

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 70

**LES PSEUDODERMATOPHYTES À L'HÔPITAL MILITAIRE  
D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT (MAROC)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le 13 Juillet 2012*

PAR

**Mlle. Imane GHALLOUN**

*Née le 8 Avril 1986*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES:** Onychomycoses, Pseudodermatophytes, Epidémiologie, Traitement,  
Diagnostic

JURY

**Mr. I. LAHLOU AMINE**

Professeur de Microbiologie

**Mr. B.E. LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie

**Mr. A. DAMI**

Professeur de Biochimie

**Mr. R. MOUTAJ**

Professeur de Parasitologie

**Mr. M.ER-RAMI**

Professeur Agrégé de Parasitologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



## UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969** : Docteur 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

#### ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

#### PROFESSEURS :

##### Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

##### Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

##### Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

##### Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

### **Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

### **Novembre 1983**

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

### **Décembre 1984**

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar\*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed\*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine\*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed\*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed\*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

- 81. Pr. AHALLAT Mohamed
- 82. Pr. BENOUDA Amina
- 83. Pr. BENSOUA Adil
- 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 86. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 87. Pr. DAOUDI Rajae
- 88. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
- 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 91. Pr. FELLAT Rokaya
- 92. Pr. GHAFIR Driss\*
- 93. Pr. JIDDANE Mohamed
- 94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 95. Pr. TAGHY Ahmed
- 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

- 97. Pr. AGNAOU Lahcen
- 98. Pr. AL BAROUDI Saad
- 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 101. Pr. BENJELLOUN Samir
- 102. Pr. BEN RAIS Nozha
- 103. Pr. CAOUI Malika
- 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 106. Pr. EL AOUAD Rajae
- 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
- 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 112. Pr. ESSAKALI Malika
- 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 114. Pr. HADRI Larbi\*
- 115. Pr. HASSAM Badredine

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie

116. Pr. IFRINE Lahssan  
 117. Pr. JELTHI Ahmed  
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 119. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 120. Pr. OULBACHA Said  
 121. Pr. RHRAB Brahim  
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 123. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

124. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 125. Pr. ABDELHAK M'barek  
 126. Pr. BELAIDI Halima  
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 131. Pr. CHAMI Ilham  
 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 133. Pr. EL ABBADI Najia  
 134. Pr. HANINE Ahmed\*  
 135. Pr. JALIL Abdelouahed  
 136. Pr. LAKHDAR Amina  
 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

### **Mars 1995**

138. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 141. Pr. BARGACH Samir  
 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
 143. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 144. Pr. CHAARI Jilali\*  
 145. Pr. DIMOU M'barek\*  
 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 149. Pr. FERHATI Driss  
 150. Pr. HASSOUNI Fadil  
 151. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 154. Pr. MANSOURI Aziz

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive et Santé Publique  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie

155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 156. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

159. Pr. AMIL Touriya\*  
 160. Pr. BELKACEM Rachid  
 161. Pr. BELMAHI Amin  
 162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 165. Pr. GAOUZI Ahmed  
 166. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 169. Pr. MOULINE Soumaya  
 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 171. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 172. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-ptisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

### **Novembre 1997**

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 176. Pr. BIROUK Nazha  
 177. Pr. BOULAICH Mohamed  
 178. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 179. Pr. DERRAZ Said  
 180. Pr. ERREIMI Naima  
 181. Pr. FELLAT Nadia  
 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 183. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 184. Pr. KANOUNI NAWAL  
 185. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 188. Pr. NAZI M'barek\*  
 189. Pr. OUAHABI Hamid\*

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie

190. Pr. SAFI Lahcen\*  
191. Pr. TAOUFIQ Jallal  
192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

193. Pr. AFIFI RAJAA  
194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
195. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
196. Pr. BENOMAR ALI  
197. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
198. Pr. ER RIHANI Hassan  
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
200. Pr. KABBAJ Najat  
201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Novembre 1998**

202. Pr. BENKIRANE Majid\*  
203. Pr. KHATOURI ALI\*  
204. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

205. Pr. ABID Ahmed\*  
206. Pr. AIT OUMAR Hassan  
207. Pr. BENCHERIF My Zahid  
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
210. Pr. CHAOUI Zineb  
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
213. Pr. EL FTOUH Mustapha  
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
215. Pr. EL OTMANY Azzedine  
216. Pr. GHANNAM Rachid  
217. Pr. HAMMANI Lahcen  
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
219. Pr. ISMAILI Hassane\*  
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
222. Pr. TACHINANTE Rajae  
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

- 224. Pr. AIDI Saadia
- 225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 226. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 227. Pr. BENAMR Said
- 228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 229. Pr. CHERTI Mohammed
- 230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 231. Pr. EL HASSANI Amine
- 232. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 233. Pr. EL KHADER Khalid
- 234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*
- 235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 236. Pr. HSSAIDA Rachid\*
- 237. Pr. LACHKAR Azzouz
- 238. Pr. LAHLOU Abdou
- 239. Pr. MAFTAH Mohamed\*
- 240. Pr. MAHASSINI Najat
- 241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 242. Pr. NASSIH Mohamed\*
- 243. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2001**

- 244. Pr. ABABOU Adil
- 245. Pr. AOUAD Aicha
- 246. Pr. BALKHI Hicham\*
- 247. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 248. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 249. Pr. BENAMAR Loubna
- 250. Pr. BENAMOR Jouda
- 251. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 252. Pr. BENNANI Rajae
- 253. Pr. BENOUACHANE Thami
- 254. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 255. Pr. BERRADA Rachid
- 256. Pr. BEZZA Ahmed\*
- 257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 258. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 259. Pr. BOUMDIN El Hassane\*
- 260. Pr. CHAT Latifa
- 261. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 262. Pr. DAALI Mustapha\*

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### **Décembre 2002**

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
291. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
292. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
293. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
296. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
297. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
302. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique

306. Pr. EL HAOURI Mohamed \*
307. Pr. EL MANSARI Omar\*
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
310. Pr. HADDOUR Leila
311. Pr. HAJJI Zakia
312. Pr. IKEN Ali
313. Pr. ISMAEL Farid
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*
315. Pr. KRIOULE Yamina
316. Pr. LAGHMARI Mina
317. Pr. MABROUK Hfid\*
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*
322. Pr. OUJILAL Abdelilah
323. Pr. RACHID Khalid \*
324. Pr. RAISS Mohamed
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*
326. Pr. RHOU Hakima
327. Pr. SIAH Samir \*
328. Pr. THIMOU Amal
329. Pr. ZENTAR Aziz\*
330. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES:**

#### **Janvier 2004**

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
332. Pr. AMRANI Mariam
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
334. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
335. Pr. BENRAMDANE Larbi\*
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
337. Pr. BOULAADAS Malik
338. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
339. Pr. CHAGAR Belkacem\*
340. Pr. CHERRADI Nadia
341. Pr. EL FENNI Jamal\*
342. Pr. EL HANCHI ZAKI
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
345. Pr. HACHI Hafid
346. Pr. JABOUIRIK Fatima

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie

347. Pr. KARMANE Abdelouahed  
348. Pr. KHABOUZE Samira  
349. Pr. KHARMAZ Mohamed  
350. Pr. LEZREK Mohammed\*  
351. Pr. MOUGHIL Said  
352. Pr. NAOUMI Asmae\*  
353. Pr. SAADI Nozha  
354. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
355. Pr. TARIB Abdelilah\*  
356. Pr. TIJAMI Fouad  
357. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

358. Pr. ABBASSI Abdellah  
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
361. Pr. ALLALI Fadoua  
362. Pr. AMAR Yamama  
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
364. Pr. AZIZ Nouredine\*  
365. Pr. BAHIRI Rachid  
366. Pr. BARKAT Amina  
367. Pr. BENHALIMA Hanane  
368. Pr. BENHARBIT Mohamed  
369. Pr. BENYASS Aatif  
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
371. Pr. BOUKLATA Salwa  
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
375. Pr. HAJJI Leila  
376. Pr. HESSISSEN Leila  
377. Pr. JIDAL Mohamed\*  
378. Pr. KARIM Abdelouahed  
379. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
382. Pr. NIAMANE Radouane\*  
383. Pr. RAGALA Abdelhak  
384. Pr. SBIHI Souad  
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
386. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie

466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation

Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. KANOUNI Lamya  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie

Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*

Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie  
 Biochimie chimie  
 Microbiologie

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
 Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Génétique Humaine  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biotechnologie  
 Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*

# *DEDICACES*

*A mes très chers parents **GHALLOUN Hassan** et **ROUIHA Mina***

*Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris*

*A ma mère, qui a supporté mes interminables monologues de mes cours de pharmacie.*

*A mon père, pour sa présence et son exemple. Pour sa capacité à supporter mes délires et m'avoir aidé dans les différentes étapes de ma vie étudiante et future vie professionnelle.*

*A mes deux petites sœurs **SALMA** et **ZINEB**. Merci infiniment pour vos encouragements.*

*A ma grand-mère et à la mémoire de mon grand-père Salah.*

*A toutes mes chères tantes et oncles.*

*A mes cousins et cousines.*

*A mon fiancé **Mehdi MELIANI** ainsi qu'à ma belle famille*

*A Dr **Salima MELIANI**. Merci pour votre amour et vos encouragements.*

*A mes chères amies Hanaa Hardi, Eshaymi meriem, Bredai Ghizlane, Bentahar belkisse, fejry sara.*

*Merci pour les bons et les mauvais moments qu'on a passé ensemble. Merci pour votre soutien et vos conseils.*

*Une spéciale dédicace à Ghizlane, Belkisse et Meriem pour les jours inoubliables vécus à la cité BAYT AL MAARIJA.*

*A maachi loubna, khadija kaid salim, chafii imane, sara ezzahoum, benmoussa hakim, laouissi farid, maydoune hamid et à toute ma promotion.*

*Je vous remercie pour les moments inoubliables.*

*A tous mes professeurs.*  
*A tous les membres du service des affaires estudiantines.*  
*A l'ensemble du personnel du service de Parasitologie -*  
*Mycologie de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.*  
*A tous les membres de la bibliothèque de la faculté de*  
*médecine et de pharmacie de Rabat.*  
*A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas cité mais*  
*l'oubli des mots n'est pas celui du cœur.*

# REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR IDRIS LAHLOU AMINE  
PROFESSEUR de MICROBIOLOGIE*

*C'est tout à notre honneur que vous soyez le Président du jury de cette thèse.*

*Acceptez, cher professeur, l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.*

*Nous sommes reconnaissants de la qualité de l'enseignement que vous nous avez apporté durant nos études universitaires et nous avons été sensibles à votre amabilité et bon cœur.*

*Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.*

*A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE  
MONSIEUR BADRE EDDIN ELMIMOUNI  
PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.*

*Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle, ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.*

*Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa profession.*

*Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*MONSIEUR ABDELLAH DAMI*  
*Professeur de biochimie*

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus considérables.*

*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE*

*MONSIEUR REDOUANE MOUTAJ*

*PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, Vous m'avez fait  
l'honneur d'accepter de juger cette thèse,  
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.*

*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*  
*MONSIEUR MOHAMMED ER-RAMI*  
*PROFESSEUR AGREGÉ DE PARASITOLOGIE*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, Vous m'avez fait  
l'honneur d'accepter de juger cette thèse,  
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.*

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	3
II.1 Période, type et lieu de l'étude.....	4
II.2 Critères d'inclusion.....	4
II.3 Démarche diagnostique.....	4
II.3.1 Prélèvements.....	4
II.3.2 Examen direct.....	8
II.3.3 Cultures sur milieu spécifique.....	8
II.3.4 Identification macroscopique et microscopique.....	8
<b>III. RESULTATS</b> .....	10
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	12
IV.1 Rappels épidémiologiques.....	13
IV.1.1 Epidémiologie d' <i>Onychocola canadensis</i> .....	13
IV.1.2 Epidémiologie de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> .....	15
IV.1.3 Epidémiologie de <i>Scytalidium sp</i> .....	17
IV.2 Aspects cliniques.....	22
IV.3 Diagnostic mycologique.....	26
IV.4 Aspects thérapeutiques.....	31
<b>V. CONCLUSION</b> .....	67

## RESUMES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

# I.INTRODUCTION

Une onychomycose est définie comme une infection fongique de l'appareil unguéal, provoquée par des dermatophytes, des levures ou des moisissures. Elle constitue l'un des motifs de consultation les plus fréquents en dermatologie mycologique. Le plus souvent, ces onychomycoses sont causées par des dermatophytes au niveau des ongles des pieds et par des levures du genre *Candida* au niveau des ongles des mains. Moins fréquemment, elles peuvent être dues à des champignons filamenteux appelés communément « pseudodermatophytes » : *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum* et plus récemment *Onychocola canadensis*. Dans ces cas, c'est le gros orteil qui est le plus touché.

Ces dernières années, les onychomycoses engendrées par ces champignons ont attiré une grande attention dans le milieu médical. En effet, cette famille de champignons est de plus en plus pointée des doigts en tant que responsable de l'échec de traitement des onychomycoses. Elle est également accusée d'être potentiellement responsable d'infections invasives chez les patients immunodéprimés et de certaines complications qui peuvent être fatales chez les diabétiques.

Les pseudodermatophytes ont un comportement parasitaire simulant les dermatophytes dans l'ongle, présentent une réelle affinité pour la kératine (ongle, espaces interdigitaux, plantes et paumes), et donnent le plus souvent des onychomycoses sous-unguéales distales évoluant très lentement vers une onychomycodystrophie totale avec atteintes palmo-plantaires et des plis.

L'objectif de ce travail est de rapporter les pseudodermatophytes incriminés dans les onychomycoses dans notre structure, et rappeler les caractères épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de ces champignons.

## II-MATERIELS ET METHODES :

## II.1 Période, type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui s'est déroulée au laboratoire de parasitologie et mycologie médicale de HMIMV, sur une période de 3 ans (2008-2010).

## II.2 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude les patients consultants en dermatologie pour suspicion d'une onychopathie. Ces patients ont été adressés au laboratoire de parasitologie et mycologie médicale pour la réalisation d'un examen mycologique.

## II.3 Démarche diagnostique

### II.3.1 Prélèvements

Anamnèse et examen clinique : L'interrogatoire et l'examen clinique du patient font partie intégrante du prélèvement en facilitant la confrontation clinico-mycologique et ont permis ainsi de préciser:

- l'ancienneté des lésions, leur mode d'évolution dans le temps (lent pour une moisissure), leur forme et enfin l'existence de traitements antérieurs avec leurs durées et leurs efficacités.
- Les facteurs favorisants qu'ils soient professionnels; liés à la pratique d'un sport etc. ...
- L'existence de lésions cutanées associées, anciennes ou préalablement traitées, qui peuvent nécessiter un prélèvement si elles sont de nature à modifier le traitement.
- L'examen du pied dans son ensemble, à la recherche d'anomalies podologiques pouvant expliquer une onycholyse ou une hyperkératose.

Prélèvement mycologique proprement dit : Le prélèvement a été pratiqué par un biologiste ayant une profonde connaissance en mycologie et dans le mode

d'évolution des lésions (afin de prélever la lésion au bon endroit) et à distance de tout traitement antifongique tenant compte des délais conseillés pour éviter les faux négatifs ou les résultats discordants (examen direct positif et culture négative) et que sont :

- 15 jours pour une crème antifongique.
- 15 jours de la repousse de l'ongle après traitement kératolytique à l'urée.
- 2 mois pour la griséofulvine et le kétoconazole.
- 3 mois pour les solutions filmogènes et la Terbinafine.

Il est important d'éviter tout soin de pédicure au préalable, d'enlever un éventuel vernis cosmétique 48 heures avant.

Le prélèvement a été réalisé sur des ongles propres, brossés avec un savon neutre avant l'examen afin d'éliminer au mieux les moisissures de l'environnement qui peuvent être présentes sur les ongles. Le matériel utilisé pour ce prélèvement est simple et stérile.



**Figure 1: Réalisation du prélèvement d'ongle** [Photo du service de parasitologie, HMIM V].

La manière de prélever un ongle dépend entièrement de l'aspect de la lésion: il faut aller chercher le matériel unguéal parasité là où le champignon est vivant afin que celui-ci pousse en culture :

- Pour une atteinte distolatérale avec hyperkératose sous unguéale et détachement de la tablette, un découpage à la lame de bistouri a été pratiqué jusqu'à la jonction zone unguéale infectée-zone saine, puis un grattage des débris kératosiques friables recouvrant le lit unguéal a été réalisé (**Figure 2**).



