

LES ONYCHOMYCOSES – ÉCHEC ET MAT ?

J.E. ARRESE (1), P. QUATRESOOZ (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Selon les individus, tant les onychomycoses que leurs traitements peuvent être tenus en échec. Certaines des “promesses” parfois offertes par l’industrie pharmaceutique ne sont pas entièrement remplies et les espoirs de guérison restent parfois chimériques. Certaines stratégies thérapeutiques particulières devraient être mises en œuvre en cas d’onychomycose récalcitrante ou récidivante.

Qu’y a-t-il de plus insignifiant en médecine qu’une onychomycose ? D’aucuns pourraient croire que ce n’est qu’un champignon microscopique qui a trouvé refuge dans un ongle ! Cette impression de banalité se trouve confortée si l’on est à l’écoute bienveillante ou crédule de certains messages venus de la communication de l’industrie pharmaceutique. En effet, on pourrait parfois croire que le traitement miracle est à notre portée. Cependant, dans la réalité de la pratique quotidienne, tous les médecins savent qu’on ne peut promettre une guérison assurée à toutes les onychomycoses. Pourquoi ces échecs avec des antifongiques si puissants dans une indication clinique apparemment si simple ? Quelques zones d’ombre méritent une évaluation actualisée et objective.

Les onychomycoses touchent 2 à 10 % de la population (1, 2). En règle générale, cette prévalence augmente avec l’âge (3, 4). Cependant, selon notre expérience, la motivation des patients, dans la population générale, pour solliciter un avis médical et un traitement diminue à partir de la cinquantaine. Diverses circonstances favorisent le développement d’une onychomycose (4). C’est ainsi que certains sportifs, les personnes portant des chaussures hermétiquement fermées, les patients diabétiques (5) et ceux souffrant d’insuffisance veineuse (6) sont, parmi d’autres catégories moins représentatives, des victimes privilégiées des onychomycoses. La prévalence des onychomycoses insoupçonnées peut être grande dans certains groupes sociaux (7).

LES ONYCHOMYCOSES NE SONT-ELLES QU’UN DÉSAGRÈMENT ESTHÉTIQUE QUI NE MÉRITE PAS D’ÊTRE TRAITÉ ?

Chaque onychomycose est un réservoir de champignons pathogènes dont les propagules

CHECKMATE TO ONYCHOMYCOSES ?

SUMMARY : According to individuals, onychomycoses or their treatments can be held in check. Some of the “promises” sometimes offered by pharmaceutical companies are not fully kept and hopes of cure may remain wild. Some special therapeutic strategies should be employed in case of recalcitrant or recurrent onychomycosis.

KEYWORDS : *Antifungal - Mycosis - Nail - Onychomycosis*

libérées dans les chaussettes, les chaussures et l’environnement permettent l’auto-contamination d’un autre endroit du corps et une contamination d’autres membres de la famille, du club sportif ou de collègues de travail. Les douches communes sont un endroit propice à cette dissémination. Dans les circonstances exceptionnelles liées à une immunodépression profonde, le champignon responsable d’une onychomycose peut s’avérer être difficile à éradiquer (8, 9). Il peut même devenir invasif et se disséminer dans l’organisme. Une issue fatale est alors possible (10).

Tant pour l’individu porteur d’une onychomycose que pour son entourage, il convient donc de traiter cette affection avec autant de soin que pour toute autre infection fongique superficielle. De plus, la morbidité de cette affection atteint la qualité de vie (11-13).

Y A-T-IL UN INTÉRÊT À DEMANDER UNE ANALYSE DE LABORATOIRE AVANT DE TRAITER UNE ONYCHOMYCOSE ?

Parmi toutes les atteintes unguéales suspectes cliniquement d’être une onychomycose, près de la moitié n’en sont pas. Le risque d’erreur diagnostique est donc grand. L’instauration d’un traitement antifongique à l’aveugle risque donc d’être inutile, très coûteux et même responsable d’effets secondaires indésirables (14, 15).

Il est donc recommandé de réaliser un prélèvement de rognures de l’ongle suspect et de l’adresser non fixé à un laboratoire. Un examen microscopique combiné à une culture mycologique apporte l’information utile, tant dans la décision d’initier un traitement que dans le choix judicieux de l’antifongique (14-25). Dans cet exercice diagnostique, il faut se souvenir que la culture mycologique seule n’est pas fiable. Il existe en effet un grand pourcentage de résultats faussement négatifs et d’autres faussement positifs (14). C’est l’examen microscopique qui permet de prouver le caractère invasif et pathogène du champignon (fig. 1).

