

DU RIFIFI DANS LE MONDE DE L'ONYCHOMYCOSE

G.E. PIÉRARD (1)

RÉSUMÉ : Récemment, les onychomycoses ont fait l'objet d'un certain intérêt de la part de groupes de communication ayant pour cible le grand public. La combinaison de l'intérêt commercial, du dogmatisme et de la désinformation semble y avoir trouvé un champ d'action potentiellement nuisant. Cette revue est destinée à éclairer ce sujet à partir de fondements médicaux actualisés, objectifs et beaucoup plus nuancés.

MOTS CLÉS : *Amorolfine - Antifongique - Fluconazole - Itraconazole - Onychomycose - Terbinafine*

SOME TROUBLE IN THE FIELD OF ONYCHOMYCOSIS

SUMMARY : Recently, onychomycoses raised some interest from groups whose business is communication to the public. The combination of commercial interest, dogmatism and disinformation appears to have found there a potentially damaging field of action. This review is an attempt to shed some light on this topic using objective and qualified medical information.

KEYWORDS : *Amorolfine - Antifungal - Fluconazole - Itraconazole - Onychomycosis - Terbinafine*

COMMENT CONTOURNER LA LOI

C'est sous ce titre que l'onychomycose et son traitement ont reçu l'honneur des pages du numéro 64 du magazine Test Santé au moment de la dernière trêve des confiseurs. Cet article brisait une lance contre une campagne multimedia émanant de l'asbl Hodie Vivere agissant, selon les auteurs, de concert avec la société Novartis. Une campagne similaire a été conduite également dans d'autres pays incluant nos voisins, la France et les Pays-Bas. Novartis en avait fait un communiqué paru dans les Annales de Dermatologie et de Vénérologie.

Tout médecin a pu constater que le document Hodie Vivere entretenait la confusion entre la cause (champignon pathogène) et la conséquence (mycose). Le message simplifiait singulièrement la nature de cette affection en laissant croire que seuls les dermatophytes (Diggy pour les initiés !) étaient responsables des onychomycoses. Test Santé ne relevait pas ces écarts à la précision, mais ce magazine dénonçait le fait que l'antifongique Lamisil® se trouvait en filigrane derrière cette campagne publicitaire. Or, comme ce médicament oral est soumis à prescription, toute forme de publicité grand public est interdite chez nous. Ainsi, par le biais d'une campagne d'information apparemment neutre, Novartis aurait habilement contourné une interdiction dans le monde pharmaceutique. De là le titre du document paru dans Test Santé.

La campagne Hodie Vivere a interpellé bon nombre de médecins. Dans le respect d'une éthique toute à leur honneur, certains n'ont pas accepté que les fascicules de Hodie Vivere soient mis à disposition des patients dans leur salle d'attente. Il ne faut, en effet, pas franchir la frontière entre le prétexte de l'information et

l'incitation sans réserve à réclamer la prescription d'un médicament.

Hormis la dénonciation d'un système de communication orchestré par l'industrie pharmaceutique, le texte paru dans Test Santé contient son lot d'affirmations dogmatiques, et de sophismes. Il est l'expression d'une polémique distillant au passage des arguments dont certains apparaissent fallacieux. Le pamphlet de Test Santé est une accusation infondée envers le corps médical qui, selon le journaliste, «se contenterait de prescrire immédiatement un médicament, dont 9 fois sur 10 le Lamisil®».

Ainsi le médecin est réduit à un rôle de distributeur, et les autres antifongiques oraux et topiques ne représenteraient à eux tous que 10% des prescriptions. Qui peut croire à de telles balivernes ? Le lecteur de Test Santé est aussi pris à contre-pied. N'est-il pas surprenant, voire amusant, de trouver dans cet article une critique sévère envers Novartis, mais, en même temps, une publicité indirecte pour le Lamisil® qui se voit attribuer des louanges en ce qui concerne son efficacité et son succès en termes de prescription ? Ceci est d'autant plus regrettable que ces actions médiatiques sont destinées à informer un large grand public qui n'a pas l'information lui permettant d'exercer pleinement son sens critique.

Le présent article vise à apporter le contrepoint à certaines contre-vérités véhiculées par ces deux publications. On ne peut en effet qu'éprouver un sentiment d'insatisfaction en lisant des affirmations qui reposent sur des bases fausses ou discutables.

