

Revue générale

Actualités en dermato-mycologie

RÉSUMÉ : Les infections fongiques humaines sont très fréquentes. Elles affectent tous les genres, les âges, les milieux socio-économiques et toutes les régions. Les actualités en dermato-mycologie concernent les aspects génétiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. La prédisposition génétique ou familiale aux infections fongiques implique des molécules ayant un rôle dans la défense immunitaire contre les champignons tel que les récepteurs Dectin-1, la CARD9, le facteur STAT et le gène *DEFB4*.

Sur le plan clinique, les dermatophyties génitales pourraient avoir, selon certains cas rapportés, une transmission sexuelle. En plus des classiques examens diagnostiques des mycoses, de nouvelles méthodes de biologie moléculaire de diagnostic et de typage telles que différents types de PCR et la spectrométrie de masse MALDI-TOF voient le jour.

Les nouveaux traitements comme la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont au moins aussi efficaces que la griséofulvine dans le traitement des teignes tondantes à *Trichophyton*. Enfin, de nouvelles molécules topiques comme le luliconazole, la naftifine, l'efinaconazole et le tavaborole viennent s'ajouter aux topiques déjà présents dans le traitement des dermatophyties de la peau et des ongles.



M. MOKNI, N. TOUKABRI
Service de Dermatologie,
Hôpital La Rabta, TUNIS.

Les infections fongiques humaines sont parmi les maladies les plus prévalentes à l'échelle mondiale. Elles affectent tous les genres, les âges, les milieux socio-économiques et les régions. Elles peuvent être classées en muco-cutanées, systémiques et opportunistes. Les infections cutanéomuqueuses ou infections fongiques superficielles sont causées par des levures (espèces *Candida* et *Malassezia*), des dermatophytes (espèces *Microsporum*, *Epidermophyton* et *Trichophyton*) et des moisissures. Ces infections s'étendent dans l'épiderme et peuvent envahir les cheveux et les ongles. Le dermatophyte le plus fréquent est *Trichophyton rubrum*.

L'incidence des infections fongiques a été corrélée à certaines conditions telles que les états d'immunodépression, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Les facteurs environnementaux prédisposants incluent l'humidité, les chaussures occlusives, l'hyperhidrose, les animaux domestiques et les objets ou surfaces contaminés.

Susceptibilité génétique aux infections mycosiques

Il existe beaucoup d'arguments en faveur de l'implication des anomalies spécifiques de l'immunité innée et adaptative dans la prédisposition des individus aux infections fongiques superficielles. Cette prédisposition génétique ou familiale implique des molécules ayant un rôle dans la défense immunitaire contre les champignons telles que les récepteurs Dectin-1, la *Caspase recruitment domain-containing protein 9* (CARD9), le facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) et le gène de la β 4-défensine (*DEFB4*). Récemment, un déficit génétique autosomique récessif du CARD9 a été identifié chez 17 patients atteints de dermatophytose profonde ou maladie dermatophytique (*fig. 1*) [1].

Dans une autre étude récente analysant l'interaction des réponses immunes innée et adaptative dans la pathogénie

Revue générale



Fig. 1 : Maladie dermatophytique.

des dermatophytoses, les auteurs ont rapporté l'association des dermatophytoses à *T. rubrum* et la production d'IL22, de β -défensine humaine (hBD-2) et du gène qui code son expression *DEFB4* [2]. Cette étude a porté sur 247 patients atteints de dermatophyties et 195 sujets contrôles normaux. Elle montre que les patients atteints de dermatophyties ont un profil particulier avec une expression faible de DEFB, un taux sérique élevé de hBD-2 et un taux élevé d'IL22 [2].

Chez les sujets contrôles, il existe une corrélation positive entre le taux d'expression de DEFB et de hBD-2. Cela suggère l'implication d'une interaction gène-cytokine dans la survenue d'une dermatophytie. Une meilleure connaissance de la génétique et des facteurs prédisposants des dermatophyties est importante dans la prévention et la prise en charge de ces maladies.

Une présentation clinique particulière

Les dermatophyties de la région génitale sont relativement rares par rapport aux dermatophyties inguino-crurales. Des dermatophyties génitales (fig. 2) avec



Fig. 2 : Dermatophytie génitale.

une probable transmission sexuelle ont été rapportées [3]. Il s'agit de patients ayant contracté des dermatophyties inflammatoires génitales dues à *Trichophyton interdigitale* (ex-*Trichophyton mentagrophytes*) dans le Sud-Est asiatique après des contacts sexuels. Les auteurs s'interrogent sur l'intégration de pareilles mycoses dans le cadre des maladies sexuellement transmissibles.

Nouveautés dans le diagnostic

En plus des classiques examens directs (KOH, culture et *scotch test*), de nouvelles techniques de biologie moléculaire de diagnostic et de typage voient le jour. Différents types de PCR conventionnelles [4], de *real-time* PCR [5], de *PCR-reverse blot hybridization assay* ou PCR-REBA [6] permettent un examen très sensible et de plus en plus spécifique. Cependant, la technique qui semble la plus prometteuse du fait de sa rapidité, de la facilité de sa mise en œuvre et de son faible coût est la spectrométrie de masse MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight*) qui permet une identification spécifique de certaines levures et dermatophytes [7].

