

Algorithme de la prise en charge des onychomycoses

Drs GUILLAUME-ALEXANDRE ROUX^a et FLORENCE BAUDRAZ-ROSSELET^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 698-702

Cet article propose un algorithme afin de faciliter la prise en charge thérapeutique et diagnostique de l'onychomycose. Il vise à simplifier la démarche diagnostique jusqu'à l'identification du champignon dont dépendra le traitement. Il permet de rappeler que toute onychodystrophie n'est pas une onychomycose.

Algorithm to facilitate the management of onychomycosis

An algorithm is proposed to facilitate the management of onychomycosis and ensure a good therapeutical approach. Its aim is to simplify the diagnosis process by integrating a pertinent anamnesis and physical examination with the classic tool of mycology (direct examination, culture, eventually examination by PCR), in order to give the adequate targeted treatment.

Vignette clinique N° 1

Une patiente de 24 ans consulte pour une onychodystrophie de l'hallux gauche évoluant depuis de nombreuses années. Divers antifongiques topiques ont été utilisés sans observer d'amélioration (figure 1).

En cas de suspicion d'onychomycose, il faut effectuer un prélèvement de la lésion par grattage. Celui-ci doit être de qualité. Pour ce faire, l'ongle doit être découpé le plus proximement possible de la zone saine en prenant soin de cureter la kératine hyponychiale, en récoltant le matériel dans les boîtes adéquates (figure 2). Le prélèvement doit être envoyé en laboratoire. Le premier résultat de cet examen est immédiat.

En cas de résultat négatif de l'examen direct (analyse de la présence de champignon par microscopie), comme ici chez cette patiente, les laborantines n'ont pas observé la présence de champignons. Nous expliquons à la patiente qu'à ce stade aucun champignon n'a été mis en évidence, et qu'une seconde analyse est en cours (la culture). Celle-ci nécessite plusieurs semaines car les dermatophytes poussent lentement. Deux à trois semaines plus tard, nous recevons le résultat de la culture: celui-ci est stérile (aucun champignon n'a poussé). Nous sommes face à un cas d'onychodystrophie. Il n'y a pas de mycose. En effet, la patiente explique avoir porté entre 16 et 18 ans des chaussures de taille inférieure à la sienne pour des raisons esthétiques et décrit faire beaucoup de sport (tennis, course à pied, natation, wakeboard, snowboard, danse classique) exercices traumatisant pour les ongles.

Le diagnostic d'onychodystrophie unique sur microtraumatismes répétés doit donc être retenu et est tout à fait classique et usuel chez les sportifs.

Vignette clinique N° 2

Un patient consulte pour ce qu'il suspecte depuis plusieurs mois être une onychomycose de son gros orteil droit (figure 3). Vous effectuez donc un prélèvement mycologique minutieux avec une découpe de l'ongle la plus proximale possible, en prenant soin de cureter la kératine hyponychiale et le dessus de l'ongle au niveau des leuconychies (stries blanches à la surface de l'ongle). Le résultat de l'examen direct (microscopique) est immédiat. Celui-ci est positif, des filaments mycéliens ayant été observés.

Trois possibilités s'ouvrent à vous: 1) attendre le résultat de la culture qui pourra mettre en évidence le champignon et commencer le traitement adéquat; 2) attendre le résultat qui pourra être stérile (le champignon n'a pas poussé); 3) et finalement avoir une clinique qui est typique pour un dermatophyte, dans ce cas vous pourrez commencer un traitement contre les dermatophytes sans attendre le résultat de la culture. Chez notre patient, la présence de plusieurs ongles atteints, la macération entre les orteils (figure 4) et l'hyperkératose plantaire (figure 5) en sont typiques. On peut donc considérer la mycose comme due à un dermatophyte et débiter un traitement sans attendre le résultat de la culture.

