

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 63

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

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Imane ESSAMKAOUI

Née le 22 Février 1987 à Casa

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Onychomycoses, Moissures, Pseudodermatophytes, Traitement, Diagnostic

JURY

Mme. W .EL MELLOUKI

Professeur de Parasitologie

PRESIDENTE

Mr. B.E .LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

RAPPORTEUR

Mr. I. LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Mr. R. MOUTAJ

Professeur Agrégé de Parasitologie

JUGES

Mr. J.LAMSAOURI

Professeur Agrégé de chimie thérapeutique

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 étudiantes
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

1) 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*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

17. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

18. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

25. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

26. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

28. Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

30. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

31. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

32. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali

Radiologie

34. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

37. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

39. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

41. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

84.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86.	Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
87.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophthalmologie
91.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophthalmologie
101.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophthalmologie
103.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmajid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie -Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie-Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

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

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

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-------------|
| 205. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHEKROUN EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Anatomie Pathologique

294. Pr. AMEUR Ahmed *

Urologie

295. Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

296. Pr. AOURARH Aziz*

Gastro-Entérologie

297. Pr. BAMOU Youssef *

Biochimie-Chimie

298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

299. Pr. BENBOUZZA Karima

Rhumatologie

300. Pr. BENZEKRI Laila

Dermatologie

301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

Gastro-Entérologie

302. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique

303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya

Psychiatrie

304. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Chirurgie Générale

305. Pr. CHKIRATE Bouchra

Pédiatrie

306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Chirurgie Pédiatrique

307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Urologie

308. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Gynécologie Obstétrique

309. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Dermatologie

310. Pr. EL MANSARI Omar*

Chirurgie Générale

311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Chirurgie Générale

312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Gynécologie Obstétrique

313. Pr. HADDOUR Leila

Cardiologie

314. Pr. HAJJI Zakia

Ophtalmologie

315. Pr. IKEN Ali

Urologie

316. Pr. ISMAEL Farid

Traumatologie Orthopédie

317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Traumatologie Orthopédie

318. Pr. KRIOULE Yamina

Pédiatrie

319. Pr. LAGHMARI Mina

Ophtalmologie

320. Pr. MABROUK Hfid*

Traumatologie Orthopédie

321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Gynécologie Obstétrique

322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Cardiologie

323. Pr. MOUSTAINE My Rachid

Traumatologie Orthopédie

324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Médecine Interne

325. Pr. OUJILAL Abdelilah

Oto-Rhino-Laryngologie

326. Pr. RACHID Khalid *

Traumatologie Orthopédie

327. Pr. RAISS Mohamed

Chirurgie Générale

328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pneumophtisiologie

329. Pr. RHOU Hakima

Néphrologie

330. Pr. SLAH Samir *

Anesthésie Réanimation

331. Pr. THIMOU Amal

Pédiatrie

332. Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophthalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophthalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophthalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophthalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie

375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie -Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne

448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	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 *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique

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 *

Médecine interne

Médecine interne

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Neuro-chirurgie

Neurologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phthisiologie

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*

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*

Médecine interne

Gastro entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie réanimation

Radiothérapie

Radiologie

Radiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Médecine aérologique

Chirurgie plastique et réparatrice

Chirurgie pédiatrique

Urologie

Chirurgie générale

Traumatologie orthopédie

ORL

Ophthalmologie

Hématologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|----------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

** Enseignants Militaires*

Dédicaces



Je dédie cette thèse à

ALLAH

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant qui m'inspire toujours et qui
me guide sur le droit chemin.*

Je vous dois ce que je suis devenue.

Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.



A ma très chère mère AZOUAR Fatima

Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'as toujours entourée.

Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve.

Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et c'est à travers
tes critiques que je me suis réalisée.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et
de reconnaissance.*

Merveilleuse maman j'espère que j'ai été à la hauteur de tes espérances.

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

*Puisse Dieu, le tout puissant, te garder, te couvrir de sa bonté et t'accorder santé, longue vie
et bonheur.*

A mon très cher père ESSAMKAOUI Abdellah

*C'est avec beaucoup d'affection et de respect que je t'écris ces quelques mots, tout en sachant
que jamais je ne pourrai te remercier pour tout ce que tu avais sacrifié pour moi.*

Tu m'avais soutenu et encouragé tout au long de mon parcours.

Pour ton amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissante.

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon respect et de ma gratitude pour ton soutien
constant et sans limites dont ont fait de moi ce que je suis.*

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fier de moi.

Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie.



A ma chère grande mère Elhaja ZAHRAOUI Mina

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour, l'attachement, la reconnaissance et l'admiration que j'éprouve pour toi.

Tu avais été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

A mon très cher grand père Elhaj AZOUAR Mohamed

Quoique je puisse dire, je ne peux exprimer mes sentiments d'amour et de respect à ton égard. Les mots ne sont pas assez forts pour t'exprimer ma gratitude. J'espère être à la hauteur de l'image que tu avais fait de moi.

Je t'aime très fort. Je te dédie ce travail avec mes sentiments d'amour les plus sincères. Puisse le tout puissant te procurer une longue vie.

A la mémoire de mes grands parents paternels

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.



A Mon adorable mari Amine

Pour le soutien, la patience et l'encouragement que tu m'avais apporté tout au long de ce travail, pour ton attention, ta présence dans les bons comme dans les mauvais jours. Tu m'avais toujours poussé et motivé à surmonter toutes les difficultés rencontrées au cours de mes études.

Tu étais pour moi une source de courage et de confiance. Sans toi je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'études.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour toi.

Puisse Dieu te garder en bonne santé et te prêter une longue vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite dans ton travail.

A ma belle famille

Avec toute mon affection et mes meilleurs souhaits de santé et de bonheur.

A mon frère Ali

En témoignage des profonds sentiments fraternels que je ressens pour toi.

Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années, et notre fraternité demeurer éternellement.

A Mes sœurs Soukaina et Mouna

L'entente qui nous unit m'a toujours rendu fier de vous.

Vous avez toujours été près de moi, vous m'avez toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et vous m'avez toujours épaulé pendant mon parcours étudiant.

Merci adorables sœurs d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le très-haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

A mes oncles et tantes

Mohamed, Mostafa, Hassan, Zouhair, Zouhra, Chaibia, Abida.

Je vous aime tous, je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours donné. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Aux maris de mes tantes, aux femmes de mes oncles

Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, mon estime et mon attachement.

A mes cousines et cousins

Je vous aime tous et je vous souhaite une vie pleine de bonheur, succès et prospérité.

A mes très chères amies

Bouchra, Meryam, Wafaa et Jihad.

Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse.

Toujours nous avons été épaulés l'un à l'autre, je vous dédie ce travail avec l'expression de l'amour et la reconnaissance pour tous les souvenirs que vous m'avez offerts.

Je dédie ce travail à

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous mes maitres.

A toute ma promotion 2012/2013



Remerciements



*A NOTRE MAITRE PRESIDENTE DE THESE
Madame le Professeur Wafa EL MELLOUKI
Professeur de Parasitologie*

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que
vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence seront pour nous un
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de mon respect le plus profond et mes remerciements les
plus sincères.*



*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE
THESE Monsieur le Professeur Badre Eddine
LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.
Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations
éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.
Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et
dirigé dans des conditions favorables.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous
témoignant notre respect le plus profond et nos remerciements les plus sincères.*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le Professeur Idriss LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles
vous avez accepté de juger notre travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre haute estime, considération et gratitude.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le Professeur Redouane MOUJAJ
Professeur de Parasitologie

*Je vous remercie du grand honneur que vous nous faite
en acceptant de juger ce travail.*

*Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre haute estime,
considération et gratitude.*

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance de respect.



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le Professeur Jamal LAMSAOURI
Professeur agrégé de Chimie Thérapeutique*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un
exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre
gratitude.*

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.



Liste des abréviations

HMIMV	:	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
PDA	:	Potato –dextro –agar
OSP	:	Onychomycose sous unguéale proximale
OSB	:	Onychomycose superficielle blanche
OSDL	:	Onychomycose sous unguéale distolatérale
CMI	:	Concentration minimale inhibitrice
IV	:	Intraveineuse
PH	:	Potentiel hydrogène
FDA	:	Food and drug Administration
CYP-3A4	:	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, Polypeptide 4
HMG coA	:	l'hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A synthase
HIV	:	Virus de l'immunodéficience humaine
NCCLS	:	National Committee for Clinical Laboratory Standards
ALAT	:	Alanine Aminotransférase
ASAT	:	Aspartate Aminotransférase
GT	:	Glutamyl transférane
C .max	:	concentration plasmatique maximale
ASC	:	Aire sous la courbe
AFNOR	:	Association française de normalisation

Sommaire



Sommaire

I.	INTRODUCTION.....	2
II.	GENERALITES SUR LES MOISSURES	4
II.1.	Définition des moisissures.....	4
II.2.	Le mode d'altération de l'ongle par les moisissures.....	4
III.	MATERIELS ET METHODES	6
III.1.	Période, type et lieu de l'étude.....	6
III.2.	Critères d'inclusion.....	6
III.3.	Critères d'interprétation	6
III.4.	Démarche diagnostique.....	6
III.4.1.	Prélèvements.....	6
III.4.2.	Examen direct	10
III.4.3.	Cultures sur milieux spécifiques.....	10
III.4.4.	Identification macroscopique et microscopique.....	10
IV.	RESULTATS	12
IV.1.	La répartition des onychomycoses parmi les onychopathies.....	12
IV.2.	Prévalence des onychomycoses à moisissures par rapport à celles causées par les autres agents fongiques	13
IV.3.	La prévalence des moisissures Hyalohyphomycètes responsables d'onychomycoses:	14

IV.4. Les associations des différents champignons suspectés dans une onychomycose.....	16
V. DISCUSSION.....	19
V.1. Epidémiologie des onychomycoses à moisissures et pseudodermatophytes	19
V.2. Facteurs de risque.....	22
V.3. Caractéristiques des principales moisissures impliquées dans notre étude.....	25
V.3.1. Genre <i>Fusarium</i> spp.....	25
V.3.2. Genre <i>Aspergillus</i> spp	30
V.3.3. Genre <i>Chrysosporium keratinophilum</i>	33
V.3.4. Genre <i>Acremonium</i> sp.....	34
V.3.5. Genre <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	36
V.3.6. Genre <i>Scytalidium</i> spp.....	39
V.3.7. Genre <i>Onychocola canadensis</i>	43
V.4. Aspects cliniques des onychomycoses à moisissures	44
V.5. Démarche diagnostique des onychomycoses à moisissures et pseudodermatophytes adoptée au laboratoire de HMIM V.....	49
V.6. Prise en charge thérapeutique	56
V.7. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des onychomycoses.....	81
VI. CONCLUSION.....	86

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction



I. INTRODUCTION:

Une onychomycose est une mycose des ongles, des mains ou des pieds, provoquée par des champignons microscopiques qui se développent sur l'ongle et le détruisent en partie ou en totalité. Elles sont devenues l'un des principaux motifs de consultation en dermatologie mycologique.

Le plus souvent, ces onychomycoses sont causées par des dermatophytes au niveau des ongles des pieds et par des *Candida* au niveau des ongles des mains. Moins fréquemment, elles peuvent être dues à des champignons filamenteux non dermatophytiques appelés communément « Moisissures ». Ces dernières années, les onychomycoses engendrées par ces moisissures ont attiré une grande attention dans le milieu médical. En effet, cette famille de champignon 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 systémiques chez les patients immunodéprimés et de certaines complications qui peuvent être fatales chez les diabétiques.

La prévalence des onychomycoses à moisissures varie énormément selon les études et les laboratoires et oscille généralement entre 1,5% et 20% de l'ensemble des cas d'onychomycoses. Au Maroc, même si la prévalence enregistrée reste basse, une prise de conscience à ce type d'atteintes commence à s'installer dans le milieu dermatologique à cause des études thérapeutiques fréquentes.

Il est souvent difficile de pouvoir affirmer qu'une moisissure est à l'origine de lésions unguéales. En effet, lorsqu'une moisissure est isolée au laboratoire, elle est souvent considérée comme un agent de contamination des cultures. Pour tenir compte de l'implication d'un champignon filamenteux non dermatophytique dans une infection unguéale, il faut un examen microscopique direct montrant des filaments pouvant être accompagnés de spores, deux cultures successives isolant un grand nombre de colonies de la même espèce (au moins 5/20 points d'ensemencement), et/ou une histologie visualisant des filaments dans la kératine unguéale, associés à de fins filaments perforants. Tous ces examens, indispensables pour

affirmer l'infection par la moisissure sont difficiles à obtenir. Ces onychomycoses, de diagnostic et de traitement difficile, nécessitent des examens cliniques et mycologiques réguliers tout les deux à trois mois [1].

L'objectif de ce travail est:

- D'abord, rapporter la fréquence des moisissures incriminées dans les onychomycoses,
- Ensuite, identifier les principales espèces de moisissures engendrant une onychomycose,
- Enfin, exposer la démarche diagnostique adoptée à l'HMIM V.

II. GENERALITES SUR LES MOISSURES:

II.1. Définition des moisissures:

Les moisissures sont des champignons pluricellulaires microscopiques ubiquistes, à croissance filamenteuse, qui regroupent des milliers d'espèces. Le terme familier de «moisissures» fait généralement référence à leur texture laineuse, poudreuse ou cotonneuse, qui peut être observée à divers endroits. Les moisissures produisent des structures de reproduction asexuée appelées spores; celles-ci sont invisibles à l'œil nu. Elles peuvent également élaborer des substances chimiques susceptibles de demeurer à l'intérieur des spores, d'être libérées dans les matériaux qu'elles colonisent (ex: enzymes, mycotoxines) ou encore d'être libérées dans l'air ambiant (ex: composés organiques volatils).

II.2. Le mode d'altération de l'ongle par les moisissures:

Mary English en 1976 a démontré que les moisissures forment dans l'ongle de fins filaments perforateurs qui provoquent des fractures de l'ongle; alors que les dermatophytes lysent et digèrent les cornéocytes. Les moisissures sont incapables de lyser complètement la kératine de l'ongle et ne s'attaquent qu'au ciment présent entre les cornéocytes.

Achten en 1979 et en 1983 a démontré avec la microscopie électronique que les filaments des moisissures comme ceux des dermatophytes, pouvaient être intra et extracellulaires et donc s'attaquer non seulement au ciment mais aussi à la kératine de l'ongle. Néanmoins, in vivo comme in vitro, on constate que le processus d'attaque de la kératine par les moisissures est non seulement différent de celui des dermatophytes, mais il est aussi beaucoup plus lent. Les dermatophytes agissent en digérant la kératine grâce à leurs kératinases, ces enzymes sont absentes chez les moisissures mais elles possèdent d'autres protéases, probablement aptes à dégrader une kératine altérée [1].

*Matériels
et
méthodes*



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES:

III.1. Période, type et lieu de l'étude:

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

III.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.

III.3. Critères d'interprétation:

- Examen direct positif.
- Isolement en culture pure.
- Pousse sur tous les points d'ensemencement.
- Contrôle donnant le même résultat.

III.4. Démarche diagnostique:

III.4.1. 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 ou autres.
- L'existence de lésions cutanées associées, anciennes ou préalablement traitées.
- 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 est 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 (**Figure1**).



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]

III.4.2. 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.

III.4.3. Cultures sur milieux spécifiques:

Pour faire pousser les champignons, nous avons utilisé le milieu de Sabouraud chloramphénicol avec et sans actidione. 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.

III.4.4. 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'ornementations.

Résultats



IV. RESULTATS:

IV.1. La répartition des onychomycoses parmi les onychopathies:

A l'issue de cette étude, quelques résultats d'ordre général ont été recueillis: **(Figure 6)**.