Quel est le meilleur traitement des teignes tondantes du cuir chevelu chez l'enfant ? (fig. 3)

Une revue *Cochrane* de cette année a essayé de répondre à cette question [8].



Fig. 3 : Teigne tondante microsporique.

Concernant la guérison complète (guérison clinique et mycologique), les nouveaux traitements comme la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont au moins aussi efficaces que la griséofulvine qui est le traitement standard de la teigne du cuir chevelu de l'enfant due à une infection à *Trichophyton* (évidence de qualité faible à modérée). Cependant, de nouvelles évidences suggèrent que la terbinafine pourrait avoir une meilleure efficacité que la griséofulvine pour la guérison complète des enfants atteints d'une infection à *T. tonsurans*. En revanche, chez les enfants atteints d'infections à *Microsporum*, de nouvelles évidences montrent que la griséofulvine est plus efficace que la terbinafine. Les effets secondaires étaient modérés, réversibles et comparables dans tous ces traitements.

Les nouveaux topiques antifongiques

De nouvelles molécules en formulation topique de la classe des azolés et des allylamines viennent s'ajouter aux topiques déjà présents [9].

1. Luliconazole

Il s'agit d'un nouvel antifongique indiqué, chez l'adulte, dans les dermatophyties superficielles de la peau glabre, des petits et des grands plis dues à *Trichophyton rubrum* et *Epidermophyton floccosum*. Le méca-

nisme d'action précis n'est pas connu. Il semble qu'il inhibe l'activité de l'enzyme lanostérol 14 α -deméthylase, prévenant la conversion du lanostérol en ergostérol qui est un constituant nécessaire de la paroi fongique. Dans le traitement des dermatophyties des pieds (**fig. 4**), il doit être administré 2 fois par jour pendant 2 semaines, tandis que dans les dermatophyties circinées (**fig. 5**) et les dermatophyties inguino-crurales (**fig. 6**), il doit être appliqué 1 fois par jour pendant 1 semaine uniquement.

L'efficacité globale de ce traitement a été évaluée dans deux études de

phase III [10]. Elle a été de 48,1 % pour la crème luliconazole à 1 % contre 9,7 % pour le véhicule après un traitement quotidien pendant 2 semaines des dermatophyties des pieds et une évaluation à 4 semaines. Dans l'étude de phase III du traitement de la dermatophytie inguino-crurale, les participants, âgés de 12 ans ou plus, ont appliqué la crème luliconazole à 1 % 1 fois par jour pendant 1 semaine [11]. L'évaluation de l'efficacité globale à 3 semaines de l'arrêt du traitement est de 43 % pour le topique testé contre 18,7 % pour le véhicule. La tolérance globale a été jugée très bonne avec des réactions locales au site d'application dans moins de 1 % des cas.

2. Naftifine

Ce nouveau topique de la classe des allylamines a montré une activité fongique à large spectre. Il est aussi indiqué dans le traitement des dermatophyties des pieds, des dermatophyties inguino-crurales et des dermatophyties circinées. Les nouvelles formulations sont un gel et une crème à 2 %. Une étude de phase III randomisée et en double aveugle du gel à 2 % contre le véhicule appliqués 1 fois par jour pendant 1 semaine dans les dermatophyties des pieds a évalué à 6 semaines l'efficacité globale du traitement (guérison mycologique, amélioration clinique totale ou persistance de signes mineurs). Elle montre une supériorité statistiquement significative du topique testé contre le véhicule ($p < 0,0001$) [12]. La tolérance globale du traitement a été jugée bonne : seuls 5 patients sur les 1 715 traités par le gel naftifine à 2 % ont arrêté le traitement pour des effets secondaires.

3. Efinaconazole

C'est un nouvel antifongique triazole pour traiter les onychomycoses causées par *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*. Son action exacte n'est pas connue. L'efinaconazole bloquerait la conversion du lanostérol à l'ergostérol en inhibant l'enzyme lanostérol 14 α -deméthylase.



Fig. 7 : Onychomycose.

Cette diminution du taux d'ergostérol va entraver le développement de la membrane cellulaire fongique. Ce topique est formulé en une solution à 10 % qui présente une faible affinité de liaison à la kératine, renforçant ainsi son activité au niveau de l'ongle. La solution a aussi une faible tension de surface, ce qui permet une meilleure pénétration du produit et sa diffusion autour de l'ongle.

Deux études multicentriques randomisées en double aveugle comparables de 52 semaines évaluant la tolérance et l'efficacité d'une solution à 10 % d'efinaconazole dans le traitement des onychomycoses, regroupant un total de 1 655 patients, ont été rapportées [13]. Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 70 ans et avaient une onychomycose modérée disto-latérale du gros orteil (**fig. 7**) définie par une atteinte de 20 à 50 %. L'atteinte de l'ongle devait être au moins à 3 mm du pli proximal de l'ongle et son épaisseur ne pouvait excéder 3 mm. La guérison complète ou quasi complète est définie par une atteinte clinique inférieure ou égale à 5 % de l'ongle et une guérison mycologique. La proportion des patients ayant eu une guérison complète ou quasi complète au bout de 52 semaines sous efinaconazole est de 26,4 % dans l'étude 1 et de 23,4 % dans l'étude 2 contre 7 % et 7,5 % sous véhicule ($p < 001$).

