tunisie dont 7 publiés, une autre publication parle de 10 cas décrits (133), alors que le Maroc reste avec ses 8 cas il y a plus d'une trentaine d'année (9). Chose qui nous incite à actualiser nos données épidémiologiques concernant cette pathologie qui représente, au Maghreb, presque les deux tiers des cas mondiaux.



CONCLUSION



La Maladie dermatophytique est une pathologie rare et d'évolution grave engageant le pronostic vital, dont la majorité des cas sont identifiés dans les pays du Maghreb. Elle est due au dermatophytes à trichophyton, essentiellement à trichophyton violaceum, survenant sur un terrain de déficit immunitaire cellulaire à transmission autosomale récessive responsable d'un état de tolérance vis-à-vis du dermatophyte.

Au début, ses manifestations cliniques sont superficielles, notamment une simple teigne du cuir chevelu – Les cas étudiés au Maroc – survenant le plus souvent chez le sujet de sexe masculin à l'âge scolaire, et ce n'est qu'après sa généralisation à tous les téguments, sa résistance au traitement ou son aggravation avec ou sans existence de notion de consanguinité ou d'existence des cas familiaux qu'on oriente les investigations vers le diagnostic de la maladie dermatophytique.

Du fait de la rareté de cette affection, peu de publications sont consacrés à son étude. Au Maroc la seule étude qui existe est celle de Dr HASSAM B et colorateurs (3). On constate qu'après une trentaine d'années sur la réalisation de cette considérable étude "orpheline" sur cette pathologie "orpheline", et après les changements qu'a connus notre pays dans tous les domaines, pendant cette période. Le moment est venu d'opter pour une étude récente de cette maladie, plus représentative de la réalité, permettant d'actualiser nos données épidémiologiques, de décrire la particularité de notre profil clinique et de proposer éventuellement, au ministère de la tutelle, un protocole thérapeutique tenant compte de l'efficacité, des effets indésirables et de prix des médicaments choisis, et aussi de la possibilité de prise en charge de ces patients par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) ou bien par l'état dans le cadre du Ramed régime d'assistance médical) pour éviter l'arrêt du suivi ou l'abandon de traitement: causes essentielles de la rechute et de complications constatés dans la 1^{ère} étude.



Résumé



Résumé :

Titre : Dermatophytes, Dermatophyties et Maladie dermatophytique

Auteur : Allam Kaoutar

Rapporteur : Pr. Lmimouni Badre Eddine

Mots-clés : CARD9, Déficit Immunitaire, Dermatophytes, Trichophyton.

La maladie dermatophytique est une pathologie rare (« orphelines ») principalement décrite aux pays du Maghreb où se trouve la majorité des cas mondiaux. Depuis sa première description par Hadida et coll., peu de publications ont été consacrées à cette pathologie. La MD est une infection fongique touchant aussi bien la peau et les phanères que les viscères, provoqués par des dermatophytes, essentiellement *Trichophyton violaceum*. C'est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital du fait de l'évolution inexorable vers les atteintes viscérales.

Les études immunologiques ont permis de mettre en évidence une mutation du gène CARD9 responsable d'un déficit de l'immunité cellulaire à transmission autosomale récessive entraînant un état de tolérance vis-à-vis du dermatophyte.

Cette affection atteint surtout le sujet de sexe masculin. Les premiers signes surviennent généralement pendant l'enfance et se déclare sous forme de teigne récidivante du cuir chevelu ou par une atteinte de la peau glabre et évolue longtemps comme une dermatophytie extensive avant que le parasitisme n'envahisse le derme et l'hypoderme, les ganglions et les viscères. Sur le plan histologique, le granulome retrouvé dans pratiquement toutes les lésions profondes la distingue des dermatophyties extensives superficielles et chroniques.

Actuellement, en plus de l'examen direct du dermatophytes, on se base sur des nouvelles techniques tels la PCR et le séquençage.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe actuellement aucun schéma codifié. En effet, les différents traitements utilisés comme la Griséofulvine et la kétoconazole, n'ont permis qu'un contrôle partiel de la maladie.

Abstract:

Title: Dermatophytes, Dermatophyties and dermatophytic disease

Author: Allam Kaoutar

Thesis supervisor: Pr. Lmimouni Bader Eddine

Keywords: CARD9, Dermatophytes, Immunity deficit, Trichophyton.

The dermatophytic disease is a rare infection mainly described in North Africa. Since its first description by Hadida and al., Few publications have been devoted to this pathology. The dermatophytic disease is caused by dermatophytes, essentially *Trichophyton Violaceun*, and it's characterized by cutaneous and visceral invasion. It's a severe pathology that involve the vital prognosis due to the inexorable evolution towards visceral damage.

Immunological studies have revealed a mutation in the CARD9 gene, responsible for a cellular immunity deficit with autosomal recessive transmission accountable for a state of tolerance towards the dermatophyte.

This infection affects males more than females. The firsts signs begin at pediatric age with recurrent scalp tinea or with hairless skin damage and evolves as long-term extensive dermatophyties before invading the dermis, hypodermis, lymph nodes and viscera. Histologically, the granuloma found in all deep lesions, differentiate the disease from extensive from extensive and chronic dermatophties.

Currently, new techniques are used in addition to the direct mycological examination like the polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing.

Therapeutically, there is no effective treatment. Different antifungal regimens like Griseofulvin and ketoconazole have enabled partial control of the disease.

ملخص

العنوان: الفطريات الجلدية، الأمراض الجلدية الفطرية ومرض الفطار الجلدي

المؤلف: علام كوثر

المشرف: الأستاذ لميموني بدرالدين

الكلمات الأساسية: «تريكوفايتون»، الجهاز المناعي، عوز بر وتيني، «كارد 9»، مرض الفطار الجلدي

مرض الفطار الجلدي، هو شكل نادر من العدوى المزمنة والمنتشرة في الجسم عرف لأول مرة في بلدان المغرب العربي التي تضم أكبر عدد من الحالات الموجودة عالميا. منذ أول دراسة أكاديمية قام بها فريق «حديدة»، قليل من الدراسات اهتمت بهذا المرض. هذا الداء يصيب خاصة الذكور في سن مبكر، ينتج عن الفطريات المجهرية التي تسمى الفطريات الشعروية، المنتمية إلى فصيلة «تريكوفايتون»، وخاصة نوع «تريكوفايتون فيولاسوم»، ويتسبب غالبا في إصابة فروة الرأس ثم يتمدد إلى باقي الجلد والأظافر. وأثناء تطوره تدخل هذه الفطريات عبر مكونات الجلد إلى العقد اللمفاوية وإلى باقي الأعضاء نتيجة انهيار المقاومة المناعية للمصاب، فيدخل المريض في حالة حرجة تهدد حياته.