DIVERSITÉ DES ONYCHOMYCOSES, MALADIES DE LA CIVILISATION

Au fil du temps, la prévalence des onychomycoses dans la population n'a pas diminué, mais au contraire, elle s'amplifie pour atteindre près de 30% des sujets dans certains groupes défavorisés (1). Parmi les causes, on peut retenir la fré-

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.

quentation répétée de piscines publiques et de salles de sport, là où le risque d'infection fongique est maximal. Les adeptes d'établissements tels que saunas, hammams et thermes sont aussi à risque. D'autres facteurs impliqués sont le vieillissement de la population (2) et l'accroissement de la prévalence des déficits immunitaires, qu'ils soient d'origine infectieuse (VIH), thérapeutique (corticothérapie, immunosuppresseurs) et même physiologique. On retient également la prévalence croissante de certaines maladies prédisposantes, en particulier le diabète (3).

Le document *Hodie Vivere* suggère que «des ongles décolorés, épaissis et qui s'écaillent» sont des critères diagnostiques typiques d'une onychomycose. Exprimée sans aucune réserve, cette certitude affichée ne peut être de mise. Même la connaissance et l'expérience d'un médecin clinicien ne peuvent la revendiquer. Que dire alors de l'opinion que peut se faire le patient au sujet de la nature des anomalies unguéales ! Les onychopathies non mycosiques doivent être distinguées des onychomycoses, et parmi ces dernières, il faut préciser les formes cliniques particulières et la nature des agents fongiques impliqués (4, 5). Cette démarche est le fondement même du choix du médicament et de sa modalité d'administration. Scotomiser les atteintes unguéales non infectieuses fourvoie près de la moitié de la population atteinte d'une onychopathie (6). Se fier à un diagnostic empirique ou intuitif, et traiter sans discernement par un antifongique toutes les onychopathies est une erreur aux conséquences pharmaco-économiques désolantes (7-9). De plus, le patient est mécontent de l'absence d'amélioration et est soumis au risque éventuel d'effets secondaires indésirables. Le diagnostic d'une onychomycose exige une confirmation objective qui ne peut être fournie que par un prélèvement correctement effectué, confié à un laboratoire qualifié en ce domaine (10, 11). L'histomycologie est une aide précieuse à l'interprétation des résultats des cultures mycologiques (4, 6, 12-15). Le coût de cet examen est dérisoire, comparé à celui engagé par un traitement antifongique non fondé.

A l'heure actuelle, bien audacieux serait celui qui ferait encore croire que les onychomycoses sont le fait de l'invasion de l'ongle par le seul groupe des dermatophytes. Tous les travaux récents signalent en effet que diverses levures et moisissures en sont également responsables (1, 4, 6, 11, 15-22). Déguiser sans nuance cette réalité comme le fait le document *Hodie Vivere* est une contre-vérité qui tronque l'arbre décisionnel thérapeutique.

Certes, les champignons du groupe *Trichophyton spp* sont de loin les agents infectieux dominants des onychomycoses avec une fréquence de l'ordre de 70 à 80% pour *T. rubrum* (Fig. 1). Les dermatophytes retrouvés dans l'ongle sont toujours pathogènes à de rares exceptions près.

L'isolement de la levure *Candida albicans* en culture à partir d'ongles des mains est très suggestif d'une réelle candidose. En effet, cette levure n'est pas un composant de la flore de la peau saine. En revanche, le caractère pathogène de levures autres que *C. albicans* est incertain au niveau des ongles. En effet, de nombreux *Candida* font partie de la flore saprophyte de la peau. Seule leur présence en abondance et dans des prélèvements successifs est un argument pour les suspecter d'être responsables de l'onychopathie. Cependant, comme ces levures peuvent simplement surinfecter une pathologie unguéale sous-jacente, elles ne sont donc pas nécessairement responsables des lésions initiales.

Les moisissures sont des champignons dont le principal biotope est le sol. On les rencontre principalement dans des infections mycosiques de la plante des pieds et des ongles des orteils. Les genres et espèces les plus fréquemment isolés sont *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Cephalosporium spp*, *Alternaria spp*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* et *Acremonium spp*. Ils seraient impliqués dans 2 à 25% des onychomycoses selon les régions du monde (Fig. 1). Les patients originaires de pays tropicaux sont apparemment plus à risque d'être infectés par un des pseudo-dermatophytes (*Scytalidium spp*).