**Figure 2: Onychomycose distolatérale: hyperkératose sous-unguéale et onycholyse**  
[Photo du service de parasitologie, HMIM V].

- En cas de leuconychie superficielle ou profonde, après avoir nettoyé la tablette avec de l'alcool, un grattage ou un découpage de la leuconychie a été effectué jusqu'à atteindre la zone blanche friable au sein de laquelle l'échantillon a été recueilli (**Figure 3**).



**Figure 3 : Leuconychie** [Photo du service de parasitologie, HMIM V].

- En cas d'onychomycose proximale, un grattage a été réalisé sous le repli sus-unguéal, puis dans les zones latérales après découpage de la tablette **(Figure 4)**



**Figure 4 : Onychomycose proximale** [Photo du service de parasitologie, HMIM V].

- En cas de périonyxis, une légère pression a été exercée sur la tuméfaction située au niveau de la zone matricielle et du repli sus-unguéal pour faire sourdre du pus qui a été récupéré à l'écouvillon stérile **(Figure 5)**.



**Figure 5 : Périonyxis** [Photo du service de parasitologie, HMIM V]

### II.3.2. Examen direct

L'examen direct a été réalisé en dilacérant des fragments d'ongles aussi fins que possible, dans une goutte de potasse à 20 %. Après chauffage léger dans la veilleuse d'un bec bunsen. La préparation entre lame et lamelle a été examinée au microscope. Dans le cas d'une mycose, on observe des filaments mycéliens ou des levures.

### II.3.3 Cultures sur milieux spécifiques :

Pour faire pousser les champignons nous avons utilisé le milieu de Sabouraud chloramphénicol avec et sans actidione<sup>®</sup>. L'inoculation se fait à l'aide d'une oëse stérile. Les cultures sont incubées à 25°C pendant 5 semaines. Les levures et les moisissures poussent en 2 à 3 jours. Les dermatophytes poussent en quelques jours à 4 semaines.

### II.3.4 Identification macroscopique et microscopique

**Identification macroscopique:** précocité de pousse, couleur et aspect des colonies.

**Identification microscopique:** Aspects des filaments mycéliens, présence de fructifications et d'ornementation.

# III.RESULTATS

Durant la période de l'étude, 26 cas de pseudodermatophytes sont isolés (Tableau 1). Les patients sont âgés de 50 à 82 ans. Douze patients sont des femmes. Le sexe ratio H/F est de 1,16.

**Tableau 1 : Nombres de cas de pseudodermatophytes isolés des ongles**

Moisissures	Nombres de cas
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	16
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	6
<i>Onychocola canadensis</i>	4
Total	26

Quinze patients vivent en milieu rural et neuf travaillent la terre. Dix patients présentent une pathologie vasculaire périphérique compliquée avec ulcération de jambe chez trois d'entre eux. Les autres facteurs associés sont l'excès de poids (quatre cas), le diabète (cinq cas), une dermatose généralisée (quatre cas), l'alcoolisme (quatre cas). Sept patients ont une cardiopathie, cinq ont une insuffisance rénale, associée à un œdème des membres inférieurs dans trois cas. Dans huit cas, le diagnostic a été établi durant une hospitalisation pour un érysipèle.

Seuls les ongles des pieds sont atteints. Les aspects cliniques les plus fréquents sont l'atteinte sous unguéale disto-latérale et l'onychomycodystrophie totale. *Onychocola canadensis* ainsi que *Scytalidium dimidiatum* ont été également isolés des espaces inter-orteils respectivement chez deux et quatre patients.

# IV.DISCUSSION

## IV.1 Rappels épidémiologiques

### IV.1.1 Epidémiologie d'*Onychocola canadensis*

Description du genre *Onychocola canadensis* : Isolé pour la première fois au Canada en 1990 puis en Nouvelle – Zélande, sa forme parfaite (*Arachnomyces nodosetosus*) a été décrite en 1994. Par la suite, cette moisissure a été isolée en France puis dans d'autres pays européens et récemment en Turquie. Sa fréquence en pathologie humaine reste limitée [25,62,103]. Le réservoir de cette moisissure des pays froids et tempérés est encore inconnu. *Onychocola canadensis* serait l'équivalent de *Scytalidium dimidiatum* dans les pays tempérés.

*Onychocola canadensis* donne des onyxis des pieds chez les personnes âgées, ayant des troubles vasculaires des membres inférieurs (lymphœdème, ulcère de jambe). L'infection est progressive, elle débute par le bord distal de l'ongle. Les ongles prennent une couleur blanc – jaunâtre, on ne constate pas d'hyperkératose. Ils sont friables et cassants (**Figure 6**).

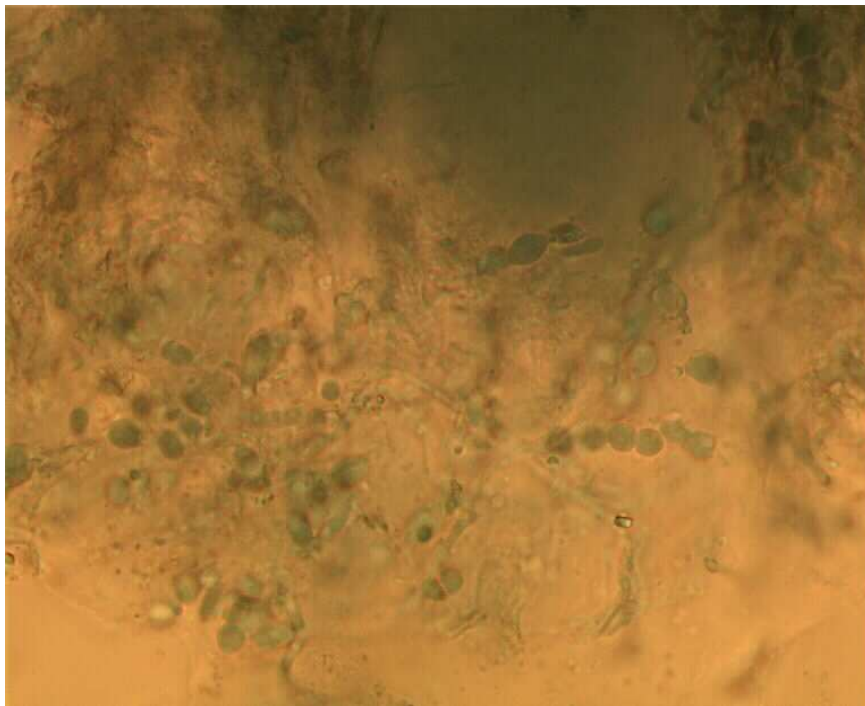


**Figure 6 : Atteinte disto-latérale avec ongle jauni** [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

L'examen direct montre des petites spores rondes ou en tonnelets (**Figure 7**). La culture pousse très lentement en quatre semaines sur milieu de Sabouraud – actidione<sup>®</sup>. Contrairement à *S. dimidiatum*, il est résistant à l'actidione<sup>®</sup>.

Les colonies sont de petite taille, rondes, de couleur blanchâtre à gris, d'aspect velouté au verso, se forme un pigment brun qui peut diffuser dans la gélose.

Sur le plan microscopique, on observe de fins filaments cloisonnés et de chaînes d'arthrospores disposées à angle droit sur les filaments. Les arthrospores sont ovales à cylindriques (2,5 à 4µm de diamètre), uni ou bicellulaire et se détachent par chaînettes de petites tailles. Elles peuvent être rares sur milieu de Sabouraud, nécessitant des repiquages sur milieux pauvres (milieu de Takaschio, eau gélosée à 2%)<sup>[25,62,103]</sup>



**Figure 7 : Arthroconidies en tonnelets** [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

#### IV.1.2 Epidémiologie de *Scopulariopsis brevicaulis*

Le genre *Scopulariopsis*, décrit par Bainier en 1907 en même temps que le genre *Paecilomyces*, est principalement composé d'espèces telluriques, fréquemment retrouvées dans la nourriture et le papier, mais également présentées comme contaminant de laboratoires. Parmi les espèces de *Scopulariopsis* responsables de pathologies humaines, *Scopulariopsis brevicaulis* dont le téléomorphe est *Microascus brevicaulis* <sup>[7,26]</sup>. Cette moisissure est connue de longue date comme agent d'onychomycose. Au départ, il s'agit d'onychomycoses disto-latérale. L'ongle présente des bandes de couleur blanchâtre, jaunâtre à brune. Elles sont déposées de façon longitudinale, côte à côte (**figure 8**, en bas, à gauche). L'hyperkératose unguéale est habituelle.



Atteinte distale de l'ongle du gros orteil due à *Fusarium oxysporum*



Atteinte latéro-distale avec un ongle jauni due à *Onychocola canadensis*



Onychomycodystrophie totale due à *Scopulariopsis brevicaulis*



Atteinte de plusieurs ongles due à *Scytalidium dimidiatum*

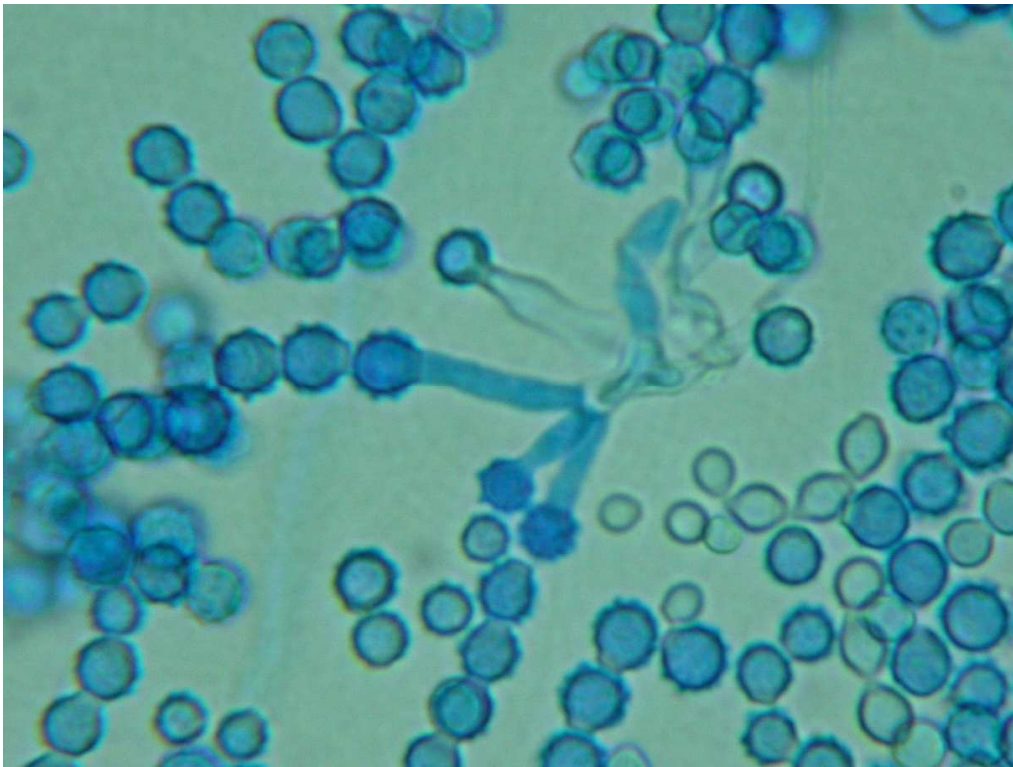
**Figure 8 : Atteinte latéro-distale des ongles due aux pseudodermatophytes et moisissures**

[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

A l'examen direct, on distingue des filaments irréguliers associés à des spores globuleuses, à base tronquée, à paroi épaisse, typiques du genre *Scopulariopsis*. Les filaments mycéliens mesurent 3 à 5µm de large. Les structures conidiogènes (annellides) restent soit isolées sur les filaments, soit groupées et sont portées par 2 ou 3 courts conidiophores (aspect ramifié). Les annellides sont cylindriques avec une partie basale renflée et une partie apicale annelée (les différents anneaux correspondent aux cicatrices laissées par les conidies successives : ceci n'est vraiment visible qu'en microscopie électronique). Les spores (conidies ou annellospores) sont globuleuses : en « forme de citron » ou « montgolfière » (5-7µm sur 8µm) à base tronquée et large, rugueuses (surtout en vieillissant). Elles sont produites en chaînes assez longues ou restent solitaires : dans ce cas elles sont plus grosses (6-8µm sur 7-8µm) <sup>[18,33]</sup>



**Figure 9 : Aspect macroscopique de *Scopulariopsis brevicaulis* sur Sabouraud**  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]



**Figure 10 : Annelospores rugueuses de *Scopulariopsis brevicaulis* sur Sabouraud**  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

#### IV.1.3 Epidémiologie de *Scytalidium sp*

Les *Scytalidium spp* sont des moisissures kératinophiles appartenant au groupe des champignons à filaments septés. On distingue deux espèces pathogènes: *S. dimidiatum* et son variant non pigmenté *S. hyalinum*.

En zone tropicale et subtropicale (Afrique, Amérique, Asie et Antilles), *S. dimidiatum* et *S. hyalinum* sont souvent responsables d'onyxis des mains et des pieds. Ces lésions étant comparables à celles occasionnées par les dermatophytes, *Scytalidium spp* fait partie des moisissures appartenant au groupe des pseudodermatophytes. Concernant les atteintes palmaires, il faut

préciser que pour *Scytalidium spp* celles-ci sont généralement bilatérales, contrairement aux dermatophytes qui eux, occasionnent une atteinte palmaire plutôt unilatérale <sup>[77,50]</sup>. Le diagnostic biologique repose sur la présence, à l'examen direct, de filaments cloisonnés, tortueux, de calibre irrégulier qui ressemblent aux filaments de dermatophytes.

En culture, des colonies blanches (*S. hyalinum*) à grises (*S. dimidiatum*) sont obtenues en quelques jours sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide. L'examen microscopique met en évidence des arthroconidies cloisonnées (une ou deux cloisons) plus larges que les filaments.

Dans de nombreux pays tropicaux, *Scytalidium spp* est le premier agent infectieux responsable d'onyxis. En France métropolitaine, comme dans d'autres pays d'Europe, les scytalidioses cutanées sont principalement importées des Antilles, de la Guyane française, d'Afrique et d'Asie. <sup>[20,97]</sup>

***Scytalidium hyalinum***: pousse rapidement à 25 °C sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide. Il produit des colonies extensives, laineuses ou cotonneuses avec un mycélium aérien important. La couleur est blanche à gris clair, et le verso est pâle.

Sur le plan morphologique, les hyphes sont réguliers, septés, hyalins. Ils produisent au départ des arthroconidies unicellulaires de 5 à 12µm de long sur 2,5 à 3,5µm de large. Puis, tardivement, ces arthroconidies peuvent s'élargir (4-6µm de large) et présenter une cloison centrale <sup>[82]</sup>. (**Figure 11, 12**)



**Figure 11:** *Scytalidium hyalinum* : Culture sur gélose de Sabouraud de 8 jours  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]



**Figure 12:** *Scytalidium hyalinum* : Arthroconidies cylindriques à cubiques  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

*Scytalidium dimidiatum* : Les infections à *Scytalidium* ont été décrites en 1970 par Gentles et Evans chez huit patients. Un variant blanc a été décrit quelques années plus tard par Campbell. Depuis cette espèce est fréquemment isolée d'onyxis des mains et des pieds dans les pays tropicaux et en Europe dans les villes cosmopolites. Ces onychomycoses sont habituellement au départ de type sous-unguéal distal (**Figure 13**).



**Figure 13:** *Scytalidium dimidiatum* : Onyxis de plusieurs ongles  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

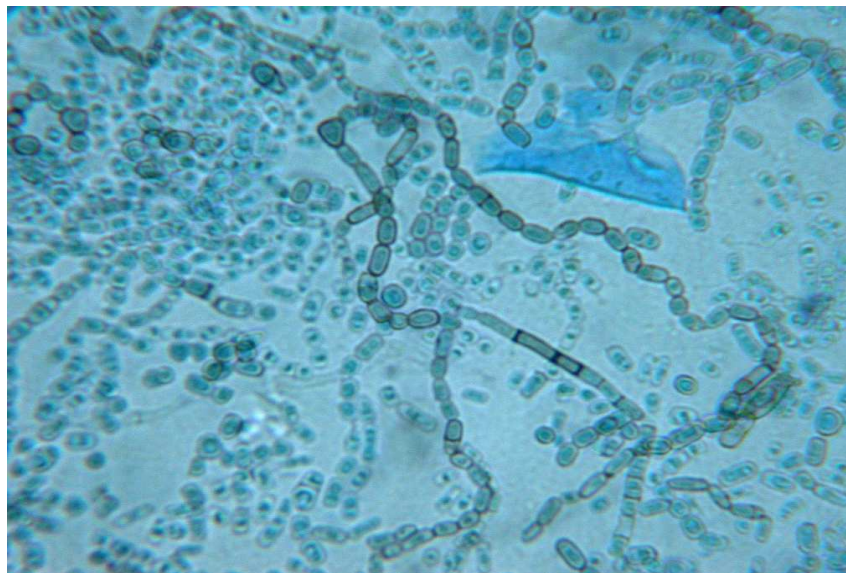
*Scytalidium dimidiatum* pousse rapidement en culture uniquement sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide auquel il est habituellement sensible. Les colonies sont duveteuses, noires (**Figure 14**) et des arthrospores caractéristiques se forment à partir des filaments (**figure 15**).