من خلال دراسات مناعية تبين أن سبب هذا الداء يرجع في الأصل، إلى اعتلال في الجهاز المناعي للمريض ليصبح جسمه عاجزا عن إنتاج نوع خاص من البروتينات "كارد9" وينشئ عن هذا العوز البروتيني عدم قدرة الجسم على مقاومة هذه الفصيلة "التريكوفايتونية".

نظرا للطفرة النوعية التي عرفتتها التقنيات المختبرية، لم يعد الاكتفاء فقط بالبحث على الجرثومة محدودة في أخذ عينة من جلد المصاب وفحصها تحت المجهر أو زراعتها، بل أصبحت تجرى تقنيات جديدة متقدمة، سريعة ومحددة. بالنسبة للعلاج، تبقى العقاقير المضادة لهذه الفطريات ذات تأثير نسبي طالما لا يوجد علاج ناجع لتعويض النقص البروتيني "كارد 9".



BIBLIOGRAPHIE



- (1)- Journal de Mycologie Médicale Volume 20, n° 1 pages 61-69 (mars 2010)
F. Cheikhrouhou , F. Makni, A. Ayadi
- (2)- Maladie dermatophytique de révélation tardive Pan Afr Med J. 2016 ; 24 : 194.
- (3)- Hassam Badreddine, Senouci Karima, Bennouna Farida, Lazrak Bachir, Agoumi Abdelaziz. Maladie dermatophytique : approche épidémiologique. Med Maghreb. 1992 ;35(5):5–8.
- (4)- Médecine du Maghreb 1992 n°35 ... II – Report de cas clinique chez un tunisien de 35 ans. Bull. Soc. Fr. Mycol. med. Tome VII, 1978, n°2, p. 149-151.
- (5)- Bull Soc Fr Mycologie Med 1987; 1: 270-280.
- (6)- Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, Liu L, Cypowyj S, Prando C, et al. Deep Dermatophytosis and Inherited CARD9 Deficiency. N Engl J Med. 31 oct 2013;369(18):1704-14.
- (7)- La maladie dermatophytique : revue de la littérature Dermatophytic disease: Literature review , links Author open overlay panelF.CheikhrouhouF.Makni A.Ayadi
- (8)- Ann Dermatol Venereol 1991 ; 118 : 17-21 : La maladie dermatophytique : une affection immunogénétique.
- (9)- D, El euch - A Ben Osman Service de dermatologie EPS La Rabta.
- (10)- Dermatophytes : Prise en charge et cas dermatophytoses invasives page 99.
- (11)- Annales de dermatologie et de syphiligraphie p 450.
- (12)- Le complexe Trichophyton mentagrophytes, Caractérisation mycologique et moléculaire d'un nouveau variant : Trichophyton mentagrophytes page 23. MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de BIOLOGIE MEDICALE Soutenu Mercredi 19 Octobre 2011 Par Anne-Laure CHARLENT.
- (13)- Oudaina W, Biognach H, Riane S et al. Epidemiology of tinea capitis in outpatients at the children's hospital in Rabat (Morocco). J Mycol Med 2011; 21: 1– 5.

- (14)- Gräser Y, Scott J and Summerbell R: The new species concept in dermatophytes-a polyphasic approach. *Mycopath L'HMMI DE MEKNES ologia* 2008; 166(5-6): 239-56.
- (15)- Ellis, D., souche granulaire *Trichophyton rubrum*. *Mycology Online*, avril 2012 http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Dermatophytes/Trichophyton/rubrum.html.
- (16)- Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicale. P 271- 272; 5^{ème} édition ANOFEL 2016.
- (17)- Leng et Tao Liu, Rui Li, Jian Yang, Candong Wei, Wenliang Zhang, Qi Jin, « Proteomic profile of dormant *Trichophyton Rubrum* conidia », *BMC Genomics*, vol. 9, n° 1, 25 juin 2008, p. 303 (ISSN 1471-2164, DOI 10.1186/1471-2164-9-303, lire en ligne [archive], consulté le 23 décembre 2013.
- (18)- FEUILHADE DE CHAUVIN M (2015).Examen mycologique en dermatologie *EMCdermatologie* ,3(10) ,1-7.
- (19)- O. *Dermatology*,second,completely.Revised Edition 1996.
- (20)- Mebazaa.A, Fathallah.A, El Aouamri.K, Gaied Meksi.S, Ghariania.N, Belajouza.C, Nouira.R, Denguezli.M, Ben Said.M.Profil épidémioclinique des teignes du cuir chevelu dans le centre tunisien. Bilan d'une étude rétrospective de 16 années. *Journal de Mycologie Médicale*. 2010. 20, 91—96.
- (21)- Benmezdad .A, Moulahem .T, Benyazzar .M, Djaballah. M, Beldjoudi. W, Fendri.A.H. Les teignes du cuir chevelu au CHU de Constantine (Algérie). *Journal de Mycologie Médicale Elsevier Masson SAS*. 2012. 22, 354—356.
- (22)- Marc Sentillini et al. *Médecine tropicale* P: 440 6^{ème} édition.2012. Lavoisier Paris.
- (23)- Seebacher, Claus; Bouchara, Jean-Philippe; Mignon, Bernard (14 mai 2008). "Mises à jour sur l'épidémiologie des infections dermatophytes". *Mycopathologie* . 166 (5–6): 335–352.
- (24)- Identification des champignons d'importance médicale Stage de laboratoire Philippe

- Dufresne Guy St-Germain mars 2018.
- (25)- Journal de Mycologie Médicale Volume 21, n° 3 pages 198-201 (septembre 2011) Les dermatomycoses à *Trichophyton verrucosum* à Sfax–Tunisie
- (26)- Sayfarth, F., Roediger, C., Graser, Y., Erhard, M., Burmester, A., Elsner, P., Hipler, UC. (2011). "Rapport de cas: infection à *Trichophyton verrucosum* après une piqûre d'aiguille avec un vaccin vivant atténué contre la teigne du bétail". *Mycoses* . 54 (6): 870– 876. doi : 10.1111 / j.1439-0507.2011.02015.
- (27)- *laboratoire de parasitologie ENVL.*
- (28)- Annales de parasitologie humaine et comparée. Recherches morphologiques et biologique sur les trichophytos mégasporés du cheval et du bœuf Par J LEBASQUE. P 411- 438.
- (29)- Cahier de formation biologie médicale N° 31 2004.
- (30)- Identification des champignons d'importance médicale .Stage de laboratoire. Philippe Dufresne. Guy St -Germain. Mars 2018. P 37.
- (31)- Spores de contact V. Descamps, F. Bouscarat1, C. Chochillon :Service de dermatologie; Laboratoire de mycologie et parasitologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris
- (32)- F. LAZRAK B., Dr. AGOUMI A.) K. Boukachabine A. Agoumi Les onychomycoses au Maroc Expérience du laboratoire de parasitologie et mycologie médicale de l'hôpital d'enfants de Rabat (1982-2003 Laboratoire de parasitologie et mycologie médicale, Hôpital d'Enfants, Rabat, Maroc
- (33)- Mycologie médicale Christian Ripert. P 326 Lavoisier. Paris.
- (34)- Muriel Fromage, S. Houze, M. Miegerville, M. Thellier, « Parasitologie », Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale, afssaps, janvier 2010.
- (35)- François Lemoine, Marie-Christine Béné, Jean-Daniel Lelièvre, Guislaine Carcelain Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré Tissu lymphoïde et sanguin Immunopathologie et immuno-intervention P: 4
- (36)- Parasitologie mycologie. Préparation pour le concours de l'internat en pharmacie P:132. 2^{ème} édition De Boeck supérieur sa 2019.