(1) Chef de Laboratoire, (2) Résident spécialiste, (3) Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman.

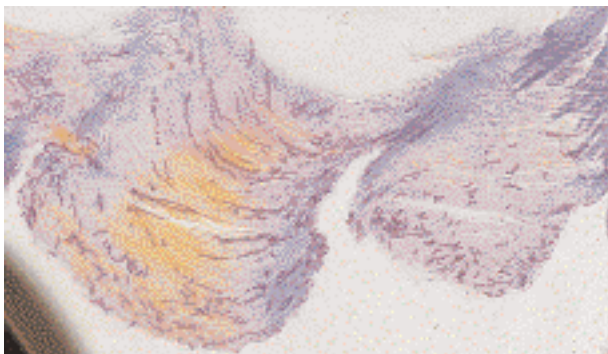


Fig. 1. Nombreux filaments mycéliens envahissant l'ongle.

LES ONYCHOMYCOSES SONT-ELLES (PRESQUE) EXCLUSIVEMENT LE RÉSULTAT D'UNE INFECTION PAR UN DERMATOPHYTE ?

Le dogme selon lequel la vaste majorité des onychomycoses était due à des dermatophytes a perdu beaucoup de son pouvoir de conviction au cours de la dernière décennie. En effet, de nombreuses études ont démontré que les trois grandes catégories de champignons microscopiques - dermatophytes, levures, moisissures - sont impliquées dans les onychomycoses (14, 15, 17, 18, 24-30). Dans la plupart des cas, on ne retrouve qu'un seul champignon dans une onychomycose. Parfois, cependant, deux ou plusieurs champignons différents se partagent la tablette unguéale (14, 17, 19, 20).

L'identification du ou des champignon(s) pathogène(s) est importante pour le choix de l'antifongique. En effet, la susceptibilité des diverses catégories de champignons est variable selon le médicament. En revanche, la réalisation d'un antifongogramme est inutile et ne peut être utilisée pour guider le choix thérapeutique en cas d'onychomycose.

UN ANTIFONGIQUE FUNGICIDE EST-IL INTRINSÈQUEMENT PLUS ACTIF DANS LES ONYCHOMYCOSES ?

Le caractère fongistatique ou fongicide d'un médicament est déterminé par des tests *in vitro* réalisés sur des milieux de culture artificiels. Un antifongique exprime dans ces conditions expérimentales arbitraires des propriétés plus ou moins importantes de destruction qui diffèrent selon la nature du champignon. Ainsi, un antifongique peut être à la fois fongicide *in vitro* pour certains champignons pathogènes, fongistatique pour d'autres et rester sans effet significatif sur un ensemble d'autres champignons.

La qualité fongicide exprimée *in vitro* n'est pas extrapolable à la situation clinique (14, 15).

En effet, si l'information était prédictive d'une efficacité sans faille, pourquoi faudrait-il poursuivre le traitement avec un agent fongicide pendant plusieurs mois et sans garantie de guérison ? Le bon sens clinique devrait s'imposer face à quelques slogans trompeurs.

VAUT-IL MIEUX UTILISER UN ANTIFONGIQUE ORAL OU TOPIQUE ?

Trois antifongiques IBE (inhibiteurs de la biosynthèse de l'ergostérol) oraux ont prouvé leur efficacité dans des études cliniques ciblant des onychomycoses particulières. Il s'agit du fluconazole (Diflucan®, Pfizer), de l'itraconazole (Sporanox® Janssen Cilag) et de la terbinafine (Lamisil®, Novartis). Un antifongique topique, l'amorolfine (Loceryl®, Galderma) est également adapté au problème des onychomycoses.

La vaste majorité des études cliniques a évalué ou confronté l'itraconazole et la terbinafine dans des schémas d'administration différents. Il faut se rendre à l'évidence que la supériorité thérapeutique est tantôt attribuée à l'un et tantôt à l'autre. Le fluconazole et l'amorolfine ont échappé à ces controverses animées.

UN ANTIFONGIQUE ORAL OU TOPIQUE DOIT-IL ÊTRE ADMINISTRÉ EN CURE CONTINUE OU DISCONTINUE ?