Les filaments sont de diamètre irrégulier. Certains sont hyalins (les plus étroits), d'autres pigmentés en brun, à paroi épaisse. Ils forment des arthrospores rectangulaires à cubique, uni ou bicellulaire de 4 à 6µm de diamètre.

Exceptionnellement, on peut obtenir des pycnides (200 à 300  $\mu\text{m}$  de diamètre) dont les spores sont hyalines ou brunes, unicellulaire ou tricellulaires [7]



**Figure 14:** *Scytalidium dimidiatum* : Culture sur gélose de Sabouraud de 8 jours  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]



**Figure 15:** *Scytalidium dimidiatum* : arthroconidies  
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

## IV.2 Aspects cliniques

Les pseudodermatophytes peuvent donner des manifestations cliniques assez semblables les unes aux autres voire à d'autres espèces de dermatophytes et de *Candida*. Les manifestations cliniques peuvent être classées en fonction de la voie par laquelle l'agent pathogène pénètre l'appareil unguéal et en fonction du stade évolutif de la pathologie <sup>[94,9,86,33,20,]</sup>. En effet, une classification proposée par N. ZAIAS et modifiée par R. HAY et R. BARAN permet de distinguer quatre types d'onychomycoses :

- ✓ Onychomycose sous unguéale proximale.
- ✓ Onychomycose blanche superficielle ou leuconychie superficielle mycosique.
- ✓ Onychomycose sous-unguéale distolatérale.
- ✓ Onychomycodystrophie totale <sup>[86, 8,5]</sup>

### **Onychomycose sous-unguéale proximale (OSP) :**

L'onychomycose sous-unguéale proximale est la variété clinique des onychomycoses à moisissures la plus fréquente. Les espèces responsables de cette variété sont *Scopulariopsis brevicaulis* et *Scytalidium*. <sup>[105,9]</sup>

L'atteinte commence par une pénétration de l'agent pathogène par la face ventrale du repli sus-unguéal, elle peut être mono ou pauci-dactyliques, touchant les doigts ou les orteils, pour les ongles des orteils le gros orteil est le plus souvent atteint. L'OSP peut être limitée à la région de la lunule ou affecte la tablette entière de l'ongle se manifestant par un périonyxis souvent avec pus <sup>[9]</sup> associé à des leuconychies proximales plus ou moins étendues <sup>[109,75]</sup>. Aux doigts, le repli sus-unguéal est tendu, tuméfié, parfois érythémateux, la cuticule peut être en place. Ultérieurement, la lame unguéale décollée avec souvent une

hypercourbure transversale apparaît blanche ou jaunâtre, le lit unguéal sous-jacent est peu hyperkératosique. [9]

Au niveau de la main, l'inflammation est fréquente et peut gagner la première phalange. Contrairement aux atteintes dermatophytiques, l'évolution semble plus rapide, de quelques semaines à quelques mois. En l'absence de traitement, une onychogryphose ou une panonycholyse peuvent s'observer. [85]

- **Onychomycose superficielle blanche ou leuconychie superficielle mycosique :**

La pénétration du champignon s'effectue par envahissement de la surface de la tablette.

- Il est généralement admis que l'onychomycose superficielle blanche (OSB) serait une variété clinique des onychomycoses à dermatophytes et notamment celle causée par le *Trichophyton Interdigitale* [64,54]. Pourtant, d'après N.ZAIAS, [114] 5% des OSB seraient causées par des non-dermatophytes. Une autre étude récemment menée, affirme même que ces non-dermatophytes causeraient jusqu'à 21% des cas des OSB essentiellement *Scytalidium dimidiatum* et plus rarement *Onychocola canadensis*. [62]

L'OSB causée par ces pseudodermatophytes touche surtout les ongles des orteils et principalement le gros orteil et peut ressembler à celle causée par les dermatophytes avec notamment une ou plusieurs taches blanches siégeant au milieu de l'ongle et disparaissant au grattage, comme elle peut bien se manifester par un envahissement en largeur et en profondeur du pathogène dans l'ongle. Dans ce cas l'ongle devient opaque, friable de couleur blanche avec des taches jaune brun. La production de conidies pigmentées par le pathogène au sein de l'ongle peut être à l'origine de cette coloration. Celle-ci peut couvrir

toute la surface de la lame unguéale qui est alors ramollie et arrive souvent au repli proximal. Le grattage de la lésion à la curette ou au bistouri révèle des pénétrations des hyphes qui atteignent parfois la partie ventrale de la tablette unguéale. L'évolution est habituellement rapide. *Scytalidium dimidiatum* peut causer une onychomycose superficielle noire caractérisée par de petites taches noires opaques qui peuvent être curetées aisément. [59]

- **Onychomycose sous-unguéale distolatérale (OSDL) :**

OSDL est la plus fréquente, Les dermatophytes sont les principaux agents étiologiques de cette variété clinique et peuvent causer jusqu'à 90% des cas. Il est à noter que certaines moisissures, dont notamment le *Scytalidium* [66,9] peuvent causer des onychomycoses ayant une clinique similaire pouvant atteindre 40% des OSDL dans les zones d'endémie.

Les moisissures pouvant être derrière ces OSDL sont :

- *Scytalidium* avec ses deux variétés, *S. dimidiatum* et *S. hyalinum*, peut provoquer des OSDL des mains et des pieds. [7]
- *Onychocola canadensis* provoque principalement des OSDL, dont le gros orteil est le plus fréquemment atteint. Cette moisissure semble atteindre préférentiellement des sujets âgés (âge moyen : 70 ans), ayant des troubles vasculaires des membres inférieurs (lymphœdème, ulcère de jambe), tandis que chez les enfants aucun cas n'a été décrit jusqu'à présent. Une répartition des cas d'OSDL à *Onychocola canadensis* selon le sexe, montre une nette fréquence chez les femmes. On note également qu'une grande majorité des sujets atteints vivent en région rurale et ont des occupations ou loisirs en rapport avec le travail de la terre. [79]

Dans les OSDL L'atteinte commence par la pénétration des micro-organismes dans la région sous-unguéale par la rainure distale, envahissant l'hyponychium, le lit de l'ongle et la face ventrale de la tablette suite à une fragilisation des attaches de celle-ci. [9]

L'infection se traduit par une hyperkeratose sous-unguéale distale responsable d'une onycholyse distale ou disto-latérale. Le découpage de la tablette pathologique est facile, compte tenu de l'onycholyse et non douloureux. Il permet d'observer l'aspect très particulier de l'hyperkératose sous-unguéale; friable, poudreuse, souvent jaune, voire orangée notamment dans les ongles des orteils. Pour les ongles des doigts, l'onycholyse distale laisse apparaître un lit peu hyperkératosique et l'hyperkératose sous-unguéale est en général moins friable et poudreuse qu'aux orteils, donc moins caractéristique, voire psoriasiforme.

La progression ascendante du pathogène entraîne une progression des signes cliniques vers la région lunulaire puis la région cuticulaire. La totalité de la lame est alors atteinte devenant épaisse et dyschromique. La lame unguéale devient partiellement ou totalement pigmentée de brun [44] (par exemple le *Scopulariopsis brevicaulis* engendre une coloration brun-cannelle). Les travées longitudinales leuconychiques, ou xanthonychiques qui peuvent apparaître au cours de l'infection remontent jusqu'à la base de la lame unguéale laissant suspecter une atteinte de la lame unguéale proximale située sous le repli sus-unguéal [9]

Dans le cas de *Scytalidium* (*Sc. dimidiatum*, *Sc. Hyalinum*), l'OSDL produite est souvent similaire à celle engendrée par les dermatophytes, particulièrement pour les ongles des orteils. Cependant, certaines caractéristiques de l'infection par cette moisissure peuvent orienter le

clinicien à la suspecter dont notamment l'atteinte d'un seul ongle et l'association à une paronychie et à des fractures transversales de la tablette unguéale proximale, Aux mains, l'hyperkératose sous-unguéale est parfois de coloration brune.<sup>[9,68]</sup>

- **Onychodystrophie mycosique totale**

Cette forme est le plus souvent secondaire et constitue le mode évolutif d'une onychomycose, localisée, disto-latérale, non traitée. L'ongle devient ainsi progressivement, épaissi et déformé avec, parfois, un empâtement des tissus péri unguéaux.

#### IV.3 Diagnostic mycologique

Comme mentionné, les onychomycoses causées par un pseudodermatophyte peuvent parfois avoir une clinique similaire à une onychopathie non fongique. Ainsi, le diagnostic mycologique s'impose comme une démarche indispensable pour l'identification de l'agent étiologique et par la suite le choix du traitement approprié afin d'éviter au patient des traitements longs, inutiles et coûteux.<sup>[5]</sup>

Au terme de l'examen direct réalisé en une heure environ, la présence d'éléments fongiques confirme l'infection fongique. Mais il n'est pas toujours aisé de trancher entre filaments mycéliens de dermatophytes ou de pseudodermatophytes et parfois avec des pseudo-filaments de levures. *Scopulariopsis brevicaulis* peut être évoqué en présence de spores pigmentées, en montgolfière, à paroi épaisse mais la spore ne traduit pas la forme parasitaire de cette moisissure. On peut également suspecter l'existence de *Scytalidium hyalinum* et *Scytalidium dimidiatum* sur leurs filaments étroits et tortueux, d'autant plus que cette dernière apparaît pigmentée.

Sur le plan clinique, il faut distinguer les onychomycoses dues à un *Scytalidium* et celles dues à une autre moisissure. En effet, les *Scytalidium* ont un

comportement identique aux dermatophytes (*Trichophyton rubrum*). Ils représentent 40 % des atteintes fongiques des pieds en zone d'endémie. Les autres moisissures (*Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Penicillium*...) sont omniprésentes dans notre environnement (dans la terre, sur les plantes...) et le plus souvent viennent s'accrocher de façon transitoire à une hyperkératose sous-unguéale quelle qu'en soit l'origine. Cependant en cas d'altération de la kératine d'un ongle, secondaire à un traumatisme ou en raison d'une affection dermatologique, certaines moisissures peuvent devenir de vrais parasites de l'appareil unguéal altéré.

L'identification d'une espèce fongique repose sur l'analyse des critères cultureux (température et vitesse de croissance, milieux favorables) et morphologiques. Ces derniers sont constitués des paramètres macroscopiques (aspect des colonies, de leur revers, ....) et microscopique (aspect du mycélium, des spores, des phialides, des conidiophores,...)

#### -Critères d'identification macroscopique :

Aspect des colonies : Représente un critère d'identification. Les champignons filamenteux forment des colonies duveteuses, laineuses, cotonneuses, veloutées, poudreuses ou granuleuses; parfois certaines colonies peuvent avoir une apparence glabre (l'absence ou pauvreté du mycélium aérien).

Relief des colonies: Il peut être plat ou plissé et la consistance des colonies peut être variable (molle, friable, élastique ou dure).

Taille des colonies: Elle peut-être très variable en fonction des genres fongiques : petites colonies ou au contraire, colonies étendues, envahissantes (*Scytalidium sp*).

Couleur des colonies: C'est un élément très important d'identification, les couleurs les plus fréquentes sont le blanc, le crème, le jaune, l'orange, le rouge allant jusqu'au violet ou le bleu, le vert, le brun allant jusqu'au noir. Les pigments peuvent être localisés au niveau du mycélium ou diffuser dans le milieu de culture.

Structures de fructification: La présence ou l'absence, au centre de la colonie, des structures de fructification sexuée (cléistothèces) ou asexuée (pycnides) est aussi un élément important de diagnose.

#### -Critères d'identification microscopique :

L'examen microscopique d'une colonie fongique se fait après réalisation d'un étalement entre lame et lamelle et coloration de la préparation au Bleu Cotton. Généralement, un examen à l'objectif 40 est suffisant pour mettre en évidence la plupart des éléments importants de diagnose :

Le thalle : Tous les champignons possèdent un appareil végétatif constitué de filaments (hyphes) qui, en ensemble, forment le thalle filamenteux ou le mycélium, le thalle peut être siphonné ou septé :

- Le thalle siphonné, constitué d'éléments tubulaires peu ou pas ramifié, de diamètre large et irrégulier (5-15  $\mu\text{m}$ ), non cloisonné est caractéristique des Zygomycètes.
- Le thalle septé ou cloisonné, constitué de filaments de diamètre étroit (2-5  $\mu\text{m}$ ) et régulier, divisé par des cloisons en articles uni ou pluricellulaires est caractéristique des Ascomycètes, Basidiomycètes et Deutéromycètes.

Les spores : Sont le produit de la reproduction asexuée, peuvent être endogènes ou exogènes:

- Les spores endogènes (endospores) sont produites à l'intérieur d'un sac fermé (sporange), porté par un filament spécialisé (sporangiophore). Ces

spores, que l'on observe par exemple chez les Mucorales, sont libérées par le déchirement de la paroi de sporange à maturité.

- Les spores exogènes (conidies), retrouvées chez les Ascomycètes, Basidiomycètes et Deutéromycètes, sont formées par bourgeonnement à partir d'une cellule spécialisée (cellule conidiogène).

L'examen des spores et de leur organisation est une étape importante de l'identification fongique.

#### Modes de formation des conidies :

- Le mode thallique : la formation des spores s'effectue à partir d'éléments préexistants du thalle.
- Le mode blastique : les spores sont formées par bourgeonnement à partir de cellules conidiogènes différenciées ou pas, puis une cloison se forme à l'émergence de bourgeon et la cellule fille (la spore) se sépare de la cellule mère.

#### Mode de groupement des conidies :

Les conidies sont, en général, regroupées à l'extrémité de la cellule conidiogène. L'organisation de ce regroupement est aussi un facteur d'identification. Ex. Chaînes basipètes de *Scopulariopsis brevicaulis*.

### IV.3.1 Diagnostic mycologique du genre *Syctalidium spp* :

#### **Onyxis à Neoscytalidium (ancien *S. dimidiatum*, *Scyctalidium hyalinum*) :**

Le diagnostic repose sur la présence à l'examen direct de filaments cloisonnés tortueux de calibre irrégulier. Microscopiquement, on observe deux types de filaments mycéliens, des hyalins fins et réguliers septés et des plus larges à paroi épaisse et pigmentée se dissociant tardivement en arthrospores uni ou

bicellulaires, rectangulaires à cubiques de 4 à 16 µm de long sur 8 µm de large. Exceptionnellement, on peut obtenir des pycnides (200 à 300 µm de diamètre) dont les spores sont hyalines ou brunes unicellulaire ou tricellulaires. La culture pousse rapidement sur milieu de Sabouraud, elle ne pousse pas habituellement sur Sabouraud-Actidione. Il s'agit de colonies duveteuses grises devenant noirâtres et filamenteuses. Au verso se forme rapidement un pigment qui diffuse dans la gélose. Pour la variété blanche (*Scytalidium hyalinum*), le repiquage sur milieu au bleu de dizonium B permet d'obtenir la pigmentation en noir, elle n'a pas besoin de vitamines, ne perce pas le cheveu, elle pousse à 37 °C et la sérologie n'est pas réalisée. L'étude des gènes ribosomiaux a permis de montrer l'identité entre *Scytalidium dimidiatum* et *Scytalidium hyalinum*, ce dernier devant être considéré comme un mutant non pigmenté. Aucun antifongique ne s'est révélé jusqu'à ce jour réellement efficace dans les atteintes superficielles, et la prévention repose essentiellement sur le port de chaussures en zone d'endémie.