L'efinaconazole est bien toléré. Les effets secondaires durant les 48 semaines de traitement actif sont généralement



Fig. 4 : Intertrigo inter-orteil mycosique.



Fig. 5 : Dermatophytie circinée.



Fig. 6 : Dermatophytie inguino-crurale.

Revue générale

POINTS FORTS

- L'immunité innée et adaptative joue un rôle important dans la défense immunitaire contre les champignons à travers des molécules tel que Dectin-1, la CARD9, le facteur STAT et le gène *DEFB4*.
- En plus des classiques examens, de nouvelles méthodes de biologie moléculaire de diagnostic et de typage des mycoses voient le jour, en particulier la spectrométrie de masse MALDI-TOF.
- De nouvelles molécules topiques comme le luliconazole, la naftifine, l'efinaconazole et le tavaborole viennent s'ajouter aux topiques déjà présents dans le traitement des dermatophyties de la peau et des ongles.

minimes à modérés. Seuls 2,6 % des patients sous efinaconazole et 0,2 % des patients sous véhicule ont arrêté l'étude. La raison principale était une réaction au site d'application du produit. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients diabétiques et non diabétiques.

4. Tavaborole

Il s'agit d'un nouvel antifongique en solution à 5 % basée sur la chimie du bore. Cette petite molécule cible très spécifiquement l'ARNt synthétase. Cette enzyme est très importante dans la synthèse des protéines cellulaires des champignons. Deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du tavaborole contre le véhicule chez les adultes atteints d'une onychomycose distale affectant 20 à 60 % de l'ongle du gros orteil, ont été réalisées [14]. La première étude a inclus 594 patients et la seconde 604 patients. Les patients ont été traités 1 fois par jour pendant 48 semaines.

Dans les deux études, la guérison complète dans le groupe tavaborole était statistiquement meilleure que celle du véhicule : 6,5 % contre 1 % ($p < 0,01$) dans l'étude 1 et 9,1 % contre 1,5 %

($p < 0,01$) dans l'étude 2. L'incidence des effets secondaires avec le tavaborole contre le véhicule était respectivement de 64,4 % contre 69,9 % dans l'étude 1 et de 57,5 % contre 54 % dans l'étude 2. Les effets secondaires étaient minimes ou modérés à type d'exfoliation, d'érythème ou d'eczéma.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB *et al.* Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013;369:1704-1714.
2. JARADAT SW, CUBILLOS S, KRIEG N *et al.* Low *DEFB4* copy number and high systemic hBD-2 and IL-22 levels are associated with dermatophytosis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:750-758.
3. LUCHSINGER I, BOSSHARD PP, KASPER RS *et al.* Tinea genitalis: a new entity of sexually transmitted infection? Case series and review of the literature. *Sex Transm Infect*, 2015;91:493-496.
4. GRÄSER Y, CZAICA V, OHST T. Diagnostic PCR of dermatophytes – an overview. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012;10:721-726.
5. PAUGAM A, L'OLLIVIER C, VIGUIÉ C *et al.* Comparison of real-time PCR with conventional methods to detect dermatophytes in samples from patients with suspected dermatophytosis. *J Microbiol Methods*, 2013;95:218-222.
6. PARK SY, KIM BK, WANG HY *et al.* PCR-reverse blot hybridization assay for fast and accurate identification of causative species in superficial fungal infections. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:359-365.
7. NENOFF P, ERHARD M, SIMON JC *et al.* MALDI-TOF mass spectrometry - a rapid method for identification of dermatophyte species. *Med Mycol*, 2013;51:17-24.
8. CHEN X, JIANG X, YANG M *et al.* Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;(5):CD004685.
9. ZEICHNER JA. New topical therapeutic options in the management of superficial fungal infections. *J Drugs Dermatol*, 2015;14(suppl 10):s35-s41.
10. JARRATT M, JONES T, ADELGLASS J *et al.* Efficacy and safety of once-daily luliconazole 1% cream in patients ≥ 12 years of age with interdigital tinea pedis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:838-846.
11. JONES TM, JARRATT MT, MENDEZ-MOGUEL I *et al.* A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of luliconazole cream 1% once daily for 7 days in patients aged ≥ 12 years with tinea cruris. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:32-38.
12. STEIN GOLD LF, PARISH LC, VLAHOVIC T *et al.* Efficacy and safety of naftifine HCl Gel 2% in the treatment of interdigital and moccasin type tinea pedis: pooled results from two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:911-918.
13. ELEWSKI BE, RICH P, POLLAK R *et al.* Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:600-608.
14. ELEWSKI BE, ALY R, BALDWIN SL *et al.* Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:62-69.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.