L'interprétation des cultures positives pour une moisissure est malaisée. L'imputabilité en tant qu'agent pathogène repose sur la présence de plusieurs facteurs incluant un examen micro-

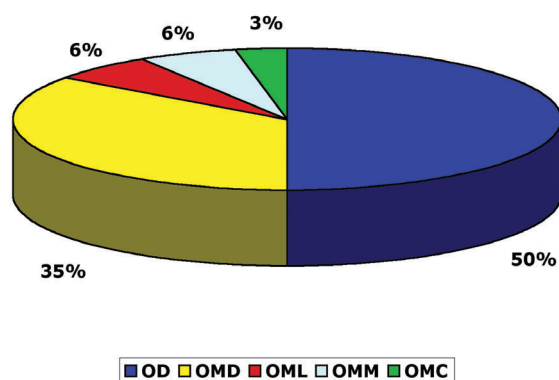


Fig. 1 : Proportion des différents types d'onychopathies : onychodystrophie (OD) non mycosique, onychomycose à dermatophytes (ODM), à levures (OML), à moisissures (OMM) et composite mixte (OMC).

scopique positif révélant des filaments mycéliens aux formes irrégulières. La présence de la même moisissure en culture à plusieurs points d'ensemencement est attendue dans les prélèvements successifs. Certaines moisissures peuvent surinfecter une onychomycose à dermatophytes, réalisant alors le tableau d'une onychomycose composite mixte. C'est le cas en particulier de *Scopulariopsis brevicaulis*.

LES ONYCHOMYCOSES, "MÉHINS" OU MALADIES ?

Les onychomycoses pourraient apparaître comme un sujet d'une grande banalité, voire futile. C'est le message véhiculé par l'articulet de Test Santé puisque le journaliste statue que «les onychomycoses du pied sont des infections sans gravité et un traitement médicamenteux est rarement vraiment indispensable». Pourtant, l'objectivité montre qu'il n'en est rien. L'ongle est un territoire de l'organisme hors de portée des défenses immunitaires acquises. Tout champignon qui y a élu domicile est donc dans un bastion privilégié, et sa survie y est garantie malgré la présence de peptides naturels antifongiques dans l'appareil unguéal (23). On ne rapporte en effet pas d'auto-guérison des onychomycoses. L'efficacité de l'arsenal médicamenteux antifongique a aussi ses limites qui relèvent de la structure de l'ongle, mais qui dépendent également de la biologie du champignon. La présence de spores dormantes est en effet un frein au succès thérapeutique et impose souvent un traitement prolongé (5). Vaincre une onychomycose est dès lors un exercice exigeant qui doit bénéficier de la connaissance de l'enjeu biologique et médical (24-26).

Pour Test Santé, une onychomycose n'est qu'un problème d'apparence. Il s'agit d'une opinion non argumentée qui appelle un propos contradictoire plus respectueux des patients et de la Santé Publique. Notre argumentation a déjà été présentée antérieurement (5, 27). De nombreux sujets atteints d'une onychomycose souffrent également d'une mycose des pieds. Près de la moitié des patients atteints d'onychomycose ressentent des douleurs de l'appareil unguéal, et les trois quarts d'entre eux éprouvent une gêne limitant le port de chaussures, la marche ou les activités sportives (28). En l'absence de traitement, l'onychomycose est une source de contamination pour autrui. De plus, les dystrophies unguéales peuvent provoquer des plaies et des nécroses des tissus entourant la tablette, en particulier chez les sujets atteints de neuropathie périphérique. Une insuffisance circulatoire dis-