- Nombre de prélèvement: **924 prélèvements** mycologiques au niveau des ongles.
- Résultats de l'examen mycologique.
 - Culture positive: **396 cas** (42,85%).
 - Examen direct positif: **260 cas** (28,1%).
- Nombre de patients avec atteintes de l'ongle: **664 patients**.
- Nombre de patients présentant une onychomycose: **396 patients** (59,63%).
- Nombre de patients présentant une onychopathie autre qu'une onychomycose: **268 cas** (40,36%).

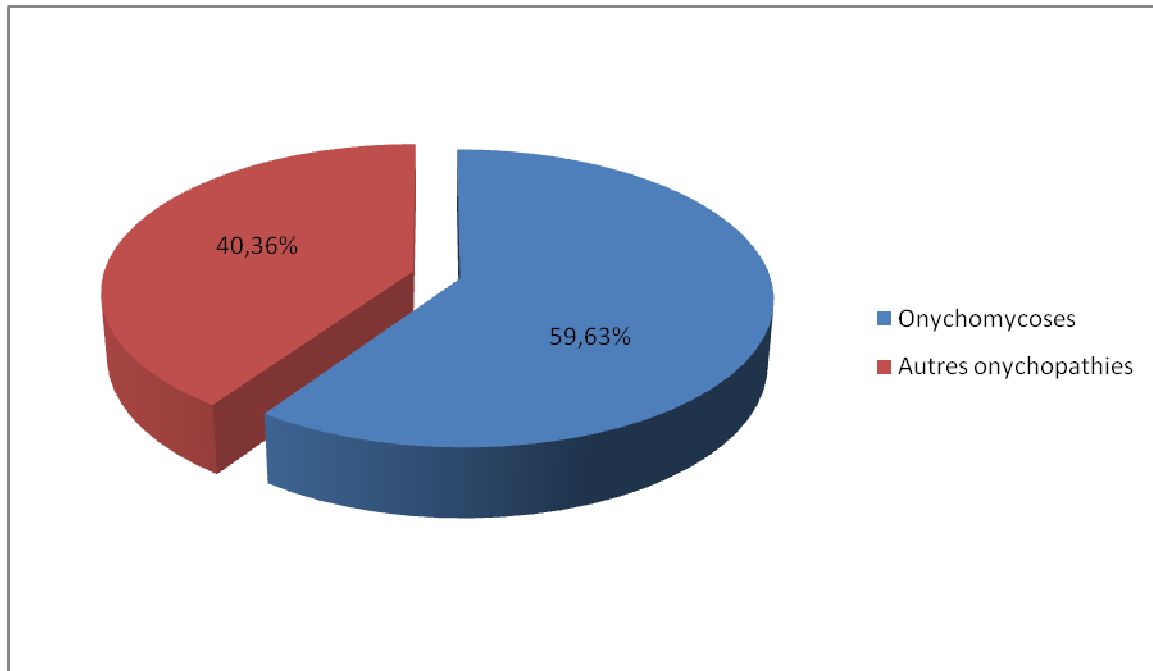


Figure 6: Prévalence des onychomycoses parmi les onychopathies.

IV.2. Prévalence des onychomycoses à moisissures par rapport à celles causées par les autres agents fongiques:

La méthode adoptée dans notre laboratoire pour la confirmation de la responsabilité d'une moisissure dans une onychomycose est celle recommandée. Elle consiste à réaliser deux cultures successives après un examen direct positif. L'isolement de la même moisissure de ces deux cultures confirme le rôle pathogène de celle-ci dans l'atteinte unguéale. Grâce à cette méthode, 83 cultures pures à moisissure avec examen direct positif ont été identifiées avec une prévalence de 20,9% de l'ensemble des cas d'onychomycoses confirmés mycologiquement (**tableau I et Figure 7**). Les levures représentent 137 cas. Quand aux dermatophytes, ils s'avèrent être les plus impliqués dans les onychomycoses avec 144 cas.

Tableau I: Nombre de cas d'onychomycoses confirmées selon la classe fongique

Classe fongique	Nombre de cas	%
Moisissures	83	20,9
Dermatophytes	144	36,3
Levures	137	34,6
Association de plusieurs moisissures	32	8
Total	396	

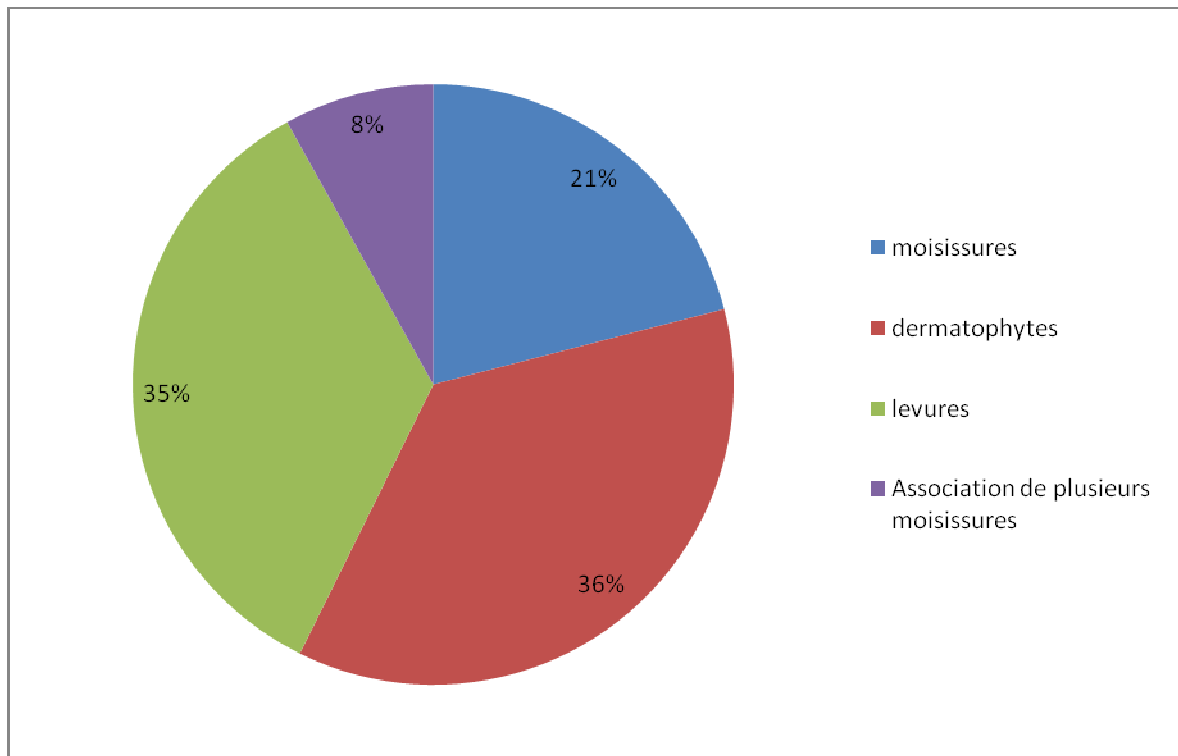


Figure 7: Prévalence des différentes classes fongiques dans les cas d'onychomycoses confirmées

IV.3. La prévalence des moisissures Hyalohyphomycètes responsables d'onychomycoses:

- **Les genres isolés :**

Sur les 83 moisissures isolées, 31 sont banales et 52 potentiellement pathogènes (63%).

La répartition des moisissures Hyalohyphomycètes isolées des ongles pathologiques selon le genre (**Tableau II et Figure 8**) montre que *l'Aspergillus spp* est le genre le plus fréquemment identifié dans notre laboratoire, avec 17 cas soit 32,69% de l'ensemble des Hyalohyphomycètes responsables d'onychomycoses, suivi du genre *Scopulariopsis brevicaulis* avec 16 cas soit 30,76% des Hyalohyphomycètes.

Le *Fusarium spp* et le *Scytalidium dimidiatum* viennent en troisième rang avec 6 cas soit 11,53%, *l'Onychocola canadensis* et *Acremonium spp* ne sont que rarement isolés.

Tableau II : Nombres de cas de moisissures isolées des ongles selon le genre

Moisissures	Nombres de cas
<i>Aspergillus spp</i>	17
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	16
<i>Fusarium spp</i>	6
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	6
<i>Onychocola canadensis</i>	4
<i>Acremonium spp</i>	3
Total	52

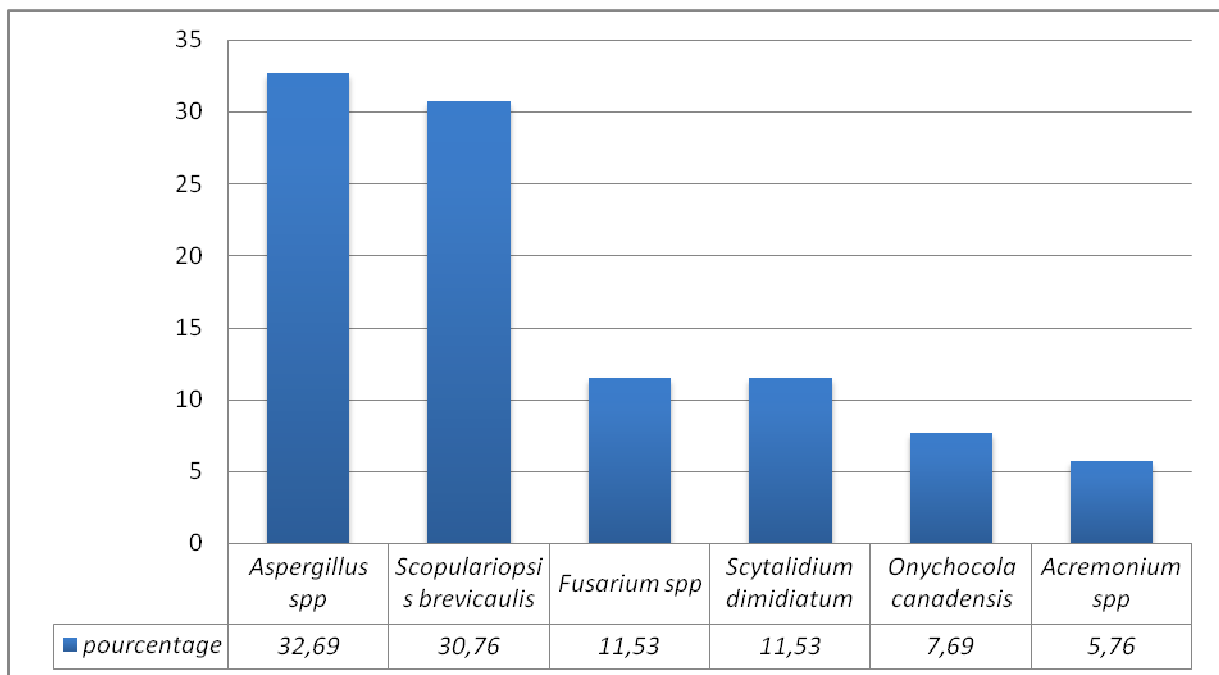


Figure 8: Fréquence des genres de moisissures pathogènes

IV.4. Les associations des différents champignons suspectés dans une onychomycose:

- 144 cultures (36,3%) → Dermatophyte
 - ✓ 110 cas: culture pure (76,4%).
 - ✓ 11 cas: association avec des levures (7,6%).
 - ✓ 23 cas: association avec des moisissures (15,9%).
- 137 cultures (34,6%) → levure
 - ✓ 124 cas: levures seules (90,5%).
 - ✓ 13 cas: associations avec des moisissures (9,4%).
- 83 cultures (20,9%) pures à moisissure avec examen direct positif.
- 32 associations de plusieurs moisissures (8%).

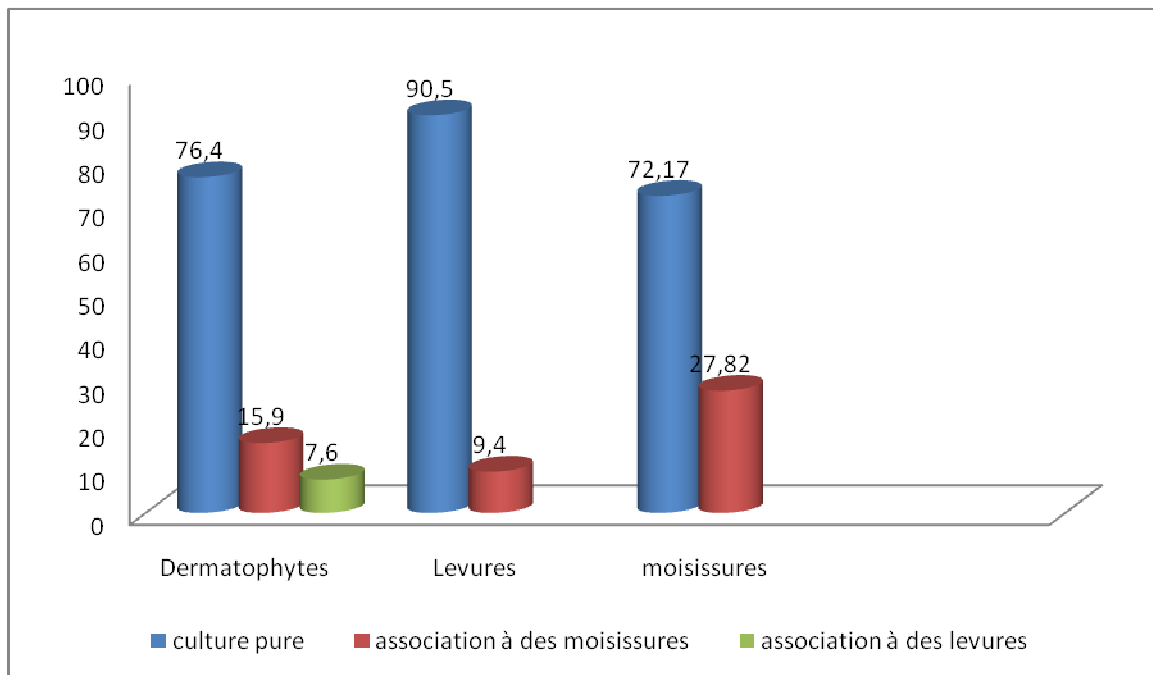


Figure 9: Composition mixte des différents champignons suspectés dans une onychomycose.

Sur 924 prélèvements, 260 se sont révélés positifs à l'examen direct (28,1%) et 396 ont donné une culture positive (42,8%). Les dermatophytes sont isolés dans 144 cultures, les levures dans 137 cultures et dans 83 cas, la culture et l'examen direct ont mis en évidence des

moisissures. Les associations sont retrouvées dans 79 cas (levures - moisissures: 13 cas, dermatophytes - moisissures: 23 cas, dermatophytes - levures: 11 cas et moisissures-moisissures dans 32 cas). Sur les 83 cas de moisissures, 52 étaient potentiellement pathogènes : *Aspergillus* spp: 17, *Scopulariopsis* sp: 16, *Fusarium* spp: 6, *Scytalidium* spp: 6, *Onychocola canadensis*: 4 et *Acremonium* spp: 3 cas.

Discussion



V. DISCUSSION:

V.1. Épidémiologie des onychomycoses à moisissures et pseudodermatophytes:

Ayant pour but principal de constituer une image aussi fidèle que possible sur la cartographie des onychomycoses à moisissures au laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, 924 prélèvements mycologiques au niveau des ongles ont été effectués révélant dans 42,85% des cas une culture positive, 28,1% des cas un examen direct positif, ainsi le taux de patients présentant une onychomycose et une onychopathie est respectivement 59,63% et 40,36%. Ceci démontre bien, et au même titre que les études précédemment menées, que les onychomycoses sont les pathologies unguéales les plus fréquentes au Maroc. Les autres onychopathies, tout type d'atteinte confondu, restent minoritaires et peuvent être des traumatismes mécaniques répétés, des psoriasis ou des paronychies chroniques secondaires à une dermite de contact [2,3].