L'ongle est une structure très particulière de l'organisme qui peut s'avérer être un réservoir pour certains médicaments pendant des périodes se prolongeant au-delà de plusieurs semaines à quelques mois. Cette propriété pharmacocinétique est mise à profit dans les traitements intermittents des onychomycoses. Les modalités définies par les compagnies pharmaceutiques diffèrent selon les médicaments, sans qu'il existe une raison pharmacologique justifiant les différences. Un ou deux traitement(s) hebdomadaire(s) est/sont proposé(s) pour l'amorolfine topique (Loceryl®). Le fluconazole oral (Diflucan®) devrait être administré en une seule prise hebdomadaire. L'itraconazole (Sporanox®) est conseillé en doses bi-quotidiennes de 200 mg chaque jour d'une semaine tous les mois. La terbinafine (Lamisil®) est le seul médicament qui soit administré en cure continue de 250 mg par jour bien que son efficacité soit préservée en traitements intermittents (31).

ÉCHEC À L'ONYCHOMYCOSE OU ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE ?

L'onychomycose est une des rares, sinon la seule infection superficielle dont le succès thé-

rapéutique se fait attendre pendant des semaines et des mois. Parfois même, l'échec thérapeutique est une constatation navrante. Aucun des antifongiques n'échappe à ce constat. Les raisons des échecs thérapeutiques sont diverses (25). Le champignon en cause peut être intrinsèquement résistant à l'antifongique choisi. L'ongle altéré par une première invasion fongique sensible au traitement est secondairement colonisé par un autre champignon non affecté par l'antifongique. La dose médicamenteuse atteignant certaines parties de l'ongle peut être insuffisante (32). Une susceptibilité individuelle peut favoriser la survie et la croissance de champignons dans des structures kératinisées. Le champignon qui se trouve dans le territoire inhospitalier de l'ongle forme des spores. Celles-ci sont des cellules dormantes à paroi épaisse qui sont considérablement plus résistantes aux antifongiques que le mycélium en croissance (25).

QUE SIGNIFIE LA RÉCIDIVE D'UNE ONYCHOMYCOSE ?

Sous traitement, la majorité des onychomycoses s'améliorent pour aboutir à un aspect clinique sain. Dans les mois qui suivent, une récurrence peut cependant survenir. Cette situation correspond à deux causes distinctes qui sont la réémergence à partir d'une onychomycose devenue occulte et la réinfection (25, 33).

Dans la première situation, le champignon, probablement retranché à l'état de spores, n'a pas été complètement éradiqué par le traitement. Dans les semaines ou les mois qui suivent, la protection antifongique s'étant émoussée, les spores peuvent à nouveau donner naissance à un mycélium invasif et destructeur (25).

Dans la seconde situation, il s'agit d'une réelle réinfection survenant après guérison complète du premier épisode d'onychomycose.

Il n'est pas toujours facile de distinguer une récurrence infectieuse d'une réinfection. D'une manière en partie arbitraire, on envisage la récurrence de l'infection primitive lorsque le second épisode d'onychomycose se manifeste au cours de la première année après l'arrêt du traitement. La réinfection est la plus probable lorsque l'intervalle entre les deux onychomycoses est plus grand.

COMMENT PEUT-ON CONTOURNER L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE ?

La méthode aveugle consistant à changer d'antifongique pour un autre au hasard en cours

de traitement n'est pas défendable sur le plan médical et pharmaco-économique. Alternier des antifongiques oraux a cependant été testé (31). Augmenter la dose de l'antifongique risque de voir apparaître des effets secondaires indésirables ayant des conséquences cliniques dont certaines peuvent être graves.

Les deux méthodes qui ont prouvé leur efficacité ont des buts antagoniques. L'une vise à accroître la charge antifongique en associant un antimycosique oral à l'amorolfine topique (34, 35). L'autre méthode cherche à transformer les spores résistantes en un mycélium sensible pendant que le traitement antifongique est en cours (36-38).

Quelle que soit la stratégie choisie, il est important de veiller à préserver une sécurité thérapeutique optimale en considérant les effets secondaires indésirables et les interactions médicamenteuses potentielles. L'observance est un autre facteur qui peut considérablement influencer l'efficacité du traitement.

CONCLUSION

L'onychomycose est un terme générique recouvrant un spectre complexe d'infections fongiques de l'ongle. Aucun des traitements actuellement disponibles ne peut garantir une guérison. Les raisons en sont diverses. Plusieurs stratégies sont possibles pour améliorer le taux de guérison. La prise en charge optimale de ces patients fait donc appel à une certaine expertise et au décodage minutieux de l'information apportée par l'observation clinique et les examens de laboratoire.