#### IV.3.2 Diagnostic mycologique du genre *Onychocola* :

**Les onyxis à *Onychocola canadensis* :** Le diagnostic repose sur l'examen direct au microscope et sur la culture. L'examen direct montre des petites spores rondes ou en tonnelets. La culture pousse très lentement en quatre semaines sur milieu de Sabouraud additionné d'Actidione®. Il faut attendre deux semaines pour obtenir une colonie mature qui est de petite taille, ronde, d'aspect velouté, de couleur blanchâtre à gris devenant brunâtre en vieillissant. Au verso, se forme un pigment brun qui peut diffuser dans la gélose. Microscopiquement, on n'observe au départ que des fins filaments mycéliens stériles puis progressivement à partir de la troisième ou quatrième semaine, la transformation

de ces filaments cloisonnés en chaînes d'arthrospores disposées à angle droit sur les filaments. Les arthrospores deviennent ovales à cylindriques (2,5 à 4 µm de diamètre), uni ou bicellulaires puis se détachent par chaînettes de petites tailles. Elles peuvent être difficilement observées sur milieu de Sabouraud, nécessitant alors des repiquages sur milieux pauvres (milieu de Takashio, eau gélosée à 2 %). La recherche de la forme parfaite n'est pas nécessaire au diagnostic. *Onychocola canadensis* ne produit pas d'organes perforateurs.

#### IV.3.3 Diagnostic mycologique du genre *Scopulariopsis* sp :

**Onyxis à *Scopulariopsis brevicaulis* :** Au départ les atteintes sont disto-latérales, l'ongle présente cliniquement des bandes de couleur blanchâtre, jaunâtre à brunes, disposées de façon longitudinale, côte à côte. L'hyperkératose unguéale est habituelle. La notion de traumatisme est très souvent retrouvée. Il peut exister une infection mixte avec un dermatophyte.

Comme *Scopulariopsis brevicaulis* est habituellement sensible à l'actidione<sup>®</sup>, la pousse du dermatophyte n'est pas gênée sur ce milieu et les deux espèces peuvent être identifiées dans la majorité des cas. À l'examen direct d'un ongle parasité par *S. brevicaulis*, on observe des filaments irréguliers associés à des spores globuleuses, à base tronquée, à paroi épaisse, typiques du genre.

#### IV.4 Aspects thérapeutiques

Le traitement de l'onychomycose causée par les pseudodermatophytes n'est pas encore bien standardisé. Plusieurs auteurs soulignent le fait qu'elle est difficile à éradiquer vu l'inexistence, du moins jusqu'à présent, d'antifongique spécifique aux moisissures comme il en existe pour les levures ou pour les dermatophytes<sup>[46]</sup>

Cependant de nombreuses études ont prouvé une certaine efficacité de nouvelles molécules antifongiques sur de nombreuses espèces mais avec un traitement très long et souvent plus long que celui des dermatophytes. Lorsque la matrice unguéale est saine un traitement topique est largement suffisant, mais si cette dernière est atteinte un traitement systémique s'impose <sup>[5]</sup>

Pour le traitement, il est important d'éliminer au maximum la tablette unguéale infectée par diverses techniques : meulage et curtage des zones malades par un pédicure ou onycholyse chimique par Mycospor-Onychoset<sup>®</sup> à 40% (association de bifonazole et urée) sous pansement occlusif.

### **Démarche thérapeutique**

- Absence d'atteinte matricielle
  - Le traitement topique

Le traitement topique constitue dans le cas d'onychomycoses à moisissure le traitement de premier choix à prescrire si l'atteinte de l'ongle n'est pas profonde. Dans ce cas l'application d'un antifongique topique doit être précédée d'une destruction répétée mécanique de la partie atteinte de la tablette unguéale ou d'une avulsion chimique ou encore chirurgicale. Cette dernière peut être utile lorsqu'une hyperkératose de la tablette unguéale, accompagnant certaines variétés cliniques d'onychomycoses à pseudodermatophytes, est observée. Le traitement topique nécessitera généralement une période de six mois à un an. <sup>[5,70]</sup>

Les topiques antifongiques, crèmes et solutions filmogènes : l'activité des imidazolés, de la ciclopiroxolamine topique n'est appréciable qu'après avulsion unguéale préalable, compte tenu de l'absence de diffusion dans la kératine unguéale.

La mise au point des solutions filmogènes, amorolfine, ciclopirox, permet la diffusion de leur principe actif à travers la tablette unguéale jusqu'aux couches

profondes, à des concentrations supérieures aux CMI et persistant pendant au moins une semaine après leur application.

- Avulsion unguéale :

- ✓ Chimique

Après avoir nettoyé, désinfecté la région unguéale et périunguéale avec un antiseptique (Bétadine®), et protégé la peau périunguéale par une moleskine adhésive (Scholl), on applique sur l'ongle une couche épaisse de la préparation suivante :

- Urée : 40%,
- Cire d'abeille : 20%,
- Lanoline anhydre : 20%,
- Vaseline blanche : 25%,
- Gel de silice micronisé : 10%.

Un pansement occlusif est ensuite appliqué et laissé en place une semaine, ou ôté tous les soirs pour la toilette et refait. Après une semaine, l'ongle pathologique ramolli se détache facilement au ciseau ou à la pince à ongle.

- ✓ Chirurgicale

Plus simple, moins astreignante, elle nécessite une anesthésie locale [65]. Il demande une parfaite connaissance de l'anatomie et de la physiologie de l'ongle afin de minimiser le risque de séquelles dystrophiques. C'est un geste indispensable en cas d'onychomycose à moisissures, lorsque l'envahissement de la tablette se traduit par épaissement important de cette dernière. Elle permet d'accélérer la réponse dans les onychomycoses semblant d'accès difficile aux différentes thérapeutiques même systémiques, surtout au niveau des orteils.[78]

- Les antifongiques topiques :

Les principaux antifongiques topiques agissant sur les moisissures sont cités ci-après :

- **Le ciclopirox** : Le Mycooster<sup>®</sup> solution filmogène 8% contient comme principe actif, le ciclopirox acide à 8%. Son action est totalement identique à celle de la ciclopiroxolamine qui avait eu lors de son autorisation de mise sur le marché l'indication onychomycose pour la forme crème.

La molécule est capable de pénétrer à travers la kératine unguéale à des concentrations utiles jusqu'au contact avec le lit de l'ongle. La rémanence du produit est de huit jours pour les ongles des doigts et de 15 jours pour les ongles des orteils. [93]

Le spectre d'activité antifongique, comporte le *Scopulariopsis brevicaulis*.<sup>[52]</sup>

La solution doit être appliquée quotidiennement avec l'utilisation d'un dissolvant une fois par semaine pour retirer les couches précédentes. La durée d'application est fonction de la gravité de l'atteinte unguéale.

Les effets secondaires se produisent dans moins de 2% de patients et incluent la brûlure et la rougeur autour de l'ongle. [93]

- **Amorolfine**: Le Locéryl<sup>®</sup> solution filmogène 5% contient comme principe actif l'amorolfine à 5%. Son action antifongique s'exerce en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol, par une double inhibition enzymatique au niveau de la delta 14 réductase et de la delta 7-8 isomérase. En microscope électronique, les études montrent l'apparition de vacuoles intracytoplasmiques avec destruction de la membrane cellulaire, épaissement de la paroi et dystrophie des filaments.

L'amorolfine relarguée est capable de diffuser à travers la kératine de la tablette unguéale. <sup>[93]</sup>Vingt quatre heures après application de la solution filmogène, 13,2% du produit ont pénétré avec une répartition homogène.

L'Amorolfine a un large spectre, elle agit sur les dermatophytes, les levures mais aussi sur certaines moisissures telles que *Scytalidium dimidiatum* et *Scopulariopsis brevicaulis*. Son efficacité a été même marquante dans certains cas d'onychomycoses à *Scytalidium*. L'Amorolfine est appliquée une à deux fois par semaine pendant six mois sur les ongles des mains et pendant neuf à douze mois pour les ongles des pieds. La durée de traitement dépend essentiellement de l'intensité, de la localisation de l'infection et de la surface de l'ongle atteinte. <sup>[5]</sup>

L'Amorolfine donne de rares cas de brûlure siégeant dans la région périunguéale en application unguéale.

➤ **Le Bifonazole:** Mycospor Onychoset<sup>®</sup> est une préparation associant du bifonazole à 1% et de l'urée à 40% .L'urée par son action kératolytique à cette concentration permet de ramollir et de soulever la partie de l'ongle parasitée par le champignon, facilitant considérablement son découpage. Le bifonazole y ajoute l'effet antifongique d'un imidazolé.

Mycospor Onychoset<sup>®</sup> doit être appliqué sur l'ongle, si possible après un bain de pieds prolongé, sous pansement occlusif pendant 24 heures. Le pansement est renouvelé chaque jour pendant une à trois semaines jusqu'à obtention de l'effet désiré.

Il est indiqué comme traitement local des mycoses unguéales des mains et des pieds. Ce médicament peut être particulièrement indiqué chez l'enfant pour lequel les nouveaux antifongiques systémiques n'ont pas d'AMM.

- **Amphotéricine B**: Fungizone<sup>®</sup> est un antifongique fongicide, de structure polyénique, qui agit en se liant à la membrane cellulaire fongique, brisant ainsi cette barrière cellulaire et provoquant, de ce fait, des fuites. Bien que son affinité vis-à-vis des couches lipidiques constituées de stérols, soit la plus forte, elle se lie également aux membranes constituées de cholestérol et peut, par conséquent, s'avérer toxique vis à vis des cellules humaine telles que les globules rouges et les cellules des tubules rénaux proximaux. Parmi les effets indésirables sévères les plus importants de l'amphotéricine B, on trouve une hypersensibilité, des réactions de type anaphylactiques, une hypokaliémie, une toxicité hématologique et rénale, des lésions hépatiques et des thrombophlébites. <sup>[100]</sup>

Il peut permettre in vivo l'obtention de guérison en application locale dans les onychomycoses à *Scytalidium*.<sup>[93]</sup> Cette voie reste bien tolérée hormis quelques effets indésirables se manifestant sous forme de prurit et d'érythème <sup>[5]</sup>

En somme, dans le cas des onychomycoses à moisissures le traitement local a été jugé plus efficace que le traitement systémique et notamment dans le cas d'onyxis à *S.brevicaulis*. Cependant dans certains cas le traitement systémique s'impose. <sup>[7]</sup>

- Avec atteinte matricielle :

#### Le traitement oral :

Le traitement oral est bien indiqué si :

- Echec de traitement topique
- Atteinte matricielle provoquée par la moisissure
- Plusieurs ongles sont touchés
- Risque de dissémination (patient immunodéprimé)

Dans ces cas, le traitement systémique doit être instauré, soit seul soit associé, comme c'est très souvent le cas dans les onychomycoses à moisissures, à l'avulsion de la tablette unguéale (mécanique, chimique, ou chirurgicale) et à un antifongique topique (la trithérapie).<sup>[9]</sup>

➤ **Kétoconazole:** nizoral<sup>®</sup>

Le kétoconazole peut agir contre quelques moisissures :(*Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus sp*) mais son efficacité est inconstante surtout pour l'*Aspergillus sp*. Par voie générale, le Nizoral<sup>®</sup> (Kétoconazole) peut être prescrit dans la plupart de ces infections (si les fonctions hépatiques sont bonnes), mais avec des résultats variables.<sup>[7,47]</sup>

➤ **Itraconazole:** Sporanox<sup>®</sup>

L'itraconazole est un médicament antifongique de la famille des triazolés, actif par voie orale, fortement lipophile et presque insoluble dans l'eau. Il ne s'ionise qu'à pH bas et sa disponibilité par voie orale est la plus élevée quand il est pris avec un repas complet. Chez les patients à jeun ou achlorhydriques, une administration conjointe avec au moins 250 ml de boisson à base de cola peut accroître l'absorption de l'itraconazole. L'itraconazole est largement lié aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé dans le foie. Ses métabolites inactifs sont excrétés dans les urines (34 %) et dans les matières fécales (54 %). En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques d'itraconazole demeurent inchangées. alors qu'en cas d'insuffisance hépatique, une surveillance minutieuse est nécessaire.

L'itraconazole possède un large spectre d'activité antifongique englobant les dermatophytes, des *Candida*, parfois efficace sur les *Scytalidium et Scopulariopsis*. Il est autorisé par la FDA (Food and Drugs Administration) dans les onychomycoses à dermatophytes des ongles des orteils et des doigts.

L'itraconazole peut être utilisé en continu ou en administration répétée. Dans le schéma posologique en continu, on administre 200 mg de produit par jour, pendant six semaines, pour les onychomycoses des ongles des doigts et pendant douze semaines pour les onychomycoses des ongles des orteils, ce qui permet d'obtenir des taux de guérison mycologiques d'environ 67% et 79 %. Dans le schéma posologique en administration répétée, on administre 200 mg de produit deux fois par jour, pendant une semaine, que l'on fait suivre d'un sevrage thérapeutique de trois semaines. Classiquement, on pratique trois à quatre cures au total, dans les cas d'onychomycoses des ongles des orteils et deux cures pour les onychomycoses des ongles des doigts, ce qui devrait permettre d'obtenir des taux de guérison d'environ 73 % à 77 % respectivement. <sup>[52,100]</sup>

L'itraconazole semble présenter une certaine activité dans le cas des onychomycoses à moisissure. Dans le but d'évaluer cette activité, une étude multicentrique sur 36 patients d'onychomycoses des ongles du pied causées par des moisissures ou par des moisissures et des dermatophytes a été menée. Ces patients ont reçu un traitement d'Itraconazole selon deux régimes, continu et pulsé :

**-Régime continu pour 9 patients :** la posologie durant ce régime fut de : 100mg / j pendant vingt semaines pour un patient, 200 mg /j pendant six semaines pour un patient et pendant douze semaines pour sept patients. Les microorganismes traités chez neuf patients étaient : *Aspergillus flavus* (deux cas), *Aspergillus niger* (un cas), *Alternaria spp* (un cas), *Fusarium spp* (un cas), *Trichophyton rubrum* + *Scopulariopsis brevicaulis* (deux cas), *T.rubrum* + *A .niger* (un cas) et de *T .mentagrophytes*+ *A. niger* (un cas).

Ce régime continu a donné un taux de guérison clinique et mycologique de 88%.

-Régime pulsé chez 27 patients : Le régime intermittent a consisté en une semaine de traitement par mois pendant deux à quatre mois avec deux doses journalières de 200 mg/j chacune. Les durées étaient de : deux mois pour un patient, trois mois pour les douze patients et quatre mois pour quatorze patients. Les microorganismes traités chez ces vingt-sept patients étaient : *Aspergillus spp* (un cas), *Fusarium oxysporum* (un cas), *Scopulariopsis brevicaulis* (dix cas), *T.rubrum* +*S.brevicaulis* (huit cas), *T.rubrum* +*Fusarium sp* (deux cas), *T.rubrum* + *A. niger*(deux cas), *T mentagrophytes*+*S.brevicaulis* (trois cas). Avec ce régime les taux de guérison clinique et mycologique ont atteint 85% et 74% respectivement.

D'après cette étude où les taux de guérison et mycologique pour l'ensemble des trente-six patients furent de 86% et 78% respectivement, l'administration de l'Itraconazole selon les deux régimes, continu ou intermittent est efficace contre certaines moisissures, agents d'onychomycoses telles que : *Aspergillus*, *Fusarium*, *S.brevicaulis* ainsi que dans certaines infections mixtes par des moisissures et des dermatophytes.

Au-delà des résultats de cette étude, l'*Onychocola canadensis* connu par sa résistance aux traitements habituels antifongiques, aurait manifesté une certaine sensibilité à l'Itraconazole (au même titre qu'à la Griséofulvine, au Kétaconazole et à l'Amorolfine). Il est cependant très difficile d'étudier cette sensibilité principalement en raison de la croissance extrêmement lente de l'*Onychocola canadensis*. On pourrait toutefois proposer une triple thérapie combinant l'administration séquentielle d'Itraconazole, l'application d'un vernis à base d'Amorolfine et l'avulsion chimique de l'ongle malade.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec l'itraconazole, on retrouve des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux et

des éruptions cutanées morbilliformes. On estime à 1 pour 500 000, l'incidence de l'hépatite induite par l'itraconazole. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients recevant l'itraconazole en traitement continu, pendant plus d'un mois. Aucune surveillance particulière n'est recommandée chez les patients recevant l'itraconazole en administration répétée. Il est important de noter que l'itraconazole est largement métabolisé par le système enzymatique cytochrome P450 et que son usage est notoirement associé à de nombreuses interactions médicamenteuses, dont certaines peuvent engager le pronostic vital. L'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et peut augmenter la concentration de nombreux médicaments et leur toxicité potentielle. Les benzodiazépines, les hypoglycémiant par voie orale, la cyclosporine, le tacrolimus, les inhibiteurs des protéases, la warfarine et la digoxine sont autant d'exemples de médicaments dont on sait qu'ils interagissent avec l'itraconazole.