- (37)- L'immunité dans les maladies infectieuses P: 445, 2018.
- (38)- Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S24-32.
- (39)- [13] Gazi U, Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. Immunobiology 2009;214(7):554-61.
- (40)- Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, Engering A, et al. Self- and nonselfrecognition by C-type lectins on dendritic cells. Annu Rev Immunol 2004;22:33-54.
- (41)- Zani, I.A., Stephen, S.L., Mughal, N.A., Russell, D., Homer-Vanniasinkam, S., Wheatcroft, S.B., and Ponnambalam, S. (2015). Scavenger receptor structure and function in health and disease. Cells 4, 178–201.
- (42)- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement system part I. Molecular mechanisms of activation and regulation. Front Immunol 2015; 6 : 262. [PubMed]
- (43)- David Male, Immunologie Aide mémoire illustrée, P, 67 Paris 2005.
- (44)- Guislaine C et col. Immunologie fondamentale et immunopathologie: L'immunité innée et la réaction inflammatoire P: 26 . 2^{ème} édition 2018 Selvier Masson
- (45)- Giuliano, F., Rampin, O., Benoit, G., & Jardin, A. (1997). Pharmacologie périphérique de l'érection. Progrès en urologie, 7(1), 24-33.
- (46)- Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes: La réaction inflammatoire. Les inflammations.
- (47)- Lucienne chalenant et col. De la biologie à la clinique. Immunologie.6^{ième} édition 136-142. 2012 Lavoiser.Paris.
- (48)- Janeway M et Col; Immunologie, Chapitre: Développement et la survie des lymphocytes 3^{ème} édition. De Bock sa 2009.
- (49)- Céryma Habachou. Les dermatophytoses : prise en charge et cas des dermatophytoses invasives. Pages 101 – 110. Sciences pharmaceutiques. 2017.
- (50)- Davide Male Immunologie- Aide mémoire Illustrée Bibliothèque nationale Paris 2019.

- (51)- Drummond RA, Saijo S, Iwakura Y, Brown GD. The role of Syk/CARD9 coupled C- type lectins in antifungal immunity. *Eur J Immunol.* févr 2011;41(2):276-81.
- (52)- Fanny Lanternier et col ;Dermatophytose profonde et carence héréditaire en CARD9 . *New Engl J Med* de 2003.
- (53)- Malava switzerland France 2020.
- (54)- © DERMEAL 2017.
- (55)- Mignon B et coll (1999). Histopathological pattern and humoral immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporum canis* in symptomatic and asymptomatic infected cats. *Med Mycol* 37: 1-9.
- (56)- Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., Schulte-Beerbühl, R., Tietz, H. (2014b). "Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnosis." *Journal of the German Society of Dermatology* 12: 749-777.
- (57)- Dermatophytoses ou Dermatophyties Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) 2014.
- (58)- Précis de parasitologie - Volume 2 - Page 1898 Émile Brumpt.
- (59)- P. de Viragh : Maladies des poils, des cheveux et du cuir chevelu. JH Saurat, JM Lachapelle, D Lipsker, L Thomas. Jouanique C. Folliculite décalvante. *Thérapeutique Dermatologique* (2005).
- (60)- Baldo A., Maty A., Vermot S.. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles *Ann. Méd. Vét.*, 2007, 151, 192-199
- (61)- Emilie Faway. Pathogénie d'une dermatophytose (*Trichophyton rubrum*) sur épiderme humain reconstruit 2018.
- (62)- Jensen, J., Pfeiffer, S., Akaki, T., Schröder, J., Kleine, M., Neumann, C. et al. (2007). "Barrier function, defensin 2 expression in tinea corporis." *Journal of Investigative Dermatology* 127: 1720-1727.
- (63)- Grumbt, M., Monod, M., Yamada, T., Hertweck, C., Kunert, J., Staib, P. (2013). "Keratin degradation by dermatophytes relies on dioxygenase and a sulfite efflux pump." *Journal of Investigative Dermatology* 133: 1550-1555.

- (64)- Achterman, R., Moyes, D., Thavaraj, S., Smith, A., Blair, K., Withe, T., Neglik, J. (2015). "Dermatophytes activate skin keratinocytes via mitogen-activated protein kinase signaling and induce immune responses." *Infection and Immunity* 83: 1705-1714.
- (65)- Niyonsaba, F., Ushio, H., Nakano, N., Ng, W., Sayama, K., Hishimoto, K. et al. (2007). "Antimicrobial -defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of peptides human pro-inflammatory cytokines and chemokines." *Journal of Investigative Dermatology* 127: 594-604.
- (66)- de Koning, H., Kamsteeg, M., Rodijk-Olthuis, D., van Vlijmen-Willems, I., van Erp, P., Schalkwijk, J., Zeeuwen, P. (2011). "Epidermal expression of host response genes upon skin barrier disruption in normal skin and uninvolved skin of psoriasis and atopic dermatitis patients." *Journal of Investigative Dermatology* 131: 263-266.
- (67)- Groupe de travail de la Société Française de Dermatologie Onychomycoses : modalités de diagnostic et prise en charge. *Ann. Dermatol. Venereol.* (2007); 134: 5 Supplément 7-16
- (68)- Une mutation d'un gène en cause dans une maladie infectieuse fongique, la dermatophytose profonde | 28 OCT. 2013 | PAR INSERM .
- (69)- Dermatologie et infections sexuellement transmissibles Chapitre 15.1 Maladies de l'appareil unguéal S. Goettmann, R. Baran.
- (70)- Infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Vol 130, N° SUP 10 - octobre 2003 pp. 59-63.
- (71)- Somogy A. Saint-Léger E Dermatologie 2006. Elsevier . Masson.
- (72)- Nicolas Kah, « Dermatophytie, candidoses et autres mycoses superficielles : rôles du pharmacien d'officine » [archive] (consulté le 11 mai 2014).
- (73)- ANOFEL. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales P 26. 5^{ème} édition .2016 Elsevier. Masson.
- (74)- S. Goettmann-Bonvollet . Variétés cliniques des onychomycoses - 29/04/08 Doi : AD-12-2003-130-12-C2-0151-9638-101019-ART4.
- (75)- Badillet G. Dermatophyties et Dermatophytes, Atlas clinique et biologique. Paris, 1991,

Editions Vena. 304 p.