INTRODUCTION

Les onychodystrophies sont une cause fréquente de consultation, avec une prévalence estimée à 4%.¹ L'origine fongique de la lésion est souvent surestimée par le patient et le médecin. En effet, 50% des onychodystrophies ne sont pas des mycoses.²



^a Service de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne guillaume-alexandre.roux@chuv.ch

FIG 2 Technique de prélèvement mycologique (cureter sous l'ongle, couper l'ongle)

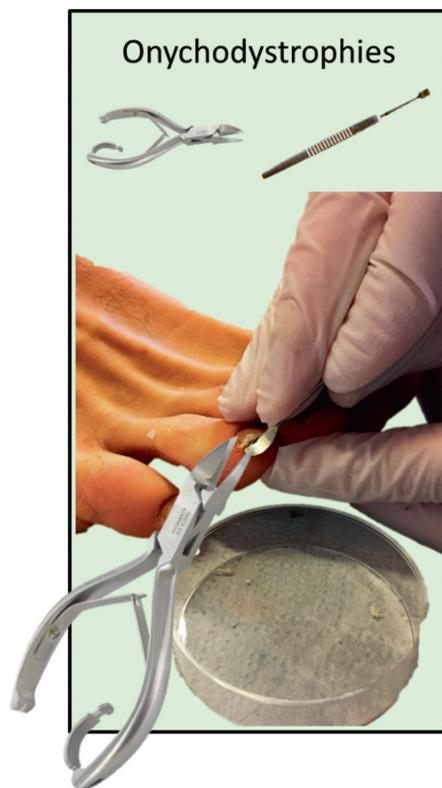


FIG 3 Macération interorteils



L'onychomycose est simple à traiter à condition d'en établir un diagnostic précis, basé sur des analyses mycologiques telles que l'examen direct (examen microscopique), la culture et selon les circonstances, l'examen par PCR.

Pour faciliter la prise en charge de cette pathologie banale, cet article propose un algorithme diagnostique avec ses traitements.

DÉFINITION

On ne peut parler d'onychomycose que quand des éléments fongiques sont retrouvés à l'examen direct (au microscope) dans les prélèvements unguéaux. Il peut s'agir de spores, de cellules levuriques, de filaments (hyphes) ou de pseudo-filaments (pseudo-hyphes) mycéliens. Le résultat de la culture permet d'identifier le champignon: dermatophyte (*Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*...), ou la levure (*Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*...)) ou éventuellement une moisissure (*Aspergillus*

FIG 4 Discrète hyperkératose sous-unguéale et leuconychie superficielle



FIG 5 Discrète hyperkératose plantaire



sp., *Fusarium* sp...). L'examen direct et la culture restent le «gold standard», mais selon les circonstances, l'examen direct seul peut suffire à confirmer le diagnostic d'onychomycose.

Tout résultat de laboratoire doit être confronté à la clinique, à l'ensemble de l'examen cutané, à l'anamnèse personnelle et familiale³ du patient et à l'esprit critique du médecin. En effet, la moitié des onychodystrophies ne sont pas des mycoses, mais la conséquence de microtraumatismes répétés (chaussures inadaptées, sport intensif, troubles de la statique) ou de maladies inflammatoires (lichen, psoriasis...).

TECHNIQUES

Examen direct

La technique la plus performante pour mettre en évidence des champignons dans un ongle est celle obtenue par la microscopie à fluorescence en utilisant des fluorochromes solubles dans le réactif au sulfure de Na.⁴ Toutefois, au cabinet, la dissociation de râpures d'ongles avec le classique réactif au sulfure de Na, le KOH ou le NaOH à 10%, avec une lecture au microscope à fond clair est toujours valable.

Culture

La culture se fait sur milieu de Sabouraud (avec chloramphénicol 50 mg/ml, et avec ou sans actidione) en laboratoire.

Examen par PCR

Cet examen ne s'effectue pas de routine, mais dans des circonstances particulières quand il s'agit de préciser l'identité des filaments/spores visualisés à l'examen direct, dont la mise en culture reste stérile, et que l'ensemble de l'examen du patient ne permet pas de prédire s'il s'agit d'un dermatophyte ou d'une moisissure, ou encore pour confirmer la présence d'une moisissure. Pour ce faire, nous amplifions l'ADN codant pour la sous-unité 28S des ribosomes par PCR avant de la séquencer, ce qui permet d'identifier les champignons.⁵

DIFFÉRENTS TYPES DE MYCOSES

La mycose étant confirmée, 3 types de mycoses sont à envisager et vont en influencer le traitement.