À titre d'exemple, l'administration conjointe d'itraconazole et de cisapride peut augmenter le risque d'arythmie à torsades de pointes. De même, l'association d'itraconazole et d'inhibiteurs de la HMG-COA réductase peut accroître le risque de rhabdomyolyse. Il est d'une importance capitale que les médecins qui prescrivent l'itraconazole sachent parfaitement quels autres médicaments prennent leurs patients et vérifient s'il existe des interactions médicamenteuses potentielles. Récemment, un rapport publié dans le Lancet a décrit cinquante-huit cas évocateurs d'insuffisance cardiaque congestive liée à l'utilisation d'itraconazole: ce qui a conduit la FDA à renforcer les mises en garde et à préciser que ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter une onychomycose chez des patients atteint de dysfonctionnement ventriculaire avéré tel que l'insuffisance cardiaque congestive<sup>[100]</sup>

➤ **Terbinafine:** Lamisil® [48, 86,52]

La terbinafine est un antifongique de la famille des allylamines. Administrée par voie orale, son absorption est de 70 à 80 %. Sa biodisponibilité n'est pas influencée de manière significative par la prise de nourriture. Après un premier passage hépatique au cours duquel elle subit un métabolisme significatif, la terbinafine est métabolisée dans le foie. Son excrétion est essentiellement urinaire (50 %) fécale (20 %). La posologie de la terbinafine doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale<sup>[100]</sup>. Elle possède une action fongistatique en inhibant la synthèse de l'ergostérol fongique, constituant majeur de la membrane cellulaire, au stade de l'époxydation du squalène du champignon par la squalène époxidase.

Contrairement aux dérivés azolés, la terbinafine n'interfère donc pas avec les systèmes enzymatiques cytochrome P450 3A dépendant.<sup>[93]</sup>

Il a été démontré que l'activité antifongique de la Terbinafine in vitro est supérieure à celles de l'Itraconazole et de la Griséofulvine contre des espèces de *Scytalidium*, de *Scopulariopsis*, *Aspergillus* et *Acremonium*. Cependant l'efficacité in vivo et la réponse clinique ne sont pas toujours conformes aux résultats in vitro.

Les données de littérature suggèrent que la Terbinafine aurait une certaine efficacité contre *S.brevicaulis*, *Aspergillus sp* et *Fusarium sp*<sup>[69]</sup>. Pour prouver cette efficacité et déterminer par la suite la durée de traitement, une étude a été menée par MG. LEBOHL. Elle a porté sur des sujets atteints d'onychomycoses des ongles des orteils. Les uns étaient infectés par des moisissures tandis que les autres l'étaient par des infections mixtes (dermatophyte +moisissure). Les patients ont été répartis ensuite, de manière aléatoire, en trois groupes. Le

premier groupe a reçu de la Terbinafine pendant douze semaines puis un placebo pendant douze semaines. Le second, quand à lui a reçu de la Terbinafine pendant vingt-quatre semaines et enfin le troisième, un placebo pendant vingt-quatre semaines. Pour les trois groupes et pendant les vingt-quatre semaines la posologie était toujours de 250 mg /j. L'équipe a ainsi démontré que le traitement de douze semaines était suffisamment concluant et qu'un traitement plus long (vingt-quatre semaines en l'occurrence) ne serait pas forcément plus efficace, aussi bien dans le cas des infections mixtes que dans le cas des infections par des moisissures seules. L'efficacité de la Terbinafine a été prouvée contre l'*Alternaria* et l'*Aspergillus sp* ce qui n'exclut pas son éventuelle efficacité contre d'autres moisissures non isolées des ongles pathologiques des patients, sujets de cette étude. Il a été également conclu des résultats de cette étude, que cette molécule est bien tolérée. En effet, hormis quelques cas de troubles gastro-intestinaux et de goût, l'équipe n'a pas noté d'effets indésirables chez les patients recevant la Terbinafine par rapport au groupe recevant le placebo. [79]

D'autres études ont montré que la Terbinafine a également une certaine efficacité contre les onychomycoses à *Fusarium sp* et inconstamment contre celles à *S.brevicaulis*, avec la même posologie, mais avec une durée de traitement de quarante-huit semaines.

En cas d'infection mixte, la Terbinafine présente l'avantage d'être active sur les dermatophytes, les *Candida* et les moisissures. Son action sur les autres moisissures est probable mais non encore démontrée.

Chez la population à haut risque de survenue d'onychomycoses à moisissures, la Terbinafine a été jugée efficace surtout chez les diabétiques avec un taux de guérison de 62-78 % .Chez les patients recevant un immunosuppresseur, son

efficacité fut comparable à celle chez les patients immunocompétents. De même, deux petites études ont indiqué que la Terbinafine est également efficace chez les patients HIV séropositifs.<sup>[5]</sup>

Toutefois, la majorité de ces études chez cette population dite à haut risque de survenue d'onychomycoses ne comprenait que de petits nombres de patients. Des études incluant un nombre de sujet plus grand s'imposent notamment chez les patients ayant une infection par le VIH.

#### Les effets secondaires :

Des effets secondaires peu graves en relation avec la prise de terbinafine sont désormais bien connus. Ils se manifestent généralement dans les premières semaines de traitement. Et sont habituellement réversibles à l'arrêt du médicament.

Ils concernent :

- La sphère digestive (4 à 5%) : nausées, diarrhées, troubles dyspeptiques, douleurs abdominales,
- Des troubles du goût: dysgueusie, goût métallique ou agueusie (2%) parfois associés à une parosmie, une anosmie totale ou partielle (0,7%),
- La peau: éruptions cutanées transitoires surtout à type exanthèmes non spécifiques (1%), de prurit (0,5%) ou d'urticaire (0,5%).

D'autres effets secondaires ont été rapportés au cours de la prise de terbinafine dont certains sont sévères, mais la relation de cause à effet n'est pas toujours clairement établie par les auteurs et leur fréquence de survenue reste très faible.

Il s'agit en particuliers :

- De problèmes cutanés de gravité : érythème pigmenté fixe, aggravation d'eczéma, aggravation de psoriasis, pustulose exanthématique aiguë, érythème annulaire centrifuge psoriasiforme, angio-œdème. Mais des publications font

également état d'accidents cutanés graves: érythème polymorphe, syndrome de Stevens –johnson et nécrolyse épidermique toxique. Ces effets secondaires cutanés, bien que très rares, justifient certainement d'informer le patient sur les risques d'allergie cutanée afin qu'il puisse suspendre immédiatement la prise du médicament en cas d'éruption et qu'il informe son médecin :

- De troubles neurologiques : céphalées (0,7%), vertiges (0,3%), paresthésies (0,1%) dans les premiers jours du traitement.

- De troubles divers (ophtalmologique, musculaire ...) pour lesquelles la responsabilité de la terbinafine n'est pas établie.

- D'anomalies biologiques pouvant justifier l'arrêt du médicament.

- De la fonction hépatique : hépatite cholestatique ou mixte, elle est le plus souvent asymptomatique mais parfois clinique. Elle relève probablement d'un mécanisme idiosyncrasique et survient en moyenne vers la cinquième semaine.

- De la numération formule sanguine: neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, anémie qui sont réversibles à l'arrêt du médicament. Ces anomalies sont survenues vers la sixième semaine; signalons la possibilité de variations (élévation ou diminution) des taux sanguins du cholestérol et des triglycérides sans effets pathologiques dont il faut avertir les patients sous médicament anti-cholestérolémiant<sup>[93]</sup>

#### Les interactions médicamenteuses :

In vitro, l'étude des effets de la terbinafine sur les microsomes des hépatocytes humains montre que la liaison aux CYP 450 est mineure et confirme que la terbinafine n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4 intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Il n'a pas été montré de modification pharmacocinétique ou pharmacodynamique pour l'un ou l'autre des médicaments dans les associations

suivante: terbinafine/terfénaire, terbinafine/hypnotiques (midazolam, triazolam), terbinafine/inhibiteur calciques (nifédipine), terbinafine/testostérone, terbinafine/warfarine, terbinafine/digoxine, terbinafine/antipyrine, terbinafine/contraceptif oraux.<sup>[93]</sup>

Pour conclure, le traitement par la Terbinafine présente plusieurs avantages indéniables, malheureusement, ce traitement reste très onéreux. Divers protocoles d'administration intermittente (pulsée) ont été évalués pour limiter les coûts du traitement. Cependant, ces études portaient sur un nombre trop restreint de patients pour pouvoir comparer entre l'efficacité du régime intermittent et celle du régime continu, mais le traitement pulsé s'est clairement montré moins efficace que le traitement continu.<sup>[3]</sup>

➤ **Voriconazole** : Vfend<sup>®</sup>

Le voriconazole est un nouveau médicament anti-fongique de la famille des triazolés, structurellement apparenté au fluconazole. Il a été étudié pour ses propriétés antifongiques sur les champignons opportunistes (moisissures)<sup>[100,114]</sup>. In vitro le Voriconazole est actif sur :

De nombreuses moisissures telles que *Aspergillus*, *Scybalidium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*, *Fusarium sp*, *Penicillium marneferii*, et *Scopulariopsis brevicaulis*.<sup>[121,57]</sup> (Cette dernière espèce présente une CMI avec le Voriconazole élevée. Toutefois, cette molécule a une activité antifongique supérieure à l'Amphotéricine B et l'Itraconazole contre *Scopulariopsis brevicaulis*.<sup>[57]</sup> Son utilisation dans le traitement des onychomycoses à moisissures particulièrement dans le cas du *Scybalidium dimidiatum*, résistant aux antifongiques actuels, est une espérance d'avenir.<sup>[57,18]</sup>

Effets indésirables : Par rapport à l'Itraconazole, le Voriconazole provoque nettement moins d'effets indésirables. Les principaux effets indésirables qui ont été signalés et qui dépendent des doses utilisées, comprennent des troubles visuels transitoires, des éruptions cutanées morbilliformes et une élévation du taux d'enzymes hépatiques.<sup>[100]</sup>

Interactions médicamenteuses: Plusieurs médicaments diminuent la concentration plasmatique du Voriconazole : Rifampicine, Rifadine, Phénytoïne, les barbituriques ...tandis que d'autres l'augmente: Ciclosporine, Warfarine, Benzodiazépine<sup>[59]</sup>

➤ **Posaconazole**: Noxafil<sup>®</sup>

Le posaconazole, nouvel antifongique triazolé dérivé de l'itraconazole<sup>[20]</sup>, il inhibe l'enzyme lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase (CYP51), qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol[68 se caractérise par un large spectre d'action pour les champignons filamenteux :les espèces *Aspergillus*(*Aspergillus fumigatus*, *A .flavus*, *A .terreus*, *A . nidulans*, *A . niger...*), les espèces de *Fusarium* et les espèces de *Syctalidium* ,une bonne tolérance lors des traitements prolongés et une administration orale<sup>[123]</sup>, autant d'éléments qui le désignent comme un bon candidat pour traiter les formes rebelles de scyctalidioses. Pour juger de l'intérêt potentiel de cette molécule, nous avons étudié in vitro la sensibilité à cet antifongique de douze souches de *Scyctalidium spp* isolées de lésions cliniques.

Les douze souches étudiées provenaient d'ongles (n = 8), de plantes (n = 3) et d'espaces interdigitoplantaires (n = 1). Pour cinq d'entre-elles, il s'agissait de souches de *Scyctalidium dimidiatum* et, pour les sept restantes, de *Scyctalidium hyalinum*.

Les CMI ont été réalisées par la méthode du E test (AB biodisk, Solna, Suède) selon les recommandations du fabricant. [20]

Brièvement, après séchage des boîtes (15 minutes), les bandelettes, imprégnées d'un gradient de posaconazole, ont été appliquées sur le milieu de culture et incubées à 27°C. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été définies après 72 heures d'incubation. La CMI était définie par le chiffre figurant sur la bandelette se situant à la jonction de l'ellipse d'inhibition avec la bandelette. (Figure 16).



**Figure 16:** Détermination de la concentration minimale inhibitrice de *S. dimidiatum* (souche n° 3) au posaconazole par la méthode E test (milieu RPMI). CMI = 0,25 mg/ml (lecture à 72 heures) [20]

Tous les isolats testés ont une CMI inférieure ou égale à 0,25 mg/ml, ce qui témoigne d'une excellente action du posaconazole in vitro (Tableau 2).

**Tableau 2 :** CMI des 12 isolats cliniques de *Scytalidium spp.* Vis à- vis du posaconazole (lecture à 72h) <sup>[8]</sup>

Souches	N° de souche	CMI (µg /ml)
<i>S .dimidiatum</i>	1	0,064
	2	0,032
	3	0,25
	4	0,094
	5	0,125
<i>S .hyalinum</i>	6	0,016
	7	0,032
	8	0,008
	9	0,006
	10	0,008
	11	0,006
	12	0,002

Si l'on compare la moyenne des CMI obtenue pour *S. dimidiatum* (0,113 mg/ml) et pour *S. hyalinum* (0,011 mg/ml), le posaconazole a une meilleure activité sur *S. hyalinum*. La méthode du E test, plus facile à mettre en œuvre que la méthode de référence NCCLS adaptée aux filamenteux, est actuellement la méthode recommandée pour définir les CMI d'*Aspergillus fumigatus* vis-à-vis de l'itraconazole et du voriconazole <sup>[33]</sup>

Pour le posaconazole, les performances du E test, pour tester la sensibilité des champignons filamenteux ont été comparées à celles obtenues par la méthode de

référence NCCLS. La corrélation entre les deux techniques (CMI considérées comme concordantes lorsqu'elles ne diffèrent pas de plus de 2 dilutions d'écart) était de 67 % pour *Aspergillus spp* (n = 53) et de 100 % pour les filamenteux les plus couramment isolés : *Cladosporium spp.* (n = 2), *Curvularia sp.* (n = 1), *Exophiala sp* (n = 1), *Fusarium spp* (n = 2), *Paecilomyces spp* (n = 3), *Pithomyces sp* (n = 1) et *Scedosporium apiospermum* (n = 1) [8]. De plus, Cuenca-Estrella Met al, en comparant l'activité in vitro de sept antifongiques systémiques (Amphotéricine B, Flucytosine, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Caspofungine et Posaconazole) sur 1022 champignons filamenteux (dermatophytes exclus) ont démontré que le posaconazole était non seulement l'antifongique le plus actif, mais aussi celui qui possédait le plus large spectre d'activité.

### **Effets indésirables**

La sécurité d'emploi du posaconazole a été évaluée chez plus de 2 400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves, liés au traitement, les plus fréquemment rapportés incluaient nausée, vomissement, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine. <sup>[96]</sup> (**Tableau 3**)

**Tableau 3:** Effets indésirables liés au traitement par classe d'organe et par fréquence

<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p>Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p>	<p>Neutropénie</p> <p>Thrombocytopénie, Leucopénie, Anémie, Eosinophilie, Lymphadénopathie</p> <p>Syndrome urémique hémolytique, Purpura Thrombotique thrombocytopénique, Pancytopénie, Coagulopathies, Hémorragie</p>
<p><b>Affections du système immunitaire</b></p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p>	<p>Réaction allergique</p> <p>Réaction d'hypersensibilité</p>
<p><b>Affections endocriniennes</b></p> <p>Rare :</p>	<p>Insuffisance surrénalienne, Diminution des taux sanguins de gonadotrophines</p>
<p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <p>Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p>	<p>Déséquilibre électrolytique, Anorexie</p> <p>Hyperglycémie</p>
<p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p>Rare :</p>	<p>Troubles psychotiques, Dépression</p>
<p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p>Fréquent :</p>	<p>Paresthésie, Sensation vertigineuse, Somnolence, Céphalée</p>

Peu fréquent :	Convulsions, Neuropathie, Hypoesthésie,
Rare :	Tremblements, Accident vasculaire cérébral, Encéphalopathie, Neuropathie périphérique, syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent :	Vision trouble
Rare :	Diplopie, Scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Rare :	Baisse de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	Syndrome du QT long, Electrocardiogramme anormal, Palpitations
Rare :	Torsade de pointes, Mort subite, Tachycardie ventriculaire, Arrêt cardio- respiratoire, Insuffisance cardiaque, Infarctus du myocarde

<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent :	Hypertension, Hypotension
Rare :	Embolie pulmonaire, Thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Rare :	Hypertension pulmonaire, Pneumonie interstitielle

	Pneumopathie inflammatoire
<b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent :  Peu fréquent : Rare :	Vomissement, nausée, Douleur abdominale, Diarrhée, Dyspepsie, Bouche sèche, Flatulence Pancréatite Hémorragie gastro-intestinale, Iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :  Peu fréquent :  Rare :	Elévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés) Lésion hépato-cellulaire, Hépatite, Jaunisse, Hépatomégalie Insuffisance hépatique, Hépatite cholestatique, Cholestase, Hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la Palpation, Astérix
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Rash Ulcération buccale, Alopécie Syndrome de Stevens Johnson, Eruption vésiculaire
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>	

Peu fréquent :	Douleur dorsale
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Peu fréquent :  Rare :	Insuffisance rénale aiguë, Insuffisance rénale, Elévation de la créatinine sanguine Acidose tubulaire rénale, Néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Peu fréquent : Rare :	Troubles menstruels Douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Pyrexie (fièvre), Asthénie, fatigue Oedème, douleurs, frissons, malaise Oedème de la langue, Oedème facial

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Effets des autres médicaments sur le posaconazole :

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation (enzymes de phase 2) et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) à l'origine de l'efflux *in vitro*. Par conséquent, les inhibiteurs (vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine,

érythromycine, etc.) ou les inducteurs (rifampicine, rifabutine, certains anticonvulsivants, etc.) de ces voies d'élimination peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de posaconazole.