- (76)- Borelli D, Delacretaz J, Grigoriu D, Traité de mycologie médicale. Paris, 1984, Doin Editeurs.P 482.
- (77)- Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Plantar Trichophyton rubrum infections may cause dermatophytids on the hands. Acta Derm Venereol 1994; 74:403-4.
- (78)- Réaction dermatophytique Le Manuel MSD a source d'informations médicales de confiance depuis 1899.//Woodfolk JA. Allergy and Dermatophytes. Clin Microbiol Rev 2005;18:30-43.
- (79)- Bouncer Fouad, Otsmane Farida, Hammoutene Aicha, Leclou Abida, Bouadjar Bakar. Maladie dermatophytique avec atteinte tronculo-corticale. Ann Dermatol Venereol. DOI : 10.1016/j.annder.2008.11.005. [CrossRef] [Google Scholar] .
- (80)- Christian R Mycologie médicale. P 323. 2013 .Lavoisier . Paris.
- (81)- Cahier de formation biologie médicale N° 31. 2014.
- (82)- Boudghene Stambouli Omar, Belbachir Abdelkader, Bariout Ahcene. La maladie dermatophytique: 42 ans après sa description. Ann Dermatol Venereol. 2002; 129(1):145– 208.
- (83)- Zagnoli A, Chevalier B, Sassolas B. Dermatophyties et dermatophytes. Maladies infectieuses, vol. 4. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris: Elsevier; 2003,p. 14 p.
- (84)- Chabasse D, Contet Chabasse D, Contet Chabasse D, Contet-Audonneau N. Audonneau N. Audonneau N. Dermatophytes et dermatophytoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-614-A-10, 2011.
- (85)- Berthélémy S. Conseils à un patient se plaignant d'une mycose des pieds. Actual Pharm. 1 déc 2012;Vol.51(521):35-7.
- (86)- CHABASSE, PENN, BRUN, DE GENTILE, BOUCHARA- Les dermatophytes.Cahier de Formation Biologie Médicale n°31, Bioforma, 2004.
- (87)- Grillot R. Les mycoses humaines: démarche diagnostique. Amsterdam; Paris: Elsevier;

- 1996.
- (88)- R.Abdelmalek, A.Mebazaa, B.Kilani, F.Kanoun, D.El Euch, T.Ben Chaabane. La maladie dermatophytique : à propos d'un cas clinique. *Journal de Mycologie Médicale* (2010) 20, 218-222.
- (89)- Boudghène-Stambouli O., Mèrad-Boudia A. La maladie dermatophytique en Algérie : nouvelle observation et revue de la littérature *Ann. Dermatol. Venereol.* 1991 ; 118 : 17-21.
- (90)- Dr P. Rispaïl. *Epidémiologie et diagnostic biologique des dermatophytoses.* Octobre 2005. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.
- (91)- Chabasse D. Diagnostic des dermatophytes actualité et pièges. 50^{ième} journées de biologie praticienne Paris Décembre 2016.
- (92)- Grillot R. *Les mycoses humaines: démarche diagnostique.* Amsterdam [etc.: Elsevier; 1996.
- (93)- **PIDÉMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DERMATOPHYTOSES**
- Copyright des illustrations : Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes.
- (94)- K. Gupta, M. Zaman, et J. Singh, « Fast and sensitive detection of *Trichophyton rubrum* DNA from the nail samples of patients with onychomycosis by a double-round polymerase chain reaction-based assay », *Br. J. Dermatol.*, vol. 157, no 4, p. 698-703, oct. 2007.
- (95)- I. Effendy, M. Lecha, M. Feuilhade de Chauvin, N. Di Chiacchio, R. Baran, et European Onychomycosis Observatory, « Epidemiology and clinical classification of onychomycosis », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 19 Suppl 1, p. 8-12, sept. 2005.
- (96)- Mugge C, Haustein UF, Nenoff P. 2006. [Causative agents of onychomycosis--a retrospective study]. *J Dtsch Dermatol Ges* 4: 218-28.
- (97)- Feuilhade de Chauvin M. 2005. New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 Suppl 1: 20-4.
- (98)- Kamiya A, Kikuchi A, Tomita Y, Kanbe T. 2004. PCR and PCR-RFLP techniques

- targeting the DNA topoisomerase II gene for rapid clinical diagnosis of the etiologic agent of dermatophytosis. *J Dermatol Sei* 34: 35-48 59.
- (99)- Kanbe T, Suzuki Y, Kamiya A, Mochizuki T, Kawasaki M, et al. 2003. Species identification of dermatophytes *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton* by PCR and PCR-RFLP targeting of the DNA topoisomerase II genes. *J Dermatol Sei* 33: 41-54. (100)- La technique da PCR Wiki Auréa.
- (101)- Denis Tagu: Principes des techniques de biologie moléculaire P : 53- 55. Institution Nationale de la recherche Agronomique. Paris 1999.
- (102)- Polygénie moléculaire.Serquénage ADN. Faculty of cad Ayyad.
- (103)- N. Amrani, B. Dahmani, O. Boudghene Stambouli. La maladie dermatophytique avec déficit autosomique récessif en CARD 9 et efficacité spectaculaire de l'itraconazole.
- (104)- N. Sigg. N. Martin. Maladie dermatophytique létale chez un patient immunodéprimé porteur d'une mutation du gène CARD9.
- (105)- Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. Disponible sur: <https://lecrat.fr>.
- (106)- Bianchi V, El anbassi S. Médicaments. Bruxelles: De Boeck; 2012.
- (107)- Vidal 2017: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2017.
- (108)- Association amicale d'enseignement post universitaire de la région de Montmorency. DENIS B. : Les mycoses ou infections fongiques. 2010, 12p.
- (109)- Granier F. : Les infections fongiques invasives. La presse médicale, 2000, 29 : 2051.
- (110)- HOCHART S, BARRIER F, DURAND-JOLY I, HORRENT S, DECAUDIN B, ODOU P. : Les antifongiques systémiques : Partie 1 : éléments pharmaceutiques. Le Pharmacien Hospitalier, 2008, 43 : 103–109.
- (111)- OFFICE OF ENVIRONMENTAL HEALTH HAZARD ASSESSMENT (OEHHA): Triazole Antifungal Agents. CIC consultation, 2011, 7p.
- (112)- Antifongiques azolés : Pharmacologie Par Anne Claire Nonnotte 27 02 2018 Elsevier.