Historiquement, les moisissures ont été souvent considérées comme de simples contaminants des cultures, surtout quand un dermatophyte était présent simultanément. Cependant, lors de ces dernières décennies, leur implication en pathologie unguéale est de plus en plus mise en évidence. Selon des études publiées, leur prévalence varie entre 1,5 % et 20% [4].

Dans une étude colombienne menée dans deux laboratoires différents, les prévalences des infections unguéales causées par les moisissures étaient de 4,5% et de 9,5%. Au Gabon, le *Scytalidium dimidiatum* cause 20% des infections des ongles du pied. Et au Nigeria, H .GUGNANI a montré que jusqu'à 40% des onychomycoses chez les mineurs étaient dues à *Scytalidium dimidiatum* [5].

La variation de la prévalence des onychomycoses à moisissures varie considérablement selon les pays. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il n'est pas toujours facile d'affirmer le caractère pathogène d'une moisissure dans une onychomycose, par le recours à des méthodes de diagnostic différentes selon les laboratoires, par la dissemblance de la distribution géographique des moisissures, mais aussi et surtout par la différence du climat régnant dans chaque pays. En effet, les onychomycoses à moisissures sont plus répandues dans les régions

tropicales et subtropicales caractérisées par un climat chaud et humide faisant d'elles des zones endémiques [5].

Dans notre pays à climat tempéré, les onychomycoses à moisissures ne sont que rarement suspectées. En effet, une étude rétrospective menée par le professeur A. AGOUMI à propos des onychomycoses diagnostiquées au laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale sur une période de 22 ans (1982-2003) montre un faible taux d'onychomycoses à moisissures (1,53%) par rapport aux onychomycoses causées par les dermatophytes (61,46%) et par le *Candida albicans* (25,5%). Dans cette étude, les femmes sont plus touchées que les hommes, ceci est probablement en raison d'une plus grande activité favorisant certaines conditions de contamination. Les onyxis à moisissures se voient à un âge plus avancé que ceux à levures et à dermatophytes [3]. La prévalence des onychomycoses est différemment estimée par les auteurs et varie de 1,45% à 22%. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation de cette prévalence au cours des dernières années [6].

Dans notre étude la prévalence des onychomycoses à moisissures est de 20,9% de l'ensemble des cas d'onychomycoses confirmées mycologiquement. Quant aux onychomycoses à dermatophytes et à levures, leurs prévalences ont été respectivement de 36,3% et 34,6%. Cette augmentation serait expliquée en partie par les progrès connus dans les techniques utilisées pour le diagnostic des onychomycoses, de la qualité du prélèvement mycologique et de la bonne interprétation des examens mycologiques réalisés.

Plusieurs auteurs soulignent l'altération préalable des ongles atteints d'onyxis ou de troubles divers. Ils peuvent capter plus facilement les spores atmosphériques ou autres, essentiellement les champignons contaminants. En effet, M. English a permis de mettre en évidence 25% de moisissures chez les malades âgés présentant des anomalies des ongles des orteils. *Scopulariopsis* est le plus fréquent. Il est le premier qui a été reconnu comme pathogène du fait de sa nette kératinophilie. En revanche, *Penicillium* n'est jamais apparu comme un réel kératinophile. *Fusarium* vient en troisième position ce qui concorde avec d'autres études.

Aspergillus niger est reconnu comme pathogène et touche surtout les ongles des doigts [7].

Ces moisissures Hyalohyphomycètes sont des micromycètes cosmopolites. Elles vivent pour la plupart en saprophyte, dans le sol, sur des végétaux en décomposition ou sur des substrats

telluriques divers comme les débris kératiniques. Certaines sont des pathogènes de plantes (surtout les espèces appartenant au genre *Fusarium*) [8].

Pour *Onychocola canadensis*, il est isolé pour la première fois au Canada en 1990, tandis que *Neoscytalidium* est très répandu aux Antilles, au Maghreb, en Afrique et en Inde [9]. Cependant, leurs fréquences en pathologie humaine restent très limitées [5].

D'après notre étude, les Hyalohyphomycètes constituent la famille la plus fréquemment incriminée dans les onychomycoses à moisissures avec un taux d'atteinte atteignant 80,74%. La famille des pseudodermatophytes qui fût représentée par *Onychocola canadensis* et *Scytalidium dimidiatum*, a été beaucoup moins impliquée avec un taux d'atteinte de 19,22%.

La prédominance des Hyalohyphomycètes trouve sa justification dans la pathogénicité de certains de ses genres, notamment *Aspergillus*, *Fusarium* et *Scopulariopsis brevicaulis*. En effet, l'*Aspergillus* est majoritairement responsable de ce type d'atteintes parmi toutes les moisissures de cette famille avec un taux de 32,69%, sa haute fréquence d'atteinte est due à son net pouvoir de colonisation d'une kératine préalablement altérée et à l'abondance des spores de ses différentes espèces dans la nature [6], de son côté, le *Scopulariopsis brevicaulis* est le deuxième genre isolé dans notre laboratoire en étant à l'origine de 30,76% des cas, et vient en troisième rang le *Fusarium* qui a révélé une responsabilité des onychomycoses dans 11,53% des cas.

Les autres moisissures de cette même famille ne sont que moins ou rarement isolées dans notre étude; c'est le cas d'*Acremonium* avec un taux de 5,76%. Il est à noter que les pseudodermatophytes (*Scytalidium* et *Onychocola*) ont été rarement isolés dans le cadre de notre étude: 11,53% et 7,69% respectivement. Cette rareté peut s'expliquer essentiellement par la non adéquation du climat du Maroc au développement de ces moisissures, la première préférant un climat tropical et chaud et la seconde, un climat froid tel que celui régnant au Canada [10].

V.2. Facteurs de risque:

La survenue d'une onychomycose dépend de nombreux facteurs, qu'ils soient individuels (âge, sexe), d'origine génétique, immunitaire et héréditaire, mais aussi favorisée par le mode de vie, la profession, la pratique sportive, c'est-à-dire due à des facteurs environnementaux.

V.2.1. Facteurs individuels:

- L'âge:

Toutes les études s'accordent pour montrer que la fréquence des onychomycoses varie selon les différentes tranches d'âge. Chez le jeune enfant elle est rare, comme l'illustre l'étude de PHILIPOT qui n'observe qu'un seul cas d'onyxis à dermatophytes sur 494 enfants examinés dans une école primaire. Aux USA, la prévalence des onychomycoses pour les tranches d'âges de 6-11 ans et de 12-17 ans est respectivement de 0,09% et 0,19%. Dans une étude menée au laboratoire de Parasitologie et Mycologie du centre hospitalier universitaire en France (Anger cedex), aucun cas d'onychomycose authentifiée n'aurait été observé avant 6 ans. Cependant, on décrit de rares observations d'onychomycoses chez le nourrisson, comme celle de Gill qui rapporte le cas d'un bébé âgé de 10 semaines présentant un authentique onyxis à dermatophyte. La raison de ces faibles prévalences est expliquée surtout par la rapidité de la pousse de l'ongle et la rareté des traumatismes des pieds observés chez le jeune enfant qui empêcherait le champignon de s'implanter durablement. Chez l'adulte jeune (20-30ans), le taux de prévalence s'élève avec l'âge et oscille selon les études entre 0,44% et 3,6%. Chez l'adulte âgé en revanche, la prévalence des onychomycoses est élevée, les taux de prévalence oscillent habituellement dans la tranche d'âge de 40 à 60 ans, entre 15 et 20 %. A partir de 60 ans, la prévalence dépasse souvent 30%, voire plus comme le semble indiquer une étude réalisée dans l'Ohio où elle atteint 48% des sujets examinés après 70 ans. On explique chez le sujet âgé cette fréquence élevée par la vitesse ralentie de la pousse de l'ongle, par la difficulté parfois pour ces patients d'assurer une hygiène correcte des pieds (ongles difficiles à couper, absence de soins réguliers...), par les facteurs locaux (troubles trophiques, insuffisance circulatoire) et généraux comme le déficit de la fonction phagocytaire et de la

réponse immunitaire à médiation cellulaire habituellement présente chez les personnes âgées [11,12].

- Sexe:

Selon l'étude finlandaise, les hommes seraient 4 fois plus atteints que les femmes. Aux USA, l'écart serait plus réduit: 3% d'onychomycoses chez l'homme et 1,4% chez la femme.

L'étude par sondage écossaise avance des chiffres quasi identiques: 2,8% chez l'homme et 2,6% chez la femme.

Une étude espagnole retrouve en revanche une prévalence plus élevée chez la femme 1,8% au lieu de 0,8% chez l'homme. De même au Pakistan, mais aussi en Iran et en Arabie Saoudite, les onychomycoses touchent plus volontiers les femmes que les hommes. Ce sont les mains qui sont plus fréquemment atteintes. Les facteurs culturels et comportementaux comme le port des gants (entretenant l'humidité), les taches ménagères (cuisine, pâtisserie, lessive...) expliquent cette plus grande fréquence chez la femme. Les mains se voient plus souvent que les pieds, donc motivent plus fréquemment une consultation [11].

- Les troubles circulatoires:

Les troubles circulatoires périphériques touchant surtout la microcirculation, indépendamment d'une pathologie immunitaire ou de l'âge, sont en soi des facteurs favorisant les onychomycoses, en particulier des pieds, Ils peuvent aussi être associés à une pathologie locale ou générale qui, par elle-même, favorise ainsi la survenue d'une mycose [11].

Onychocola canadensis touche surtout les personnes âgées, ayant des troubles vasculaires des membres inférieurs (lymphoedème, ulcère de jambe) [13].

- le diabète:

Le diabète par ses conséquences sur la microcirculation peut faciliter la survenue d'une onychomycose.

D'après une étude multicentrique réalisée à Londres, en Ontario au Canada et à Boston aux USA, portant sur 550 patients diabétiques, révèle un taux d'onychomycoses 2,7 fois plus élevé que dans la population contrôlée du même âge [14]. En Tunisie, 30,6% des patients diabétiques inclus dans une étude présentaient une onychomycose. Par ailleurs, dans une étude sur le pied diabétique menée en 2010 au laboratoire de parasitologie de l'HMIMV dans

le cadre d'une thèse de Doctorat en Pharmacie, 50,54% des patients présentaient une onychomycose. *Fusarium solani* est l'espèce la plus commune, rencontrées chez patients diabétiques [5, 14, 15, 16, 17, 18].

- Le psoriasis:

Selon les études 10 à 13% des patients ayant un psoriasis ont une onychomycose associée principalement aux orteils. Selon une étude réalisée par Gupta conjointement au Canada et aux USA, portant sur 561 sujets ayant un psoriasis et 922 sujets contrôlés appariés, le taux de prévalence des onychomycoses chez les patients psoriasiques oscillerait selon l'âge entre 8% et 11,2%, tandis que dans la population contrôlée (non psoriasique), les taux n'excéderaient pas 6,2% [5, 14].

- Les déficits immunitaires:

Chez le patient sidéen, les ongles des pouces et des orteils sont plus souvent touchés. De même l'atteinte sous-unguéale à début proximal, de coloration blanchâtre, d'allure polydactylique d'apparition simultanée et d'évolution aiguë, est évocatrice chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine. Dans la série colligée par Dompmartin, 88,7% des patients VIH positifs ont une onychomycose sous-unguéale proximale [5].

Scopulariopsis brevicaulis, certains *Fusarium* (*F. oxysporum*, *F. solani*), *Aspergillus* (*A. candidus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. versicolor*) et *Acremonium* peuvent être redoutables chez un immunodéprimé [5].

V.2.2. Facteurs environnementaux et/ou comportementaux:

- le port régulier de chaussures et/ou des gants: Plusieurs arguments indirects font que le port quotidien de chaussures fermées favorise l'apparition d'onychomycoses. En effet, la fréquence des onychomycoses est de l'ordre de 10% dans les pays en voie de développement. Le port de gants pourrait être impliqué dans certains cas d'onychomycoses digitales [19].
- Professions à risque: Il s'agit des militaires et des mineurs de fond, en raison du port prolongé de chaussures fermées et de la fréquentation des douches communes. La prévalence des onychomycoses serait de 8% chez les non utilisateurs des douches communes contre 30% chez les utilisateurs réguliers [19].

- les sportifs ont un risque accru d'onychomycoses en raison des microtraumatismes, de l'occlusion des chaussures et du contact avec un sol contaminé (douches collectives, tapis). De plus, l'échange de serviettes ou de chaussettes non bouillies permet la transmission interhumaine. Dans une série comparative, la prévalence des onychomycoses était de 40% chez des nageurs réguliers, de 25% chez les autres sportifs et de 16% chez les non sportifs. Les sports à risque pour les onychomycoses sont les arts martiaux, la course de fond et les sports nautiques. L'examen systématique de personnes fréquentant une piscine collective a permis d'objectiver des signes cliniques d'onychomycoses chez 40% d'entre elles [19].

V.3. Caractéristiques des principales moisissures impliquées dans notre étude:

V.3.1. Genre *Fusarium* spp:

Ce genre décrit pour la première fois en 1809 [8]. Au niveau des ongles préalablement altérés, l'atteinte peut se faire de façon distolatérale, ou dans la partie superficielle de la tablette unguéale (leuconychies). Une atteinte proximale avec paronychie est assez courante. Les *Fusarium* sont des agents d'onyxis des mains et des pieds [1].

Depuis les travaux de N. ZAIAS et de F. RUSH-MUNRO, le rôle pathogène des *Fusarium* dans les lésions unguéales a été mis en évidence, L'étude de Vélez et Diaz en Colombie montre la responsabilité des *Fusarium* sp dans 40% des infections des ongles de pied à moisissures, représentant elles-mêmes 4 à 10% des infections unguéales mycosiques. La lésion débute par une atteinte du gros orteil de type leuconychie superficielle qui s'étend vers le bord libre de l'ongle et peut évoluer vers l'onychomycodystrophie. Sur les mains, une atteinte totale de l'ongle avec périonyxis de la dernière phalange peut également s'observer [20, 21].

Caractères cultureux généraux:

Les *Fusarium* poussent sur milieu Sabouraud, mais se développent mieux sur gélose au malt ou sur milieu PDA. Leur température optimale de croissance est comprise entre 22 et 37°C. Sur les milieux de culture, les *Fusarium* forment des colonies duveteuses ou cotonneuses de couleur variable (blanche, crème, jaune, rose, rouge, violette ou lilas) selon les espèces.

Le revers peut être crème, rouge à pourpre, lilas ou violet. Les pigments diffusent souvent dans la gélose [8, 15].

Morphologie microscopique:

Le principal caractère morphologique des *Fusarium* est la présence de macroconidies fusiformes et cloisonnées (le nom de *Fusarium* vient du latin « fusus » car les spores de ces moisissures sont en forme de fuseau). Dans la **figure 10** sont présentés les principaux caractères morphologiques de genre *Fusarium*.

Les conidiophores, parfois très ramifiés, forment sur le thalle des coussinets (sporodochies) et portent des masses de spores.