Rifabutine (300 mg une fois par jour): La rifabutine a diminué la C<sub>max</sub> et l'ASC du posaconazole jusqu'à 57% et 51% respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine et d'inducteurs similaires (ex : rifampicine) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Efavirenz (400 mg une fois par jour) : L'éfavirenz a diminué la C<sub>max</sub> et l'ASC du posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'éfavirenz doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Phénytoïne (200 mg une fois par jour): La phénytoïne a diminué la C<sub>max</sub> et l'ASC du posaconazole de 41 % et 50 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la phénytoïne et d'inducteurs similaires (ex : carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à proton: Les concentrations plasmatiques de posaconazole (C<sub>max</sub> et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la cimétidine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

L'effet d'autres antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (ex : famotidine, ranitidine) et inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole) pouvant supprimer l'acidité

gastrique pendant plusieurs heures n'a pas été étudié sur les concentrations plasmatiques de posaconazole, mais une diminution de la biodisponibilité peut survenir d'où la nécessité d'éviter si possible l'administration concomitante.

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments :

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. La coadministration du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse.

Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire.

Plusieurs études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçu la même dose. L'effet du posaconazole sur les substrats du CYP3A4 chez les patients peut être légèrement inférieur à celui observé chez les volontaires sains, et être variable entre les patients eux-mêmes du fait de l'exposition variable au posaconazole parmi les patients.

L'effet de la coadministration avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient, à moins que le posaconazole ne soit administré d'une manière

strictement standardisée avec la nourriture, qui a un effet important sur l'exposition au posaconazole.

Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4).

L'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.

Alcaloïdes de l'ergot de seigle: Le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), pouvant entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de posaconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre indiquée.

Inhibiteurs de HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (simvastatine, lovastatine, et atorvastatine): Le posaconazole peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. Le traitement avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu pendant le traitement avec le posaconazole car des taux plasmatiques élevés de ces inhibiteurs ont été associés à une rhabdomyolyse.

Vinca alcaloïdes: Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des Vinca alcaloïdes (vincristine et vinblastine), qui peuvent entraîner une neurotoxicité. Par conséquent, l'utilisation concomitante du posaconazole et de Vinca alcaloïdes doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. S'ils sont administrés

simultanément, il est alors recommandé d'envisager une adaptation posologique des Vinca alcaloïdes.

Rifabutine : Le posaconazole a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC de la rifabutine de 31 % et de 72% respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine (ex: uvéite) est recommandée.

Ciclosporine: Chez des transplantés cardiaques aux doses stables de ciclosporine, le posaconazole, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations de ciclosporine nécessitant des réductions de doses. Lors d'essais cliniques d'efficacité, des taux de ciclosporine élevés ayant conduit à des effets indésirables graves dont une néphrotoxicité et un cas mortel de leucoencéphalopathie, ont été rapportés. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients déjà traités par ciclosporine, la dose de ciclosporine doit être réduite (ex: d'environ trois quarts de la dose en cours).

Par conséquent, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées étroitement pendant l'administration concomitante jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.

Tacrolimus: Le posaconazole a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportés lors des essais cliniques d'efficacité. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant

préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (ex: d'environ un tiers de la dose en cours).

Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant l'administration concomitante jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Sirolimus: L'administration de doses répétées de posaconazole oral (400 mg deux fois par jour pendant 16 jours) a augmenté la C max et l'ASC du sirolimus (2 mg dose unique) en moyenne de 6,7 fois et 8,9 fois (allant de 3,1 à 17,5 fois), respectivement, chez les sujets sains. L'effet du posaconazole sur le sirolimus chez les patients est inconnu, mais devrait être variable du fait de l'exposition variable au posaconazole chez les patients.

La coadministration du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, alors il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration, et à l'arrêt du traitement par le posaconazole, avec des doses de sirolimus ajustées en conséquence. Il convient de noter que le rapport entre la concentration minimale de sirolimus et l'ASC est modifié lors de la coadministration avec le posaconazole. Par conséquent, les concentrations minimales de sirolimus qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent résulter en des taux thérapeutiques inférieurs. Aussi, les concentrations minimales se situant dans la partie supérieure de la marge thérapeutique habituelle doivent être ciblées et une attention particulière doit

être portée aux signes et symptômes cliniques, aux paramètres de laboratoire et biopsies des tissus.

Inhibiteurs de la protéase du VIH : Comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après la coadministration du posaconazole oral (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C max et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après la coadministration du posaconazole oral (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C max et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois), respectivement.

L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant la coadministration avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4: Dans une étude chez les volontaires sains, le posaconazole (200 mg une fois par jour pendant 10 jours) a augmenté l'exposition (ASC) du midazolam IV (0,05 mg/kg) de 83 %. Dans une autre étude chez les volontaires sains, l'administration de doses répétées de posaconazole oral (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la C max et l'ASC du midazolam IV (0,4 mg en dose unique) d'une moyenne de 1,3 fois et 4,6 fois (allant de 1,7 à 6,4 fois), respectivement ; le posaconazole 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours a

augmenté la C max et l'ASC du midazolam IV de 1,6 fois et 6,2 fois (allant de 1,6 à 7,6 fois), respectivement. Les deux doses de posaconazole ont augmenté la C max et l'ASC du midazolam oral (2 mg en dose orale unique) de 2,2 fois et 4,5 fois, respectivement. En outre, le posaconazole oral (200 mg ou 400 mg) a prolongé la valeur moyenne de la demi-vie terminale du midazolam passant de 3-4 heures à 8-10 heures approximativement pendant la coadministration.

En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam).

Inhibiteurs de canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (e.g. diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine) : une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux inhibiteurs de canaux calciques est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole. Une adaptation posologique des inhibiteurs de canaux calciques peut être nécessaire.

Digoxine: L'administration d'autres azolés a été associée à une élévation des concentrations de digoxine. Par conséquent, le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine et les concentrations de celle-ci doivent être surveillées au début et à l'arrêt du traitement par le posaconazole.

Sulfonylurées: Les concentrations de glucose ont diminué chez quelques volontaires sains lors de l'administration concomitante du glipizide avec le posaconazole. La surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients diabétiques.

## **Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement. Le posaconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus.

Le posaconazole est excrété dans le lait des rats en lactation. L'excrétion du posaconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par le posaconazole .

Malgré la présence de ces molécules antifongiques, actives sur de nombreuses moisissures, les résultats des traitements des onyxis qu'elles enregistrent, restent encore modestes. Ceci est dû, bien entendu à l'inexistence d'une codification de traitement des onychomycoses à moisissures, du moins jusqu'à présent.

L'absence d'une telle codification est expliquée par l'insuffisance des études et par le nombre restreint de patients, sujets des rares études menées dans ce sens ce qui entrave l'obtention de résultats concluants vu le caractère non représentatif de ces quelques échantillons étudiés.

L'insuffisance des études sur des patients (in vivo), oblige les médecins cliniciens de se référer in vitro pour le traitement des moisissures ce qui reste sans garantie de réussite. En effet, certains antifongiques ayant une action positive, in vitro, sur plusieurs moisissures se retrouvent inefficaces contre ces mêmes moisissures in vivo, compliquant davantage le choix du traitement.

L'efficacité du traitement des onychomycoses à moisissures peut également être influencée par des facteurs liés au choix dudit traitement ou au patient lui-même :

**-Facteurs liés au choix du traitement :**

- Qualité de l'indication du traitement
- Interactions médicamenteuses
- Maladies et traitements concomitants (immunodépression)
- Résistance de certains champignons (*Scytalidium*)

**-Facteurs liés au patient**

- Motivation du patient et compréhension des consignes
  - Epaisseur de la tablette unguéale
  - Vitesse de pousse des ongles : lente chez les patients âgés
- Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses  
Les atteintes unguéales font souvent l'objet d'une demande de conseil pharmaceutique, même si elles ne font généralement pas l'objet d'une prise en charge directe à l'officine, du fait de l'importance des diagnostics différentiels. Aussi, le pharmacien doit, d'une part, connaître parfaitement les différentes pathologies unguéales rencontrées et leurs thérapeutiques. D'autre part, il doit diriger les patients, en cas de suspicion d'une onychomycose, vers un dermatologue ou vers un laboratoire d'analyse médicale pour effectuer un prélèvement mycologique, pour prouver s'il s'agit bien d'une onychomycose ou non

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

- Rappeler les conseils de bonne utilisation d'un produit.
- Proposer un traitement adjuvant lorsqu'il le juge utile.

-Lutter contre les facteurs favorisant les onychomycoses et prévenir les rechutes et les récurrences en donnant des conseils d'hygiène, environnementaux.

**Les conseils d'hygiène quotidienne individuelle à donner au patient :**

- Les pieds doivent être lavés tous les jours dans une eau tiède (35 °C étant la température idéale) et avec un savon doux ou alcalin, en insistant au niveau des espaces inter-orteils. Le rinçage des pieds se fera sous la douche. Les bains de pieds prolongés ou trop chauds (plus de 37 °C) sont à éviter, car ils affaiblissent le revêtement cutané et favorisent la pénétration des champignons dans les fissures.
- De couper les ongles courts, et éviter les séances excessives de manucure et pédicure, et utiliser un matériel de pédicure-manucure à usage strictement personnel.
- Il faut éviter les bains de pieds prolongés qui favorisent la macération et il faut sécher soigneusement la peau en insistant entre les orteils. Au besoin, le patient peut utiliser des mouchoirs en papier voire la chaleur d'un sèche-cheveux.
- Les chaussures fermées (chaussures de sport), en toile ou en plastique sont à proscrire, car elles favorisent la prolifération des champignons et augmentent le risque de développer une mycose inter-orteil et par la suite une onychomycose. Il est préférable de porter des chaussures en cuir aérées ou des sandales.
- D'avoir un chaussage adéquat lors de la marche sur des surfaces à forte densité en dermatophytes (sol des piscines, douches communs, salle de gymnase, saunas).
- Les chaussettes doivent être changées régulièrement (plusieurs fois par jour en cas de transpiration excessive) et les patients doivent choisir des

chaussettes en coton plutôt qu'en matières synthétiques, qui favorisent la transpiration et l'infection. De plus, il faut laver les chaussettes à 60 °C au moins afin de détruire les spores.

- Le linge de toilette et les serviettes doivent être changés tous les jours et réservés à l'usage unique des pieds.
- Il est recommandé de décontaminer les chaussures et les chaussons en appliquant, de préférence, des poudres antifongiques, de changer de chaussettes tous les jours, d'alterner le port de chaussures en évitant les baskets en tissu synthétique et de porter des chaussures neuves, après guérison mycologique.
- Le patient doit éviter de marcher pas pieds nus dans les lieux publics tels que les douches, salles de sport et vestiaires.
- Dans le cas des onyxis des mains, il est important de supprimer le contact fréquent des mains avec l'eau et les détergents par le port de gants en caoutchouc et de sous-gants en coton.
- Il est impératif de se doucher après une activité physique, en prenant les précautions nécessaires, telles que l'installation d'un tapis à la sortie de la douche si le patient ne porte pas de chaussures en plastique, pour éviter le contact avec d'éventuels squames ou fragments d'ongles laissés par la précédente personne ayant utilisée la douche.
- A la maison, les sols (surtout à la salle de bain) doivent être lavés fréquemment, pour éviter la contamination des autres membres de la famille. Il faut surtout ne pas échanger les serviettes de toilette contaminées.
- La transpiration : Une sécrétion surabondante de sueur provoque la macération de la peau, surtout dans les espaces interdigitaux mal aérés.

La peau se crevasse et devient plus sensible aux germes pathogènes. Pour éviter donc à tout prix la macération, il faut agir en :

- Diminuant les fortes transpirations.
  - Portant des chaussettes en coton.
  - Utilisant des anti-transpirants qui régulent la sudation sans la stopper. Ils sont appliqués soit tous les jours, soit plusieurs fois par semaines. A base de formol, de méthénamine, de glutaraldéhyde, d'acides tanniques ou de sels d'aluminium, ils agissent en rétrécissant le diamètre des canaux excréteurs et en réduisant le flux de sueur.
- Les odeurs : On peut également agir sur les odeurs qui proviennent d'une transpiration excessive sous l'influence de facteurs physiologiques (stress, troubles endocriniens, ...) ou mécaniques (chaussettes synthétiques, chaussures fermées, ...): il s'agit de l'hyperhidrose. Les matières organiques de la sueur se décomposent en libérant de mauvaises odeurs : il s'agit de la bromhidrose.

Pour agir contre ces odeurs, les déodorants sous forme de solution ou de crèmes peuvent être appliqués quotidiennement sur les pieds lavés et bien séchés en insistant sur les orteils :

- Les déodorants antibactériens (acide undécylénique, triclocarban, triclosan, ammoniums quaternaires) stabilisent la flore bactérienne locale et bloquent le phénomène de dégradation responsable des odeurs.
- Les déodorants capteurs d'odeurs (amidon, talc, résine échangeuse d'ions) et chélateurs d'odeurs (complexe cuivrique et zincique) absorbent l'humidité et certaines molécules volatiles d'odeur désagréables.

- Les déodorants antioxydants réduisent la production d'acides gras odorants.
- Les déodorants inhibiteurs enzymatiques (sels de l'acide malonique) suppriment les phénomènes de fermentation et de dégradation.

- **Des conseils pour la prévention collective**

Il n'y a pas de norme AFNOR à vérifier ou modifier concernant la désinfection des lieux publics :

- Elle repose sur le drainage des eaux de douche, la désinfection quotidienne ou biquotidienne (piscine) des sols avec de l'eau de Javel diluée ou un autre désinfectant efficace.
- Un lavage machine à 60 °C des vêtements (gants, chaussettes) est proposé.
- Il est recommandé d'utiliser une serviette individuelle plutôt qu'un tapis de douche.
- Il faut aspirer soigneusement les tapis, moquettes, fauteuils et autres meubles (dans les lieux publics et dans les maisons) comportant du tissu pour éliminer les spores .
- Les déodorants antibactériens (acide undécylénique, triclocarban, triclosan, ammoniums quaternaires) stabilisent la flore bactérienne locale et bloquent le phénomène de dégradation responsable des odeurs.
- Les déodorants capteurs d'odeurs (amidon, talc, résine échangeuse d'ions) et chélateurs d'odeurs (complexe cuivrique et zincique) absorbent l'humidité et certaines molécules volatiles d'odeur désagréables.
- Les déodorants antioxydants réduisent la production d'acides gras odorants.
- Les déodorants inhibiteurs enzymatiques (sels de l'acide malonique) suppriment les phénomènes de fermentation et de dégradation.

# V. CONCLUSION

La prévalence des onychomycoses à moisissures aurait connu une augmentation au cours des dernières années.

Les agents pathogènes rapportés sont multiples et leur liste connaît un élargissement perpétuel.

L'onychomycose est une infection dont la prévalence est comprise entre 8% et 10% de la population générale.

Récemment connu comme champignons d'intérêt médical, les pseudodermatophytes simulant aux dermatophytes peuvent causer des onychomycoses de gravité non négligée.

Leur identification se base le plus souvent sur un diagnostic mycologique de référence.