Onychomycoses à dermatophytes

Ce sont les mycoses «classiques» des ongles d'un ou plusieurs orteils, souvent associées à une mycose interorteils anamnestique ou actuelle ainsi que de la plante des pieds. L'atteinte de la plante (de type mocassin) se manifeste par une discrète desquamation, passant souvent inaperçue du patient. Une atteinte des plis inguinaux et axillaires, des paumes, voire des ongles des mains ou d'une autre partie du corps (nez!) en particulier chez l'homme doit être recherchée. L'agent le plus fréquent est le *T. rubrum* (80%).⁶ Sa culture reste stérile dans environ 30% des cas, probablement en raison de prélèvement de mauvaise qualité (trop distaux et peu de matériel).

Onychomycoses à levures

Elles sont peu fréquentes et concernent essentiellement les ongles des mains, associées à un périonyxis et une progression de l'infection par les bords latéraux et proximaux. Elles vont de paires avec certains métiers en contact fréquent avec l'eau (cuisinier, plongeur...). Elles ne sont pas discutées dans cet article, les recommandations sont les mêmes que celles décrites dans la *Revue Médicale Suisse*.⁷

Onychomycoses à moisissures

Elles se caractérisent par l'atteinte isolée d'un seul ongle, au pied ou à la main, avec ou sans inflammation du pourtour unguéal, sans autre localisation mycosique cutanée, sans mycose anamnestique, associée à une longue évolution, et réfractaire à tous les traitements entrepris. L'examen direct mycologique est positif et montre la présence de filaments; la culture est souvent stérile ou laisse pousser une moisissure telle que *Fusarium* sp., *Acremonium* sp. et *Aspergillus* sp. L'anamnèse révèle dans la majorité des cas un traumatisme précurseur de l'infection fongique.⁸

Rappelons que devant toute analyse mettant en évidence un pathogène opportuniste (moisissures et levures), il est impéra-

tif d'être certain qu'il ne s'agit pas d'un simple contaminant. Il est ainsi recommandé d'obtenir au moins deux cultures positives avec le même spécimen.⁹ Lors de la demande de deuxième culture de confirmation, il est conseillé de prévoir un examen par PCR, qui permet parfois de mettre en évidence le champignon bien que la culture reste stérile. Pour la qualité de l'analyse, il est important de prélever le plus de matériel possible.

En présence de deux résultats (culture ou PCR) différents, il faut à ce jour apprécier le dermatophyte (par exemple, *T. rubrum*...) comme étant l'agent pathogène. La moisissure passe alors au second plan et est considérée comme un contaminant, le traitement (cf. ci-après) sera celui du dermatophyte.

TRAITEMENTS DE L'ONYCHOMYCOSE À DERMATOPHYTES

Avant d'instaurer un traitement, les contre-indications (grossesse, interactions médicamenteuses, hépatopathie, hémopathie, néphropathie), les maladies sous-jacentes telles que le psoriasis unguéal, le lichen plan, (micro-) traumatisme avec atteinte du lit et de la matrice de l'ongle, qui vont compromettre le résultat thérapeutique (esthétique), doivent être recherchés. La motivation du patient est essentielle à l'adhésion au traitement. Une information précise (durée du traitement, long délai de guérison 6 mois après la fin du traitement pour les ongles des pieds et 6 semaines pour les ongles des mains, récurrences possibles (20-50%),¹⁰ effets secondaires) doit être fournie aux patients.

Le traitement des onychomycoses des orteils n'est pas indispensable. En revanche, il est recommandé de les traiter lors d'érysipèle du membre inférieur en présence d'une mycose avérée, ainsi que chez les diabétiques, car le dermatophyte est connu pour franchir la barrière cutanée et faciliter une infection bactérienne.¹¹ Si les questions de confort et de fonctionnalité motivent le patient, l'esthétique joue également un rôle non négligeable dans la prise de décision du patient.