Les phialides, plus ou moins allongées, présentent, le plus souvent, un site de bourgeonnement unique (monophialide) situé à l'extrémité d'un col allongé (*F. solani*) ou court et trapu (*F. oxysporum*). Chez d'autres espèces comme *F. proliferatum*, les phialides présentent plusieurs sites de bourgeonnement (polyphialides). Les phialides produisent deux types de conidies:

- Microconidies uni ou bicellulaires, piriformes, fusiformes, cylindriques ou ovoïdes, isolées, solitaires ou groupées, disposées en verticille ou plus rarement en chaînettes (*F. verticilloides*).
- Macroconidies pluricellulaires à cloisons seulement transversales, souvent groupées en paquets. Les macroconidies sont fusiformes, souvent courbées, avec une cellule basale pédicellée, formant une sorte de talon plus ou moins visible.

Les chlamydospores, sont parfois présentes, en position terminale ou intercalaire [17].

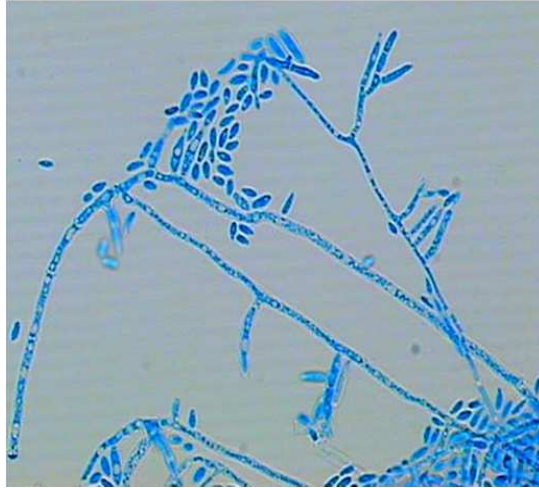


Figure 10: Aspect microscopique de *Fusarium spp* (x 400) [17].

Quelques espèces impliquées dans les onychomycoses:

- *Fusarium solani*:

Sur le milieu malt, le milieu de référence pour l'étude du genre *Fusarium*, la croissance était rapide (10 cm de diamètre en dix jours). La colonie fongique était blanc-crème avec un filament aérien blanc (**figure 11**).



Figure 11: Culture du *Fusarium solani* sur le milieu malt
[Photo du service de parasitologie, HMIM V]

Les macroconidies produites sur des conidiophores courts et ramifiés sont modérément incurvées avec une extrémité antérieure arrondie et une cellule basale faiblement tronquée. De longues monophialides produisant des macroconidies et quelques microconidies étaient très facilement observées en culture sur lame; le col de ces phialides est visible, mais peu marqué. Cette souche n'a présenté que de rares microconidies ovoïdes ou ellipsoïdes toujours en amas et jamais en chaînes. Les chlamydospores à paroi lisse sont nombreux souvent en paires [15, 22].

- *Fusarium oxysporum*: L'espèce la plus souvent retrouvée en pathologie unguéale.

Ce champignon a une vitesse de croissance modérée sur les milieux de culture utilisés au laboratoire. Les colonies, sont blanches, pêches, roses saumon à violet. Le revers est pourpre (figure 12).



Figure 12: *Fusarium oxysporum*, culture de 7 jours sur milieu malt à 25°C
[Photo du service de parasitologie, HMIM V].

Morphologiquement, les microphialides peuvent s'agréger en sporochies. Les microconidies sont ellipsoïdales, isolées ou portées par des conidiophores courts et ramifiés. Elles sont abondantes, ovoïdes. Les macrophialides sont éparses ou groupées en sporochies (**figure 13**).

Les macroconidies sont fusiformes, plus ou moins courbées, pointues aux deux extrémités. Les chlamydospores, terminales ou intercalaires, formées dans le mycélium et dans les conidies, sont sub-globuleuses et hyalines (5-15µm de diamètre) [1, 8, 17, 20, 22, 23].

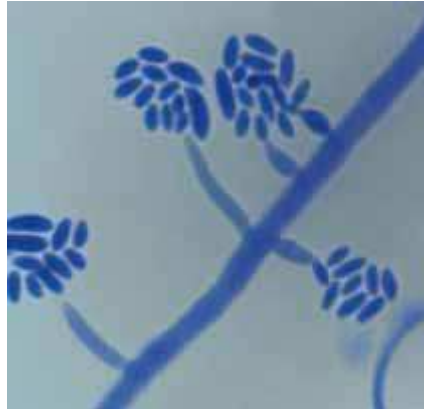


Figure 13: *Fusarium oxysporum*: Aspect microscopique [17].

V.3.2. Genre *Aspergillus* spp:

Les *Aspergillus* sont des champignons cosmopolites, très répandus dans le milieu extérieur. Ce sont des champignons ubiquistes: on les rencontre aussi bien en milieu rural (silos à grains, foin, paille tassée et humide, céréales ou fruits moisissés, matières organiques en décomposition) qu'en milieu urbain et aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations (poussières accumulées derrière les meubles, cadres, faux plafonds, conduits d'aération, plantes en pots,...). Les *Aspergillus* ont un net pouvoir de colonisation de la kératine. De nombreuses espèces peuvent être isolées d'onyxis. Deux sont particulièrement fréquentes: *A. Versicolor* et *A. sydowii*.

Les autres *Aspergillus*: *A. candidus*, *A. unguis*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. ochraceus* et *A. sclerotiorum* sont également incriminés [1].

Caractères culturels généraux:

Les *Aspergillus* présentent une croissance rapide sur les milieux de culture classiques (gélose au malt, Sabouraud) additionnés d'antibiotiques. Après 48 heures d'incubation, on observe des colonies plates, formées de courts filaments aériens, blancs; après 96 heures d'incubation, les colonies vont prendre leur teinte caractéristique, brune, verte, jaune ou noire selon les espèces. La majorité des *Aspergillus* poussent à 22-25°C; les espèces thermophiles (*A. fumigatus*) se développent à 37-40°C est parfois jusqu'à 57°C.

Les *Aspergillus* forment des colonies souvent poudreuses ou granuleuses. La couleur des colonies permet une orientation rapide dans l'identification d'espèces: gris-vert pour *A. fumigatus*, vert-jaune pour *A. flavus* et les espèces du groupe *A. glaucus*, vert foncé à chamois pour *A. nidulans*, brun cannelle pour *A. terreus*, chamois clair, jaune et rose pour *A. versicolor*, jaune puis noir pour *A. niger* et blanche pour *A. candidus*. Le revers de la colonie est incolore ou jaune, mais il peut brunir ou rougir avec l'âge [8].

Morphologie microscopique:

Les *Aspergillus* sont caractérisés par un appareil végétatif (thalle) formé de filaments mycéliens hyalins, de diamètre fin et régulier, septés et ramifiés. Sur les filaments végétatifs prennent naissance des filaments dressés, non cloisonnés (conidiophores) qui se terminent par une vésicule de forme variable sur la quelle sont disposées les cellules conidiogènes ou phialides. Les phialides peuvent être insérées directement sur la vésicule (têtes unisériées) ou portées par des petites structures insérées sur la vésicule (têtes bisériées) nommées métules ou stérigmates. Les conidies, sèches, disposées en chaînes divergentes ou associées en colonnes compactes, sont toujours unicellulaires, globuleuses, sub-globuleuses ou elliptiques, lisses ou ornementées, hyalines ou pigmentées en jaune, vert, brun ou noir.

L'ensemble **vesicule ± métules + phialides + conidies** constitue la tête aspergillaire caractéristique du genre *Aspergillus* [8].

Quelques espèces impliquées dans les onychomycoses:

- *Aspergillus versicolor*:

Cet *Aspergillus* est très présent dans notre environnement. Sa croissance est moyennement rapide sur milieu de Sabouraud avec ou sans actidione (il est résistant) ou sur milieu de Czapek. La colonie est plane, finement poudreuse à veloutée. La couleur varie selon les souches et l'âge du champignon. Elle comporte plusieurs couleurs: blanchâtre, rosée, jaunâtre, ocre, et verte. Le revers est incolore ou variant du jaune au brun rougeâtre.

Les conidiophores sont lisses et incolores et mesurent de 500 à 700µm. Les phialospores sont petites, globuleuses et finement échinulées et mesurent de 2 à 2,5µm de diamètre. Il peut exister des hulle-cells sans cléistothèces et des sclérotés. Des petites têtes évoquant des pinceaux de *Penicillium* sont souvent présentes [1].

- *Aspergillus sydowii*:

Il est très largement répandu dans la nature: sol, matière végétale en décomposition, céréales. En pathologie, il est l'agent d'onychomycoses et de kératomycoses. De croissance rapide, il présente un mycélium bleu-vert qui devient vert foncé à noirâtre sur milieu de Sabouraud, le revers est brun-rouge. Sur milieu au malt, la couleur bleu-vert est plus marquée. Les têtes conidiennes sont bisériées, de forme radiée. Les conidiophores lisses, hyalins mesurent jusqu'à 500µm. Les vésicules sont en forme de spatule. Les spores sont sphériques, elles mesurent de 2,5 à 4µm, elles sont échinulées, vert-noirâtre.

- *Aspergillus candidus*:

Champignon filamenteux cosmopolite, fréquemment isolé du sol, des céréales et des graines stockées. Il est incriminé dans des onyxis des pieds et parfois dans des otomycoses. De croissance rapide sur milieu de Sabouraud sans actidione. La colonie est poudreuse, blanche à crème. Le revers est généralement incolore mais peut prendre une couleur jaunâtre. Les conidiophores sont longs (1000µm) lisses et incolores. La tête aspergillaire est radiaire. La vésicule terminale est parfaitement globuleuse. Cette espèce est unie ou bisériée. Les phialospores de 2,5 à 3,5µm de diamètre sont globuleuses et lisses. Quelques souches produisent des sclérotés [1].

- *Aspergillus niger*:

Ce champignon pousse rapidement (2-3 jours) sur les milieux de culture classiques (géloses au malt et Sabouraud). La température optimale de croissance varie généralement entre 25 et 30°C, mais *A. niger* peut se développer jusqu'à 42°C. Ses colonies sont granuleuses, blanches au début, puis jaunes et, à maturité, elles deviennent noires. Le revers des colonies est incolore ou jaune pâle (**figure 14**). Sur le milieu Czapek, *A. niger* forme des colonies à mycélium blanc ou jaune, et un revers souvent incolore.

Morphologiquement, les têtes conidiennes, bisériées, radiées, sont disposées en plusieurs colonnes brunâtres ou noires. Les conidiophores sont longs atteignant 1,5-3mm, lisses, hyalins ou brunâtres dans leur moitié supérieure. Les vésicules sont globuleuses et entièrement fertiles. Les phialides (7-10 x 3-3,5µm) sont portées par des métules brunâtres, de dimensions variables. Les conidies sont habituellement globuleuses, parfois légèrement

aplaties. Elles mesurent 3,5-5 μ m de diamètre, sont brunes et échinulées à très verruqueuses. Les sclérotes parfois différenciés, sont crème à chamois foncé au début, puis virent au chamois vinacé [5, 8, 17].

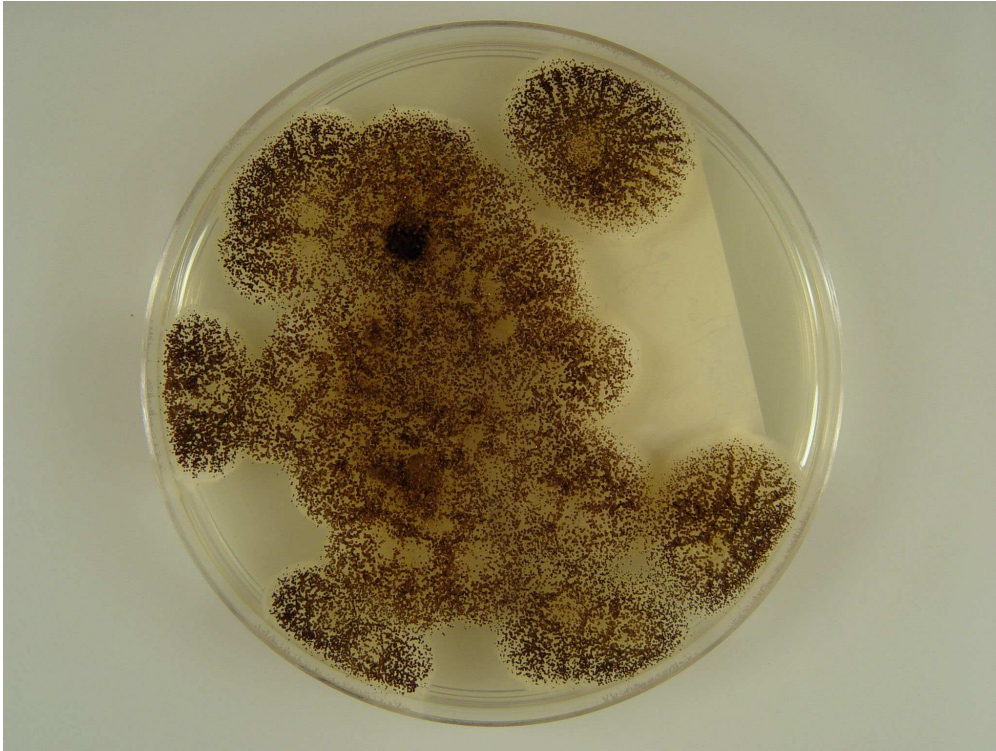


Figure 14: *Aspergillus niger*: Culture sur gélose de Sabouraud âgée de 8 jours

V.3.3. Genre *Chrysosporium keratinophilum*:

Décrit par Corda en 1833, il rassemble des espèces saprophytes très répandues dans le sol, colonisant de préférence les substrats kératiniques (débris de poils, plumes, fragment de sabots ou carapaces d'insectes). Chez l'homme, on l'isole parfois de lésions de la peau ou des phanères sans qu'il y soit formellement impliqué en tant que pathogène [8, 20].

- **Caractères cultureux:**

Champignon kératinophile et kératinolytique, *C. Keratinophilum* se développe bien sur tous les milieux de mycologie, même en présence de cycloheximide. La croissance est rapide,

conduisant à des colonies duveteuses, floconneuses, ou encore poudreuses, Elles sont blanches, avec un verso brun clair. La température optimale de croissance est de 22 à 30°C.

- Morphologie microscopique:

Le mycélium végétatif donne naissance à des conidies (aleuries) terminales ou latérales. Les aleuries sont unicellulaires, ovoïdes ou ampulliformes, et présentent une large base d'implantation. Elles mesurent 5 à 22µm de long sur 3,5 à 6µm de large et leur paroi est lisse. On observe également des aleuries intercalaires (6 à 9µm de long sur 2 à 3µm de large), cylindriques ou en forme de tonnelet, et tronquées à leurs deux extrémités. La présence de ces deux types d'aleuries caractérise le genre *Chrysosporium* [8].

V.3.4. Genre Acremonium sp:

Ce genre que l'on retrouve également sous le nom de *Cephalosporium* a été décrit pour la première fois par Fries en 1809 [1, 28]. Il regroupe des champignons cosmopolites vivant en saprophytes dans le sol, sur des végétaux et sur d'autres champignons. La majorité des infections produites par *Acremonium sp* sont des mycétomes ou des infections oculaires.

Néanmoins, ces espèces peuvent occasionnellement entraîner des infections superficielles, des onychomycoses et des complications chez les brûlés. Les atteintes profondes ou viscérales ne se voient que chez les sujets immunodéprimés [8].

La quasi-totalité des espèces d'*Acremonium* est constituée d'éléments fongiques clairs qui ne teintent pas les substrats qu'ils colonisent et peuvent donc passer inaperçus. Ils se développent entre 3 et 37°C [24].

Sur le plan morphologique le thalle végétatif est constitué de filaments septés, isolés ou disposés parallèlement les uns aux autres.

Les phialides naissent directement des filaments végétatifs. Elles sont fines et cylindriques, plus étroites à l'extrémité apicale qu'à la base (phialide aciculaires). Elles sont solitaires, plus rarement groupées par 2 ou 3.