- (113)- Granier F. : Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance. *Antibiotiques*, 2003, 5 : 39–48.
- (114)- YU S., CHAI X., HU H., et al. : Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase. *European journal of medicinal chemistry*, 2010, 45: 4435–4445.
- (115)- Delaunay P. Fissore C. : Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 2006, 16 : 152–158.
//Gubbins PO. : Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2011, 7 : 1411–1429.
- (116)- Saag MS., DISMUKES WE. : Azole antifungal agents: emphasis on new triazolés. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32: 1–8.
- (117)- Kumari S., Pramod S., Nitin K.: Imidazole and its biological activities : a review. *Der Chemica Sinica*, 2010, 1: 36-47.
- (118)- Lortholary O., Tod M., Dupond B.: Antifongiques. EMC - Maladies infectieuses, 1999, 1-21.
- (119)- Prescrire : Petit manuel de Pharmacovigilance: 1.28 - Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, 2011, 31 : 11-13.
- (120)- Jachiet M, Lanternier F, Rybojad M, Bagot M, Ibrahim L, Casanova J-L, et al. Posaconazole Treatment of Extensive Skin and Nail Dermatophytosis Due to Autosomal Recessive Deficiency of CARD9. *JAMA Dermatol*. 1 févr 2015; 151(2):192.
- (121)- Nicolas Clere. Comment venir à bout des mycoses ? .Actualités pharmaceutiques n° 507 Juin 2011.
- (122)- Anonyme. Modalités de diagnostic et prise en charge. *Ann DermatolVenerol*, 2007;134:5S7-16
- (123)- Aneka Soorajee Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses. Adaptation des stratégies selon l'origine géographique. Submitted on 14 Mar 2018.

- (124)- OMS: CONSEIL EXECUTIF EB116/3 Cent seizième session 21 avril 2005 Lutte contre les maladies génétiques Rapport du Secrétariat
- (125)- Nicolas Kah. Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : Rôles du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2011. fhal-01732702f
- (126)- EL Mezouari E, Hocar O , Atarguine H ,Akhdari N ,Amal S ,Moutaj R. Teignes du cuir chevelu à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech(Maroc) : bilan de 8 ans (2006- 2013). J Mycol Med 2016;26:
- (127)- Les teignes du cuir chevelu à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Maroc). J Mycol. Med 2010;20:97-100. 2-Makni F, Néji S, Sellami A, Cheikhrouhou F.
- (128)- Neji S, Chakroun M, Dammak Y, Trabelsi H, Makni F, Cheikhrouhou F, et al. Les mycoses superficielles : profil épidémiologique et mycologique des différents champignons isolés au CHU de Sfax (Tunisie). J Mycol Med 2012;22:103—4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2011.12.019>.
- (129)- Oudainaa W, Biougnacha H, Rianea S, El Yaagoubila I, Tangia R, Ajdaea L, et al. Epidemiology of tineacapitis in outpatients at the Children's Hospital in Rabat (Morocco). JMycol Med 2011;21:15.<http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2010.11.001>.
- (130)- Bendjaballah-Laliam A, Djazer H. Teignes du cuir chevelu à l'ouest d'Alger (Wilaya de Tipasa). J
- (131)- K Marton et A Cherid Alger,Algérie publication April 25 – 1970.
- (132)- F. Makni , S. Néji , A. Sellami , F. Cheikrouhou , H. Sellami , S. Marrekchi , H. Turki , A. Ayadi , Les teignes du cuir chevelu dans la région de Sfax (Tunisie) - 10/09/08.
- (133)- Sonia Trabelsi, Dorsaf Aloui, Aida Khaled, Amira Sellami, Bacima Fezaa, Samira Khaled La maladie dermatophytique : Particularités tunisiennes. La tunisie Medicale - 2013 ; Vol 91 (n°04) : 283-285.
- (134)- Mseddi M, Marrakchi S, Sellam Mseddi M, Marrakchi S, Sellami H, Mnif E, Boudaya S i H, Mnif E, Boudaya S, Turki H i H, Mnif E, Boudaya S, Turki H , Turki H et al. Les teignes de l'adulte: étude rétrospective dans le sud tunisien. J Mycol Med

- 2005;15:93-6. (135)- Mebazaa A, Fathallah A, El Aouamri K, Gaied Meksi S, Ghariania N, Belajouza , Ghariania N, Belajouza , Ghariania N, Belajouza C et al. Profil épidémioclinique des teignes du cuir chevelu dans le centre tunisien. Bilan d'une étude rétrospective de 16 années (1990- 2005). J Mycol Med 2010;20:91-96.
- (136)- LA.Toumi N. Toukebri M.Chaabani O.Magdoud M.Mokni Profil épidémio-clinique, trichoscopique et mycologique des teignes de l'adulte en Tunisie <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.464>.
- (137)- EL Mezouari E, Hocar O , Atarguine H ,Akhdari N ,Amal S ,Moutaj R. Teignes du cuir chevelu à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech(Maroc) : bilan de 8 ans (2006-2013). J Mycol Med 2016;26:1-5.
- (138)- C.Delarras .Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. Edition TEC et DOC .Lavoisier 2007.
- (139)- la loi 37-80:BO n°3668 du 16 février 19 83.



ANNEXES



METHODOLOGIE GENERALE DE LA PREPARATION DES MILIEUX

- **PREPARATION PROPREMENT DITE** : Rincer soigneusement les récipients de préparation à l'eau distillée pour éliminer toute trace d'autres substances. Les récipients de préparation doivent être suffisamment volumineux pour permettre une agitation du milieu à préparer. D'abord, Ajouter au milieu de culture déshydraté et pesé une petite quantité d'eau pour le saturer et agiter énergiquement pour obtenir une suspension homogène, ensuite ajouter le reste de l'eau indiquée. Les traces de milieu adhérant à la paroi doivent ainsi être entraînées, et enfin faire chauffer cette préparation jusqu'à la disparition totale des grains du milieu déshydraté.

- **REALISATION D'UN AJUSTEMENT DE PH** : La valeur du pH dépend de la composition du milieu, de la température à laquelle le pH est pris. Le mieux est de contrôler après stérilisation avec un pH-mètre. L'ajustement du PH se fait selon les étapes suivantes :

→ Stériliser la préparation du milieu de culture.

→ Prélever l'échantillon sous conditions stériles.

→ Mesurer le pH de l'échantillon et ajuster éventuellement au pH correct par titrage.

→ Si nécessaire, ajouter la quantité requise d'acide chlorhydrique ou de soude à la préparation sous conditions stériles. (L'acide chlorhydrique peut être stérilisé par filtration sur des filtres de verre ou sur des membranes filtrantes spéciales).