Traitements locaux

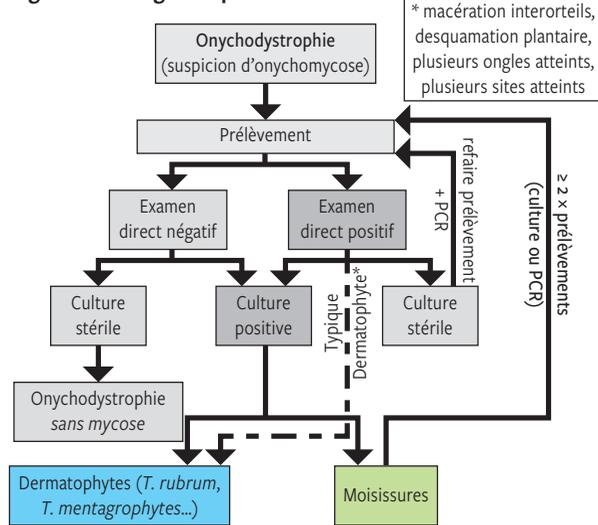
Le traitement local n'est pas recommandé pour les onychomycoses à dermatophytes. Il peut être discuté en cas de contre-indication à un traitement systémique ou lorsque l'atteinte est très distale, en particulier aux ongles des mains, ou associée à un traitement systémique lors de leuconychie superficielle. Les recommandations de 2005 parues dans cette revue déjà citée⁷ sont toujours d'actualité, soit limer les parties malades de l'ongle et traiter jusqu'à repousse saine totale et examen mycologique direct négatif. Les principaux agents utilisés sont l'amorolfine (Loceryl, Curanel, FUNG-X Nail) et le ciclopirox (Ciclocutan).

Traitements systémiques

La terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont les 3 molécules à disposition pour le traitement de l'onychomycose. Leurs indications et leurs posologies sont décrites dans la figure 6 et le tableau 1, leurs effets secondaires, interactions médicamenteuses et les précautions d'usage sont mentionnés dans le tableau 2. Sur le long terme, la terbinafine est la molécule qui a montré le plus d'efficacité.¹² Quelques alternatives thérapeutiques ont été proposées, dont le traitement inter-

FIG 6 Diagnostic et prise en charge des onychodystrophies

Algorithme diagnostique



Algorithme de prise en charge

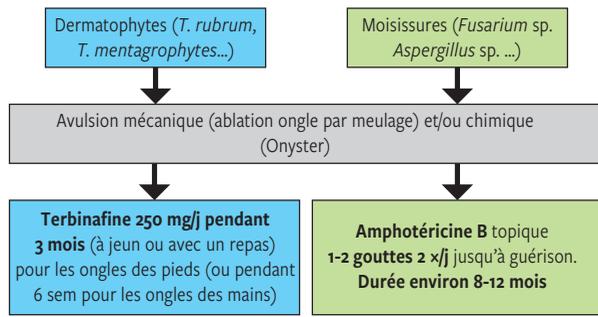


TABLEAU 1 Alternatives thérapeutiques pour les onychodystrophies

Terbinafine	Schéma «Gupta»: 250 mg/jour pendant 1 mois, puis 1 mois de pause, puis à nouveau 250 mg/jour pendant 1 mois Schéma «Zaias»: terbinafine 250 mg/jour pendant 1 semaine, tous les deux mois pendant 8 mois. A réserver à des cas particuliers (patients avec nausées, anxieux)
Itraconazole	200 mg/jour pendant 3 mois pour les ongles des pieds, ou pendant 6 semaines pour les ongles des mains Traitement «pulsé»: 2 x 200 mg/jour 1 semaine par mois, pendant 3 mois pour les ongles des pieds, idem pour les ongles des mains mais pendant 6 semaines
Fluconazole	150 à 300 mg/semaine, souvent utilisé chez les immunosupprimés et insuffisants rénaux car mieux étudié

mittent de Gupta,¹³ qui consiste en la prise de 250 mg/j pendant 1 mois puis 1 mois de pause puis à nouveau 1 mois 250 mg/j. Il est selon notre expérience aussi efficace que le traitement continu. C'est celui que nous utilisons. Le schéma de Zaias¹⁴ consiste en un traitement de Terbinafine 250 mg/j pendant 1 semaine, tous les deux mois pendant 8 mois. Nous le réservons à des cas particuliers (patients avec nausées, anxieux). Son utilisation est limitée dans notre pratique. Concernant le fluconazole, le dosage recommandé est de 150 à 300 mg/semaine. Nous avons employé dans notre pratique 150 mg/semaine. La durée du traitement est mal codifiée, elle varie pour les ongles des orteils de 6 à 8 mois ou jusqu'à la repousse totale de l'ongle (durée plus longue que pour la terbinafine, car la molécule n'étant pas stockée dans la kératine, elle n'a pas d'effet rémanent).