Les conidies cylindriques ou elliptiques (3,5µm de long sur 1 à 2 µm de large) sont regroupées en amas à l'extrémité des phialides. Elles sont généralement unicellulaires (parfois bicellulaires) et hyalines (**Figure 15**) [8].



Figure 15: *Acremonium sp.* Culture sur gélose de Sabouraud âgée de 8 jours et phialides aciculaires prenant naissance sur les cotés des filaments disposés parallèlement les uns aux autres, et produisent des conidies unicellulaires, disposées en amas. [Photo du service de parasitologie, HMIM V]

V.3.5. Genre *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* [20, 25]. Cette moisissure est connue de longue date comme agent d'onychomycose. Au départ, il s'agit d'une onychomycose disto-latérale. L'ongle présente des bandes de couleur blanchâtre, jaunâtre à brune. Elles sont déposées de façon longitudinale, côte à côte (**figure 16, 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 16: Atteinte latéro-distale des ongles due aux pseudodermatophytes et moisissures [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

S. brevicaulis pousse bien sur les milieux usuels de mycologie, mais la croissance est freinée en présence de cycloheximide, les colonies sont extensives, veloutées, devenant vite poudreuses ou granuleuses. Initialement blanchâtre, elles deviennent ensuite beiges à brun-noisette. Le revers est crème à brunâtre (**figure 17**).

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 5 μ m 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 » (5-7 μ m sur 8 μ m) à base tronquée et large, rugueuses (**figure 18**). Elles sont produites en chaînes assez longues ou restent solitaires: dans ce cas elles sont plus grosses (6-8 μ m sur 7-8 μ m) [**1, 8, 26**].



Figure 17: Aspect macroscopique de *Scopulariopsis brevicaulis* sur Sabouraud
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

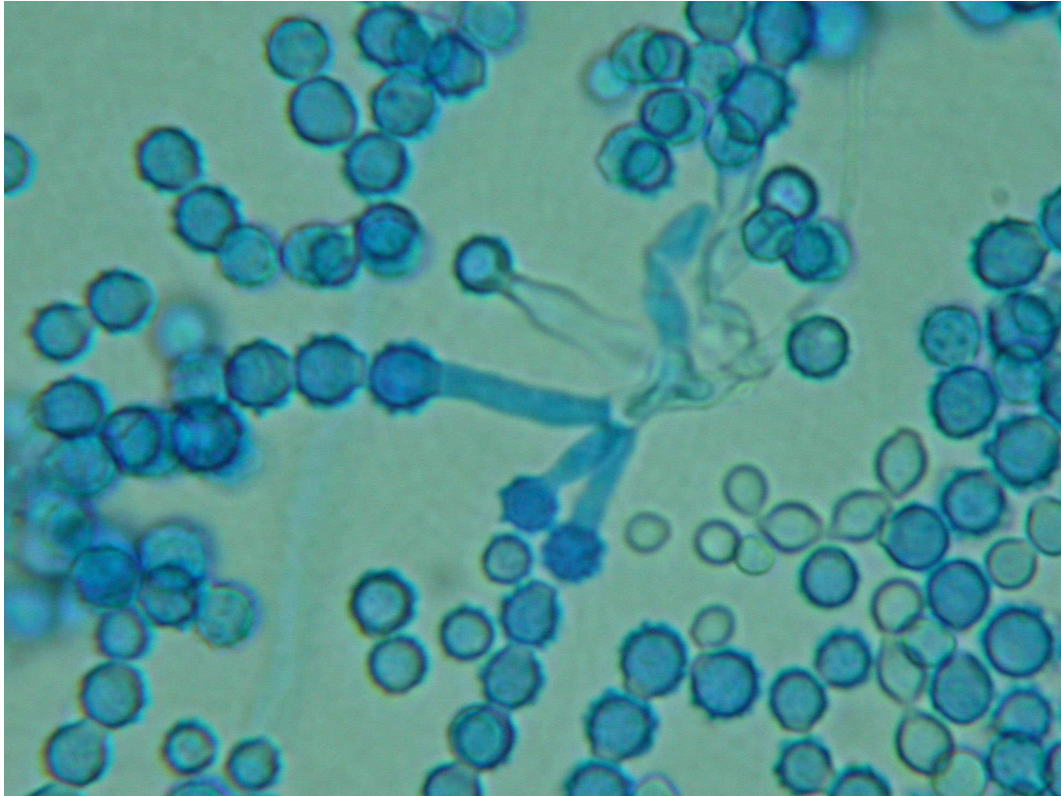


Figure 18: Annelospores rugueuses de *Scopulariopsis brevicaulis* sur Sabouraud
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

V.3.6. Genre *Scytalidium* spp:

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 [25]. 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 [26, 27].

- *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 [8] (figure 19).

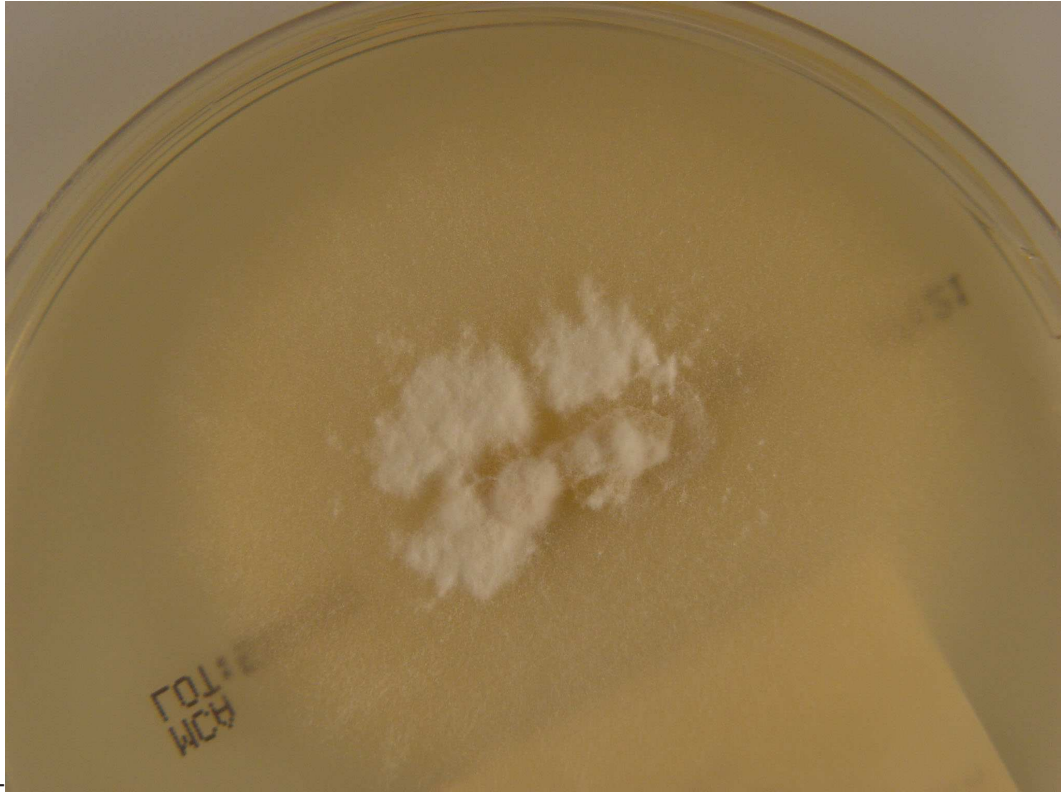


Figure 19: *Scytalidium hyalinum*: Culture sur gélose de Sabouraud de 8 jours
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

- *Scytalidium dimidiatum*: les infections à *Scytalidium* ont été décrites en 1970 par Gentles et Evans chez 8 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 16, en bas, à droite**).

Scytalidium dimidiatum pousse rapidement en culture uniquement sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide auquel il est habituellement sensible. Les colonies sont duveteuses, noires (**figure 20**) et des arthrospores caractéristiques se forment à partir des filaments.

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 cubiques, uni ou bicellulaires de 4 à 6µm de diamètre. Exceptionnellement, on peut obtenir des pycnides

(200 à 300µm de diamètre) dont les spores sont hyalines ou brunes, unicellulaires ou tricellulaires [1] (figure 21).



Figure 20: *Scytalidium dimidiatum*: Culture sur gélose de Sabouraud de 8 jours [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

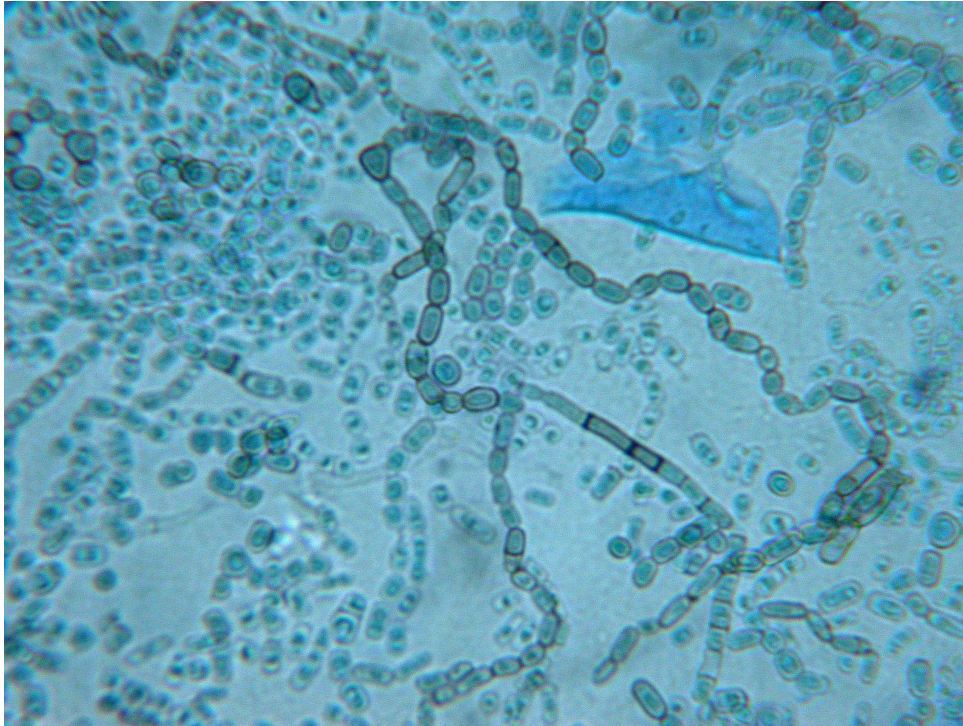


Figure 21: *Scytalidium dimidiatum*: arthroconidies
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

V.3.7. 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. 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 16, en haut, à droite**).

L'examen direct montre des petites spores rondes ou en tonnelets (**figure 22, en haut, à gauche**). La culture pousse très lentement en 4 semaines sur milieu de Sabouraud-actidione. Contrairement à *S. dimidiatum*, il est résistant à l'actidione.

Les colonies sont de petite taille, rondes, de couleur blanchâtre à grise, 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 bicellulaires et se détachent par chaînettes de petites tailles (**figure 22, en haut, à droite**). Elles peuvent être rares sur milieu de Sabouraud, nécessitant des repiquages sur milieux pauvres (milieu de Takaschio, eau gélosée à 2%) [1, 8, 9, 13, 20, 25].

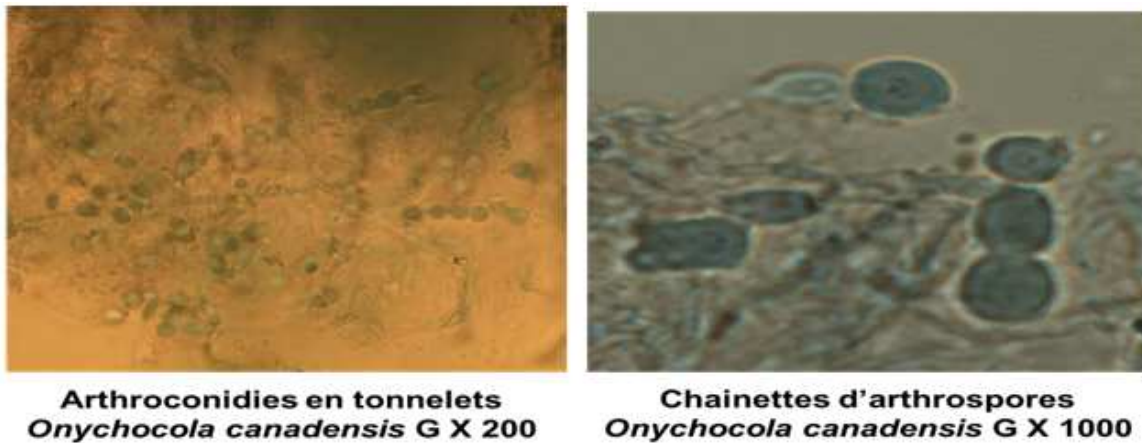


Figure 22: Aspect à l'examen direct
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

V.4. Aspects cliniques des onychomycoses à moisissures:

Plusieurs espèces de moisissures, agents responsables d'onychomycoses, peuvent donner des manifestations cliniques assez semblables les unes aux autres voire à d'autres espèces de dermatophytes et de *Candida*. Les dites manifestations 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. En effet, une classification proposée par N. ZAIAS et modifiée par R. HAY et R. BARAN permet de distinguer 4 types d'onychomycoses:

- Onychomycose sous unguéale proximale.
- Onychomycose blanche superficielle ou leuconychie superficielle mycosique.
- Onychomycose sous-unguéale distolatérale.
- Onychomycodystrophie totale [5, 19, 28, 29].

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

L'onychomycose sous-unguéale proximale est la variété clinique des onychomycoses à moisissures la plus fréquente. Différentes moisissures peuvent être responsables de cette variété [30,31]:

- *Fusarium*
- *Aspergillus*
- *Scopulariopsis brevicaulis*
- *Scytalidium*

L'atteinte commence par une pénétration de l'agent pathogène par la face ventrale du repli sus-unguéal, 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 [31, 32] associé à des leuconychies proximales plus ou moins étendues [33, 34]. 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, voire noirâtre (*Aspergillus niger*), le lit unguéal sous-jacent est peu hyperkératosique [31].

Le *Fusarium oxysporum* est l'agent le plus souvent identifié [31], l'association d'une onychomycose sous-unguéale proximale à une paronychie aiguë ou subaiguë peut orienter vers l'origine fusarienne de l'onychomycose [21]. 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 absence de traitement, une onychogryphose ou une panonycholyse peuvent s'observer [21].

Ce type d'atteinte est rare et se voit surtout aux ongles des pieds, exceptionnellement aux mains. Cet aspect est celui que l'on voit occasionnellement chez les sidéens atteints d'onychomycoses [19].

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

La pénétration du champignon s'effectue par envahissement de la surface de la tablette [29].

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* [35, 36]. Pourtant, d'après N.ZAIAS [37], 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 [38].

Les moisissures pouvant être à l'origine de ces OSB sont :

- *Aspergillus*
- *Fusarium*
- *Scytalidium dimidiatum*
- *Acremonium* et particulièrement *Acremonium strictum* (l'implication de ce genre dans cette variété clinique reste rare) [30].
- *Onychocola canadensis* (rarement impliqué)

L'OSB causée par les moisissures 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 [38]. Ce dernier effet est spécifique aux atteintes par les moisissures surtout dans le cas du *Fusarium* (où on trouve le 3^{ème} ou le 4^{ème} orteil touché plus volontairement) et *Aspergillus* [35, 38]. Dans ce cas l'ongle devient opaque, friable de couleur blanche avec des taches jaune brun [38]. La production de conidies pigmentées par le pathogène au sein de l'ongle peut être à l'origine de cette coloration [38]. Celle-ci peut couvrir toute la surface de la lame unguéale qui est alors ramollie et arrive souvent au repli proximal [38]. 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 [38].