NB : l'ajustement de PH n'est réalisable qu'avant la répartition finale du milieu de culture en petits conditionnements.

-**STERILISATION** : Avant d'être stérilisé, le milieu doit être réparti en petits conditionnements (tubes ou flacons, à l'exception des boîtes de Pétri). Ensuite il sera stérilisé à l'autoclave pendant 15 minutes à 121 °C. À la fin de cette opération les milieux de culture, doivent être retirés et refroidis, pour diminuer les risques de surcuisson. Un chauffage trop élevé ou prolongé plus que nécessaire est préjudiciable à la qualité des milieux.

- **INCLINAISON DES TUBES** : Il s'est avéré nécessaire de réaliser une grande surface de

milieu de culture que l'on peut obtenir grâce à une position inclinée, dans le but de conserver les souches. Les tubes remplis de milieu de culture stérilisé encore liquide sont placés en position inclinée dans toute la durée de solidification.

- **CONTROLE DE QUALITE INTERNE** : La stérilité des tubes préparés doit être contrôlée par incubation. C'est pour cette raison on doit utiliser des organismes test spécifiques (souches contrôle) pour vérifier La qualité des milieux de culture préparés.

● **MILIEUX D'ISOLEMENT :**

- **LES MILIEUX DE SABOURAUD :**

Ces milieux de culture, consistant en une gélose peptonée (adjonction de protéines) et s

Ces milieux de culture, consistant en une gélose peptonée (adjonction de protéines) et sucrée, utilisé pour isoler et cultiver des champignons microscopiques responsables de mycoses chez l'homme exemple des dermatophyte.

- **Milieu Sabouraud simple :**

La gélose de Sabouraud est un milieu peptoné et glucosé permettant la croissance des levures et des moisissures, et en particulier des dermatophytes

- **Composition :**

Néopeptone :	10g
Glucose :	20g
Agar :	20g
Eau distillée :	Qsp 1000ml
PH :	5-5,5

- **Mode Opérateur :** On mélange la néopeptone, le glucose et l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu

devienne d'un brun-rouge transparent. Ensuite, on répartit la gélose dans des tubes qui doivent être remplis jusqu'au le 1/3 du tube. Puis on autoclave les tubes pendant 15 minutes à 115°C. La conservation pendant 1 à 2 mois à 4°C. Une température supérieure entraîne un certain degré de caramélisation du glucose.

- Milieu sabouraud additionnés d'antibiotiques :

Chloramphénicol	0,5g/L
Gentamicine	0,01 à 0,1g/l
Chloramphénicol+Gentamicine	
Antibiotiques+Cycloheximide (Actidione®)	0,5g/l

Attention : La gentamycine est thermolabile et ne peut être autoclavée
La cycloheximide doit être solubilisée dans 2ml d'acétone

• MILIEUX D'IDENTIFICATION :

Ils sont indispensables quand une souche reste stérile sur milieu de Sabouraud. Pour la plupart, ces milieux favorisent la sporulation et la production de pigment. A cet égard, le plus couramment utilisé en première intention est le milieu Lactrimel de Borelli d'autres permettent de différencier des espèces morphologiquement proches par le virage d'un indicateur coloré.

Les milieux d'identification sont :

- Milieu Lactrimel de Borelli
- Milieu Brain-heart infusion agar (gélose cœur-cerveau)
- Milieu PDA (Potato-Dextrose-Agar)
- Milieu peptoné à 3 % (Sabouraud conservation)
- Milieu de Takashio (Sabouraud dilué)
- Eau gélosée à 2%
- Milieu de Pomme de terre-Carotte (PC)
- Gélose au malt

- MILIEU LACTRIMEL DE BORELLI :

Ce milieu stimule la sporulation des dermatophytes et la production de pigment rouge ou violet pour trichophyton rubrum, jaune-orangé pour microsporum canis.

- Composition :

Farine de blé	14g
Lait écrémé en poudre	14g
Agar	20g
Chloramphénicol	0,5g
Cycloheximide	0,5g
Eau distillée	Qsp 1000ml

- Mode opératoire : On mélange le lait écrémé en poudre, Chloramphénicol et cycloheximide qui doit être préalablement solubilisé dans 2ml d'acétone et l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun-rouge transparent. Ajuster le pH à 6,2 du mélange, verser le mélange dans un flacon et l'autoclaver à 121C° pendant 15min. Attendre que le flacon refroidisse un peu, puis répartir le mélange stérile dans des boîtes de pétri stériles et dans une ambiance aussi stérile. La Conservation doit être à une température de +4C° pendant 1 mois.

- MILIEU BRAIN-HEART INFUSION (CŒUR-CERVEAU) :

Ce milieu favorise la pousse de trichophyton verrucosum et de trichophyton violaceum.

- Composition:

Bacto TMBrain-Heart Infusion	37g
Chloramphénicol	0,5g
Agar	20g
Eau distillée	Qsp 1000ml
PH :	7,4

- **Mode opératoire** : On mélange le Bacto TM Brain-Heart Infusion, l'agar et le chloramphénicol dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun-rouge transparent. On ajuste le pH à 7,4, ensuite, on répartit la gélose dans des tubes qui doivent être remplis jusqu'au le 1/3 du tube. On autoclave 15 minutes à 121°C, puis on incline les tubes. La conservation des tubes doit être à une température de 4C° pendant un mois.

- **MILIEU PDA (POTATO-DEXTROSE-AGAR) :**

Favorise la sporulation et la pigmentation de nombreux dermatophytes *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*,

- **Composition :**

Glucose :	20g
Gélose :	20g
Extrait de pomme de terre :	1000ml
PH :	5,6

- **Préparation** : Extrait de Pomme de Terre : laver et couper 200g de pommes de terre non pelées. Les mettre dans 1 litre d'eau distillée, porter à l'ébullition 1 heure, filtrer sur gaz et compléter à 1 litre. On mélange le glucose et gélose dans un litre d'extrait de pomme de terre. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun-rouge transparent. Ensuite, on ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre, on répartit la gélose dans des tubes jusqu'au le 1/3 du tube, les autoclaver à 121°C pendant 15 min puis incliner les tubes. Conservation à +4C pendant 3 mois.

- **MILIEU PEPTONE A 3% (Sabouraud conservation) :**

Ce milieu est nécessaire pour différencier *Microsporum persicolor* les colonies prennent une teinte rose-lilas, de *trichophyton mentagrophytes* (colonies blanc-crème).