TRAITEMENT DE L'ONYCHOMYCOSE À MOISSURES

Si le traitement local est inefficace pour les dermatophytes, au contraire c'est le seul à base d'amphotéricine B en prépara-

TABLEAU 2 Effets indésirables, interactions et précautions d'usage des antifongiques

	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses	Précautions
Terbinafine	En général, la molécule est bien tolérée. Les effets secondaires sont des altérations hépatiques et hématologiques. Les plus graves rapportés sont cutanés et très rares (Lyell). Les réactions anaphylactoïdes, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopenie sont très rares. Les troubles gastro-intestinaux (perte d'appétit, sensation de réplétion) dus à un ralentissement de la vidange gastrique, les céphalées, les éruptions cutanées maculopapuleuses et urticariennes sont très fréquentes. La perte du goût est rare et régresse spontanément mais lentement à l'arrêt du traitement. Cf. Compendium	Il y a peu d'interactions médicamenteuses. Les associations avec la cimétidine, l'amiodarone, la ciclosporine, la rifampicine, le phéno-barbital, les antidépresseurs tricycliques, les bêtabloquants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antiarythmiques sont à éviter. Il n'y a pas d'interactions avec les anticoagulants coumariniques ni avec les antidiabétiques oraux. Cf. Compendium	Il n'existe pas de recommandations officielles à effectuer des contrôles sanguins si le patient est en bonne santé. Les tests hépatiques, rénaux et une formule simple avant le traitement et après un mois de traitement sont recommandés par le Compendium. Cf. Compendium
Itraconazole	La molécule d'itraconazole est généralement bien tolérée. Les effets secondaires graves sont rares tels que leucopénie, réactions anaphylactiques, toxicité hépatique. Les effets secondaires fréquents sont des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. Cf. Compendium	Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. En effet, l'itraconazole est métabolisé par le CYP3A4, impliqué dans le métabolisme de nombreux autres médicaments. Il est important de vérifier l'interaction avant l'administration du médicament. Cf. Compendium	Des contrôles de la formule sanguine simple, hépatiques et rénaux sont recommandés avant le traitement et après un mois de traitement. Cf. Compendium
Fluconazole	Le fluconazole est en général bien toléré. Les effets indésirables rares et graves sont la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'agranulocytose, l'anaphylaxie et l'insuffisance hépatique. Les effets secondaires fréquents sont les céphalées, les douleurs abdominales, les diarrhées, les nausées, les vomissements et l'exanthème. Cf. Compendium	Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et du CYP2C19, ainsi qu'un inhibiteur modéré du CYP3A4. Il est important de vérifier l'interaction avant l'administration du médicament. Cf. Compendium	Des contrôles de la formule sanguine simple, hépatiques et rénaux sont recommandés avant le traitement et après un mois de traitement. Cf. Compendium

TABLEAU 3 Préparation d'amphotéricine B

L'amphotéricine B intraveineuse (Fungizone; Bristol-Myers Squibb, New York, Etats-Unis) a été reconstituée dans un rapport 50: 50 avec du diméthylsulfoxyde (SigmaAldrich, Buchs, Switzerland) et 2-propanol (Sigma-Aldrich) pour une concentration finale de 2 mg/ml

tion magistrale qui est actuellement recommandé contre les moisissures.¹⁵ Il est indispensable avant d'instaurer le traitement d'avoir un examen direct positif et deux analyses (cultures et/ou examen par PCR) retrouvant la même moisissure afin de confirmer son rôle pathogène. Le traitement est simple, mais long et varie de 8 à 18 mois jusqu'à la repousse totale de l'ongle et sa guérison clinique et mycologique. Il nécessite une motivation importante du patient. Il consiste en l'application de l'amphotéricine B en préparation magistrale (cf. préparation d'amphotéricine B – **tableau 3**), 1-2 gouttes par jour associée à l'avulsion mécanique (découpage, meulage, chirurgie) ou chimique (pâte à l'urée: Onyster) des parties malades de l'ongle. Il est bien toléré, induit une coloration jaunâtre de l'ongle et de son pourtour qui disparaît après l'arrêt du traitement. A ce jour, aucun eczéma de contact n'a été signalé.

AUTRES TRAITEMENTS

Laser et photothérapie dynamique (PDT)

Le laser et la PDT¹⁶ sont souvent cités dans la littérature. Les résultats pour l'instant sont anecdotiques et difficiles à comparer. De la PDT a été proposée à cinq de nos patients rebelles à tout traitement ou chez qui les médicaments systémiques étaient contre-indiqués. Les résultats (non publiés) n'ont pas été concluants.