Le traitement des onychomycoses à pseudodermatophytes connaît ces dernières années une évolution grâce à la précocité de diagnostic, hormis ce traitement reste discret vu son coût élevé

# RESUMES

## RESUME

**Titre** : Les pseudodermatopytes à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

**Auteur**: Imane GHALLOUN

**Directeur de thèse**: Pr. Badre Eddine LMIMOUNI

**Mots clés**: Onychomycoses, Pseudodermatophytes, Traitement, épidémiologie, diagnostic.

Les pseudodermatophytes sont des champignons des zones tempérées et tropicales. Nous présentons dans ce travail une série de 26 cas diagnostiqués à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Les patients sont âgés de 50 à 82 ans. Douze patients sont des femmes. Le sexe ratio H/F est de 1,16. Quinze patients vivent en milieu rural et 9 travaillent la terre. Dix patients présentent une pathologie vasculaire périphérique compliquée d'ulcères de jambe chez 3 d'entre eux. Les autres facteurs associés sont l'excès de poids (4 cas), le diabète (5 cas), une dermatose généralisée (4 cas), l'alcoolisme (4 cas). Sept patients ont une cardiopathie, 5 ont une insuffisance rénale, associée à un œdème des membres inférieurs dans 3 cas. Dans 8 cas, le diagnostic a été établi durant une hospitalisation pour un érysipèle.

Seuls les ongles des pieds sont atteints. Les aspects cliniques les plus fréquents sont l'atteinte sous unguéale disto-latérale et l'onychomycodystrophie totale. *Onychocola canadensis* ainsi que *Scytalidium dimidiatum* ont été également isolés des espaces inter orteils respectivement chez 2 et 4 patients.

Les facteurs classiques associés tels l'âge, les maladies vasculaires périphériques et le contact avec la terre sont retrouvés. Le risque potentiel d'érysipèle doit être souligné étant donné que l'onychomycose peut représenter une porte d'entrée comme dans les dermatophyties.

La rareté des cas rapportés pourrait être due en partie à la croissance très lente (3 à 4 semaines) de ces champignons quand les cultures sont habituellement éliminées à ce moment. Étant donné que ces champignons sont résistants aux traitements habituels, il est important de faire un prélèvement avant tout traitement et de garder les cultures plus d'un mois.

## SUMMARY

**Title:** The pseudodermatophytes to the military hospital Mohammed V in Rabat.

**Author:** Imane GHALLOUN

**Supervisor:** Prof. Badre Eddine LMIMOUNI

**Keywords:** Onychomycosis, Pseudodermatophytes, treatment, epidemiology, diagnosis.

The pseudodermatophytes are fungi of temperate and tropical zones. In this work we present a series of 26 cases diagnosed in the Military Hospital of Instruction Mohammed V in Rabat.

Patients were aged 50 to 82 years. Twelve patients were women. Sex ratio M / F is 1.16. Fifteen patients live in rural areas and 9 work the land. Ten patients have peripheral vascular disease complicated leg ulcers in 3 of them. Other factors associated are overweight (4 cases), diabetes (5 cases), generalized dermatitis (4 cases), alcoholism (4 cases). Seven patients have heart disease, 5 had renal failure, associated with a lower limb edema in 3 cases. In 8 cases the diagnosis was established during hospitalization for erysipelas.

Only toenails are affected. The most frequent clinical features are achieving Subungual distal-lateral and onychomycodystrophie total. *Onychocola canadensis* and *Scytalidium dimidiatum* were also isolated from the spaces between toes 2 and 4 respectively for patients.

Traditional factors such as age related, peripheral vascular disease and contact with the earth are found. The potential risk of erysipelas should be emphasized as onychomycosis can be a gateway as in dermatophytosis.

The scarcity of reported cases could be partly due to the very slow growth (3-4 weeks) of these fungi when crops are usually removed at this time. Because these fungi are resistant to conventional treatments, it is important to make a withdrawal before treatment and keep the crops over a month.

## ملخص

**العنوان :** pseudodermatopytes في المستشفى العسكري محمد الخامس الرباط.

**المؤلف :** إيمان غلون

**المشرف :** بدر الدين لميموني.

**الكلمات الأساسية :** التهابات الأظافر الفطرية، Pseudodermatophytes ، والعلاج، وعلم الأوبئة، والتشخيص.

و pseudodermatophytes والفطريات من المناطق المعتدلة والاستوائية. في هذا العمل نقدم سلسلة من 26 حالة تم تشخيصها في المستشفى العسكري محمد الخامس للتعليم في الرباط.

والذين تتراوح أعمارهم بين 50 مريضا إلى 82 سنة. وكان اثنا عشر من المرضى من النساء. نسبة الجنس M / F هو 1.16. خمسة عشر مريضا يعيشون في المناطق الريفية و 9 العمل على الأرض. عشرة المرضى الذين لديهم الأوعية الدموية الطرفية مرض قرحة الساق تعقيدا في 3 منهم. العوامل الأخرى المرتبطة يعانون من زيادة الوزن (4 حالات)، ومرض السكري (5 حالات)، التهاب الجلد المعممة (4 حالات)، وإدمان الكحول (4 حالات). (سبعة المرضى الذين لديهم أمراض القلب، 5 وكان الفشل الكلوي، ويرتبط هذا وذمة الطرف السفلي في 3 حالات. في 8 حالات تم تأسيس مستشفى للعلاج من خلال التشخيص الحمرة.

تتأثر الأظافر فقط. الميزات السريرية الأكثر شيوعا هي تحقيق تحت الأظافر مجموع البعيدة، الأفقي و onychomycodystrophie تم عزل أيضا Onychocola canadensis و dimidiatum Scytalidium من الفراغات بين أصابع القدم 2 و 4 على التوالي للمرضى.

عوامل تقليدية مثل سن ذات الصلة، وتوجد أمراض الأوعية الدموية الطرفية والاتصال مع الأرض. وينبغي التأكيد على المخاطر المحتملة من الحمرة كما فطار الأظافر يمكن أن يكون بوابة كما في فطار جلدي.

ويمكن لندرة الحالات المبلغ عنها قد يعزى ذلك جزئيا إلى النمو البطيء جدا (3-4) أسابيع (من هذه الفطريات عندما تتم إزالة المحاصيل عادة في هذا الوقت. وذلك لأن هذه الفطريات مقاومة للعلاجات التقليدية، فإنه من المهم لجعل الانسحاب قبل بدء العلاج والحفاظ على المحاصيل الزراعية أكثر من شهر.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Aguilar .C, Pujol. I and Guarro. J**, In vitro antifungal susceptibilities of *Scopulariopsis* isolates, *Antimicrob Agents Chemother* **1999** ; 43:1520–1522.
- [2] **Allyson V.I, Hay R.J and Campbell C.K**, *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum* infections in Tobago. *Br J Dermatol*, **1984** ; 111: 371–372.
- [3] **Amri M, Gorcii M, Essabbah N, Belhajali H, Letscher-Bru V, Zili J, Azaiez R, Babba H**. *Aspergillus sclerotiorum*: à propos d'un cas d'onychomycose en Tunisie. *Journal de Mycologie Médicale* (**2010**) ;(20):128-132.
- [4] **ANONYME**. Modalités de diagnostic et prise en charge. *Journal de mycologie médicale* (**2007**); 17: 284-293
- [5] **Anonyme**. Médicament émergent Voriconazole. *Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé* (**2003**); 39.
- [6] **Arrese J.E, Valverde J.C and Pierard G.E**, Revisiting the epidemiology of onychomycoses, *Rev Iberoam Micol* **2005** ; 22:163–166
- [7] **Arrese J.E, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard G.E**. Les onychomycoses-echec et mat ? *Rev Med Liège* (**2003**); 58(9) 559-562.
- [8] **Baeck M, Laukes N, Decroix J, Surmont I**. Onychomycoses à *Onychocola canadensis*. *Ann Dermatol Venereol* (**2006**); 133: 380-5.
- [9] **Baran, R , Chabasse R D, M. Feuilhade de Chauvin**. Les onychomycoses. II Approche diagnostique. *J Mycol Med* **2001** ;11 :5-13.
- [10] **Baran, R . Hay R, Perrin .C H**. Superficial white onychomycosis revisited. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:569-71

- [11] **Baran R, Tosti A, Piraccini B.M.** Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J dermatol* **1997**;136:424-2.
- [12] **Belloeuf L, Boisseau-Garsaud A.M, Saint-Cyr I, Desbois N, Helenon I and C. Queneherve C, et al.** Nail disease due to *Scytalidium* in Martinique. *Ann Dermatol Venereol*, **2004**;131 :245–249.
- [13] **Blé LJ, Bartlett M, Ciccarelli M, et Smith JW.** Opportunistes Pneumonie *Scopulariopsis* chez un hôte immunodéprimé. *Sud. Med. J.* **1984**;77:1608-1609
- [14] **Bonifaz A, Cruz-Aguilar , P. Ponce R.M,** Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol*, **2007**; 17: 70–72.
- [15] **Borman A.M, Campbell C.K, Fraser M and Johnson E.M,** Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades, *Med Mycol* **2007**; 45:131–141
- [16] **Campbell CK and Mulder J.L,** Skin and nail infection by *Scytalidium hyalinum* sp. *Nov Sabouraudia*, 15 (1977), pp. 161–166
- [17] **Carrillo-Muñoz A.J. Quindós G and . López-Ribot J.L,** Current developments in antifungal agents, *Curr Med Chem Anti Infect Agents* , **2004** ; 3:297–323.
- [18] **Carrillo-Munoz et Al.** In vitro activity of voriconazole against dermatophytes, *Scopulariopsis brevicaulis* and other opportunistic fungi as agents of onychomycosis. *International Journal of Antimicrobial Agent* **30** (2007): 157-161.
- [19] **Chabasse D,** Peut-on chiffrer la fréquence des onychomycoses ?. *Ann Dermatol Venereol*, **2003**;130 :1222–1236

[20] **Chabasse D.** Les moisissures d'intérêt médical. *Cahier de formation Bioforma* (2002); N°25:159.

[21] **Chabasse D.** Pathologie fongique de l'ongle due aux moisissures. *Microbiologie clinique* (2011): 1-69.

[22] **Chabasse D.** Les dermatophytes telluriques isolés en France depuis 1964. Aspects évolutifs *Bull.soc.fr.mycol.Méd.* 1989;18: 283-288.

[23] **Chabasse D, Contet-Audonneau N, Bouchara JP, Bazile AM.** Moisissures, dermatophytes, levures. Du prélèvement au diagnostic. *BioMérieux SA Educations*, 2008:189

[24] **Chabasse D, Guiguen C and Contet-Audonneau N,** Mycologie médicale, *Abrégés Masson Ed*, Paris 1999; 324p.

[25] **Chabasse D and Pihet M,** Les dermatophytes, les difficultés du diagnostic mycologique. *Rev Fr Lab*, 2008;406 :29–36.

[26] **Clayton Y.M and Hay R.J,** Epidemiology of fungal skin and nail disease: Roundtable discussion held at dermatology 2000, Vienna, 17 May 1993. *Br J Dermatol*, 130 Suppl 1994 ;43 : 9–11.

[27] **Clere N.** Quelle prise en charge pour les mycoses? *Actualités pharmaceutiques* (2009); 488: 35-37.

[28] **Contet-Audonneau N, Salvini O, Basile A.M and Percebois G,** Les onychomycoses à moisissures. Importance de la biopsie unguéale. *Nouv Dermatol*, 1995;14 :330–340.

[29] **Contet-Audonneau N, Schmutz J-L, Basile A-M and Bièvre de C ,** A new agent of onychomycosis in the elderly: *Onychocola canadensis*. *Eur J Dermatol*, 1997 ;7 :115–117

- [30] Crespo-Erchiga V, Martínez-García S and Martínez-Pilar L, Dermatolycosis por *Scytalidium*. *Piel*, 2005 ; 20 :498–503.
- [31] Cuenca-Estrella. M, Gomez-Lopez .A, Mellado .E, Buitrago MJ, Monzón .A et Rodriguez-Tudela JL, *Scopulariopsis brevicaulis*, un champignon pathogène résistante aux agents à large spectre antifongique, *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ;47 :2339-2341
- [32] Del Palacio .A, Garau. M, González-Escalada.A and Calvo M.T, Trends in the treatment of dermatophytoses. In: R.K.S. Kushwaha and J. Guarro, Editors, *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*, Revista Iberoamericana de Micología, Bilbao, Spain 2000; 148–158.
- [33] Denieul A, Faure S. La prise en charge des dermatomycoses à l'officine. *Actualités pharmaceutiques* (2009); 484: 21-24
- [34]Dhar J, Carey PB. *Scopulariopsis brevicaulis* skin lesions in an AIDS patient. *AIDS* 1993; 7: 1283–1284
- [35] Dordain-Bigot, ML Baran R, Baixench M.T, Bazex J. Onychomycose à *Fusarium*. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:191-3.
- [36] Duan-li, W., X. Puis, et W. Guang-chao. 1986. Un cas de mycétome causés par maduromycosis *Scopulariopsis*. *Chin. Del Prete, A., G. Sepe, M. Ferrante, C. Loffredo, M. Masciello, et A.Sébastieni. 1994. Kératite fongique à Scopulariopsis brevicaulis dans un œil précédemment souffrant de kératite herpétique. Ophthalmologica* 208:333-335.*Med. J.* 99:376-378.
- [37] Elewski B.E and Greer D.L, *Hendersonula toruloïdea* and *Scytalidium dimidiatum*. Review and update. *Arch Dermatol*, 1991; 127:1041–1042.
- [38] Endo S, M Hironaka, M. Murayama, F, Yamaguchi T, Sohara Y, K. Saito balle champignon *Scopulariopsis*. *Ann Surg Thorac* 2002; 74: 926-927.
- [39] English MP, Nails and fungi. *Br J Dermatol*, 1976;94 :697–701

- [40] Escobar M.L and Carmona-Fonseca .J, Onicomycosis por hongos ambientales no dermatofitos. *Rev Iberoam Micol*, **2003**; 20: 6–10
- [41] Erbagci z, Balci I, Erkilic S, Zer Y and Inci R, Cutaneous hyalohyphomycosis and onychomycosis caused by *Onychocola canadensis*: report of the first case from Turkey. *J Dermatol*, **2002** ; 29 : 522–528.
- [42] Fernández-Torres B, Cabañes F.J, Abarca. L, Carrillo-Muñoz A.J, Inza. I and Guarro. J, Collaborative evaluation of optimal antifungal susceptibility testing conditions for dermatophytes, *J Clin Microbiol* **2002** ; 40 :3999–4003.
- [43] Feuilhade M de Chauvin, Les onychomycoses. *Rev Prat*, **2000** ;50 :2223–2230.
- [44] Feuilhade de M Chauvin, Lacroix C. Diagnostic différentiel des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* **2003** ;130 :1248-53
- [45] Foulet F, Cremer G. Prélèvements et diagnostics mycologiques des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* **2003** ;130 :1244-7.
- [46] Françoise Foulet. Les onychomycoses à moisissures. *Journal international de médecine* (2006): 1-8.
- [47] Freiman A, Sasseville D. Les médicaments antifongiques en dermatologie. *Dermatologie Conférences scientifiques* (2006), 1.
- [48]Gariano RF, Kalina RE. Posttraumatic fungal endophthalmitis resulting from *Scopulariopsis brevicaulis*. *Retina* **1997**; 17: 256–258.
- [49] Gentles J.C and Evans E.G.V, Infection of the feet and nails with *Hendersonula toruloidea*. *Sabouraudia*, **1970**;8 :72–75.
- [50] Gentry LO, Nasser MM et Kielhofner M, endocardite *Scopulariopsis* associé à Duran anneau de valvuloplastie. *Tex Cœur Inst J*, **1995** ;221: 81-85.

- [51] **Ginarte, M., Jr., Pereiro M, Ferna 'ndez-Redond V, et Toribio J.** L'infection par le plantaire *Scopulariopsis brevicaulis*. **1996** ;193:149-151 dermatologie.
- [52] **P. Godoy, F. Nunes, V. Silva, J. Tomimori-Yamashita, L. Zaror & O. Fischman.** Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia* (**2004**); 157: 287–290.
- [53] **Goettmann-Bonvalot S** Variétés cliniques des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* **2003** ;130 :1237-43
- [54] **Goettmann S.** Pathologie unguéale. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* (**2003**); 98: 1-39.
- [55] **Grau M, Millan F, Febrer MI, Navarro V, Sanchez J, et Aliaga A.** Placas psoriasiformes fr palmas y plantas por *Scopulariopsis brevicaulis* En un paciente VIH1. *Med. Cutanéa* **1992** ;22:3-5.
- [56] **Greer D.L,** Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol*, **1995** ; 34:521–524. E. Haneke, Fungal infection of the nail. *Semin Dermatol*, **1991**; 10: 41–53.
- [57] **Granier F.** Les traitements antifongiques. *Presse Med* (**2002**); 31: 1785-91.
- [58] **Guarro, J., Llop C, Aguilar C, et Pujol I.** Comparaison in vitro Antimicrob.Agents Chemother. **1997** ;41:2760-2762.
- [59] **Guinea J, Pelaez T, Alcalá L, Bouza E.** Correlation between the E test and the CLSI M-38 A microdilution method to determine the activity of AFmphotericin B, Voriconazole and Itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* (**2007**); 57: 273-6.