Les OSB sont associées généralement à un périonyxis souvent sans pus. La pigmentation de la partie proximale et l'invasion profonde de la tablette unguéale par le pathogène rendent souvent la distinction entre OSB et OSP difficile. Histologiquement, l'OSB causée par les moisissures est caractérisée par la présence de courtes ramifications de filaments dans des fentes dans la tablette depuis la surface vers l'intérieur [38], tandis que dans l'OSP la pénétration du champignon commence par la matrice alors que le plat superficiel de l'ongle reste normal [35].

Le diagnostic différentiel se pose avec la desquamation superficielle des tablettes unguéales (granulations de kératine) observée lors du port permanent de vernis, cependant, cette friabilité superficielle ne donne pas de plages leuconychiques confluentes [31].

➤ **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* [8, 31], 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 [1].
- *Onychocola canadensis* provoque principalement des OSDL [39], dont le gros orteil est le plus fréquemment atteint [39]. Cette moisissure semble atteindre préférentiellement des sujets âgés (âge moyen: 70 ans), ayant des troubles vasculaires des membres inférieurs (lymphoedème, ulcère de jambe) [1], 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 [39]. 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.

- Les autres moisissures: *Fusarium spp*, *Acremonium spp*, *Aspergillus spp*, *Scopulariopsis brevicaulis* ..., ne provoquent que rarement cette variété clinique d'onychomycoses.

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 [31].

L'infection se traduit par une hyperkératose sous-unguéale distale responsable d'une onycholyse distale ou disto-latérale. Le découpage de la tablette pathologique est facile, compte tenu de l'onycholyse est 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 [11, 31] (à différencier d'une hyperkératose dure compacte adhérente au lit unguéal ou à la face ventrale de la tablette, d'origine mécanique par micro-traumatismes répétés). 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 ongles des orteils, donc moins caractéristique, voire psoriasiforme micassée [31].

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 [40] (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 [31].

Dans le cas de *Scytalidium* (*S. dimidiatum*, *S. Hyalinum*), l'OSDL produite est souvent similaire à celle engendrée par les dermatophytes, particulièrement pour les ongles des orteils [1]. 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 [41]. Aux mains, l'hyperkératose sous-unguéale est parfois de coloration brune [31].

➤ **Onychodystrophie mycosique totale:**

Cette forme est 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 empatement des tissus péri unguéaux.

Beaucoup plus rarement, l'atteinte de toute la tablette unguéale est primitive, et survient de novo, ces onychodystrophies totales primitives sont le plus souvent candidosiques [42].

V.5. Démarche diagnostique des onychomycoses à moisissures et pseudodermatophytes adoptée au laboratoire de HMIM V:

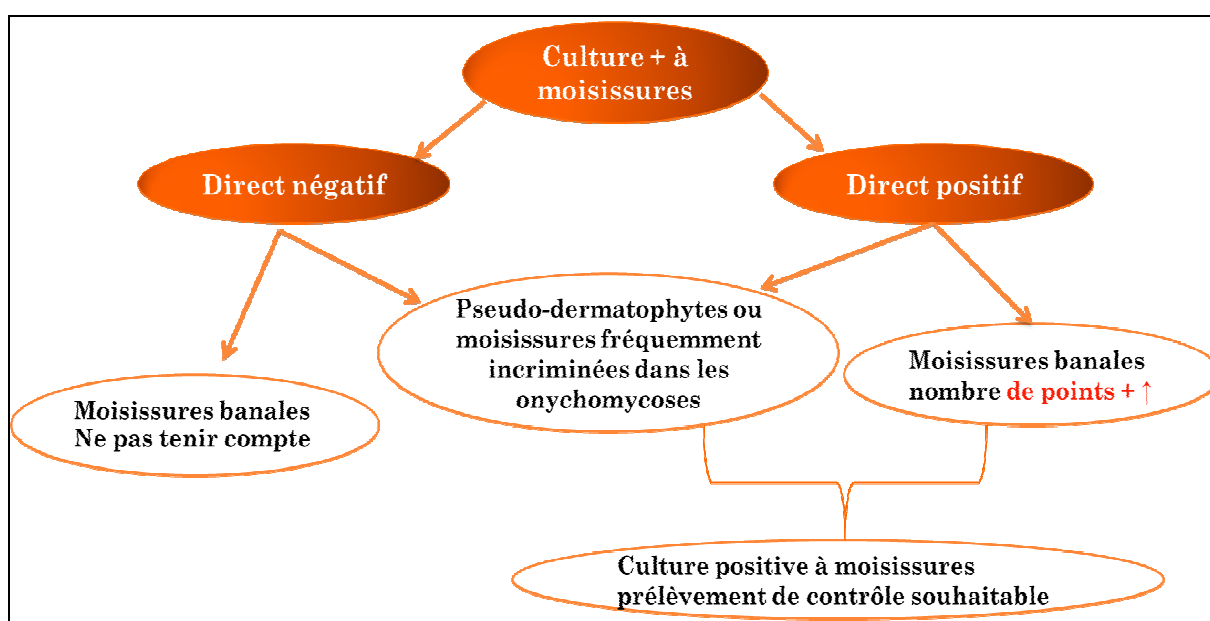


Figure 23: Algorithme de démarche diagnostique d'onychomycoses à moisissures.

Comme mentionné, les onychomycoses causées par une moisissure ou par un autre champignon peuvent parfois avoir une clinique similaire à une onychopathie non fongique. De plus ces onychopathies peuvent être secondairement surinfectées par des éléments fongiques, compliquant davantage l'approche diagnostique. En cas de suspicion d'une onychomycose à moisissures, l'aspect clinique n'étant pas forcément spécifique à un agent fongique unique. 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 [5].

Au terme de l'examen direct réalisé en une heure environ, la présence d'éléments fongiques confirme l'infection mycologique. Mais il n'est pas toujours aisé de trancher entre filaments mycéliens de dermatophytes ou de moisissures 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 moisissure apparaît pigmentée.

Cependant, aux ongles des orteils, l'examen direct risque (rarement) de paraître faussement positif à cause de la présence de spores de champignons saprophytes, qui viennent se loger dans les excavations résultant de l'attaque de *Trichophyton rubrum* ou de *Trichophyton interdigitale*. A l'opposé, il arrive parfois que l'examen direct soit faussement négatif (lecture trop rapide de l'examen direct). C'est à dire l'importance de la culture et l'identification du champignon permettant, seule, la prescription d'un traitement spécialement adapté à sa variété [13, 42, 43].

La culture met en évidence la même moisissure aux différents sites d'ensemencement, une deuxième culture doit être faite, et la même espèce doit être isolée à nouveau pour véritablement l'incriminer en pathologie. La présence d'un dermatophyte ne doit pas faire négliger une moisissure isolée de façon abondante en culture, les infections mixtes ne sont pas exceptionnelles. Cette moisissure peut expliquer des échecs d'un traitement antidermatophytique [1]. Notre étude s'accorde avec ses constatations puisqu'on a suspecté plusieurs associations: 11 cas sur 144 cas ont révélé une association des levures à des dermatophytes, 23 cas sur 144 d'une association des moisissures à des dermatophytes, 13 cas sur 137 cas montrent une association des moisissures à des levures et 32 cas sur 115 cas représentent une association de plusieurs moisissures.

Etant donné que la même moisissure peut aussi bien être un agent étiologique qu'un contaminant, la confirmation qu'elle soit impliquée dans une infection unguéale s'avère nécessaire même après un examen direct positif [44]. Ceci ne peut être démontré qu'après

avoir effectué au moins 2 cultures successives mettant en évidence un grand nombre de colonies de la même moisissure (au moins 5/20 points d'ensemencement) sans pour autant révéler l'existence d'aucun dermatophyte [1, 5]. Cette dernière condition est primordiale dans la mesure où les statistiques montrent que 10 à 25 % des infections unguéales ne révèlent pas à l'issue de la première culture l'agent dermatophytique causal [46], qui est souvent masqué par une moisissure dont le développement en culture est bien plus rapide que celui du dermatophyte.

Afin d'éviter l'obligation d'effectuer plusieurs cultures espacées par le temps, M. ENGLISH suppose que si on réalise simultanément 20 inoculums dont au moins 5 mettent en évidence la même moisissure, alors cette dernière est vraisemblablement l'agent étiologique, pourvu que l'examen direct soit positif [47].

Récemment, il a été démontré que cette technique d'ENGLISH produirait plus de résultats faux-positifs que de vrais-positifs. En effet le suivi à long terme par des cultures successives des ongles infectés, effectuées simultanément avec la technique d'ENGLISH montre que cette dernière échoue dans plus de 75% des cas qu'elle déclare positifs [47]. Néanmoins, dans certaines conditions où le patient ne peut se présenter plusieurs fois pour effectuer des prélèvements afin de réaliser des cultures espacées dans le temps, le test d'ENGLISH peut donner une idée insuffisante mais utile pour le diagnostic [47].

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 microscopiques (aspect du mycélium, des spores, des phialides, des conidiophores,...)

- **Critères d'identification macroscopique:**

L'aspect des colonies:

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).

Le relief des colonies:

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

La taille des colonies:

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

La 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 (*Aspergillus*, *Penicillium*) ou diffusés dans le milieu de culture (*Fusarium*).

Les 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 ramifiés, de diamètre large et irrégulier (5-15µm), non cloisonné est caractéristique des Zygomycètes.
- ✓ Le thalle septé ou cloisonné, constitué de filaments de diamètre étroit (2-5µm) et régulier, divisé par des cloisons en articles uni ou pluricellulaires est caractéristique des Ascomycètes, Basidiomycètes et Deutéromycètes.

Les spores:

Les spores qui 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.

Aspect des spores:

D'après la forme et les modalités de septation, on distingue 5 groupes de spores:

- ✓ Les amérospores: spores unicellulaires de petite taille (*Penicillium, Aspergillus*).
- ✓ les didymospores: spores bicellulaires (*Trichothecium*).
- ✓ les phragmospores: spores pluricellulaires à cloisons transversales (*Curvularia*).
- ✓ les dictyospores: spores pluricellulaires à cloisons transversales et longitudinales (*Alternaria*).
- ✓ les scolécospores: spores étroites, effilées, souvent incurvées et cloisonnées transversalement (*Fusarium*).

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. Les principaux types sont:

- ✓ Grappes, ex. *Beauveria*, *Trichothecium*
- ✓ Masse, ex. *Botrytis*
- ✓ Têtes ou balles, ex. *Acremonium*, *Trichoderma*
- ✓ Chaînes basipètes, ex. *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Penicillium*
- ✓ Chaînes acropètes, ex. *Cladosporium*, *Alternaria* (**Figure 24**)

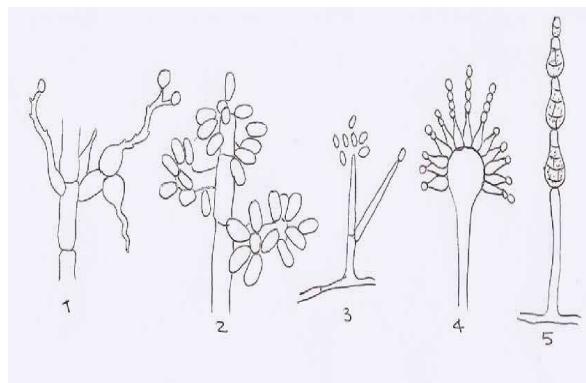


Figure 24. Modes de groupement des conidies des champignons filamenteux

1. grappes (*Beauveria*), 2. masses (*Botrytis*), 3. têtes (*Acremonium*),
4. chaînes basipètes (*Aspergillus*), 5. chaînes acropètes (*Alternaria*) [8].

Mode d'implantation des cellules conidiogènes:

Les cellules conidiogènes peuvent naître de structures plus ou moins élaborées issues du mycélium végétatif. Ceci est utilisé pour l'identification de genres et d'espèces. Les cellules conidiogènes non différenciées sont intégrées dans les hyphes, intercalaires ou situées dans une position terminale (ex: *Aureobasidium*).

Les cellules conidiogènes sont différenciées. Elles peuvent alors être:

- Directement insérées sur les filaments végétatifs (ex: *Acremonium*, *Fusarium*).
- Bien distinctes des filaments végétatifs, portées par des conidiophores dispersés sur le thalle végétatif:
 - ✓ Regroupées à l'extrémité dilatée du conidiophore, formant une tête (ex: *Aspergillus*).
 - ✓ Regroupées en verticille au sommet du conidiophore, formant un pinceau (ex: *Penicillium*).
 - ✓ Disposées en verticille le long du conidiophore (ex: *Verticillium*).
- Bien distinctes des filaments végétatifs, portées par des conidiophores groupés:
 - ✓ Conidiophores disposés parallèlement les uns aux autres, agrégés en une gerbe sporifère nommée corèmie (ex: *Graphium*).
 - ✓ Conidiophores agrégés en coussinets superficiels nommés sporodochie (ex: *Myrothecium*).

Présence de structures protectrices issues de la reproduction asexuée ou sexuée :

Les structures protectrices issues de la reproduction asexuée sont les pycnides et les acervules:

- ✓ Les pycnides sont des nodules mycéliens, creux, composés d'une paroi épaisse formée par un feutrage compact de filaments mycéliens. La face interne de la paroi est tapissée des conidiophores produisant des conidies qui sont libérées à maturité par l'ostiole (Phoma).
- ✓ Les acervules sont des agrégats de filaments mycéliens enchevêtrés, solidement attachés sur un végétal délimitant une cavité avec une ouverture. A l'intérieur, on retrouve une assise de conidiophores produisant les conidies.

Sur les milieux de culture seules les pycnides sont visibles, les acervules ne se forment que dans les tissus de l'hôte végétal.

Présence des chlamydospores :

Les chlamydospores sont des éléments de résistance qui sont formés à partir du filament mycélien ou à son extrémité. Elles ont une paroi épaisse. Contrairement aux autres spores, les chlamydospores ne possèdent pas de mécanismes de libération permettant leur dissémination à maturité. Bien que peu spécifiques puisqu'elles se retrouvent pratiquement chez toutes les

espèces lorsque les conditions sont défavorables, elles peuvent cependant constituer une aide dans l'identification lorsqu'elles apparaissent précocement (comme chez certaines espèces de *Fusarium*) [8, 48].

Avant de rendre une moisissure responsable d'onychomycose, il faut réunir un certain nombre de critères mycologiques: présence de la moisissure en culture pure sans dermatophyte avec un examen direct montrant des filaments compatibles avec la moisissure isolée. Un second prélèvement est impératif et doit confirmer les résultats précédents.

Les impliquer comme agents pathogènes justifie une grande rigueur diagnostique car les moisissures ne sont pas sensibles aux antifongiques actifs sur les levures ou les dermatophytes. Les onychomycoses à moisissures demeurent un véritable challenge thérapeutique [45].

V.6. Prise en charge thérapeutique:

Le traitement de l'onychomycose causée par les moisissures n'est pas encore bien standardisé. Plusieurs auteurs signalent qu'il est difficile à l'éradiquer vu l'inexistence d'antifongiques spécifiques aux moisissures.

Il y a cependant deux exceptions: l'onychomycose de type leuconychie superficielle, pour laquelle un simple grattage avec un scalpel peut être suffisant et les onychomycoses à *Aspergillus* pour lesquelles l'Itraconazole est généralement efficace.

Cependant de nombreuses études ont prouvé une certaine efficacité de nouvelles molécules antifongiques sur de nombreuses espèces de moisissures mais avec un traitement très long et souvent plus long que celui des dermatophytes [43]. Lorsque la matrice unguéale est saine un traitement topique est largement suffisant, mais si cette dernière est atteinte un traitement systémique s'impose [5].