-**Composition :**

Peptone	30g
---------	-----

Agar	20g
Eau distillée	Qsp 1000ml

- **Mode opératoire** : On mélange la peptone et l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun rouge transparent. Ensuite, on répartit la gélose dans des tubes qui doivent être remplis jusqu'au le 1/3 du tube. Autoclaver pendant 15 min à 121°C et incliner les tubes. Conservation à une température de +4C° pendant 3 mois.

- **MILIEU DE TAKASHIO (SABOURAUD DILUE)** :

Ce milieu favorise la sporulation des dermatophytes.

- **Composition:**

Néopeptone	1g
Glucose	2g
Agar	20g
MgSO4	1g
KH2PO4	1g
Eau distillée	Qsp 1000ml
pH :	6,2

- **Mode opératoire** : On mélange la néopeptone, le glucose, MgSO4, KH2PO4 et l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun-rouge transparent. En suite, on ajuste le pH à 6,2 on répartit la gélose dans des tubes jusqu'au le 1/3 du tube. Autoclaver 15 minutes à 121°C et incliner les tubes. Conservation à +4C° pendant 3 mois.

- **EAU GELOSEE A 2%** :

Est un milieu pauvre, l'eau gélosée à 2% stimule la sporulation pour de nombreuses

moisissures. Il peut également être utilisé pour la recherche de la production d'organes perforateurs in vitro.

- Composition :

Agar	20g
Eau distillée	Qsp 1000ml

- Mode opératoire : On mélange l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun-rouge transparent. Ensuite, on répartit la gélose dans des tubes qui doivent être remplis jusqu'au le 1/3 du tube, on autoclave pendant 15 min à 121°C et incliner les tubes. La conservation à une température de +4C° pendant 3 mois.

- MILIEU POMME DE TERRE-CAROTTE (PC) :

Favorise sporulation des dermatophytes.

- Composition :

Pulpe de pomme de terre	2g
Pulpe de carottes	20g
Agar	20g
Eau distillée	Qsp 1000ml

- Mode opératoire : Faire macérer les pulpes de pommes de terre et de carottes dans 300ml d'eau distillée pendant 1 heure. Porter à l'ébullition 5 à 10 min, puis filtrer sur gaz pour éliminer la pulpe. Ajouter l'agar et maintenir au bain-marie bouillant jusqu'à solubilisation. Compléter le filtrat à un litre avec de l'eau distillée. Ajuster le pH à 7, répartir la gélose dans des tubes jusqu'au le 1/3 du tube et autoclaver pendant 15 min à 121°C et incliner les tubes. Conservation à une température de +4C° pendant 3 mois.

- GELOSE AU MALT :

Ce milieu stimule la sporulation pour de nombreuses moisissures. Il peut également être

intéressant pour les dermatophytes (recherche des structures proliférantes)

- Composition :

Extrait de malt	15g
Agar	15g
Eau distillée	Qsp 1000ml
pH :	7

- Mode opératoire : On mélange l'extrait de malt et l'agar dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition en chauffant doucement et en agitant jusqu'à ce que le milieu devienne d'un brun rouge transparent. On ajuste le pH à pH7, puis on verse le mélange dans un flacon de 1l, on autoclave pendant 15 min à 121°C. On laisse les flacons se refroidir un peu puis on répartit la préparation stérile dans des boîtes à pétri stérile dans une ambiance stérile. Conserver à +4C° pendant 1 mois.



GLOSSAIRE



Allèle : Un allèle est une version variable d'un même gène, c'est-à-dire une forme variée qui peut être distinguée par des variations de sa séquence nucléotidique. En général, il existe deux allèles pour chaque gène, mais certains gènes possèdent plusieurs dizaines d'allèles.

Allèle dominant ou récessif : Un allèle est dominant si présent sur l'un seulement des deux chromosomes homologues (l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle), il est capable d'exprimer un caractère. Ainsi il exprime son caractère qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire ou sur un seul. Un allèle est récessif si son expression nécessite sa présence sur les deux chromosomes homologues. UN allèle dominant masque la présence d'un allèle récessif.

Amorces et sondes : Le diagnostic moléculaire, qu'il se fasse par PCR ou par hybridation, nécessite la conception d'oligonucléotides, c'est-à-dire de courtes séquences nucléotidiques qui serviront dans un cas à alimenter la PCR (on parle alors d'amorces) et dans l'autre à cibler et révéler des zones spécifiques d'une molécule d'ADN (on parle alors de sondes). Traditionnellement, la conception des amorces et sondes se fait par l'analyse, à l'œil, d'un alignement multiple. Dans plusieurs contextes, mais particulièrement dans celui du diagnostic moléculaire, la bio-informatique peut apporter une aide énorme en automatisant le processus d'analyse de séquences.

Autosome : Tout chromosome non sexuel.

Le cytochrome CYP2D6 : est un groupe d'enzymes de la famille des cytochromes P450, impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments d'importance cruciale en thérapeutique, comme la codéine, qui est métabolisée en morphine, le dextrométhorphan ou encore des anti-dépresseurs, des neuroleptiques, des bêta-bloquants. Le polymorphisme génétique qui concerne les gènes codant cette famille d'enzyme est un sujet important en médecine et en thérapeutique humaine.

Les cytochromes P450 (CYP450) : sont des hémoprotéines, protéines ayant une molécule d'hème comme cofacteur et qui interviennent dans les réactions d'oxydoréduction d'un grand nombre de grosses ou de petites molécules, qu'il s'agisse de substrats naturels du métabolisme endogène ou de xénobiotiques (polluants, toxines, ...)

Dominant : La dominance est, en génétique, une relation entre deux allèles d'un même gène,

dans laquelle le phénotype des individus hétérozygotes est déterminé intégralement par l'un des allèles, sans contribution du second. Les deux allèles sont qualifiés de dominant et récessif l'un par rapport à l'autre.

Hétérozygote : Se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède deux gènes différents (récessif et dominant) sur chaque chromosome de la même paire (opposé à *homozygote*).

Homozygote : Se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède deux gènes identiques sur chaque chromosome de la même paire.

Interféron gamma : Est une cytokine soluble qui est le seul membre connu de la classe des interférons de type II. Il est sécrété par les lymphocytes T et les lymphocytes Natural Killer. Le mécanisme d'action exact de l'interféron gamma-1b sur la granulomatose septique chronique reste inconnu à l'heure actuelle. Les observations relatives à la production d'anion superoxyde sont sans équivoque. Toutefois, on présume que l'interféron gamma-1b augmente la cytotoxicité des macrophages en stimulant la respiration cellulaire par la formation de métabolites toxiques de l'oxygène, capables d'intervenir en tant que médiateurs dans la destruction des microorganismes intracellulaires. Il augmente l'expression des antigènes de membrane HLA (*Human Leucocyte Antigen*)-DR sur les macrophages et l'expression des récepteurs Fc, ce qui résulte en un accroissement de la cytotoxicité cellulaire sous la dépendance des anticorps.