- [60] **Gupta A.K, Horgan-Bell C.B and Summerbell R.C**, Onychomycosis associated with *Onychochola canadiensis*. Ten case reports and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, **1998** ; 39: 410–417.
- [61] **Gupta A.K, Jain HC, Lynde CW, Watteel G N and Summerbell RC**, Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada: a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Med*, **1997** ; 36: 783–787.
- [62] **Gupta AK, Cooper EA, Macdonald P, Summerbell RC**. Utility of Inoculum Counting (Walshe and English Criteria) in Clinical Diagnosis of onychomycosis Caused by Nondermatophytic Filamentous Fungi. *Journal of Clinical microbiology* (**2001**): 2115-2121
- [63]**Gupta AK, Ryder J.E, Baran .R, Summerbell R.C**. Non-Dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* **2003**;21:257-68.
- [64] **Gupt AK, Jennifer E, Summerbell C**. The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. *International Journal of Dermatology* (**2003**), 42: 272-273
- [65]**Haneke E, Roseeuw D**. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int.J.Dermatol* (**1999**); 38: 7-12.
- [66] **Hay R**. Literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (**2005**); 19: 1-7.
- [67] **Hay R.J, Baran. R, M.K. Moore M.K and Wilkinson J.D**, *Candida* onychomycosis. Evaluation of the role of *Candida* species in nails disease. *Br J Dermatol*, **1988**; 118 : 47–58.
- [68] **Issakainen J, Heikkilä H, Vainio E, Koukila-Kähkölä P, Castren M, Liimatainen O, et al**. Occurrence of *Scopulariopsis* and *Scedosporium* in nails

and keratinous skin. A 5-year retrospective multi-center study. *Med Mycol* **2007**; 45: 201–209.

[69] **Jessup CJ, Ryder NS, Ghannum MA.** An evaluation of the in vitro activity of terbinafine. *Med Mycol* (2000); 38: 155-159.

[70] **Kauffmann-Lacroix C, Villers A, Gantier J-C, Guillet G, Wierzbicka E, Rodier M-H.** Onyxis et ulcérations cutanées à *Fusarium solani* chez un diabétique. *Journal de Mycologie Médicale* (2005); (15): 150-154

[71] **Kenna M.E and Elewski B.E,** A US epidemiological survey of superficial fungal diseases. *J Am Acad Dermatol*, **1996** ; 35:539–542. .

[72] **Koenig H., Ball C., de Bièvre C.** First European cases of onychomycosis caused by *Onychocola canadensis* *J Myco Vet Med* **1997**, 35: 71-72.

[73] **Kombila M, Martz M, Gomez M de Diaz, Bièvre de C and Richard-Lenoble D,** *Hendersonula toruloidea* as an agent of mycotic foot infection in Gabon. *J Mycol Vet Med*, **1990**;28 : 215–223.

[74] **Kriesel J.D, Addeson E.E, Gooch W.M 3ème et Pavie A.T,** la maladie invasive due à sinonasal *Scopulariopsis candida*: rapport de cas et un examen des scopulariopsosis, *Clin Infect Dis* **1994**; 19:317-319.

[75] **Kuenzli S, Saurat J.H.** Terbinafine oral en traitement pulsé ou continu pour les onychomycoses? *Revue Médicale Suisse* (2005); 48.

[76] **Lacroix C. et al.** *J Acad Dermatol* **2003**;48:852-6

[77] **Larone DH,** editor. Medically important fungi – a guide to identification. Washington DC: *ASM Press*, **2002**.

[78] **Lavarde V, Hennequin C.** Infections à « *Fusarium* ». *EMC Elsevier SAS* (2006), 8-580-A-10

[79] **Lebwohl MG, Ralph Daniel C, Leyden J, Mormon M.** Efficacy and safety of terbinafine for nondermatophyte and mixed nondermatophyte and dermatophyte and dermatophyte toenail onychomycosis. *International Journal of Dermatology* (2001); 40: 358-360

[80] **Lecha .M,** Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain, *Br J Dermatol* 2001 ; 145:21–26.

[81] **Leroiy B.** L'ongle pathologique. *Louvain med* (2001); N°120: 333-339

[82] **Lim J.T, Chuau H.C and Goh C.L,** Dermatophyte and non-dermatophyte onychomycosis in Singapore. *Australas J Dermatol*, 1992 ; 33: 159–163.

[83] **Lotery AJ, Kerr JR, Page BA.** Fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*: successful treatment with topical amphotericin B and chloramphenicol without the need for surgical debridement. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 730.

[84] **Machouart-Dubach M, Lacroix C, Feuilhade M de Chauvin, Le Gall I Giudicelli C and Lorenzo F, et al.** Rapid discrimination among dermatophytes. *Scytalidium spp.*, and other fungi with a PCR-restriction fragment length polymorphism ribotyping method. *J Clin Microbiol*, 2001;39 : 685–690

[85] **Maria B, Piraccini MD, Tosti A.** White superficial onychomycosis Epidemiological, Clinical, and Pathological Study of 79 Patients. *Arch Dermatol* (2004),140: 696-701.

[86] **Maslin J, Develoux M.** Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (2004): 1-7.

- [87] **Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ.** The spectrum of non-*Candida* fungal infections following bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)* **1993**; 72: 78–89.
- [88] **Naidu, J., Singh S.M et Pouranik M.** Onychomycose causés par *Scopulariopsis brumptii*. *Mycopathologia* **1991** ;113:159-164.
- [89] **Neglia J.P, Hurd D.D, Ferrieri. Pet Snover DC,** *Scopulariopsis* envahissantes chez l'hôte immunodéprimé, *Am J Med* **1987**; 83:1163-1166.
- [90] **Negróni R and Briz C,** Agentes oportunistas de micosis de las uñas. *Rev Arg Micol*, **1984** ; 7:2–4
- [91] **Nine Bt, Jan I, Bontems O, Lechenne B, Jousson O and Panizzon R, et al.** Identification of dermatophyte species by 28S ribosomal DNA sequencing with a commercial kit. *J Clin Microbiol*, **2003**;41 :826–830.
- [92] **Padilla M.C and Bengoa. B,** Onicomycosis por mohos. *Dermatol Rev Mex*, **2004** ; 48 :237–241.
- [93] **Paugam A.** The latest data on posaconazole. *Med Mal Infect* (**2007**), 37: 71-6.
- [94] **Phillips P, Wood WS, Phillips G, Rinaldi MG.** Invasive hyalohyphomycosis caused by *Scopulariopsis brevicaulis* in a patient undergoing allogeneic bone marrow transplant. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1989**; 12: 429–432.
- [95] **Piérard-Franchimont C, Kharfi M and Piérard G.E,** Prélèvement et examen mycologique des onychomycoses, **Baran R, Piérard G.E, Editors et al.,** Onychomycoses, *Abrégés Masson Ed*, Paris **2004**; : 79–90 Chap III.
- [96] **Piérard G.E, Arrese J.E, Pierre S, Bertrand C, Corcuff P and Leveque J.L, et al.** Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol*, **1994** ;121 : .25–29.

- [97] **Piraccini B.M, Tosti A.** White Superficial Onychomycosis. Epidemiological, Clinical, and Pathological Study of 79 patients. *Arch Dermatol* **2004**;140 ; 696-01.
- [98] **Purim K.S, Bordignon G.P and Queiroz-Telles. F,** Fungal infection of the feet in soccer players and non-athlete individuals, *Rev Iberoam Micol* **2005**; 22 :34–38.
- [99] **RaggenK, Dean Hart JC, Easty DI, et Tyers AG.** Un cas de kératite fongique causée par *Scopulariopsis brevicaulis*: le traitement par antifongique agents et kératoplastie. *Br. J. Ophthalmol.* **1990** ; 74:561-562.
- [100] **Reboux G, Bellanger A-P, Roussel S, Grenouillet F, Million L.** Moisissure et habitat: risque pour la santé et espèces impliquées. *Revue française d'allergologie* (2010), 50 :611-620
- [101] **Regli P., Ferrari H, Buffard Y, Goudard M, et Bastien J.** Contribution un "l'Etude de la Sensibilité" de *Scopulariopsis brevicaulis* (Bainier) aux antifongiques. *Mykosen* **1983** ; 27:61-71.
- [102] **Revuz J,** Les recommandations pour la pratique clinique « onychomycose », recommandations virtuelles pour un monde imaginaire, . *Ann Dermatol Vénérolog*, **2007** ;134:5S3–4.
- [103] **Robert R and Pihet M,** Conventional methods for the diagnosis of dermatophytes, . *Mycopathologia*, **2008** DOI10.1007/s11046-008-9106-3.
- [104] **Ryder N.S,** Activity of terbinafine against serious fungal pathogens, *Mycoses* **1999** ; 42 : 115–119.
- [105] **Sabri O.** Les mycoses du pied chez le diabétique: Etude prospective à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Mai 2009-Janvier 2010). Thèse pharmacie (2010);41.

- [106] **Scher. R.K** Onychomycosis : therapeutic update. *J Am Acad Dermatol.* **1999** ;40:S21-6.
- [107] **Sekhon A. S., D. Willans D J., H. et Harvey J.** *Scopulariopsis* profonde: un rapport de cas et des études de sensibilité. *J. Clin. Pathol.* **1974** ; 27:837-843.
- [108] **Sellier P, Monsuez J.J, Lacroix C, Feray C, Evans J et Minozzi C et al.** Recurrent infection sous-cutanée due à *Scopulariopsis brevicaulis* dans un receveur de greffe du foie, *Clin Infect Dis* **2000** ;30 (5) :820-823 .
- [109] **Shemer .A, Trau. H, Davidovici .B, Amichai .B and Grunwald M.H,** Onychomycosis: rationalization of topical treatment. *Isr Med Assoc J,* **2008**;10: 415–416
- [110] **Sigler .L, Abbo S.Pt and Woodgyer A.J,** New records of nail and skin infection due to *Onychocola canadensis* and description of its teleomorph *Arachnomyces nodosetosus* sp. nov. *J Med Vet Mycol,* **1994** ; 32:275–285.
- [111] **Singler .L and Congly. H,** Toenail infection caused by *Onychocola canadensis* gen. et sp. nov. *J Med Vet Mycol,* **1990** ; 28:405–417.
- [112] **Soler C.P ; Gerome P. ; Leguyadec T. ; H ance P. ; Nizou J. Y. ; Le vagueresse E R. ;** *Revue / Journal Title Médecine tropicale* , vol. 59, **1999**; 4:375-377 (12 ref.)
- [113] **Summerbell RC,** Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology,* **194** suppl 1 **1997** ; 1 :32–36.
- [114] **Tabuc C, Roussos S.** Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines. *Thèse de l'institut national polytechnique de Toulouse (2007):* 190

- [115] **Tosti A, Piraccini B.M and Lorenzi S**, Onychomycosis caused by non dermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol*, **2000**; 42: 217–224.
- [116] **Tosti A, Piraccini B.M, Stinchi C and Lorenzi S**, Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: Clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol*, **1996**; 135 :799–802.
- [117] **Uchida T, Makimura K, Ishihara K, Goto H, Taijiri and Okuma M, et al.** Comparative study of direct polymerase chain reaction, microscopic examination and culture-based morphological methods for detection and identification of dermatophytes in nail and skin samples. *J Dermatol*, **2009**;36:202–208.
- [118] **Vaidya P. S., P. et Levine J.** *Scopulariopsis* péritonite chez un patient subissant dialyse péritonéale continue ambulatoire. *Perit. Dial. Int.* **1992** ;12:78-79.
- [119] **Vander Straten R.M, Balkis M.M and Ghannoum A.M**, The role of nondermatophyte molds in onychomycosis: *diagnosis and treatment*. *Dermatol Ther*, **2002** ;15 :89–98.
- [120] **Velez .A, Linares M.J, Fernandez-Roldan J.C and Casal. M**, Study of onychomycosis in Cordoba, Spain: prevailing fungi and pattern of infection. *Mycopathologia*, **1997**;137:1–8.
- [121] **Viguié-Vallanet C.** Traitement antifongiques en dermatologie. *Encycl Méd Chir*(**2001**); 98: 16p.
- [122] **Wildfeuer. A, Seidl H.P, Paule. I and Haberreiter.A**, In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and

dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin, *Mycoses* **1998** ; 41:309–319.

[123]<http://www.emea.europa.eu>

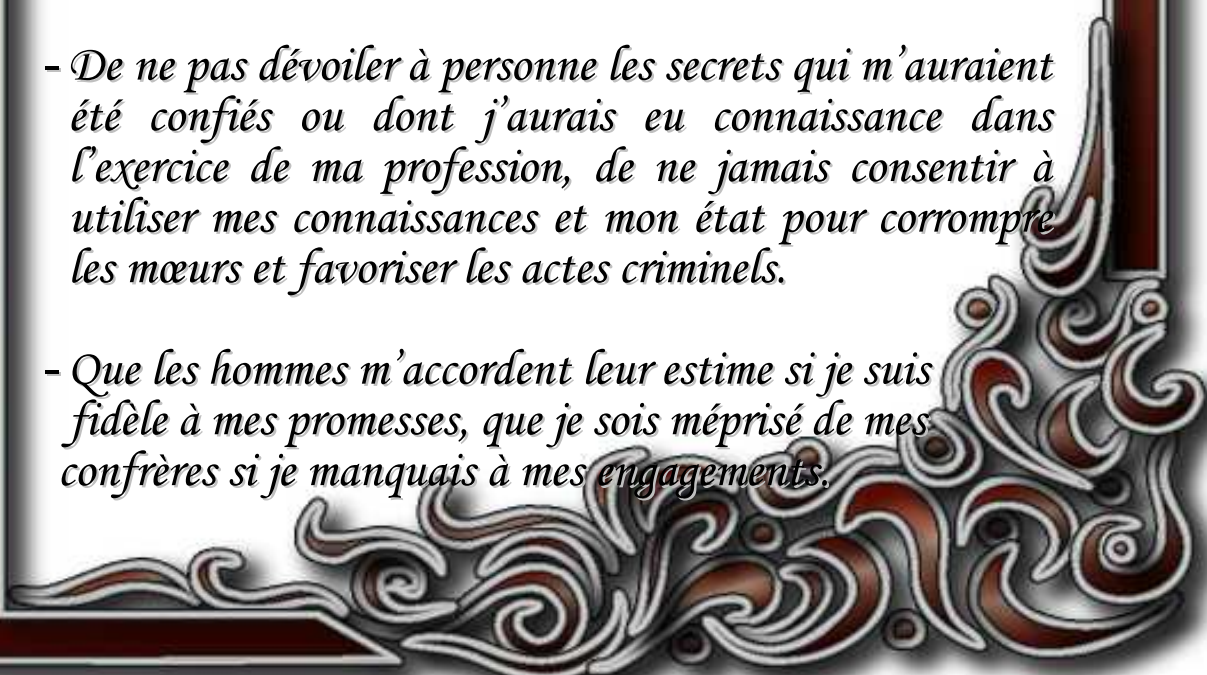
[124] Zagnoli A., Chevalier B., Sassolas B. Dermatophyties et dermatophytes. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, **2005**; 110: 4-10,

[125] Zaias N, Fungi in toe nails. *J Invest Dermatol*, **1969** ;53 :140–142.

[126] Zuluaga A, Tabares A.M and Arango M, et al. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomycosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cirug Dermatol*, **2001**; 9:593–599.

## *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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - De ne pas 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

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

## الفطريات الشبيهة بالفطريات الجلدية بالمستشفى

العسكري محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 13 يوليوز 2012

من طرف

الآنسة : إيمان غلون

المزادة في : 08 أبريل 1986 بالبيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فطار الأظافر، الفطريات الشبيهة بالفطريات الجلدية، علم الأوبئة، علاج، تشخيص.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : إدريس لحلو أمين

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد : بدر الدين ليموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد : رضوان موتاج

أستاذ في علم الطفيليات

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الإحيائية

السيد : محمد الرامي

أستاذ مبرز في علم الطفيليات