taile prédispose à des complications. L'infection mixte des ongles des orteils par des champignons et des bactéries se comporte également comme un réservoir responsable de lymphangites ou d'autres infections bactériennes graves, incluant l'érysipèle ou la cellulite des membres inférieurs dont la sanction thérapeutique peut conduire à l'amputation (28). Le patient diabétique est particulièrement sensible à ces complications. D'autres maladies peuvent également compliquer le tableau d'une onychomycose. Il s'agit de l'érythème noueux, de l'urticaire, de poussées de dermatite atopique, de l'asthme et d'une sensibilisation des voies aériennes supérieures aux antigènes fongiques (28). Reste enfin la conséquence la plus dramatique, celle d'une dissémination interne du champignon avec issue fatale qui est possible chez le sujet immunodéprimé (29). Les onychomycoses des doigts peuvent à la fois être inesthétiques et limiter la dextérité manuelle. Elles posent des problèmes relationnels et professionnels. Après confirmation du diagnostic d'onychomycose, une évaluation soigneuse de chaque cas s'impose avant l'instauration d'un traitement. La recherche d'une réduction de la prévalence des onychomycoses impose un traitement qui vise à détruire les foyers mycosiques des sujets infectés et bénéficie de l'assainissement des salles de sport et des douches collectives (5,28).

Si un traitement est recommandé pour le bénéficiaire personnel du patient et celui de la communauté en général, certains patients ne paraissent pas se soucier de leur onychomycose et ne recherchent pas un traitement. D'autres, en particulier des vieillards, ne semblent pas pouvoir bénéficier d'une chance raisonnable de guérison ou risquent même de souffrir d'interactions avec des médicaments d'une grande nécessité (28).

CHOIX THÉRAPEUTIQUE

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 les taux de guérison rapide. 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.

Le choix thérapeutique doit, entre autres, prendre en compte le spectre d'activité, la pharmacocinétique, les effets iatrogènes, les interactions médicamenteuses et l'enjeu phar-

maco-économique. Le fluconazole (Diflucan®, Pfizer), l'itraconazole (Sporanox®, Janssen-Cilag) et la terbinafine (Lamisil®, Novartis) sont des antifongiques oraux qui ont démontré leur efficacité contre des champignons pathogènes dans des tests *in vitro*. Les résultats obtenus et les concepts qui en sont issus ne sont pas directement extrapolables à la situation *in vivo*. En particulier, la fongicidie de la terbinafine ne se vérifie pas dans tous les essais *in vitro* (30) et ne se traduit pas par une activité supérieure *in vivo* (4, 5, 31). Nonobstant ces limitations, les antifongiques oraux ont une activité indubitable dans le traitement des onychomycoses en administration continue ou intermittente (32). La tolérance est globalement bonne comme en témoignent les suivis de pharmacovigilance. Les réactions indésirables imposant l'arrêt du traitement sont possibles, mais restent exceptionnelles (27, 32). La solution filmogène d'amorolfine (Loceryl®, Galderma) est une formulation galénique particulièrement adaptée à l'ongle et qui possède des qualités préventives et thérapeutiques particulières (31, 33).

Pour qu'un antifongique s'avère efficace dans le traitement d'une onychomycose, il faut que le principe actif pénètre dans les différents tissus de l'appareil unguéal et y persiste à des concentrations permettant l'éradication totale de l'agent pathogène. Les ongles infectés renferment des cellules fongiques en croissance. Celles-ci sont plus ou moins sensibles aux antifongiques selon le spectre d'activité révélé *in vitro*. De plus, d'autres cellules fongiques communément appelées spores sont dans un état biologique différent qui les rend en grande partie résistantes aux antifongiques (24-26). Il faut attendre que ces propagules entrent en phase de croissance pour que les antifongiques exercent leur pleine puissance thérapeutique. Cette situation est vraisemblablement une des raisons majeures qui fait que le traitement d'une onychomycose doit s'étaler sur plusieurs mois. C'est également une cause des échecs thérapeutiques et des récurrences.

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 (21). L'observance est un autre facteur qui peut considérablement influencer l'efficacité du traitement.

CONCLUSION

Les onychomycoses représentent un problème de santé publique à cause de leurs incidence et

prévalence élevées. Le risque de dissémination du champignon sur d'autres parties du corps et à d'autres individus est important. L'impact négatif sur la qualité de vie a, de plus, été souligné par diverses études (34).