Les PRR : Ont été classés en trois familles constituées par les récepteurs associés aux cellules. Ils ont une spécificité génétiquement déterminée et ont pour principale fonction de discriminer le soi du non-soi via la reconnaissance de motifs moléculaires exprimés sélectivement par les microorganismes. Les PRR sont également capables de discriminer le soi du soi modifié, soulignant leur rôle dans la détection des signaux de danger pour le système immunitaire, qu'ils soient d'origine endogène (cellules mortes) ou d'origine exogène (microbes).

Lampe Wood : Est un outil de diagnostic, produisant des ultraviolets, utilisé dans de nombreux domaines. La lumière noire permet d'examiner la peau des patients et de détecter plusieurs types de problèmes. Elle est particulièrement utile dans le diagnostic de l'érythrasma, des mycoses cutanées, des lésions pigmentées, des infections cutanées bactériennes mais aussi du vitiligo, mélanomes, dermatoses... Elle est également utilisée dans le cadre du dépistage du cancer de la peau. Elle est donc un élément indispensable en dermatologie.

Les récepteurs reconnaissant les pathogènes opsonisés : Les macrophages peuvent reconnaître de manière non spécifique des pathogènes recouverts de molécules produites par d'autres cellules du système immunitaire que sont les immunoglobulines (Ig) et/ou les facteurs du complément. Ce mécanisme, appelé opsonisation des pathogènes, peut être spécifique ou non spécifique et permet de diversifier et d'augmenter le répertoire de reconnaissance des pathogènes. L'opsonisation est particulièrement importante dans le cas où les pathogènes ne présentent pas de motifs conservés accessibles pour être reconnus par les récepteurs des macrophages (Stuart and Ezekowitz, 2005).

CMH II : Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) est une molécule retrouvée à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dites « professionnelles » (parce que c'est le seul rôle qu'elles jouent) telles que les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés, les macrophages. Elle peut également être exprimée par certaines cellules de tissus particuliers (moelle osseuse rouge ou thymus) afin d'éduquer les lymphocytes à la reconnaissance des peptides du non-soi. Le CMH de classe II est aussi exprimé par certaines cellules lymphoïdes innées et les cellules de Langerhans de la peau.

RFC : Un récepteur Fc est une protéine présente à la surface de certaines cellules qui contribuent aux fonctions protectrices du système immunitaire. Son nom est dérivé de sa liaison spécifique à une partie des anticorps connue sous le nom de région Fc (Fragment cristallisable). Les récepteurs Fc se lient aux anticorps qui sont attachés aux cellules infectées ou aux pathogènes les envahissant.

Epiderme humain reconstruit (RHE) : Un modèle in vitro d'épiderme humain reconstruit (RHE) a été mis au point au Laboratoire de Cellules et Tissus (URPHYM) de l'UNamur (Poumay 2004, Frankart 2012a, De Vuyst 2014). Brièvement, des kératinocytes humains normaux sont isolés à partir d'échantillons de peau humaine, obtenus à la suite d'abdominoplastie. Ces kératinocytes primaires sont alors cultivés à l'interface air-liquide dans un milieu adéquat contenant notamment du KGF (Keratinocyte Growth Factor), des ions Ca²⁺, indispensables à l'établissement des jonctions intercellulaires de l'épiderme, et de la vitamine C, nécessaire à la production des céramides. Au terme de 11 jours de culture, les kératinocytes

ont formé un tissu qui présente des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles semblables à celles d'un épiderme humain in vivo. L'analyse histologique révèle en effet la présence des quatre couches caractéristiques de l'épiderme. De plus, la distribution des marqueurs de différenciation épidermiques, évaluée par immunomarquage, est comparable à celle observée dans l'épiderme in vivo. Le modèle de RHE offre des possibilités énormes en ce qui concerne l'étude de la physiologie normale et pathologique de l'épiderme. Notamment, ce modèle a permis d'étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires mis en place par les kératinocytes en réaction à la présence de substances sensibilisantes, mimant l'induction d'une allergie de contact.

Penicillium spp. : Est un champignon ubiquiste, dont le développement se fait à partir de substances organiques ou de végétaux en décomposition. De ces microcolonies naissent de multiples spores qui sont dispersées dans l'air ambiant. Le genre *Penicillium* occupe ainsi une place très importante parmi les moisissures isolées dans l'atmosphère et constitue de ce fait un des contaminants aériens majeurs au laboratoire. Il est aussi très utilisé dans l'industrie, notamment dans l'industrie agroalimentaire (affinage de fromage et de saucisson) et pharmaceutiques.

RFLP : En biologie moléculaire, le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (restriction fragment length polymorphism) est utilisé dans deux sens :

- Comme une caractéristique des molécules d'ADN permettant de les distinguer les unes des autres.
- Comme une technique de laboratoire qui utilise cette caractéristique pour différencier ou comparer des molécules d'ADN. Cette technique est utilisée pour la réalisation d'empreintes génétiques et dans les tests de paternité.

Étapes de la technique RFLP :

1. Extraction d'ADN.
2. Hydrolyse de l'ADN par une enzyme de restriction.

3. Séparation des fragments de restriction par électrophorèse sur gel d'agarose.
4. Dénaturation de l'ADN par la soude pour obtenir de l'ADN monocaténaire.
5. Transfert sur membrane, renforcement de la fixation.
6. Visualisation des fragments par hybridation avec une sonde.

Taq polymérase : La Taq polymérase (aussi appelée « Taq pol » ou simplement « Taq ») est une variété d'ADN polymérase thermostable nommée d'après *Thermus aquaticus*, une bactérie thermophile à partir de laquelle cette enzyme a été isolée pour la première fois en 1969. Sa demi-vie enzymatique à 95 °C est de 40 minutes.

PCR : est l'acronyme anglais de "Polymerase Chain Reaction", réaction de polymérisation en chaîne. C'est une technique d'amplification enzymatique qui permet à partir d'un fragment d'ADN, d'obtenir un grand nombre (plusieurs millions) de copies identiques de ce même fragment d'ADN.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 27

سنة: 2021

الفطريات الجلدية، الأمراض الجلدية الفطرية ومرض الفطار الجلدي أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم: 2020/.../.....

من طرف:

السيدة كوثر علام

المزداة يوم 1995 /08/06 بتزنيت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الدالة: «تريكوڤيتون»، الجهاز المناعي، عوز بر وتيني، «كارد 9»، مرض الفطار الجلدي.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد محمد معيوط

أستاذ في قانون الصيدلة

مشرف

السيد بدر الدين لميموني

أستاذ علم الطفيليات

عضوة

السيدة حفيفة ناوي

أستاذة مشاركة في علم الطفيليات و الفطريات