Chirurgie

Dans notre pratique, celle-ci n'est utilisée qu'en dernier recours (surtout pour les moisissures). Elle est décrite dans la littérature avec un taux de récurrences élevé (33-75%).¹⁷ Généralement, l'avulsion de l'ongle est suivie d'un traitement topique ou systémique.

CONCLUSION

Le traitement d'une pathologie de l'ongle ne doit être entrepris qu'une fois le diagnostic d'infection fongique posé en se

rappelant que seule une onychodystrophie sur deux est une onychomycose. Cette dernière, contrairement aux maladies inflammatoires (psoriasis et lichen plan) est facilement traitée avec un bon résultat. Elle nécessite toutefois la motivation du patient et l'attention du médecin.

L'examen direct et la culture sont le plus souvent suffisants. L'examen par PCR est réservé à la culture stérile avec examen direct positif lors d'une atteinte unique d'un ongle et de doute sur l'identité de l'onychomycose (suspicion de moisissure).

Une explication détaillée du déroulement du traitement et du long délai de guérison après l'arrêt du traitement est l'autre point essentiel de la prise en charge de l'onychomycose. Le plus difficile consiste à convaincre un patient souffrant d'une onychodystrophie due à des microtraumatismes qu'il n'a besoin d'aucun médicament. Le traitement étant long et onéreux et non dépourvu d'effets secondaires s'il est systémique, implique que l'agent pathogène doit être formellement identifié ou exclu. Le traitement local efficace n'a pas encore été découvert. Pour l'instant le laser et la PDT, certes prometteurs, n'ont pas encore fait leurs preuves.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Cinquante pour cent des onychodystrophies ne sont pas des mycoses
- Le traitement de l'onychomycose dépend de l'espèce de champignon identifié
- Une analyse mycologique, (examen direct et culture confrontés à la clinique) permet le plus souvent de poser le diagnostic
- Une moisissure doit être retrouvée au minimum deux fois pour confirmer son rôle pathogène
- L'examen par PCR est réservé au cas où il y a doute quant à l'agent pathogène, dermatophyte ou moisissure en présence d'un examen direct positif, une culture stérile ou laissant pousser un opportuniste, en regard d'une atteinte unguéale unique et exclusive
- Le traitement systémique est long, non dépourvu d'effets secondaires. Il implique un diagnostic, l'information et la motivation du patient

1 Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1480-91.
 2 Gupta AK, et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:244-8.
 3 Baran R, Piérard GE. *Onychomycoses*. Paris: Masson, 2004 p 7.
 4 Monod M, Baudraz-Rosselet F, Ramelet AA, Frenk E. Direct mycological examination in dermatology: a comparison of different methods. *Dermatologica* 1989;179:183-6.
 5 Monod M, et al. Fast and reliable PCR/sequencing/RFLP assay for identification of fungi in onychomycoses. *J Med Microbiol* 2006;55:1211-6.
 6 Monod M. Révision des espèces des dermatophytes et de leur nomenclature. *Rev Med Suisse* 2017;13:703-8.
 7 Baudraz-Rosselet F, et al. Diagnostic et traitement des onychomycoses. *Rev Med Suisse* 2005;1:1069-3.
 8 Baudraz-Rosselet F, et al. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. *Dermatology* 2010;220:164-8.
 9 English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976;94:697-701.
 10 Tosti A, et al. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up.

Dermatology 1998;197:162.
 11 Vanhootehem O, et al. Chronic interdigital dermatophytic infection: a common lesion associated with potentially severe consequences. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:23-5.
 12 Sigurgeirsson B, et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002;138:353-7.
 13 Gupta AK and al. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:256-62
 14 Zaiasand al. The successful treatment of *Trichophyton rubrum* nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch Dermatol* 2004;140:691-5
 15 * Lurati M, et al. Efficacious treatment of non-dermatophyte mould onychomycosis with topical Amphotericin B. *Dermatology* 2011;223:289-92.
 16 Bhatta AK, et al. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci* 2017;32:469-74.
 17 ** Gupta AK, et al. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol* 2013;31:544-54.
 * à lire
 ** à lire absolument