RÉFÉRENCES

- Ginter G, Rieger E, Heigl K, Propst E.— Increasing frequency of onychomycosis : is there a change in the spectrum of infectious agents? *Mycoses*, 1996, **39**, suppl 1, 118-122.
- Roseeuw D.— Achilles foot screening project : preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999, **12**, S6-S9.
- Gupta AK.— Onychomycosis in the elderly. *Drugs aging*, 2000, **16**, 397-407.
- Piérard GE.— Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly. A pan-European survey. *Dermatology*, 2001, **202**, 220-224.
- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, et al.— Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects : a multicentre survey. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 665-671.
- Saez de Ocariz MM, Arenas R, Ranero-Juarez GA, et al.— Frequency of toenail onychomycosis in patients with cutaneous manifestations of chronic venous insufficiency. *Int J Dermatol*, 2001, **40**, 18-25.

7. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, et al.— Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada – a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol*, 1997, **36**, 783-787.
8. Domp Martin D, Domp Martin A, Deluol AM, et al.— Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol*, 1990, **29**, 337-339.
9. Gianni C, Cerri A, Capsoni F, et al.— Recurrent proximal white subungual onychomycosis associated with a defect of the polymorphonuclear chemotaxis. *Eur J Dermatol*, 1999, **9**, 390-392.
10. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 1296-1298.
11. Drake LA, Patrick DL, Fleckman P, et al.— The impact of onychomycosis on quality of life : development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 189-196.
12. Lubeck DP, Gause D, Schein JR, et al.— A health-related quality of life measure for use in patients with onychomycosis : a validation study. *Qual Life Res*, 1999, **8**, 121-129.
13. Turner RR, Testa MA.— Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life. *Qual Life Res*, 2000, **9**, 39-53.
14. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *Int J Dermatol*, 1999, **38**, suppl 2, 1-6.
15. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— A plea to bridge the gap between antifungals and the management of onychomycosis. *Am J Clin Dermatol*, 2001, **2**, 281-284.
16. Suarez SM, Silvers DN, Scher RK, et al.— Histologic evaluation of nail clipping for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol*, 1991, **127**, 1517-1519.
17. Piérard GE, Arrese JE, Pierre S, et al.— Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Venerol*, 1994, **121**, 25-29.
18. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Greimers R, Piérard GE.— Fungi in onychomycosis : a study by immunohistochemistry and dual flow cytometry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **4**, 123-130.
19. Elewski BE.— Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **35**, S6-S9.
20. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P, Piérard-Franchimont C.— Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **4**, 273-277.
21. Daniel CR 3rd, Elewski BE.— The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 1112-1116.
22. Gianni C, Morelli V, Cerri A, et al.— Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology*, 2001, **202**, 283-288.
23. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Quatresooz P.— *Onychomycosis under the microscope*. Publ Janssen Pharmaceutica, Beerse, 2003, pp 1-51.
24. Arrese JE, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Histomycologie unguéale – aspects protéiformes d'une champignonnière humaine. *Ann Dermatol Venerol*, sous presse.
25. Arrese JE, Piérard GE.— Treatment failures and relapses in onychomycosis : a stubborn clinical problem. *Dermatology* (sous presse).
26. Greer DL.— Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol*, 1995, **34**, 521-524.
27. Summerbell RC.— Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology*, 1997, **194**, suppl1, 32-36.
28. Ellis DH, Marley JE, Watson AB, Williams TG.— Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology*, 1997, **194**, suppl1, 40-42.
29. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S.— Onychomycosis caused by nondermatophytic molds : clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **42**, 217-224.
30. Scherer WP, McCreary JP, Hayes WW.— The diagnosis of onychomycosis in a geriatric population : a study of 450 cases in South Florida. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2001, **91**, 456-464.
31. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N.— Single blind randomized study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **44**, 485-491.
32. Roberts DT, Evans EG.— Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol*, 1998, **138**, 189-190.
33. Shuster S, Baran R.— Recurrence of fungal nail disease and the dissociation of relapse from re-infection. *Acta Dermatovenerol*, 2001, **81**, 154-155.
34. Baran R, Feuilhade M, Detry A, et al.— A randomized trial of amorolfine 5 % solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol*, 2000, **142**, 1177-1183.
35. Lecha M.— Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis : results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol*, 2001, **145**, suppl 60, 21-26.
36. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— The boosted oral antifungal treatment for onychomycosis beyond the regular itraconazole pulse dosing regimen. *Dermatology*, 2000, **200**, 185-187.
37. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. *Med Mycol*, 2000, **38**, 391-392.
38. Goffin V, Arrese JE, Piérard GE.— Onychomycoses récalcitrantes et le "low-cost BOAT" au fluconazole (Diflucan®). *Skin*, 2002, **5**, 145-147.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.