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

Démarche thérapeutique

✓ Absence d'atteinte matricielle

- 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 (Blenderm® 5 cm) 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 [49]. Elle 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 [4]. Elle permet d'accélérer la réponse dans les onychomycoses semblant avoir un accès difficile aux différentes thérapeutiques même systémiques, surtout au niveau des orteils [4, 49].

- Le traitement topique

Le traitement topique constitue dans le cas d'onychomycoses à moisissures 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 mécanique répétée 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, accompagnée de certaines variétés cliniques d'onychomycoses à moisissures, est observée. Le traitement topique nécessite généralement une période de 6 mois à un an [2,5].

Les topiques antifongiques, crèmes et solutions filmogènes: l'activité des imidazolés, et 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 persistantes pendant au moins une semaine après leur application.

- Les antifongiques topiques:

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

➤ **Ciclopirox:** Mycoster®

C'est une solution filmogène contient comme principe actif, le Ciclopirox acide à 8%. Son action est totalement identique à celle de la ciclopiroxolamine qui avait comme indication lors de son autorisation de mise sur le marché le traitement des onychomycoses 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 8 jours pour les ongles des doigts et de 15 jours pour les ongles des orteils [50].

Cette molécule a prouvé une efficacité de traitement chez de nombreux patients avec onyxis à moisissures. Le spectre d'activité antifongique, comporte les *Aspergillus*, *Fusarium oxysporum* et *Scopulariopsis brevicaulis* [51].

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 en fonction de la gravité de l'atteinte unguéale.

Les effets secondaires se produisent chez moins de 2% de patients et incluent la brûlure et la rougeur autour de l'ongle [50].

➤ **Amorolfine:** Locéryl®

C'est une solution filmogène 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 microscopie 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. Vingt quatre heures après application de la solution filmogène, 13,2% du produit ont pénétré avec une répartition homogène [50].

L'Amorolfine a un large spectre d'action, elle agit sur les dermatophytes, sur les levures mais aussi sur certaines moisissures telles que *Scytalidium dimidiatum* et *Scopulariopsis brevicaulis*. Son efficacité a été marquante dans certains cas d'onychomycoses à *Scytalidium*. Les espèces peu sensibles à l'Amorolfine sont *Aspergillus spp* et *Fusarium spp*.

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.

L'Amorolfine donne de rares cas de brûlure siégeant dans la région périunguéale en application unguéale [5].

➤ **Bifonazole:** Mycospor Onychoset®

C'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® 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 ... [50].

Le Bifonazole en application locale donne de rares cas de prurit et d'éruption cutanée.

➤ **Amphotéricine:** Fungizone®

C'est un antifongique fongicide, de structure polyénique, qui agit en se liant à la membrane cellulaire fongique, brisant ainsi cette barrière cellulaire et provoquant, 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 [52].

Il peut permettre in vivo l'obtention de guérison en application locale dans diverses onychomycoses à moisissures (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scytalidium*) [50]. Cette voie reste bien tolérée hormis quelques effets indésirables se manifestant sous forme de prurit et d'érythème [5].

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*, à *Acremonium* et à *Fusarium*. Cependant dans certains cas le traitement systémique s'impose [1].

✓ 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) [32].

➤ **Kétoconazole:** nizoral[®]

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[®] (Kétoconazole) peut être prescrit dans la plupart de ces infections (si les fonctions hépatiques sont bonnes), mais avec des résultats variables [1, 53].

➤ **Itraconazole:** Sporanox[®]

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 biodisponibilité par voie orale est 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. Ce dernier 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, les Candidas, parfois efficace sur les *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scytalium*, *Scopulariopsis* et *Alternaria*. Il est autorisé par la FDA 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 administrera 200 mg de produit par jour, pendant 6 semaines, pour les onychomycoses des ongles des doigts et pendant 12 semaines pour les onychomycoses des ongles des orteils, ce qui permettra d'obtenir des taux de guérison mycologiques d'environ 67% et 79%. Dans le schéma posologique en administration répétée, on administrera 200 mg de produit deux fois par jour, pendant une semaine, que l'on fera suivre d'un sevrage thérapeutique de 3 semaines. Classiquement, on pratiquera 3 à 4 cures au total, dans les cas d'onychomycoses des ongles des orteils et 2 cures pour les onychomycoses

des ongles des doigts, ce qui devra permettre d'obtenir des taux de guérison d'environ 73% à 77% respectivement [51, 52].

L'Itraconazole semble présenter une certaine activité dans le cas des onychomycoses à moisissures. Dans le but d'évaluer cette activité, une étude multicentrique sur 36 patients présentant des 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 20 semaines pour 1 patient, 200 mg /j pendant 6 semaines pour 1 patient et pendant 12 semaines pour 7 patients. Les organismes traités chez 9 patients étaient: *Aspergillus flavus* (2 cas), *Aspergillus niger* (1cas), *Alternaria spp* (1cas), *Fusarium spp* (1cas), *Trichophyton rubrum* + *Scopulariopsis brevicaulis* (2cas), *T. rubrum* + *A. niger* (1cas) et de *T. mentagrophytes* + *A. niger* (1 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 2 à 4 mois avec deux doses journalières de 200 mg/j chacune. Les durées étaient de: 2 mois pour 1 patient, 3 mois pour les 12 patients et 4 mois pour 14 patients. Les organismes traités chez ces 27 patients étaient: *Aspergillus spp* (1cas), *Fusarium oxysporum* (1cas), *Scopulariopsis brevicaulis* (10 cas), *T. rubrum* + *S. brevicaulis* (8 cas), *T. rubrum* + *Fusarium sp* (2cas), *T. rubrum* + *A. niger* (2cas), *T. mentagrophytes* + *S. brevicaulis* (3cas). 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 cliniques et mycologiques pour l'ensemble des 36 patients furent de 86% de 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 [19] (au même titre qu'à la Griséofulvine, au Kétoconazole 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 [39].

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 hypoglycémifiants 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 58 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 atteints de dysfonctionnement ventriculaire avéré tel que l'insuffisance cardiaque congestive [52].

➤ **Terbinafine:** Lamisil®

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 devra être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale [52]. 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 [50].

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*, d'*Aspergillus* et d'*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* [54]. Pour prouver cette efficacité et déterminer pas 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 3 groupes. Le premier groupe a reçu de la Terbinafine pendant 12 semaines puis un placebo pendant 12 semaines. Le second, quant à lui a reçu de la Terbinafine pendant 24 semaines et enfin le troisième, un placebo pendant 24 semaines. Pour les trois groupes et pendant les 24 semaines la posologie était toujours de 250 mg /j. L'équipe a ainsi démontré que le traitement de 12 semaines était suffisamment concluant et qu'un traitement plus long (24 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 [55].

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 48 semaines.

En cas d'infection mixte, la Terbinafine présente l'avantage d'être active sur les dermatophytes, les *candida* et les moisissures [55]. 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.

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 sujets plus grand s'imposent notamment chez les patients ayant une infection par le VIH [5].

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 d'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 particulier:

-de problèmes cutanés: 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 (ophtalmologiques, musculaires ...) 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 5^e semaine;

-de la numération formule sanguine: neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, anémie qui sont réversibles à l'arrêt du médicament. Ces anomalies sont survenues vers la 6^e 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-cholestérolémiants [50].

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/Terfénadine, Terbinafine/hypnotiques (Midazolam, Triazolam), Terbinafine/inhibiteurs calciques (Nifédipine), Terbinafine/Testostérone, Terbinafine/Warfarine, Terbinafine/Digoxine, Terbinafine/antipyrine, terbinafine/contraceptifs oraux [50].

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 [45].

➤ **Voriconazole:** Vfend®

Le Voriconazole est un nouveau médicament antifongique de la famille des triazolés, structurellement apparenté au Fluconazole. Il a été étudié pour ses propriétés antifongiques sur les champignons opportunistes (moisissures) [37,52]. In vitro le Voriconazole est actif sur de nombreuses moisissures telles que *Aspergillus*, *Scytalidium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*, *Fusarium sp*, *Penicillium marneferii*, et *Scopulariopsis brevicaulis* [56, 57, 58]. 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* [58]. Son utilisation dans le traitement des onychomycoses à moisissures particulièrement dans le cas du *Scytalidium dimidiatum*, résistant aux antifongiques actuels, est une espérance d'avenir [58,59].

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 [52].

Interactions médicamenteuses: Plusieurs médicaments diminuent la concentration plasmatique du Voriconazole: Rifampicine, Rifadine, Phénitoïne, les Barbituriques ...tandis que d'autres l'augmentent: Ciclosporine, Warfarine, Benzodiazépine... [60].

➤ **Posaconazole:** Noxafil®

Le posaconazole, nouvel antifongique triazolé dérivé de l'Itraconazole[8], il inhibe l'enzyme lanostérol 14 α -déméthylase (CYP51), qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol [61]. Il 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 *Scytalidium* [61], une bonne tolérance lors des traitements prolongés et une administration orale [23], autant d'éléments qui le désignent comme un bon candidat pour traiter les formes rebelles de scytalidioses. Pour juger de l'intérêt potentiel de cette molécule, nous avons étudié in vitro la sensibilité à cet antifongique de 12 souches de *Scytalidium spp* isolées de lésions cliniques.

Les 12 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 *Scytalidium dimidiatum* et, pour les sept restantes, de *Scytalidium hyalinum*.

Les CMI ont été réalisées par la méthode du E test (AB biodisk, Solna, Suède) selon les recommandations du fabricant [27].

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 25**)



Figure 25: 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) [27].

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 III).

Tableau III : CMI des 12 isolats cliniques de *Scytalidium spp.* Vis à- vis du posaconazole(lecture à 72h [27].

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 [62].

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 [27].

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 [63] (**Tableau. IV**).

Tableau IV: Effets indésirables liés au traitement par classe d'organe et par fréquence [63].

<p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p>	<p>Neutropénie.</p> <p>thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie</p> <p>syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopenie, coagulopathies, hémorragie</p>
<p>Affections du système immunitaire</p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p>	<p>réaction allergique</p> <p>réaction d'hypersensibilité</p>
<p>Affections endocriniennes</p> <p>Rare :</p>	<p>insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines</p>
<p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p>	<p>déséquilibre électrolytique, anorexie</p> <p>hyperglycémie</p>
<p>Affections psychiatriques</p> <p>Rare :</p>	<p>troubles psychotiques, dépression</p>
<p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p>	<p>paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée</p> <p>convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements</p> <p>accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope</p>

<p>Affections oculaires</p> <p>Peu fréquent:</p> <p>Rare:</p>	<p>vision trouble</p> <p>diplopie, scotome</p>
<p>Affections de l'oreille et du labyrinthe</p> <p>Rare:</p>	<p>baisse de l'audition</p>
<p>Affections cardiaques</p> <p>Peu fréquent:</p> <p>Rare:</p>	<p>syndrome du QT long, électrocardiogramme anormal, palpitations</p> <p>torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde</p>
<p>Affections vasculaires</p> <p>Peu fréquent:</p> <p>Rare:</p>	<p>Hypertension, hypotension</p> <p>Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde</p>
<p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p>Rare:</p>	<p>Hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle</p> <p>Pneumopathie inflammatoire</p>
<p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Fréquent:</p> <p>Peu fréquent:</p> <p>Rare:</p>	<p>vomissement, nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence</p> <p>pancréatite</p> <p>hémorragie gastro-intestinale, iléus</p>
<p>Affections hépatobiliaires</p> <p>Fréquent:</p> <p>Peu fréquent:</p>	<p>élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée,</p> <p>phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)</p>

Rare:	lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, cholestase, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: Peu fréquent: Rare:	rash ulcération buccale, alopecie syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent:	douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent: Rare:	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent: Rare:	troubles menstruels douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration 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. Par conséquent, les inhibiteurs (Vérapamil, Ciclosporine, Quinidine, Clarithromycine, Erythromycine, 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_{max} 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'Efavirenz a diminué la C_{max} et l'ASC du Posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du Posaconazole et de l'Efavirenz 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_{max} 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 H₂ et inhibiteurs de la pompe à proton: Les concentrations plasmatiques de Posaconazole (C_{max} 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 H₂ (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'interactions ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au Posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçus 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, cette dernière 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_{max} 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_{max} 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 rapportées 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 [63].

➤ **Ravuconazole** ou BMS: sa structure chimique est dérivée de celle du Fluconazole.

Comme les azolés, le Ravuconazole agit en inhibant la 14 α demethylase, enzyme indispensable à la synthèse des stérols et à la transformation du lanostérol en ergostérol. Il a un large spectre d'activité sur *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Dermatophytes* *Fusarium* et *Scedosporium*.

Nous avons évalué l'activité in vitro de ces trois nouveaux triazoles expérimentaux par rapport à celle de l'Itraconazole et l'Amphotéricine B contre 239 isolats cliniques de champignons filamenteux y compris *Aspergillus spp* (198isolats), *Fusarium spp* (7isolats), *Penicillium spp* (19isolats), *Rhizopus spp* (4 isolats), *Mucor spp* (2 isolats), et les espèces diverses (9 isolats). Les isolats ont été obtenus à partir de 16 différents centres médicaux aux États-Unis et au Canada entre Janvier et Décembre 2000.

Dans l'ensemble, le Posaconazole est le composé le plus actif, pour inhiber 94% des isolats à une CMI de ≤ 1 mg / ml, suivie par le Voriconazole (91%), l'Amphotéricine B (89%),

Ravuconazole (88%), et l'Itraconazole (70%). Tous les trois nouveaux triazoles ont démontré une excellente activité (MIC, ≤ 1 mg / ml) contre *Aspergillus* spp : le Posaconazole (98%), le Voriconazole (98%), Ravuconazole (92%), l'Amphotéricine B (89 %), et l'Itraconazole (72%) [61].

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 à l'étude 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 du 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

V.7. 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 [64].

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... [18,64].

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

- Laver les pieds 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.
- Couper les ongles courts, et éviter les séances excessives de manucure et pédicure, et utiliser un matériel de pédicure-manucure à usage strictement personnel.
- 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.
- Éviter les chaussures fermées (chaussures de sport), en toile ou en plastique, 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.

- Avoir un chaussage adéquat lors de la marche sur des surfaces à forte densité en dermatophytes (sol des piscines, douches communes, salle de gymnase, saunas).
- Changer régulièrement les chaussettes (plusieurs fois par jour en cas de transpiration excessive), 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.
- Changer le linge de toilette et les serviettes tous les jours.
- Décontaminer les chaussures et les chaussons en appliquant, de préférence, des poudres antifongiques, changer les chaussettes tous les jours, alterner le port de chaussures en évitant les baskets en tissu synthétique et de porter des chaussures neuves, après guérison mycologique.
- Éviter de marcher pieds nus dans les lieux publics tels que les douches, salles de sport et vestiaires.
- Éviter le contact fréquent des mains avec l'eau et les détergents par le port de gants en caoutchouc et de sous-gants en coton.
- Prendre une douche après toute 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 utilisé la douche.
- Laver fréquemment les sols de la maison (surtout à la salle de bain) pour éviter la contamination des autres membres de la famille. Il faut surtout ne pas échanger les serviettes de toilette contaminées.
- Diminuer les fortes transpirations: 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:

- 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 semaine. 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.
- Agir contre les odeurs qui proviennent d'une transpiration excessive en utilisant les déodorants suivants:
 - 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 désagréable.
 - 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 [18, 28, 65].

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 [18,28].

- 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 désagréable.
- 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 [18, 28, 65].