RÉFÉRENCES

1. Chabasse D.— *Epidémiologie et étiologie des onychomycoses*. Dans : Onychomycoses. Ed. par R. Baran et G.E. Piérard. Publ. Abrégés Masson, Paris 2004, pp 1-35.
2. Piérard GE.— Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly. A pan-European survey. *Dermatology*, 2001, **202**, 220-224.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— The nail under fungal siege in patients with type II diabetes mellitus. *Mycoses*, sous presse.
4. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *Int J Dermatol*, 1999, **38**, S1-S6.
5. Arrese JE, Piérard GE.— Treatment failures and relapses in onychomycosis: a stubborn clinical problem. *Dermatology*, 2003, **207**, 255-260.
6. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Onychomycoses : des dogmes mis à mal. *Skin*, 2004, **7**, 58-60.
7. Arrese JE, Fraiture AL, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Les onychomycoses : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique et à ses aspects pharmaco-économiques en Belgique. *Skin*, 1998, **1**, 37-42.
8. Piérard GE.— Relativité et géodiversité des vérités médico-économiques. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 249-251.
9. Piérard GE.— Le coût des diagnostics empiriques et intuitifs. Regard critique sur l'épreuve thérapeutique et sur les pratiques non-conventionnelles. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 252-254.
10. Elewski BE.— Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **35**, S6-S9.
11. Piérard-Franchimont C, Kharfi M, Piérard GE.— *Prélèvement et examen mycologiques des onychomycoses*. Dans : Onychomycoses. Ed. par R. Baran, G.E. Piérard. Publ. Abrégés Masson, Paris 2004, pp 77-88.
12. Piérard GE, Arrese JE, Pierre S, et al.— Diagnostic microscopique des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol*, 1994, **121**, 25-29.
13. 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.
14. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P, Piérard-Franchimont C.— Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **34**, 273-277.
15. Piérard GE, Arrese JE, Quatresooz P.— *Histomycologie de la biodiversité des onychomycoses*. Dans : Onychomycoses. Ed. par R. Baran, G.E. Piérard. Publ. Abrégés Masson, Paris 2004, pp 89-10.
16. Haneke E.— Fungal infections of the nail. *Sem Dermatol*, 1991, **10**, 41-53.

17. Greer DL.— Evolving role of non dermatophytes in onychomycosis. *Int J Dermatol*, 1995, **34**, 521-524.
18. Ginter G, Rieger E, Heigh K, et al.— Increasing frequency of onychomycosis – is there a change in the spectrum of infectious agents ? *Mycoses*, 1996, **39**, S188-S122.
19. Ellis DH, Marley JE, Watson AB, et al.— Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology*, 1997, **194**, S40-S42.
20. Summerbell RC.— Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology*, 1997, **194**, S32-S36.
21. Arrese JE, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Les onychomycoses : échec et mat ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 559-562.
22. Piérard GE.— L'hallali de l'ongle assiégé par les moisissures. *Tempo Med*, 2004, **261**, 62-63.
23. Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Massie J, et al.— Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 343-348.
24. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. *Med Mycol*, 2000, **38**, 391-392.
25. 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.
26. Goffin V, Arrese JE, Piérard GE.— Onychomycoses récalcitrantes et le "low-cost BOAT" au fluconazole (Diflucan®). *Skin*, 2002, **5**, 145-147.
27. Arrese JE, Piérard GE.— Pourquoi faut-il traiter une onychomycose avec patience et persévérance ? comment contourner les échecs thérapeutiques ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 438-442.
28. Baran R, Richert B.— *Traitements dans : Onychomycoses*. Ed. par R. Baran, G.E. Piérard. Publ. Abrégés Masson, Paris 2004, pp 105-132.
29. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 196-198.
30. Osborne CS, Leitner I, Favre B, Ryder NS.— Antifungal drug response in an in vitro model of dermatophyte nail infection. *Med Mycol*, 2004, **42**, 159-163.
31. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P.— Antifungal activity of itraconazole and terbinafine in human stratum corneum : a comparative study. *J Am Acad Dermatol*, 1995, **32**, 429-435.
32. Baran R, Gupta AK, Piérard GE.— Pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis. *Exp Opin Pharmacother*, sous presse.
33. Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— New insights in the effect of amorolfine nail lacquer. *Mycoses*, 2005, **48**, 91-94.
34. Elewski BE.— Onychomycosis treatment, quality of life and economic issues. *Am J Clin Dermatol*, 2000, **1**, 19-26.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be