Conclusion



VI. CONCLUSION:

Les onychomycoses à moisissures ne sont pas rares, Nous avons trouvé une fréquence de 20,9%. Elles surviennent sur des ongles dont la kératine est altérée, ce qui rend la guérison parfois incomplète. Ces onychomycoses des ongles des pieds atteignent surtout les personnes âgées. Elles contribuent à la perte d'autonomie du fait des difficultés à la marche qu'elles provoquent et ne doivent pas être négligées.

Les critères d'implantation d'une moisissure en pathologie, difficiles à obtenir, font de l'examen histo-pathologique un atout important. Cet examen devrait être demandé systématiquement, en cas de doute sur l'origine de l'infection, en anatomo-pathologie ou au laboratoire de mycologie.

Pour obtenir la guérison et redonner au patient une qualité de vie souvent perturbée par les troubles de la marche dus à l'onychomycose, il est nécessaire que le médecin le revoie régulièrement. Il ne doit pas non plus hésiter à refaire des prélèvements mycologiques, même sous traitement, afin de vérifier, par l'examen direct, son efficacité.

Résumés



Titre : Les onychomycoses à moisissures et pseudodermatophytes à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

Auteur: Imane ESSAMKAOUI

Directeur de thèse: Pr. Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés: Onychomycoses, Moisissure, Pseudodermatophytes, Traitement, Diagnostic.

RESUME :

Introduction: Les ongles, comme toutes les parties du corps humains, sont exposés à des facteurs qui peuvent leur être nuisibles. Ainsi, certaines personnes peuvent se retrouver malencontreusement avec des anomalies telles que les mycoses unguéales autrement appelées onychomycoses.

Le plus souvent, ces onychomycoses sont causées par des Dermatophytes; par des *Candida* ou moins fréquemment, elles peuvent être dues à des Moisissures ou à des pseudodermatophytes.

Patients et méthodes: Il s'agit d'une étude prospective s'étendant sur une période de 3 ans. Elle inclut tous les patients adressés au laboratoire de parasitologie mycologie à l'HMIMV pour un examen mycologique d'une lésion unguéale suspecte d'onychomycose des mains et /ou des pieds.

Résultats : Durant la période d'étude, 924 prélèvements mycologiques au niveau des ongles ont été effectués dans le but de déterminer l'origine mycosique de l'infection. Ainsi les onychomycoses à moisissures représentent environ 20,9% de l'ensemble des cas d'onychomycoses confirmés mycologiquement. L'*Aspergillus* est majoritairement responsable de ce type d'atteintes avec un taux de 32,69%, de son côté, le *Scopulariopsis brevicaulis* est de 30,76% des cas, et le *Fusarium* est de 11,53% des cas. Les autres moisissures de cette même famille ainsi que les pseudodermatophytes ne sont que rarement isolées.

Conclusion : Les onychomycoses à moisissures ne sont pas rares. La prise en charge des patients doit inclure la confirmation mycologique de l'atteinte ainsi que l'élimination des facteurs favorisant les récurrences.

Title : The mold onychomycosis and to pseudodermatophytes at the hospital Mohamed V of Rabat.

Author : Imane ESSAMKAOUI.

Raporter : Pr. B. LMIMOUNI

Key-words: Onychomycosis, Mold, Pseudodermatopytes, Treatment, Diagnosis.

SUMMARY

Introduction : Like all parts of human body, nails are exposed to factors that may be harmful. Thus, some people may find themselves inadvertently with anomalies such as nail fungal mycosis known also as onychomycosis.

Most often, these ara onychomycosis caused by dermatophytes by Candida less frequently, they can be caused by Mold.

Patients and methods : It is about a forward-looking study extending over a period of 3 years. It includes all patients received in the laboratory of parasitology and mycology at HMIM V for a mycological axamination of lesion suspected of hands and / or feet.

Results: During this study, 924 mycological removals from nails were performed in order to precise the mycosic origin of infection. Thus, mold onychomycosis represent approximately 20,9 % of all onychomycoseis cases. Aspergillus is mainly responsible for these types of offenses with a rate of 32.69%, meanwhile, the Scopulariopsis brevicaulis is 30.76% of cases, and Fusarium is 11.53% of cases. Other molds of the same family and the pseudodermatophyes are rarely isolated.

Conclusion: The mold onychomycosis is not uncommon. The coverage of patients with an onychomycosis has to include the mycological diagnosis as well as the elimination of the factors facilitating recurrences.

العنوان: التهاب الأظافر الفطري العفني و شبه الفطر الجلدي بالمستشفى العسكري الدراسي محمد

الخامس الرباط

الكاتبة: السمكاوي ايمان

الأستاذ الموجه: بدر الدين لميموني

الكلمات الأساسية: التهاب الأظافر الفطري ؛ فطريات العفن؛ شبه الفطر الجلدي؛ علاج؛ تشخيص

ملخص:

مقدمة: الأظافر، شأنها في ذلك شأن جميع أعضاء الجسم قد تتعرض لعوامل ضارة. وهكذا نرى أن بعض

الناس قد تجد نفسها مصابة ببعض الحالات الشاذة كالتهاب الأظافر الفطري .

غالباً ما يكون الفطر الجلدي و المبيخات من مسببات التهاب الأظافر الفطري ، و في حالة نادرة تكون

ناجئة عن فطريات العفن وشبه الفطر الجلدي .

المدون من دراستنا هو تقييم تعدد فطريات العفن المسببة للإتهابات الأظافر الفطري و عرض آلية

التشخيص المستعملة في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط .

المرضى و الطرق: يتعلق الأمر بدراسة استعادية شملت المرضى الذين تم إرسالهم إلى مختبر علم

الفطريات و الطفيليات في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط للقيام بالفحص الفطري

لإصابة في الأظافر و التي يشتبه أن تكون التهاباً فطرياً لأظافر اليد أو القدم أو هما معا .

النتائج: خلال مدة الدراسة ثم أخذ 924 خزماً فطرياً على مستوى الأظافر من أجل تحديد سبب

العدوى، وهكذا نسبة التهاب الأظافر العفني تمثل حوالي 20.9% من إجمالي التهاب الأظافر

الفطري، الرشاشة هي المسؤولة غالباً عن هذا النوع من الإصابة بمعدل 32.69% و سكبولغيبز

30.76% من الحالات □ أما المغزلية فهي تمثل 11.53% نادراً ما يتم عزل باقي فطريات العفن و شبه

الفطر الجلدي .

خلاصة: التهاب الأظافر العفني ليست نادرة . إن التعرف الطي للمرضى المصابين بهذا النوع من

الإتهابات يجب أن يتضمن التشخيص الفطري و كذا تغيير العوامل المساعدة على ظهور الإتهاب

Bibliographie



- [1] **Contet-Audonneau N.** Les Onyxis À Moisissures. *Revue Française des Laboratoires* (2005); N°373: 35-44.
- [2] **Arrese J.E, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard G.E.** Les onychomycoses- echech et mat ? *Rev Med Liège* (2003); 58(9) 559-562.
- [3] **Boukachabine K, Agoumi A.** Les onychomycoses au Maroc. *Ann Bio Clin* (2005); N°6: 639-42.
- [4] **Duhard-Brohan E.** Chirurgie de l'ongle. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* (2009) ; 27:1-14.
- [5] **Najih S, Agoumi A.** Onychomycoses à moisissures: étude rétrospective sur la période 1993-2007 à l'hôpital d'enfants de rabat. *Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat* (2008); N°78 :134.
- [6] **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.
- [7] **Makni F, Ayadi A, Makni S.** Les onychomycoses à sfax. *J Mycol Med* (1998); 8:108-111
- [8] **Chabasse D.** Les moisissures d'intérêt médical. *Cahier de formation Bioforma* (2002); N°25:159.
- [9] **Bertholom C.** Les infections fongiques de l'ongle. *OptionBio* (2011); N°455: 20-21.
- [10] **Haneke E, Roseeuw D.** The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int.J.Dermatol* (1999); 38: 7-12.
- [11] **Chabasse D, Baran Et R, Feuilhade de chauvin M.** Les onychomycoses I-épidémiologie –étiologie. *J Mycol Med* (2000); 10: 177-190.
- [12] **Anane S , Htourou O , Chedi A , Triki S, Belhaj S, Kaouech E, Kallel K, Chaker E.** Onychomycoses chez les sujets âgés. *Ann Dermatol Venereol*(2007); 134: 743-7.
- [13] **Chabasse D.** Place du laboratoire dans le diagnostic mycologique d'une onychomycose . *Revue Francophone des Laboratoires* (2011); N°432: 43-50.
- [14] **Chabasse D.** Peut-on chiffrer la fréquence des onychomycoses? *Ann Dermatol Venereol* (2003); 130: 1222-30.

- [15] **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.
- [16] **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.
- [17] **Tabuc C, Taranu I, Roussos S.** Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production. *Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse* (2007): 190.
- [18] **Sbay S-A.** Epidémiologie des onychomycoses à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. *Thèse pharmacie*. Rabat **25/2010**.
- [19] **Scrivener J-N(Yannis).** Onychomycoses: épidémiologie et clinique. *Revue Francophone des laboratoires* (2011), 432: 35-41.
- [20] **Hocquette A, Grondin M, Bertout S, Mallié M.** Les champignons des genres *Acremonium*, *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Onychocola*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scedosporium* et *Scopulariopsis* responsables de hyalohyphomycoses. *Journal de Mycologie Médicale*. (2005); (15):136-149.
- [21] **Lavarde V, Hennequin C.** Infections à « *Fusarium* ». *EMC Elsevier SAS* (2006), 8-580-A-10.
- [22] **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.
- [23] **Paugam A.** The latest data on posaconazole. *Med Mal Infect* (2007), 37: 71-6.
- [24] **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.
- [25] **Chabasse D, Pihet M, Bouchara J.P.** Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine. *Revue Francophone des Laboratoires* (2009) ; N°416:71-86.
- [26] <http://www.ftlpo.net/dossiers/2008/mycol/mycologie.pdf>
- [27] **Dunand J, Paugam A.** Etude in vitro de la sensibilité au posaconazole de souches de *Scytalidium spp.* *Pathologie Biologie* (2008); (56): 268-271.

- [28] ANONYME. Modalités de diagnostic et prise en charge. *Journal de mycologie médicale* (2007); 17: 284-293.
- [29] **Françoise Foulet**. Les onychomycoses à moisissures. *Journal international de médecine* (2006): 1-8.
- [30] **Romano C, Gianni C, M. Difonzo E**. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985–2000. *Blackwell Publishing Ltd* (2005); 48: 42–44.
- [31] **Goettmann-Bonvallet S**. Variétés cliniques des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol* (2003), 130: 1237-43.
- [32] **Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, Iorizzo M**. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol clin* 21 (2003): 491-497.
- [33] **Baran R, Tosti A, Piraccini BM**. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol* (1997), 136: 424-2.
- [34] **Dordain-Bigot ML, Baran R, Baixench MT, Bazex J**. Onychomycose à *Fusarium*. *Ann Dermatol Venereol* (1996), 123: 191-3.
- [35] **Piraccini BM, Lorenzi S, Tosti A**. “Deep” white superficial onychomycosis due to molds. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2002); 16: 532-533.
- [36] **Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E**. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* (1998), 139: 567-571.
- [37] **Maslin J, Develoux M**. Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (2004): 1-7.
- [38] **Maria B, Piraccini MD, Tosti A**. White superficial onychomycosis Epidemiological, Clinical, and Pathological Study of 79 Patients. *Arch Dermatol* (2004), 140: 696-701.
- [39] **Baeck M, Laukes N, Decroix J, Surmont I**. Onychomycoses à *Onychocola canadensis*. *Ann Dermatol Venereol* (2006); 133: 380-5.
- [40] **Boudghene-StAmbouli O, Merad-Boudia A**. Maladie dermatophytique: hyperkératose exubérante avec cornes cutanées. *Ann Dermatol Venereol* (1998), 125: 705-7.
- [41] **Gupt AK, Ryder J E, Baran R, Summerbell C**. Non-dermatophyte onychomycosis *Dermatol Clin* 21(2003): 257-268.
- [42] **Baran R, Chabasse D, Feuilhade de Chauvin M**. Les onychomycoses. *J Mycol Med* (2001); 11: 5-13.

- [43] **Baran R, Chabasse D, Feuilhade de Chauvin M.** Les onychomycoses II-Approches diagnostiques. *J Mycol Med* (2001); 11: 5-13.
- [44] **Leroiy B.** L'ongle pathologique. *Louvain med* (2001); N°120: 333-339.
- [45] **Kuenzli S, Saurat J.H.** Terbinafine oral en traitement pulsé ou continu pour les onychomycoses? *Revue Médicale Suisse* (2005); 48.
- [46] **Gupt AK, Jennifer E, Summerbell C.** The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. *International Journal of Dermatology* (2003), 42: 272-273.
- [47] **Gupta KA, 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.
- [48] **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
- [49] **Goettmann S.** Pathologie unguéale. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* (2003); 98: 1-39.
- [50] **Feuilhade de chauvin M, Baran R, Chabasse D.** Les onychomycoses III-traitement. *J Mycol Med* (2001); 11: 205-215.
- [51] **Chabasse D.** Pathologie fongique de l'ongle due aux moisissures. *Microbiologie clinique* (2011): 1-69.
- [52] **Freiman A, Sasseville D.** Les médicaments antifongiques en dermatologie. *Dermatologie Conférences scientifiques* (2006), 1.
- [53] **Contet-Audonneau N, Schmutz J-L.** Antifongiques et mycoses superficielles. *Revue française des laboratoires* (2001): 37-47.
- [54] **Jessup CJ, Ryder NS, Ghannum MA.** An evaluation of the in vitro activity of terbinafine. *Med Mycol* (2000); 38: 155-159.
- [55] **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.

- [56] **Viguié-Vallanet C.** Traitement antifongiques en dermatologie. *Encycl Méd Chir*(2001); 98: 16p.
- [57] **Granier F.** Les traitements antifongiques. *Presse Med* (2002); 31: 1785-91.
- [58] **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.
- [59] **Hay R.** Literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005); 19: 1-7.
- [60] **Anonyme.** Médicament émergent Voriconazole. *Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé* (2003); 39.
- [61] **Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN.** Activités antifongiques de posaconazole, Ravuconazole, et Voriconazole par rapport à ceux de l'itraconazole et l'Amphotéricine B contre 239 isolats cliniques d'*Aspergillus spp* et d'autres champignons filamenteux: Rapport du Programme de surveillance des antimicrobiens SENTRY, 2000. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2002); 46: 1032 -1037.
- [62] **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.
- [63] <http://www.emea.europa.eu>
- [64] **Denieul A, Faure S.** La prise en charge des dermatomycoses à l'officine. *Actualités pharmaceutiques* (2009); 484: 21-24.
- [65] **Clere N.** Quelle prise en charge pour les mycoses? *Actualités pharmaceutiques* (2009); 488: 35-37.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
مكتبة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتفتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوماً وفيها لتعليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأبج السلوك والشفرة وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفضي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

بشهادتي "والله على ما أقول"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 63

سنة : 2012

التهاب الأظافر الفطري العفني و شبه الفطر الجلدي بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: إيمان السمكاوي

المزادة في 22 فبراير 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب الأظافر الفطري؛ فطريات العفن؛ شبه الفطر الجلدي؛ علاج؛ تشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

السيدة: وفاء الملوكي
أستاذة في علم الطفيليات
السيد: بدر الدين ليموني
أستاذ في علم الطفيليات
السيد: إدريس لحلو أمين
أستاذ في الأحياء الدقيقة
السيد: رضوان موتاج
أستاذ مبرز في علم الطفيليات
السيد: جمال المصاوري
أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية