

REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie



FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES  
FACULTY OF MEDICINE AND BIOMEDICAL SCIENCES

Année académique 2006-2007

**EVALUATION DE L'ACTIVITE *IN VITRO* SUR LES DERMATOPHYTES  
DES ANTIFONGIQUES VENDUS DANS  
LES RUES DE YAOUNDE**

THESE en vue de l'obtention du DOCTORAT EN MEDECINE présentée et  
soutenue publiquement par : **BILONG YANNICK**

DIRECTEUR:

Pr Lohoue Petmy Julienne

CO-DIRECTEUR :

Dr Adiogo Dieudonné

Membres du jury :

Pr. BENGONO TOURE Genevieve

Pr. KOULLA Sinata Shiro

Dr. MELI Jean

Dr. TOUKAM Michel

W4HC3  
2007  
BIL

## TABLE DES MATIERES

<b>Preliminaires</b> .....	iii
Liste Du Personnel Administratif Et Enseignant De La Faculte De Medecine Et Des Sciences Biomedicales .....	iv
Serment D'hippocrate .....	xiv
Remerciements .....	xv
Liste Des Tableaux .....	xvi
Liste Des Figures .....	xvii
Liste Des Photos.....	xviii
Liste Des Abreviations .....	xix
Resume.....	xx
Summary .....	xxiii
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Objectifs</b> .....	4
<b>Revue De La Litterature</b> .....	6
i- La prise en charge des dermatophyties .....	6
ii- Etiologies des echecs de la prise en charge des dermatophyties : le cas des medicaments de qualite inferieure ou contrefaits.....	24
iii - Evaluation de l'activite des antifongiques .....	28
<b>Methodologie</b> .....	40
i- Presentation du travail.....	40
ii - Materiels .....	41
iii - Procedure .....	42
iv- Analyse des donnees.....	44
v- Considerations ethiques.....	44
<b>Resultats</b> .....	46
I- Caracteristiques Des Echantillons D'antifongiques Et Des Souches Pures Utilisees .....	46

N° 3190

---

II Sensibilités Des Différentes Souches De Dermatophytes Déterminées Par Les Diamètres D'inhibitions .....	55
III- Analyse Comparée De L'activité Des Deux Groupes D'antifongiques Étudiés. ....	59
<b>Discussion.....</b>	<b>61</b>
<b>Conclusion Et Recommandations .....</b>	<b>65</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>67</b>



---

# PRELIMINAIRES

---

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET ENSEIGNANT DE LA  
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES  
**Année académique 2006-2007**

**I. PERSONNEL ADMINISTRATIF**

Pr. TETANYE EKOE	Doyen
Pr. BENGONO TOURE Geneviève la  suivi des	Vice-Doyen chargé de  Programmation et du  Activités académiques
Pr. MBANYA Jean Claude la scolarité et	Vice- Doyen chargé de  du suivi des étudiants
Pr. ABENA OBAMA Marie Thérèse recherche et	Vice-Doyen chargé de la  de la coopération
Pr. LEKE IVO Robert du cycle de	Coordinateur Général  Spécialisation
Mr. ZOAH Michel  Financières	Directeur des Affaires Administratives et
Pr. NDAM MEFIRE Adamou programmes  recherche	Chef de services des  D'Enseignement et de la

---

Mr. BEYENE Ferdnand Dieudonné  
Financier

Chef de service

Mr. ABESSOLO Dieudonné  
l'Administration  
personnel

Chef de service de  
Générale et du

Mr. AKOLATOU MENYE Augustin  
matériel et de la

Chef de service du

Mme ANDONG Elisabeth

Maintenance  
Bibliothécaire en chef

## II. PERSONNEL ENSEIGNANT

### II-1. PROFESSEURS

ANGWAFO III FRU  
urologie

Chirurgie/

ASONGANYI TAZOACHA  
Immunologie

Biochimie/

BENGONO TOURE Geneviève

O.R.L

DOH Anderson SAMA  
Obstétrique

Gynécologie/

DONGMO Louis  
Neurologie

Anatomie/

GONSU FOTSING Joseph  
Imagerie

Radiologie/

JUIMO Alain Georges  
Imagerie

Radiologie/

---

KOUEKE Paul vénérologie	Dermatologie/
KUABAN Christopher Pneumologie	Médecine interne/
LEKE Robert John Ivo Gynécologie/Obstétrique	
LEKE Rose Immunologie	Parasitologie/
LOHOUE Julienne Mycologie	Parasitologie/
MOYOU SOMO Roger	Parasitologie
MUNA WALINJOM cardiologie	Médecine interne/
NDUMBE Peter Martins Immunologie	Microbiologie/
NGOGANG Jeanne	Biochimie
NGU BLACKETT Kathleen cardiologie	Médecine interne/
NJITAYAP NDAM Elie Claude Interne/gastro-entérologie	Médecine
SAME EKOBO Albert	Parasitologie
SOSSO Maurice Aurélien	Chirurgie Générale

---

## **II-2 MAITRES DE CONFERENCES**

AFANE ELA Anatole Réanimation	Anesthésie/
AFANE ZE Emmanuel Pneumologie	Médecine interne/
ABENA OBAMA Marie Thérèse	Pédiatrie
ABOLO MBENTI louis	Chirurgie Générale
ATCHOU Guillaume	Physiologie Humaine
BAHEBECK Jean	Chirurgie Orthopédique
BELLA HIAG Assumpta	Ophthalmologie
BINAM Fidèle Réanimation	Anesthésie/
BIWOLE SIDA Magloire Gastro	Médecine interne/
DOUMBE Pierre	Pédiatrie
EBANA MVOGO Côme	Ophthalmologie
ESSAME OYONO Jean - louis Pathologique	Anatomie/
ESSOMBA Arthur	Chirurgie Générale
KAGO Innocent	Pédiatrie
KASIA Jean Marie Obstétrique	Gynécologie/
KINGUE Samuel cardio	Médecine interne/



---

KOUAM Luc Obstétrique	Gynécologie/
KOULLA Sinata Shiro maladies infectieuses	Microbiologie/
MBANYA Dora	Hématologie
MBANYA Jean Claude Endocrinologie	Médecine interne/
MBONDA Elie	Pédiatre
MOUELLE SONE	Radiothérapie
MOUSSALA Michel	Ophthalmologie
NDJOLO Alexis	O.R.L
NDOBO Pierre Cardiologie	Médecine interne/
NGUIMBOUS Jean-François et cardiologie	Chirurgie thoracique
NJOYA Aoudou Gastro-entéro	Médecine interne/
NKAM Maurice Thérapeutique	Pharmacologie/
NKO'O AMVENE Samuel Imagerie	Radiologie/
NOUEDOUI Christophe Endocrinologie	Médecine interne/
ONDOBO ANDZE Gervais	Chirurgie pédiatrique
OYONO ENGUELLE Samuel	Physiologie humaine
SIMO MOYO Justin Réanimation	Anesthésie/

---

SOW Mamadou	Chirurgie/ Urologie
TAGNY ZUKAM David	Radiologie/ Imagerie
TAKONGMO Samuel	Chirurgie Générale
TCHOKOTEU Pierre Fernand	Pédiatrie
TIETCHE Félix	Pédiatrie
YOMI Jean	Radiothérapie.

### **II-3 CHARGES DE COURS**

ADIOGO Dieudonné	Microbiologie
ALEMNJI Georges	Chemical Pathology
ASONGALEM Emmanuel ACHA	Pharmacologie
ATANGANA René Réanimation	Anesthésie/
BEFIDI MENGUE Rosa	Parasitologie
BELLEY PRISO Eugène Obstétrique	Gynécologie/
BENGONDO MESSANGA Charles	Stomatologie
BEYIHA Gérard Réanimation	Anesthésie/
BISSEK Anne Cécile Vénérologie	Dermatologie/
BOB'OYONO Jean Marie pédiatrique	Anatomie/ Chirurgie
DJIENTCHIEU Vincent de Paul	Neurochirurgie

---

DONG A ZOCK Faustin Médecine nucléaire	Biophysique/
ELLONG Augustin	Ophthalmologie
ELOUNDOU NGAH Joseph	Neurochirurgie
EYENGA Victor Claude	Neurochirurgie
FARIKOU Ibrahima orthopédique	Chirurgie
FEWOU Amadou pathologique	Anatomie
FOMULU Joseph Obstétrique	Gynécologie/
FOUDA ONANA Alexandre	O.R.L
KOLLO Basile	Santé publique
LUMA Henry NAMME virologie	Bactériologie/
MASSO MISSE Pierre	Chirurgie Générale
MBOPI KEOU François-Xavier Bactériologie/Virologie	
MBOUDOU Emile Téléphore Obstétrique	Gynécologie/
MBUAGBAW Joséphine	Médecine interne
MBU ENOW Robinson Obstétrique	Gynécologie/
MELI Jean	Santé publique
MOAMPEA MBIO Marie Claire pathologique	Anatomie/

---

MONEBENIMP Francisca	Pédiatrie
MONNY LOBE Marcel MOUKOURI Ernest	Hématologie Ophtalmologie
NANA Philip NJOTANG Obstétrique	Gynécologie/
NDOM Paul Médicale	Oncologie
NGABA Olive Nicole	O.R.L
NGASSA CHANCHU Pius Obstétrique	Gynécologie/
NGOWE NGOWE Marcellin Générale	Chirurgie
NJAMNSHI KONGNYU Alfred	Neurologie
NJOCK Richard Fiacre	O.R.L
NTONE ENYIME Félicien	Psychiatrie
NSANGOU Inoussa	Pédiatrie
OKOMO ASSOUMOU Marie Claire Virologie	Bactériologie/
OMOLOKO Cécile	Nutrition
ONDOA MEKONGO Martin	Pédiatrie
ONGOLO ZOGO Pierre Imagerie	Radiologie/
SENDE Charlotte Imagerie	Radiologie/
SINGWE Madeleine épouse NGANDEU Rhumatologie	Médecine

---

TAKOUGANG Innocent	Santé publique
TANYA née NGUTI KIEN Agatha	Nutrition
WANKAH Christian	Santé publique
ZE MINKANDE Jacqueline réanimation	Anesthésie/

#### **II-4 ASSISTANTS**

AHANDA ASSIGA	Chirurgie Générale
ASHUTANTANG Gloria	Néphrologie
CHIABI Andreas	Pédiatrie
ESIENE Agnès Réanimation	Anesthésie/
ESSI Josée	Santé publique
ETOM EMPIME	Neurochirurgie
ETOUNDI MBALLA Georges Alain pneumologie	Médecine Interne/
FOUDA Pierre	Chirurgie/ Urologie
KINGE NJIE Thompson	Maladies infectieuses
KOBELA née MBOLLO Marie	Pédiatre
LOBE Emmanuel Néphrologie	Médecine interne/
MBASSA MENICK	Psychiatrie
NGO NONGHA	Chirurgie Générale

---

NKOA Thérèse  
physiologiques

Sciences

NGOUNOU NOUBISSIE N.S épouse DOUALA  
Rhumatologie

Médecine

OWONO Didier

Ophthalmologie

PISOH Christopher

Chirurgie Générale

TABI OMGBA Yves

Parasitologie

TOUKAM Michel

Microbiologie

## **II-5 CYCLE D'ETUDES SUPERIEURES EN SOINS INFIRMIERS (CESSI)**

Dr OMOLOKO Cécile  
CESSI

Coordinateur du

KAMTA Charles  
I

Coordinateur CESSI

NGOUANA Elie

CESSI

---

Serment d'Hippocrate  
**(Déclaration de Genève)**

Au moment de l'admission comme membre de la profession médicale :

- Je m'engage solennellement à consacrer toute ma vie au service de l'humanité.
- Je réserverai à mes maîtres le respect et la gratitude qui leur sont dus.
- J'exercerai consciencieusement et avec dignité ma profession.
- La santé du malade sera ma première préoccupation.
- Je garderai les secrets qui me seront confiés.
- Je sauvegarderai par tous les moyens possibles, l'honneur et la noble tradition de la profession médicale.
- Je ne permettrai pas que des considérations d'ordre religieux, national, racial, politique ou social, aillent à l'encontre de mon devoir vis-à-vis du malade
- Mes collègues seront mes frères
- Je respecterai au plus haut degré la vie humaine et ceci dès la conception. Même sous les menaces, je n'utiliserai point mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.
- Je m'engage solennellement sur l'honneur et en toute liberté à garder scrupuleusement ces promesses.

Adoptée par l'assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale à Genève, en Suisse, Septembre 1943 et amendée par la 22<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale à Sydney, Australie, Août 1969.

---

## REMERCIEMENTS

Ne pouvant lister ici toutes les âmes qui m'ont soutenu jusqu'ici, j'adresse cette prière au Seigneur mon Dieu: « Père accorde **Bénédition, Amour, Espoir et Foi** à toutes les personnes qui par ta grâce ont participé à mon instruction et fait de moi ce que tu as voulu que je sois »

Pour le cas particulier de mes parents et de mon père spirituel:

- **Père, mère merci pour tout.** De toutes mes forces j'essayerai toujours de vous faire honneur.
- Au **Docteur Baonga Ba Pouth Franky**, au delà du frère que tu es déjà, tu t'es comporté comme mon guide spirituel dans la voie sacrée de la médecine. **MERCI POUR TOUT.**



---

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Récapitulatif des schémas thérapeutiques.

**Tableau 2**: Récapitulatif des diamètres obtenus.

---

## LISTE DES FIGURES

**Fig. 1** : Sensibilité de *Trichophyton violaceum*.

**Fig. 2** : Sensibilité de *Trichophyton soudanense*.

**Fig. 3** : Sensibilité de *Microsporum canis*.

**Fig. 4** : Sensibilité de *Microsporum langeronii*.

**Fig. 5** : Etat de l'activité *in vitro* des antifongiques de la rue par rapport à ceux de référence.

---

## LISTE DES PHOTOS

**Photo N° 1** : Aspects physiques de l'amphotéricine B de pharmacie (a) et de l'amphotéricine B de la rue (b).

**Photo N° 2** : Epidermophytie circinée.

**Photo N° 3** : Souche pure de *Microsporum langeronii*.

**Photo N° 4** : Teigne inflammatoire.

**Photo N° 5** : Souche pure de *Microsporum canis*.

**Photo N° 6** : Teigne à petites plaques confluentes.

**Photo N°7** : souche pure de *Trichophyton violaceum*.

**Photo N°8** : Onychomycose.

**Photo N° 9** : souche de *Trichophyton soudanense*.

**Photo N°10** : Sensibilité de *Trichophyton violaceum* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue et ceux de référence.

**Photo N° 11** : Sensibilité de *Microsporum canis* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue et ceux de référence.

**Photo N°12** : Sensibilité de *Microsporum langeronii* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue et ceux de référence.

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

**CMF:** Concentration Minimale Fongicide.

**CMI:** Concentration Minimale Inhibitrice.

**DMF:** Diméthylformide.

**DMSO:** Diméthylsulfoxyde.

**KOH:** Potasse.

**NCCLS:** National Committee for Clinical Laboratory Standards.

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé.

**PAS:** Périodic Acid of Schiff.

**Ph:** Potentiel d'Hydrogène.

**SDA:** Sabouraud Dextrose Agar.

**SIDA:** Syndrome d'immunodéficience acquise.

**VIH:** Virus d'Immunodéficience Humaine.

## RESUME

Les dermatophyties sont des mycoses superficielles, causées par les dermatophytes, atteignant la peau et les phanères. Leur prévalence est croissante dans notre milieu et de part le monde. Les dermatophyties posent des problèmes thérapeutiques en récidivant et en devenant parfois chroniques.

Parmi les nombreux facteurs favorisant, on note l'usage des antifongiques d'activité faible. Au vue de l'existence Cameroun, des antifongiques contrefaits vendus dans la rue, d'activité douteuse, nous nous sommes proposé d'évaluer la sensibilité des dermatophytes à ces antifongiques.

Il s'agit d'une étude pionnière dont la finalité est de justifier davantage le risque couru par les patients se livrant à leur consommation. De ce fait, notre objectif principal était, l'évaluation de l'activité *in vitro* des antifongiques vendus dans les rues de Yaoundé sur les dermatophytes. Les objectifs secondaires à atteindre étant:

- l'obtention des antifongiques vendus dans la rue d'une part et leur équivalent vendu dans les pharmacies d'autre part ;
- l'obtention des cultures pures de souches, isolées à partir de lésions cliniques ;
- la détermination des diamètres des zones d'inhibition de ces antifongiques sur les cultures de souches pures obtenues ;
- la comparaison des diamètres obtenus dans les deux groupes d'antifongiques

Nous avons réalisé une étude transversale prospective (août - décembre 2006) au laboratoire de Mycologie Médicale de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales.

L'étude a porté sur 4 types d'antifongiques retrouvés dans les marchés de Yaoundé : l'amphotéricine B, la griséofulvine, le kétoconazole et le fluconazole.

---

Pour chaque type, 05 échantillons ont été achetés dans cinq marchés de Yaoundé (marché Central, marché Mvog-Mbi, marché Melen, marché Essos et marché Mokolo). Les achats se faisaient indépendamment du fait que le vendeur était ambulancier ou fixe.

Ont été inclus dans l'étude tout antifongique disponible, dans les marchés choisis, en comprimé ou en gélule. Les autres formes galéniques étaient exclues. Au total, un échantillon de 20 antifongiques provenant du marché médicamenteux de la rue de Yaoundé a été confectionné.

En vue de comparer les résultats avec les antifongiques vendus en pharmacie, nous avons obtenu pour chaque type d'antifongique la rue un équivalent en pharmacie.

Les produits antifongiques ont été ainsi repartis en deux groupes :

- un groupe A constitué d'antifongiques vendus dans les pharmacies ;
- un groupe B constitué d'antifongiques vendus dans la rue.

Leur activité a été évaluée par la détermination des diamètres des zones d'inhibition sur 4 souches de dermatophytes isolées des lésions cliniques humaines. Il s'agissait de *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporum langeronii* et de *Microsporum canis*.

Nous avons observé une diminution de la valeur des diamètres des zones d'inhibitions sur toutes les souches de dermatophytes, de l'amphotéricine B au fluconazole en passant respectivement par le kétoconazole et la griséofulvine.

L'analyse comparée des résultats de l'activité *in vitro* des deux groupes d'antifongiques (groupe A et groupe B) montrent que les antifongiques du groupe A ont une activité plus grande que celle des antifongiques vendus dans les rues. En effet, les 4 types d'antifongiques achetés dans la rue ont révélé une

---

moyenne des diamètres des zones d'inhibition inférieure à celle des antifongiques de la pharmacie. 85% des antifongiques de la rue présentaient une activité plus faible que celle des antifongiques de la pharmacie.

Cependant, pris individuellement, 15% des antifongiques de la rue ont eu une activité *in vitro* similaire à celle des antifongiques de la pharmacie.

Ces résultats montrent une existence non négligeable d'antifongique d'activité inférieure au sein des antifongiques vendus dans les rues de Yaoundé.

Les enjeux économiques et financiers présents dans le trafic des antifongiques de la rue ne pouvant être au-dessus de toute considération humaine, au regard de la recrudescence des dermatophyties dans notre milieu, nous recommandons :

- que cette étude préliminaire soit complétée par une étude portant sur des antifongiques obtenus dans différentes villes du pays, et un plus grand nombre de souches fongiques ;
- que tout patient atteint de dermatophytie achète les médicaments dans les pharmacies ;
- un contrôle de la chaîne de fabrication et de distribution des antifongiques ;
- une étroite collaboration interministérielle (Ministère de la Santé Publique, Ministère du commerce, Ministère des affaires sociales, Ministère de la communication, Ministère des petites et moyennes entreprises, etc.) pour prodiguer le phénomène du médicament de la rue.

---

## SUMMARY

Dermatophytosis are superficial mycoses, caused by dermatophytes, which affect the skin and the integuments. There is an increase in the prevalence of dermatophytosis in our milieu and worldwide. Among the problems faced in their management are, the tendency to reoccur and to become chronic.

Among the factors causing therapeutic problems is the use of less potent Antifungal drugs. With the existence in Cameroon of counterfeit or doubtful antifungal drugs sold by numerous street hawkers, we decided to evaluate the sensitivity of dermatophytes to these drugs.

It is a pioneer study to assess the risk runned by patients who use these drugs. Our main objective was to assess the *in vitro* activity of antifungal drugs sold in streets of Yaounde on dermatophytes. Our specific objectives were:

- obtained antifungals sold in the street on the one hand and their equivalent sold in pharmacies on the other hand;
- obtained pure cultures of strains, isolated from clinical lesions;
- the determination of the diameters of the zones of inhibition of these antifungals on the cultures of pure strains obtained;
- the comparison of the diameters obtained in the two groups of antifungals

We carried out a transverse prospective study (August-December2006)- in the Medical Mycology laboratory of the Faculty of Medicine and Biomedical Sciences.

The study was on 4 types of antifungal drugs found in the markets of Yaounde: Amphotericine B, Griseofulvin, Ketoconazole, and Fluconazole.



---

For each type, 05 samples were bought in five markets of Yaounde (Central market, Mvog-Mbi market, Melen market, Essos market and Mokolo market).

The two galenic forms of these antifungal drugs used were capsules and tablets, found in the chosen markets. Other galenic forms were excluded. A total of 20 antifungal drugs (5 of each drug type) coming from the markets of Yaounde were collected.

In order to compare results with antifungal drugs sold in pharmacies, we got for each type of antifungal drug an equivalent in a pharmacy.

The drugs were divided into two groups:

- group A were drugs from the pharmacies;
- group B were drugs from the markets.

Their activities were evaluated by measuring the diameters of the zones of inhibition on 4 strains of dermatophytes isolated from human lesions. These were: *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporum langeronii* and *Microsporum canis*.

We observed a progressive decrease in the diameters of the zones of inhibition on all strains of dermatophytes. This decrease was more important while using amphotericine B, followed by ketoconazole, then by griseofulvin and finally fluconazole.

We observed that group A drugs had a higher activity than group B drugs. In fact, the four types of antifungal drugs obtained from the streets showed an average diameter of the zone of inhibition lower than that from pharmacy obtained drugs. We noticed that, 85% of antifungal drugs obtained from the market presented a weaker activity than those from the pharmacy.

However, taken individually, 15% of antifungal drugs from the market had a similar in vitro activity to those from the pharmacy.

---

These results reveal that an important proportion of drugs sold in the markets of Yaounde are less efficient than those sold in the pharmacies. Thus, we recommend that:

- All patients with dermatophytosis buy their drugs from pharmacies;
- The fight against counterfeit medicine should involve more other ministries apart from the Public Health Ministry (Ministry of Commerce, Ministry of social Affairs, etc)
- This preliminary study be completed by a larger study on antifungal drugs obtained from the different cities in the country, and on a larger number of fungal strains

---

# INTRODUCTION

---

## INTRODUCTION

Les mycoses superficielles sont des affections parasitaires provoquées par des champignons, qui atteignent la peau, les phanères et les muqueuses [1]. Les dermatophyties en font partie et, ces dernières années, leur prévalence est en augmentation [2-7]. Bien que apparemment bénignes, les dermatophyties posent des problèmes thérapeutiques, en récidivant et en devenant parfois chroniques [5,8].

Le constat de ce phénomène a conduit à une utilisation large des antifongiques. Les antifongiques au Cameroun sont disponibles sous des formes authentiques, d'activité fiable, d'une part et contrefaites d'autre part, d'activité douteuse, incluant les médicaments vendus dans la rue. En effet selon l'OMS, est jugé « contrefait » tout médicament mis sur le marché de façon délibérée et frauduleuse alors qu'il était porteur d'anomalies réglementaires, qualitatives et informatives concernant son identité ou sa source [9].

L'activité douteuse des contrefaçons provient du fait qu'elle peut être de bonne qualité ou de qualité inférieure, à savoir faible ou nulle [9]. Et sachant que l'activité douteuse des antifongiques vendus dans nos rues est l'une des causes des problèmes thérapeutiques suscités [9], il est donc nécessaire de l'évaluer *in vitro* afin de justifier davantage le risque couru par les patients se livrant à leur consommation.

En outre, si de nombreux travaux montrent qu'un nombre important d'anti infectieux, tels que les antibiotiques et les antihelminthiques, vendus dans la rue sont de qualité inférieure [10, 11], aucune étude par contre ne révèle l'activité sur les dermatophytes des antifongiques vendus dans la rue.

---

# ***OBJECTIFS***

---

# OBJECTIFS

## **Principal :**

Evaluer l'activité *in vitro* sur les dermatophytes des antifongiques vendus dans les rues de Yaoundé.

## **Secondaires :**

- Obtenir des antifongiques vendus dans la rue d'une part et leur équivalent vendu dans les pharmacies d'autre part.
- Obtenir des cultures pures de souches, isolées à partir de lésions cliniques.
- Déterminer les diamètres des zones d'inhibition de ces antifongiques sur les cultures de souches pures obtenues.
- Comparer les diamètres obtenus dans ces deux groupes d'antifongiques.

---

# **REVUE DE LA LITTERATURE**

---

## REVUE DE LA LITTERATURE

### I- LA PRISE EN CHARGE DES DERMATOPHYTIES

#### I-1 DEFINITION ET RAPPELS SUR LES DERMATOPHYTIES

##### I-1-1 DEFINITION : [12]

Les dermatophyties constituent un ensemble de maladies de la peau et des phanères causées par des champignons parasites, toujours pathogènes pour l'homme ou l'animal, appelés dermatophytes. Elles font partie des mycoses superficielles et présentent exceptionnellement un envahissement des tissus profonds.

##### I-1-2 RAPPELS :

###### I-1-2-1 Historique sur les dermatophytes:[12]

C'est Remak, qui le premier, en 1837 soupçonne la nature cryptogamique du favus connu depuis l'antiquité. Schoenlein, en 1839, en décrit l'agent responsable nommé *Achorion schoenleinii* par Lebert en 1845. Gruby, en 1842, affirme l'origine mycosique de toutes les teignes. Raymond Sabouraud a beaucoup contribué à la connaissance tant clinique que biologique des dermatophytes. Il publie son traité « Les teignes », en 1910. Après lui, de nombreux mycologues se sont intéressés aux dermatophytes. Citons, parmi les plus connus, Langeron en France, Emmons aux Etats-Unis d'Amérique, Vanbreuseghem en Belgique et Stockdale en Angleterre.

En 1899, Matruchot et Dassonville avaient suspecté l'appartenance des dermatophytes aux ascomycètes en raison de la ressemblance de certains d'entre



---

eux avec un ascomycète appelé *Ctenomyces gypseum*, cultivé sur terre. Mais il faudra attendre 1959 pour connaître avec certitude la forme sexuée de quelques dermatophytes. Gentles et Dawson décrivent en 1959, *Arthroderma uncinatum*, forme parfaite de *Trichophyton ajelloi*, et Stockdale, en 1961, *Nannizia incurvata*, forme parfaite de *Microsporum gypseum*.

Le traitement des teignes a été révolutionné par la découverte de la griséofulvine. Isolée en 1939 à partir de *Penicillium griséofulvum*, son efficacité sur la teigne expérimentale du cobaye a été démontrée par Gentles en 1958.

### **I-1-2-2 Histophysiologie de la peau et des phanères :**

- La peau

Elle recouvre la surface externe du corps. Elle mesure environ 1,6m<sup>2</sup> chez l'adulte. Au niveau des orifices du corps, elle se continue par les muqueuses. C'est un organe avec plusieurs rôles :

- elle protège le corps contre les agressions mécaniques, chimiques et thermiques, ainsi que contre de nombreux germes pathogènes au moyen de son épithélium et de ses sécrétions glandulaires ;

- elle joue un rôle dans la régulation thermique ;

- elle participe à la régulation de l'équilibre hydrominéral ;

- elle possède des structures nerveuses qui en font un organe sensoriel. La peau se compose de: l'épiderme, épithélium pavimenteux pluri-stratifié et kératinisé, et du chorion, le derme, couche conjonctive.

L'épiderme se divise en trois couches :

- la couche de régénération ou couche conjonctive ;
- la couche de production cornée ;
- la couche cornée.

---

Le derme ou chorion représente un réseau dense de fibres collagènes, mêlées à des fibres élastiques. Ces structures confèrent à la peau sa résistance mécanique et sa déformabilité réversible [13].

- Les phanères [13]

**Les poils** : Ils existent partout, sauf à des rares endroits (organes génitaux, plantes des pieds, paume de main, etc.). Ils résultent d'une kératinisation modifiée qui se fait à partir d'une zone circonscrite de l'épiderme. Le poil se divise en deux parties qui sont la racine et le bulbe, sa couleur est souvent déterminée par la présence de la mélanine qui est produite par les mélanocytes.

**Les ongles** : Ils servent à la protection des extrémités digitales et augmentent en même temps la qualité du tact en formant une résistance à la pression qui s'exerce sur les coussinets tactiles des doigts. La perte de l'ongle entrave la sensibilité tactile de la phalange correspondante.

### **I-1-2-3 Epidémiologie :**

- Les agents, leur classification et mode de transmission : [12]

La transmission s'effectue selon un mode **anthropophile** (toujours d'homme à homme de façon directe ou non), **zoophile** (de l'animal à l'homme) ou **tellurique** (du sol à l'homme).

Pour la classification, Sabouraud a étiqueté les agents en fonction de l'aspect parasitaire, des lésions et de l'adaptation à l'hôte. Langeron et Milochevitch ont complété cela, suivi par Emmons (1934), dont le classement, plus "botanique", prévaut maintenant:

- le genre ***Epidermophyton*** (**Sabouraud 1907**) est caractérisé par l'absence de microconidies, la présence de macroconidies en massues, à paroi lisse et épaisse ;
- le genre ***Microsporum*** (**Gruby 1843**) correspond au genre *Sabouraudites* de Langeron et Milochevitch. Il est caractérisé par des macroconidies ou fuseaux,

---

souvent de grande taille, à paroi plus ou moins épaisse couverte d'aspérités, ou de verrucosités dénommées échinulations ;

- le genre *Trichophyton* (Malmsten 1845) comporte des microconidies rondes ou en massues, des macroconidies plus petites, à parois lisses et minces; Emmons distingue: les trichophytons endothrix, les trichophytons ectothrix à petites spores (microïdes de Sabouraud), et les trichophytons ectothrix à grosses spores (mégaspores de Sabouraud).

Rivalier a réuni les *T. album*, *T. ochraceum* et *T. discoïdes* sous le nom unique de *T.ochraceum*.

Les différentes espèces pathogènes sont :

➤ Dans le genre *Epidermophyton* :

*E. floccosum* , *E. stockdaleae*

➤ Dans le genre *Microsporum* :

-les espèces anthropophiles : *M. audouinii*, *M. langeronii*, *M. rivalieri*, *M. ferrugineum*

- les espèces zoophiles : *M. canis*, *M. canis sub sp. Pulverulentum*, *M. distortum*, *M. obesum* , *M. equinum*, *M. nanum*, *M.persicolor*, *M. vanbreuseghemii*

- les espèces telluriques : *M. gypseum*, *M. fulvum*, *M. praecox*

➤ Dans le genre *Trichophyton*

- les espèces endothrix et apparentées : *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. gourvilii*, *T. yaoundei*, *T. megninii* ou *T. rosaceum*, *T. kuryangei*, *T. rubrum*, *T. raubitschekii*, *T. fischeri*, *T. kanei*, *T. rodhainii*, *T. fluviomuniense*, *T. (ou Langeronia) soudanense*.

- les espèces microïdes : *T. mentagrophytes sub sp. asteroides*, *T. mentagrophytes sub sp. granulosum*, *T. mentagrophytes sub sp. lacticolor* , *T. mentagrophytes sub sp. radians*, *T. mentagrophytes var. interdigitale*, *T. erinacei*, *T. simii*.

- les espèces mégaspores et apparentées : *T. equinum*, *T. ochraceum (ou verrucosum)*, *T. schoenleinii*, *T. concentricum*.

- les anciens achorions animaux : *T. quinckeanum*, *T. gallopavum*, *T. gallinae*.

---

- Répartition géographique et prévalence:

Les dermatophytes sont répandus dans le monde. Certaines espèces sont cosmopolites, d'autres sont localisées à des régions particulières du globe. [12] Il n'existe pas de données satisfaisantes dans notre milieu sur la prévalence des dermatophytoses en particulier, et sur les mycoses superficielles en générale. Ceci au vue du nombre insuffisant d'études menées sur le sujet. Celles effectuées mentionnent une prévalence des mycoses superficielles, en augmentation, variant entre 26 et 39% [6, 14,7].

- Impact socio-économique :

Ces dernières années, des études épidémiologiques ont permis d'évaluer les conséquences socio-économiques des dermatophyties. Les onychomycoses, qui représentent 50 % des onychopathies, sont vécues comme un handicap social ou professionnel pour 40 % des patients, et plus de 70 % d'entre eux réclament des traitements efficaces et sont prêts à dépenser des sommes importantes pour être traités. [15]

- Les facteurs favorisants : [12]

Certains facteurs sont évoqués comme responsables d'une prévalence plus forte, de la persistance et de la récurrence des dermatophyties. Ces facteurs sont regroupés en deux groupes : les **facteurs locaux** et les **facteurs généraux**. Au sein des locaux, on retrouve : l'humidité, la macération (occlusion, transpiration, obésité,...), les irritations chroniques, le pH acide (prothèse dentaire), la xérostomie, la mucite post-radique. Tandis que les facteurs généraux sont en rapport avec le terrain et la prise de certains médicaments. En effet, tout terrain où siège une immunodépression congénitale ou acquise (thérapeutique, grossesse, âges extrêmes de la vie, trouble du métabolisme, cancer, infections diverses graves tel l'infection au VIH) y est compris.

---

Les facteurs généraux (qui permettent la pérennisation et l'extension des lésions) ont un rôle moins marqué, que celui des locaux (qui favorisent l'apparition des lésions), au sein de la pathologie.

#### **I-1-2-4 Physiopathologie de l'infestation : [12]**

- Mode de végétation sur la peau :

L'inoculation du champignon est favorisée par une lésion cutanée préexistante ou une excoriation, si minime soit-elle. Une spore ou un fragment de mycélium pénètre dans la couche cornée de l'épiderme et s'étend de façon circulaire et centrifuge. Au contact des filaments et de la peau saine, se forment des vésicules qui se dessèchent en donnant des squames. Les lésions réalisées sont arrondies ; le champignon est actif à la périphérie de la lésion alors qu'il tend à disparaître du centre.

- Mode de végétation dans le cheveu ou poil

L'atteinte du cheveu est secondaire à l'atteinte cutanée ; le filament arrivant à un orifice pileaire progresse dans la couche cornée jusqu'à l'infundibulum. Au contact avec le cheveu, le champignon soulève la cuticule et pénètre dans le cheveu qu'il envahit de haut en bas. Sa progression s'arrête au niveau du collet du bulbe pileaire où il n'y a plus de kératine et forme une ligne appelée « frange d'Adamson ». L'évolution du champignon dans le cheveu dépend de l'espèce responsable :

- les filaments se multiplient peu dans le cheveu qui reste relativement long (teigne favique) ;
- les filaments se multiplient au point d'envahir entièrement le cheveu. Très fragile, celui-ci se casse au ras du cuir chevelu (teigne endothrix) ;
- les filaments ressortent du cheveu et forment autour de lui une gaine de petites spores très compactes (teigne microscopique), ou dissociées en

---

chainettes (teignes microïdes) ou de spores plus grosses (teigne mégaspore).

- Mode de végétation dans l'ongle

L'atteinte de l'ongle est secondaire à la pénétration du champignon dans la couche cornée de l'hyponychium et du lit unguéal. La pénétration se fait dans un ongle déjà malade ou est favorisée par les microtraumatismes de l'ongle. L'envahissement est très progressif de la partie distale vers la partie proximale.

## I-2 LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif des dermatophyties repose sur 2 arguments : l'aspect clinique des lésions et un examen mycologique.

### I-2-1. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE [16, 17]

Il se pose par reconnaissance des lésions cutanées, à savoir :

- **épidermophytie circinée** : cette lésion arrondie est formée d'un cercle vésiculeux et d'un centre apparemment guéri, sauf s'il y a des folliculites résiduelles. Tous les dermatophytes peuvent provoquer ce type de lésion ;

- **les teignes**: elles succèdent au développement d'une épidermophytie circinée du cuir chevelu. Les teignes peuvent être tondantes, inflammatoires ou faviques. La clinique dépend du parasitisme pileaire :

- pour les teignes tondantes à grandes plaques, parasitisme endo-ectothrix microsporique, les teignes à petites plaques, parasitisme endothrix;

- le favus ou teigne favique est dû à une attaque particulière du cheveu par *T. schoenleinii*.

---

- les teignes inflammatoires montrent un parasitisme microïde ou mégaspore avec des exceptions (parasitisme favique des kériions à *M. gypseum*, kériions à *M. canis* de l'enfant).

- **le kériion** est une tumeur inflammatoire du cuir chevelu ou d'une zone pileuse, déterminée par la réaction du patient contre le dermatophyte qui parasite le poil. Le dermatophyte est chassé avec le poil infesté, presque toujours spontanément, tout du moins s'il ne s'agit pas de *Trichophyton rubrum* ;

- **les intertrigos** sont des atteintes des plis, *intertrigos des grands plis*, soit les aisselles, les plis sous-mammaires, inguinaux, inguino-périnéaux, inter-fessier, *intertrigos des petits plis*, interdigito-palmaires et interdigito-plantaires ;

- **la kératodermie palmaire et/ou kératodermie plantaire**. Les kératodermies palmaires dites " pachy-érythro-kératodermies " sont le plus souvent dues à *T. rubrum*. Elles sont habituellement unilatérales, contrairement aux kératodermies plantaires souvent bilatérales dont la forme la plus étendue est l'atteinte en " mocassin " ;

- **l'onyxis des mains et des pieds**: l'atteinte par un dermatophyte succède presque toujours à une dermatophytie de voisinage, intertrigo interdigito-palmaine ou plantaire, kératodermie palmaire ou plantaire. L'onyxis dermatophytique isolé sans lésion cutanée associée est rare. Il ne peut résulter que du traitement isolé d'un intertrigo avec méconnaissance d'une discrète atteinte unguéale associée. L'atteinte de l'ongle peut être discrète, simple leuconychie superficielle, unique ou multiple, le plus souvent limitée à la zone de recouvrement du 3ème orteil sur le 4ème, ou plus visible, onyxis proximal, onyxis distal ou latéro-distal, ou même onychomycodystrophie totale ;

- 
- **les granulomes et mycétomes**: ils résultent de l'effraction du derme par le dermatophyte. Dans des cas exceptionnels, on a pu observer des folliculites où le dermatophyte franchit la zone bulbaire du poil ou du cheveu et pénètre dans le derme moyen. Cela se produit essentiellement avec *Trichophyton rubrum*, (granulome de Majocchi), avec *Trichophyton violaceum* et exceptionnellement avec *Microsporum canis*. Bien plus rares, des mycétomes, tumeurs fongiques à grains, ont été observés, dus à *M. langeronii*, *T. soudanense*, *M. ferrugineum* ;
  - **les dermatophyties superficielles extensives** : peu fréquentes avant l'apparition du SIDA, elles étaient réservées à des patients négligents, aux érythrodermies ichtyosiformes congénitales ;
  - **la maladie dermatophytique** de Hadida et Schousboe n'est pas si rare en Afrique du Nord: après franchissement du derme, l'hypoderme, les ganglions, les viscères peuvent être envahis par le dermatophyte.

## **I-2-2. – LE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE :**

L'examen mycologique permet de donner la certitude d'une dermatophytie. L'examen microscopique direct et la culture sont les méthodes de choix. En plus des examens à la lumière de Wood et histopathologique qui peuvent être utiles.

### **I-2-2-1 Nature du prélèvement :**

Le prélèvement doit être effectué et acheminé au laboratoire dans de bonnes conditions, afin d'éviter des erreurs de diagnostic. Ceci avec une fiche de



---

renseignement donnant des informations sur la maladie, la présence d'un contact avec un animal et les voyages récents.

- La peau :

Le fait de racler la peau infectée peut s'effectuer à l'aide de plusieurs instruments. Une lame de rasoir, une curette ou le bord d'une lame de microscope, peuvent être utilisés [18]. Les champignons sont plus viables en bordure de lésion, d'où le fait de racler de préférence à cet endroit.

- Les cheveux :

Les cheveux doivent être épilés plutôt que coupés car l'infection est souvent située près ou au-dessous de la surface du cuir chevelu [19]. Dans l'infection du cheveu de type endothrix, le raclage du cuir chevelu avec une lame de rasoir donne un meilleur prélèvement que celui obtenu grâce à l'épilation. Une autre technique décrite est celle de l'usage de la brosse à cheveux. Où le cuir chevelu est brossé à l'aide d'une brosse à cheveu en plastique, qui est ensuite appuyée dans une surface contenant de la gélose [20]. Les brosses peuvent encore être utilisées après stérilisation.

- Les ongles :

Le prélèvement peut être effectué sur n'importe quelle région d'un ongle décoloré, dystrophique ou cassant. S'il existe une hyperkératose sous-unguéale, le raclage est préférable à cet endroit. Les ongles peuvent être aussi coupés, ceci le plus ras possible.

### **I-2-2-2 Examen direct au microscope :**

Pour les infections fongiques, la réalisation de préparation directe constitue la méthode de diagnostic la plus utile et simple. Le prélèvement

---

fongique (squames, cheveux, ongle) est mis entre lame et lamelle avec une goutte de la potasse (KOH à 10-30%). La dissolution complète de la substance calleuse peut prendre plusieurs minutes ou plusieurs heures. Si, au microscope, la préparation révèle des filaments, une infection fongique est fortement suspectée. La préparation directe peut aussi s'effectuer au bleu de méthylène. Plusieurs autres méthodes de coloration peuvent être utilisées [21, 22]. La coloration de Calcoflour White est fluorescente après excitation aux rayons UV, mais a pour inconvénient de nécessiter l'usage d'un microscope fluorescent. [23]

Les dermatophytes sont identifiés par la présence de filaments septés, translucides, non pigmentés et des arthrospores [23]. Si le prélèvement contient des squames, l'ajout du KOH peut engendrer l'apparition des structures mycelium-like appelées «champignon mosaïque ». Ces artéfacts sont souvent pris à tort pour des filamenteux. Dans les cheveux, les filaments et les spores peuvent être en position ectothrix ou endothrix.

### **I-2-2-3 Culture :**

La coloration au KOH ne permet pas la détermination de toutes les espèces, et souvent des filaments non pathogènes et sans importance clinique peuvent être visualisés. C'est pour cette raison que la culture est indispensable pour reconnaître les agents pathogènes tels les dermatophytes, les levures, les moisissures et les autres. Plusieurs milieux de culture existent. Le milieu le plus utilisé est celui de la gélose glucosé de Sabouraud (qui contient 20 g de glucose, 10 g peptone, 17 g d'agar et de l'eau distillée avec un pH total de 6,9) [24].

Le problème de la culture fongique est la contamination du milieu avec les moisissures qui rend l'identification difficile. Pour palier à ce problème, la cycloheximide est ajoutée au milieu de culture, avec comme inconvénient

---

d'inhiber la croissance de champignons pathogènes comme l'*Aspergillus* [20]. La contamination bactérienne est un autre risque de la culture fongique. D'où, l'ajout dans les milieux de culture des antibiotiques comme : la pénicilline, la streptomycine ou le chloramphénicol [25].

Le milieu de test pour dermatophytes contient, non seulement les antibiotiques antibactériens et la cycloheximide mais aussi, un pH induisant une modification de la coloration en fonction des productions alcalines des dermatophytes [26]. Les dermatophytes changent la coloration du milieu du jaune au rouge en 14 jours. Certains contaminants, cependant, peuvent donner de fausses modifications de couleur.

La température idéale de croissance pour la majorité des champignons d'importance clinique est de 25°C [27]. Si l'on ne dispose pas d'un incubateur à 25°C, les cultures peuvent être incubées à la température ambiante. La majorité des cultures doivent être incubées pendant 4 semaines avant que l'on ne les considère négatives.

#### **I-2-2-4 Examen macroscopique :**

L'examen macroscopique des cultures est effectué lorsqu'une croissance mature s'est développée et permet d'apprécier les caractéristiques suivantes : la couleur, la texture, le pigment répandu, la morphologie des colonies et des zones de croissance [28]. Cependant il est à noter que ces caractéristiques peuvent être modifiées en fonction du milieu de culture et de la température de croissance.

#### **I-2-2-5 Examen microscopique :**

Après avoir noté les caractéristiques macroscopiques des colonies, des lames sont montées pour un examen microscopique. Il existe plusieurs méthodes pour cela. L'une d'entre elles est l'usage de l'anse de platine stérile, qui est

---

pressé fermement sur la surface d'une colonie fongique. Et ensuite trempé dans une goutte de bleu de méthylène reposant sur une lame [28].

#### **I-2-2-6 Histologie :**

L'examen histologique peut être utile dans le cadre de certaines dermatophyties. Les prélèvements sont effectués à l'aide de biopsie pour confirmer le diagnostic. Les champignons sont aisément reconnus par la PAS ou le nitrate methenamine d'argent [29].

#### **I-2-2-7 L'examen à la lumière de Wood :**

Il est connu depuis longtemps que les cheveux affectés par certains dermatophytes sont fluorescents à l'ultra-violet grâce à la lampe de Wood. Seuls quelques dermatophytes sont capables de produire des fluorescences, il s'agit particulièrement du genre *Microsporum*. Les cheveux infectés par ces espèces produisent une lumière vert-fluorescente. Les cheveux qui sont fluorescents, tordus ou cassés sont prélevés.

### **I-3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : [16, 17,30]**

La décision thérapeutique doit tenir compte de la localisation, de l'étendue des lésions, de leur pluralité, de l'astreinte et du risque mesuré d'une antifongothérapie systémique. Le suivi clinique attentif est le meilleur garant du résultat.

#### **I-3-1- BUT :**

Obtenir une restitution ad integrum du tégument avec un examen mycologique de contrôle négatif, ainsi qu'une absence de récurrence vérifiée par un suivi prolongé.

---

### **I-3- 2 MOYENS MEDICAUX NON SPECIFIQUES PREVENANT LES RECIDIVES ET LES SURINFECTIONS :**

Ils reposent surtout sur une prise en charge globale et multidisciplinaire des facteurs favorisants locaux et généraux, constituant ainsi un moyen systématique du traitement. **L'aération** et **le séchage** soigneux des lésions cutanées feront donc partie intégrante du traitement. Dans les cas de dermatophyties des cheveux et des ongles, **la réduction mécanique** du foyer fongique facilitera la pénétration des antifongiques systémiques et locaux, et accélèrera la guérison. Chez les patients ayant une immunodépression, la prise en charge de l'étiologie doit être débutée.

Pour prévenir la propagation et les récives au sein de collectivité (crèches, écoles, par exemple), une éviction est nécessaire jusqu'à la guérison clinique et biologique. Le dépistage et le traitement des animaux atteints sont aussi des mesures préventives importantes.

L'utilisation d'un **antiseptique** n'est pas indispensable, mais celui-ci peut agir sur la présence d'agents infectieux (levures ou bactéries à Gram positif) fréquemment associés à celle du dermatophyte, en particulier dans les plis. L'antiseptique prévient aussi la survenue de surinfection dans les atteintes prurigineuses.

Un **kératolytique** sera prescrit en cas d'hyperkératose, notamment palmo-plantaire ou de croûtes du cuir chevelu.

---

### **I-3-3 MOYENS MEDICAUX SPECIFIQUES VISANT A ERADIQUER L'AGENT INFECTIEUX**

Il existe 4 groupes spécifiques de médicaments utilisés dans le traitement des dermatophytes. Seuls la griséofulvine, la terbinafine et le kétoconazole sont recommandés pour un usage systémique, les autres antifongiques ont un usage local. Toutefois sans posséder d'autorisation de mise sur le marché, l'itraconazole et le fluconazole sont utilisés en pratique par voie systémique [15, 31-33].

#### **I-3-3-1 Les antibiotiques :**

- La griséofulvine

Elle est sous forme d'une poudre blanche peu soluble dans l'eau et soluble dans la DMF. Elle se présente sous forme de particules de poudre micronisées de 5 à 30 microns de diamètre.

Son mode d'action est celui d'un antimétabolite par inhibition de la synthèse des acides nucléiques à dose fongicide. Elle a des propriétés fongistatiques en interférant avec la synthèse de la chitine de la paroi fongique.

Son spectre d'action est limité aux dermatophytes. Du fait de sa faible solubilité, l'absorption digestive est faible et est meilleure lors de la prise des repas. Les céphalées sont fréquentes. L'un des effets secondaires peu important est la survenue de troubles psychiatriques, de confusion mentale et de dépression. De graves réactions cutanées peuvent survenir rarement.

La griséofulvine interagit avec un grand nombre de médicaments comme les contraceptifs oraux qui engendrent une baisse de son activité. Et les anticoagulants qui voient leurs propriétés antithrombotiques diminuer.

---

- La ciclopiroxilamine

Elle a une double action : premièrement elle bloque la synthèse d'adénosine triphosphate indispensable au métabolisme de la cellule fongique par inhibition du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Deuxièmement, elle bloque par chélation des ions ferreux, les enzymes responsables de la dégradation du peroxyde d'hydrogène dont l'accumulation endommage la cellule. Le spectre d'action s'étend surtout sur les levures et les dermatophytes.

### **I-3-3-2 Les azolés :**

Il s'agit de poudres pratiquement insolubles dans l'eau, et solubles dans les solvants organiques : polyéthylène glycol, alcool, chloroforme, diéthylformide, diméthylsulfoxyde. Les azolés sont divisés en deux groupes :

- les dérivés imidazolés : kétoconazole, clotrimazole, econazole, miconazole, bifonazole ;
- les dérivés triazolés : fluconazole, itraconazole, terconazole.

Les azolés exercent leur effet en se liant au système du cytochrome P-450 des champignons et ainsi inhibent la synthèse d'ergostérol, qui induit une altération de la membrane. Les azolés sont des fongostatiques, et ont une action sur les dermatophytes, les champignons et les moisissures. Ils pourraient avoir une action antibactérienne. Ils inhibent aussi le système du cytochrome P-450 humain, et de ce fait interagissent avec les médicaments qui sont métabolisés par ce système enzymatique. Dès lors, l'association terfenadine-kétoconazole avec itraconazole est contraindiquée.

---

L'administration du kétoconazole doit s'effectuer de manière systémique pour une meilleure biodisponibilité. Un traitement concomitant avec les anti-acides ou les anti-H2 diminue leur biodisponibilité.

Le traitement systémique du kétoconazole cause de rares réactions hépatiques graves, comme effet secondaire. Le traitement topique avec les azolés est bien toléré et ne cause pas de problèmes d'irritation.

### **I-3-3-3 Les allylamines ou dérivés de la naftifine :**

- Terbinafine :

Elle agit en inhibant l'enzyme squalène-epoxidase, grâce à l'inhibition initiale de la synthèse d'ergostérol. Comparé aux azolés, son mécanisme d'action ne fait pas intervenir le système du cytochrome P-450. La terbinafine orale est efficace contre les dermatophytes. Utilisée localement, elle a un spectre d'action large sur les champignons pathogènes. La terbinafine est très lipophile et de ce fait diffuse bien dans la kératine. Les concentrations thérapeutiques sont retrouvées dans les ongles et la couche cornée plus de 3-4 mois après l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires tels que de nombreux cas de réactions cutanées sévères et de troubles du goût ont été signalés lors du traitement oral ; d'où l'hésitation actuelle à sa prescription, vu le caractère apparemment bénin des mycoses superficielles.

### **I-3-3-4 Les dérivés des morpholines :**

- Amorolfine



---

Elle inhibe deux systèmes enzymatiques utilisés dans la synthèse de l'ergostérol fongique. Elle a un large spectre d'action fongistatique. Sa concentration systémique est faible lors de son usage local. Et aucun effet secondaire important n'a été reporté jusqu'à lors.

### **I-3-3-5 Les associations médicamenteuses**

Les associations mettant en jeu des antimycosiques et les stéroïdes sont rarement indiquées dans le traitement des mycoses superficielles.

### **I-3-4 INDICATIONS THERAPEUTIQUES SELON LA LOCALISATION**

Le traitement peut s'effectuer de façon systémique ou locale. Le traitement local comprend l'usage des moyens médicaux non spécifiques et des topiques antifongiques.

Tableau I : Récapitulatif des schémas thérapeutiques.

---

	<i>Localisation</i>	<i>Traitement</i>
Pli	Intertrigo isolé	Local
	Intertrigo associé à une atteinte plantaire ou unguéale	Systémique et local
Plante		Systémique et local

Peau glabre	Lésion unique	Local
	Lésions multiples ou associées à d'autres sites	Systémique et local
Paume		Systémique et local
	Leuconychie	Local et suppression
Ongle	superficielle ou lésion très localisée	mécanique de la zone parasitée
	Autre type d'atteinte	Systémique et local
Cheveux et poils		Systémique et local

---

Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion © 2001

## II- ETIOLOGIES DES ECHECS DE LA PRISE EN CHARGE DES DERMATOPHYTIES : LE CAS DES MEDICAMENTS DE QUALITE INFERIEURE OU CONTREFAITS

En cas d'échec thérapeutique apparent, avant d'incriminer l'antifongique, plusieurs questions doivent être posées : **l'indication d'une monothérapie est-elle appropriée?; le diagnostic de dermatophytie n'est-il pas erroné?; n'y a-t-il pas persistance de facteurs favorisants ou de foyer de réensemencement?; la compliance est-elle bonne et la durée du traitement suffisante?; le patient a-t-il pris son traitement régulièrement?; ne prend-il aucun traitement interférant avec l'absorption ou l'action du médicament (par exemple, prise d'anti-acides, de barbituriques...)?; l'absorption est-elle bonne?; n'existe-t-il pas, en particulier pour les onyxis, d'affections**

---

sous-jacentes (troubles de la circulation, psoriasis, traumatisme...) ou d'autres agents infectieux associés (bactéries ou corynébactéries dans les intertrigos, moisissure dans les ongles...) gênant l'appréciation des résultats ?

Lorsqu'il existe une mise en doute de l'efficacité de l'antifongique, deux orientations étiologiques sont à envisager: **la présence d'un dermatophyte ayant développé une résistance à l'antifongique, ou celle d'un antifongique ayant une faible activité sur le dermatophyte pourtant sensible.** Dans la première orientation, un antifongigramme permet de lever l'interrogation en révélant la sensibilité du dermatophyte à l'antifongique indexé. Dans la seconde orientation, toute l'attention est portée sur la qualité de l'antifongique. A savoir est-on en face d'un antifongique de qualité inférieure ou contrefait?

## **II-1 DEFINITIONS DE LA CONTREFAÇON ET DE LA QUALITE INFÉRIEURE D'UN MEDICAMENT**

Selon l'OMS [9], les **médicaments de qualité inférieure** sont des produits dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient. La qualité inférieure peut être le résultat d'une négligence, d'une erreur humaine, de ressources humaines et financières insuffisantes ou d'une contrefaçon.

Le problème des **médicaments contrefaits**, selon l'OMS [9], s'inscrit dans le cadre plus large des produits pharmaceutiques de qualité inférieure. La différence tient à ce qu'ils sont étiquetés frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source. La contrefaçon peut concerner aussi bien des produits de marque que des produits génériques, et les médicaments contrefaits peuvent comprendre des produits qui contiennent les principes actifs

---

authentiques mais un emballage imité, ou d'autres principes actifs, aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante.

## **II-2 L'ETENDUE DU PROBLEME DANS LE MONDE [9]**

La « Food and Drug Administration » des Etats-Unis estime que les contrefaçons représentent plus de 10 % du marché mondial des médicaments et que le phénomène touche à la fois les pays industrialisés et les pays en développement. On estime que jusqu'à 25 % des médicaments consommés dans les pays pauvres sont des contrefaçons ou des produits de qualité inférieure.

Dans les pays plus riches, la contrefaçon concerne le plus souvent des médicaments coûteux tels que les hormones, les corticoïdes et les antihistaminiques. Dans les pays en développement, les médicaments qui font le plus souvent l'objet de contrefaçons sont ceux qu'on utilise contre des affections potentiellement mortelles comme le paludisme, la tuberculose et le VIH/SIDA. [10]

Les recettes mondiales de la vente des médicaments contrefaits et de qualité inférieure atteignent plus de US \$32 milliards par an.

Le commerce de ces médicaments affecte davantage les pays où le contrôle et l'application de la réglementation pharmaceutique sont moins stricts, où l'approvisionnement en médicaments de base est insuffisant et/ou irrégulier, où les marchés ne sont pas réglementés et les prix ne sont pas abordables. Toutefois, l'un des produits le plus contrefait aujourd'hui est le Viagra, qui est largement vendu par l'internet dans les pays industrialisés.

---

Il ressort d'une enquête effectuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les rapports de 20 pays concernant les médicaments contrefaits, de janvier 1999 à octobre 2000, que 60 % des cas de contrefaçon concernent les pays pauvres.

En avril 1999, 771 cas de médicaments de qualité inférieure avaient été répertoriés dans la base de données de l'OMS sur les contrefaçons, dont 77 % concernaient des pays en développement. L'analyse des données a montré que, dans 60 % des 325 cas, un principe actif faisait défaut.

### **II-3 LES FACTEURS QUI ENCOURAGENT LA CONTREFAÇON [9]**

Les produits de contrefaçon ne sont pas nécessairement fabriqués dans de grands établissements. La majorité des contrefacteurs découverts jusqu'ici travaillent dans des habitations courantes ; la fabrication se fait de manière artisanale dans l'arrière-boutique ou à l'ombre d'un arbre.

La contrefaçon pharmaceutique est une entreprise très lucrative en raison d'une forte demande et des coûts de production peu élevés. Faute d'une législation dissuasive dans de nombreux pays, les contrefacteurs ne craignent pas d'être arrêtés et poursuivis.

Lorsque le prix des médicaments est élevé et que des différences de prix entre des produits identiques existent, le consommateur a davantage tendance à chercher à s'approvisionner en dehors du système normal. La pauvreté est donc l'un des principaux déterminants de la production et de la consommation de produits de qualité inférieure.

---

## **II-4 CONSEQUENCES DES MEDICAMENTS DE QUALITE INFERIEURE ET CONTREFAITS**

Au mieux, l'utilisation régulière de médicaments de qualité inférieure ou contrefaits entraîne un échec thérapeutique ou favorise l'apparition d'une résistance ; mais, dans bien des cas, elle peut être mortelle. A titre d'exemples, on peut citer quelques cas tirés du bulletin d'information de l'OMS [9]:

- Au cours de l'épidémie de méningite au Niger en 1995, plus de 50 000 personnes ont reçu des faux vaccins provenant d'un don d'un autre pays qui les croyait sûrs. Cette contrefaçon a été à l'origine de 2500 décès;
- La consommation de sirop contre la toux contenant du paracétamol préparé avec du diéthylène glycol (un produit chimique toxique utilisé comme antigel) a provoqué 89 décès en Haïti en 1995 et 30 décès de nourrissons en Inde en 1998 ;
- En 1999, au moins 30 personnes sont mortes au Cambodge après avoir absorbé des antipaludéens contrefaits contenant de la sulfadoxine-pyriméthamine (un ancien paludéen moins efficace) et vendus sous le nom d'artésunate.

## **III - EVALUATION DE L'ACTIVITE DES ANTIFONGIQUES**

### **III-1 BUT ET DEFINITIONS**

L'évaluation de l'activité des antifongiques correspond à celle de la sensibilité des champignons à ces antifongiques. Elle a pour but de déterminer

---

les **concentrations minimale inhibitrice (CMI)** et parfois **fongicide (CMF)** d'une souche fongique vis à vis des divers antifongiques.

La **CMI** est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'un champignon donné, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée. Elle mesure donc un effet fongistatique et ne renseigne pas sur l'état de la population fongique, ne permettant pas de préciser si elle a été tuée en partie ou totalement ou si elle a seulement cessé de se multiplier. Un effet fongistatique est suffisant pour traiter les infections qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital et qui surviennent chez des sujets dont les défenses immunitaires permettent d'achever la destruction des champignons. Comme c'est le cas dans les dermatophyties.

La **CMF** est la concentration d'antifongique la plus faible engendrant la destruction d'un champignon. Elle mesure donc un effet fongicide.

### **III-2 DETERMINATION DE LA CMI ET LA CMF**

Pour la détermination de la CMI, il existe plusieurs méthodes : les méthodes de référence et les méthodes que l'on peut juger de simplifiées. Dans la pratique, les méthodes de référence sont de mises en œuvre délicates et/ou onéreuses et sont réservées à des laboratoires spécialisés.

#### **III-2-1 LES METHODES DE REFERENCE OU DE DILUTION :**

Les méthodes de dilution sont effectuées en milieu liquide ou en milieu solide. Elles consistent à mettre un inoculum fongique standardisé au contact de

---

concentrations croissantes d'antifongiques selon une progression géométrique de raison 2.

En milieu liquide, l'inoculum fongique est distribué dans une série de tubes (méthode de macrodilution) ou de cupules (méthode de microdilution) contenant l'antifongique. Après incubation, la CMI est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antifongique, avec une absence de croissance.

En milieu solide, l'antifongique est incorporé dans un milieu gélosé coulé en boîtes de Pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antifongique. La méthode de dilution en milieu gélosé, réalisée avec une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2 (ou de raison 1,25), est la méthode la plus sûre, pour l'obtention de la CMI. Mais seule la méthode de dilution au liquide permet d'obtenir la CMI et la CMF. Après détermination de la CMI, la tentative d'isolation des souches au sein des milieux inoculés ayant des concentrations d'antifongique supérieures à la CMI permettra de déterminer la CMF.

Les techniques de dilution en milieu gélosé permettent également de mesurer la concentration inhibitrice 99 % (concentration qui inhibe la croissance de 99% des cellules d'une souche bactérienne) ou la concentration inhibitrice 50 % (concentration qui inhibe la croissance de 50 % des cellules d'une souche bactérienne). Les déterminations des concentrations inhibitrices 99 % et 50 % sont plus précises que la détermination des CMI puisque les écarts-types moyens sont respectivement de 0,3 log base 2 et de 0,07 log base 2 contre 0,7 log base 2 pour la CMI.



---

### **III-2-2 LES METHODES SIMPLIFIEES :**

Ces méthodes ont l'avantage d'être pratique et de posséder des résultats de qualité acceptable, par rapport à ceux des méthodes de référence [34-41].

#### **III-2-2-1 La méthode de diffusion ou antifongigramme standard :**

Les méthodes de diffusion ou antifongigrammes standards sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic. Des disques de papier buvard, imprégnés des antifongiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Dès l'application des disques, les antifongiques diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe.

A la limite des zones d'inhibition, il existe dans la gélose des concentrations d'antifongiques égales aux CMI. Les méthodes de diffusion ne permettent pas de chiffrer directement ces valeurs. Toutefois, il existe une relation simple entre les diamètres des zones d'inhibition et les  $\log_2$  des CMI mesurées par les techniques de dilution. Ces relations, appelées droites de concordance ou droites de régression, ont été établies par des laboratoires spécialisés travaillant dans des conditions standardisées. A condition de respecter un protocole identique, ces courbes sont utilisables par un laboratoire de diagnostic. En théorie, les mesures des diamètres des zones d'inhibition et leurs reports sur les courbes de concordance donnent les valeurs des CMI en  $\mu\text{g/mL}$ . Dans la pratique, les résultats de la technique des disques doivent être considérés comme uniquement qualitatifs en raison de la variabilité expérimentale des diamètres et de l'erreur

---

sur les valeurs de la pente et de l'ordonnée à l'origine des droites de régression [42].

Il existe des variantes de la méthode de diffusion. Une de ces variantes est la méthode des puits [43] qui consiste à déposer un volume connu de la solution d'antifongique à tester dans un puits creusé dans la gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier.

### **III-2-2-2 Les autres techniques en milieu liquide :**

La détermination de la sensibilité peut se réaliser en milieu liquide en testant la sensibilité de la souche fongique vis-à-vis des concentrations critiques supérieures et inférieures des différents antifongiques ou uniquement vis-à-vis des concentrations critiques inférieures. Ces méthodes simplifiées sont commercialisées, par exemple "ATB Antibiogramme" (bioMérieux) ou "ATB VET" (bioMérieux). L'inoculation des galeries et la lecture des résultats peuvent se réaliser manuellement ou à l'aide d'automates.

### **III-2-2-3 Les techniques en milieu gélosé : le Etest®**

Le Etest® permet de déterminer la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu de l'antibiotique à tester. Ce gradient couvre une zone qui, en fonction des molécules, va de 0,016 à 256 mg/L ou de 0,002 à 32 mg/L. Le Etest® associe les caractéristiques des méthodes de diffusion et de dilution en milieu solide. Les bandelettes (supports inertes, hydrophobes, de 5 mm de largeur et de 50 mm de longueur) sont appliquées sur la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum de la souche à étudier. Après incubation, l'inhibition de la croissance se traduit par une ellipse d'inhibition dont les points d'intersection avec la bandelette définissent la CMI. Une échelle de lecture, imprimée sur la bandelette, permet une interprétation rapide.

---

Le milieu de culture est ensemencé soit par inondation soit par écouvillonnage. L'inoculum doit être standardisé et les boîtes doivent être parfaitement séchées avant le dépôt des bandelettes. Ce dépôt est un temps délicat, il est impératif de ne pas déplacer les bandelettes sur la surface de la gélose car l'antifongique diffuse dans le milieu en quelques secondes.

Lorsque la zone d'inhibition est nette et parfaitement symétrique, la lecture ne pose aucun problème. Dans tous les autres cas, une interprétation est nécessaire : une zone de décrochage dans la zone de lecture impose de lire la CMI en extrapolant la courbe de l'ellipse ; la présence de colonies "squatter" doit être analysée (résistance hétérogène, émergence de mutants résistants, mélange bactérien) ; la présence d'une croissance en ligne le long de la bandelette n'est pas prise en compte et résulte certainement d'un séchage insuffisant de la surface du milieu ; une asymétrie des points d'intersection de l'ellipse avec la bandelette conduit à lire la CMI au niveau le plus élevé.

#### **III-2-2-4 Standardisation :**

La fiabilité des résultats d'un antifongigramme est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés (la méthode, le milieu de culture, la quantité de l'inoculum, la température et le temps d'incubation). La standardisation est régie par des documents scientifiques, comme ceux émanant du comité américain de standardisation bio-clinique (National Committee for Clinical Laboratory Standards abrégé NCCLS) [44,45]. Selon les pays, il peut exister des variations techniques et il est important de respecter une technique identique à celle utilisée pour l'établissement des courbes de concordance.

---

### III-3 EXPRESSION DES RESULTATS

Les résultats quantitatifs (CMI en  $\mu\text{g/mL}$ ) sont le plus souvent interprétés par les laboratoires en termes de possibilité thérapeutique. Cette interprétation, habituellement exigée par les cliniciens, n'est, selon Chabbert, ni obligatoire ni toujours souhaitable. Elle consiste à comparer les valeurs des CMI avec les concentrations critiques établies pour chaque antifongique.

Schématiquement, la concentration critique supérieure correspond à la plus grande quantité d'antifongique actif que l'on peut obtenir dans le sérum et les tissus à la suite d'un traitement effectué à la posologie habituelle et la concentration critique inférieure correspond à la plus faible concentration humorale et tissulaire d'antifongique actif.

En réalité, les critères permettant d'établir les valeurs des concentrations critiques sont multiples :

- critères mycologiques basés sur les distributions des CMI des populations fongiques des différentes espèces et possédant ou non des caractères de résistance acquise biochimiquement et génétiquement identifiés ;
- critères pharmacocinétiques observés avec les posologies normales et maximales et selon les différentes voies d'administration. Les études pharmacocinétiques doivent apporter des informations sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination des antifongiques ;
- critères cliniques permettant de moduler les données pharmacologiques ;
- critères techniques tenant à la reproductibilité des résultats.

La prise en compte de ces différents critères permet de dresser un tableau des concentrations critiques pour les principaux antifongiques. Selon le poids attribué à tel ou tel critère, il est normal d'observer des variations d'opinion aussi, il n'existe pas d'accord au plan international et l'O.M.S. confie

---

l'établissement des tableaux des concentrations critiques aux autorités nationales.

L'établissement d'un tel tableau permet une catégorisation clinique.

- si, pour un antifongique donné, la CMI d'une souche est inférieure à la concentration critique inférieure, la *souche est qualifiée de sensible* ;
- si la CMI d'une souche est supérieure à la concentration critique supérieure, la *souche est qualifiée de résistante* ;
- si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques, *la souche est dite de sensibilité intermédiaire*.

La confrontation des CMI aux concentrations critiques permet donc aux laboratoires de donner les résultats sous la forme de champignon *sensible*, *intermédiaire* ou *résistante* à un antifongique.

Selon le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, les définitions de souche sensible, intermédiaire ou résistante sont les suivantes :

- ***une souche sensible*** est une souche pour laquelle la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- ***une souche de sensibilité intermédiaire*** est une souche pour laquelle le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches :
  - peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, avec pour conséquence leur classement dans la catégorie sensible.

---

Cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;

- peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement dans la catégorie résistante, mais suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations locales ou posologies accrues).

La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques ;

- ***une souche résistante*** est une souche pour laquelle il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

#### **III-4 LECTURE INTERPRETATIVE DE L'ANTIFONGIGRAMME**

La lecture interprétative de l'antifongigramme est fondée sur la connaissance des phénotypes de résistance. Elle a pour principal but de transformer un résultat catégorisé "sensible" en un résultat "intermédiaire" ou "résistant" en raison d'un risque d'échec thérapeutique. De plus, pour quelques couples champignon-antifongique, malgré une catégorisation " sensible ", le risque accru de sélection *in vivo* de mutants résistants justifie un commentaire particulier destiné au clinicien. La lecture interprétative nécessite une identification correcte de la souche et une méthode d'antifongigramme parfaitement standardisée. La mise en évidence de phénotypes de résistance hautement improbables compte tenu de l'identification de la souche doit conduire à vérifier l'identification fongique, à contrôler la pureté de l'inoculum et à contrôler la technique de l'antifongigramme.

---

### **III-5 LIMITES DE L'ANTIFONGIGRAMME**

#### **III-5-1 LIMITES TECHNIQUES :**

La réalisation d'un antifongigramme est soumise au respect de conditions techniques qui sont parfois incomplètement et insuffisamment respectées.

Un antifongigramme doit obligatoirement être effectué sur une culture pure et identifiée. Cette dernière condition permet d'ajuster la densité de l'inoculum, de choisir judicieusement les antifongiques à tester et de pratiquer une lecture interprétative.

Un antifongigramme réalisé de manière non standardisée et sur un mélange de germes non identifiés est dépourvu de sens.

Tout laboratoire devrait vérifier la validité de sa technique en testant, au moins une fois par mois, la sensibilité des souches de référence et vérifier que les diamètres des zones d'inhibition obtenues vis-à-vis des divers antifongiques sont conformes aux valeurs standards reconnues.

La technique des disques s'applique mal à l'évaluation de la sensibilité à des molécules qui diffusent peu dans la gélose et toute résistance devrait être confirmée par la mesure de la CMI.

#### **III-5-2 INCERTITUDE SUR L'ETIOLOGIE DE L'INFECTION :**

L'antifongigramme ne peut apporter une aide que dans la mesure où il est effectué sur le champignon véritablement responsable de l'infection. Parmi les champignons isolés d'un prélèvement, le laboratoire doit faire un choix et n'effectuer l'antifongigramme que sur l'espèce ou les espèces susceptibles de jouer un rôle étiologique. Ce choix n'est possible que dans la mesure où le mycologue possède des connaissances en pathologie infectieuse.

---

### III-5-3 ABSENCE DE PARALLELISME ENTRE LES SITUATIONS

#### *IN VITRO ET IN VIVO:*

L'antifongigramme ne peut prédire le comportement d'un antifongique *in vivo*. Celui-ci est fonction de multiples facteurs :

- choix d'un schéma posologique ;
- présence des facteurs favorisants ;
- diffusion au site de l'infection ;
- pénétration dans les cellules;
- influence des facteurs physiologiques ou pathologiques sur la pharmacocinétique de l'antifongique ;
- transformation de la molécule *In vivo* ;
- inactivation de l'antifongique par chélation ou par fixation sur des débris cellulaires;
- effets du pH ;
- état physiologique du champignon au sein du foyer;
- émergence d'une résistance au cours du traitement ;
- effets de l'antifongique à concentration sub-inhibitrice sur le pouvoir pathogène.



---

# ***METHODOLOGIE***



---

## METHODOLOGIE

### I- PRESENTATION DU TRAVAIL

#### I-1 TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale prospective.

#### I-2 CADRE ET DUREE DU TRAVAIL

Cette étude, s'est déroulée d'août 2006 à décembre 2006, dans le laboratoire de Mycologie Médicale de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales.

#### I-3 POPULATION D'ETUDE ET ECHANTILLONNAGE

L'étude a porté sur 4 antifongiques retrouvés dans les marchés de Yaoundé, à savoir : l'amphotéricine B, la griséofulvine, le kétoconazole et le fluconazole. Pour chaque antifongique, cinq échantillons ont été achetés dans cinq marchés, choisis au hasard, dans la ville de Yaoundé (marché Central, marché Mvog-mbi, marché Melen, marché Essos et marché Mokolo). Les achats se faisaient indépendamment du fait que le vendeur était ambulant ou fixe.

Au total, un échantillon de 20 antifongiques provenant du marché médicamenteux de la rue de Yaoundé a été confectionné.

En vue de comparer les résultats avec les antifongiques vendus en pharmacie, nous avons obtenu pour chaque type d'antifongique la rue un équivalent en pharmacie.

Les produits antifongiques ont été repartis en deux groupes :

- un groupe A constitué d'antifongiques authentiques ;

---

- un groupe B constitué d'antifongiques vendus dans la rue.

#### **I -4 CRITERE D'INCLUSION :**

Tout antifongique disponible en comprimé ou en gélule dans les marchés choisis.

#### **I -5 CRITERES D'EXCLUSION**

Tout antifongique présent, dans les marchés choisis, sur une forme galénique autre que celle en comprimé ou en gélule.

Tout médicament appartenant à une autre classe pharmacologique différente de celle des antifongiques retrouvés dans les marchés choisis.

## **II - MATERIELS**

### **II-1 MATERIEL POUR L'EXAMEN CLINIQUE, L'ENREGISTREMENT ET LE PRELEVEMENT.**

Lampe, loupe, curette, appareil photo, fiche technique, crayons à bille et ordinaire, vaccinostyles stériles, marqueur indélébile, gants d'examen, alcool.

### **II-2 MATERIEL POUR LA PREPARATION DES MILIEUX DE CULTURE.**

Anse de platine, veilleuse du bec Bunsen, tubes à essai à vis, des paniers métalliques, des étuves, l'Erlenmeyer, l'eau distillée, une balance électronique, une boîte de 500g de gélose glucosé de Sabouraud + chloramphénicol + actidione, une plaque chauffante électrique, un réfrigérateur, des prélèvements.

---

## **II-3 MATERIEL DE DESINFECTION ET STERILISATION :**

L'autoclave, l'eau de javel, le savon ordinaire, des éponges, l'eau du robinet, bec de Bunsen.

## **II-4 MATERIEL POUR IDENTIFICATION ET EXAMEN MICROSCOPIQUE DU CHAMPIGNON**

Le microscope optique, les lames et des lamelles, le bleu coton, l'anse de platine stérile.

## **II-5 MATERIEL POUR EVALUATION DE LA SENSIBILITE**

Les souches de champignons, les antifongiques, les solvants pour la dilution des antifongiques (DMSO), le milieu de Sabouraud, la solution NaCl à 0,9 %, le spectrophotomètre, le vortex mixer, des tubes à essai stériles, des micropipettes, l'eau distillée stérile, la balance électronique, l'étalon standard Mc Farland.

## **III - PROCEDURE**

### **III-1 PREPARATION DU MILIEU DE CULTURE**

Pour un litre de ce milieu, 43g de milieu Sabouraud -chloramphénicol-cycloheximide déshydraté ont été introduits dans un litre d'eau distillée, puis mélangé jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. La suspension a été ensuite chauffée lentement en agitant fréquemment pendant 5 minutes, puis porté à l'ébullition jusqu'à la dissolution complète. Le milieu ainsi obtenu a été aliquoté et stérilisé pendant 20 minutes à 120°C.

---

### **III -2 LES SOUCHES PURES UTILISEES**

Les souches utilisées ont été isolées grâce au milieu SDA+ chloramphénicol+ actidione, des patients présentant une dermatophytie. Leur pureté était obtenue grâce à un repiquage effectué deux fois de suite avant conservation au congélateur, jusqu'au moment de l'utilisation.

### **III -3 PREPARATION DE L'INOCULUM**

Pour chaque souche, la suspension mère a été préparée en introduisant 2ml de solution saline stérile (0.85%) dans un tube contenant une culture de souche pure. Le tube était ensuite agité et la suspension recueillie (mélange de spore et de filament) a été ajustée à la turbidité 0,5 Mc Farland correspondant à une concentration approximative de  $10^6$  ufc/ml.

### **III-4 DILUTION DES ANTIFONGIQUES**

Les antifongiques obtenus ont été dissous au diméthylsulfoxyde (DMSO) puis diluer à l'eau distillée stérile à une concentration de 2mg/ ml. Les solutions d'antifongiques étaient préparées pour une utilisation immédiate.

### **III-5 DETERMINATION DES DIAMETRES D'INHIBITION**

Nous avons utilisé la méthode de diffusion en milieu solide, notamment la méthode des puits. En fait, 20ml de milieu SDA coulé en boîte de Pétri étaientensemencés avec 0,2ml d'inoculum. Les boîtes étaient ensuite mises à sécher et les puits d'environ 6mm de diamètre y étaient creusés. Dans chaque puits, on introduisait 50µl de solution antifongique à tester. Un puits renfermant du DMSO permet de vérifier l'effet du solvant de dilution. Les boîtes ainsi préparées ont été préincubées pendant 30 min à la température ambiante du laboratoire, puis incubées à 28°C pendant 3-15 jours.

---

La mesure des diamètres d'inhibition était faite à l'aide d'une règle graduée. Pour une meilleure lecture, les boîtes étaient lues sous lumière et au-dessus d'un fond noir et non réfléchissant. Pour les azolés, les zones étaient mesurées jusqu'aux colonies de taille normale. Tandis que pour les polyènes (exemple : amphotéricine B), on mesurait la zone sans colonie visible.

#### **IV- ANALYSE DES DONNEES**

Les diamètres d'inhibition obtenus avec chaque souche étaient notés dans un journal de paillasse. Après, ils ont été saisis et analysés statistiquement à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2003.

#### **V- CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Les principes éthiques ont été respectés au cours de l'étude. C'est ainsi que la réalisation de ce travail a eu l'avis favorable du comité éthique de la Faculté de Médecine et Sciences Biomédicales. Son aspect « *in vitro* » provenait d'un souci de ne pas soumettre les patients à des tests *in vivo* en utilisant des médicaments de qualité douteuse.

---

# ***RESULTATS***

---

# RESULTATS

## I- CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS D'ANTIFONGIQUES ET DES SOUCHES PURES UTILISEES

### **I-1 CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS D'ANTIFONGIQUES**

#### **I-1-1 LES ANTIFONGIQUES DE PHARMACIE**

Ces antifongiques constituaient le groupe A des antifongiques authentiques vendus dans les hôpitaux et les pharmacies. Il s'agit de : l'amphotéricine B du laboratoire Bristol-Myers Squibb, la griséofulvine du laboratoire Eipharm, le fluconazole du laboratoire CIPLA LTD, le kétoconazole du laboratoire Exphar sa.

##### **I-1-1-1 Le kétoconazole**

Le kétoconazole (Micozal®) utilisé était un produit du laboratoire Exphar sa. Les comprimés étaient dosés à 200mg, de couleur blanchâtre, sécables, et dissous dans le DMSO pendant environ cinq minutes.

##### **I-1-1-2 L'amphotéricine B**

L'amphotéricine B (Fungizone ®) utilisé était une fabrication du laboratoire Bristol-Myers Squibb. Il se présentait sous forme de gélules, dosées à 250mg, renfermant une poudre fine de couleur jaune foncée. La poudre était instantanément dissoute dans le DMSO.

##### **I-1-1-3 Le fluconazole**

Le fluconazole (Forcan-200 ®) utilisé était du laboratoire CIPLA LTD. Il se présentait sous forme de gélules de couleur bleu-rouge dosés à 200 mg,



---

renfermant une poudre de couleur blanche. La poudre était instantanément dissoute dans le DMSO.

#### **I-1-1-4 La griséofulvine.**

La griséofulvine (Griséfuline ®) utilisé était une fabrication du laboratoire Eipharm sous licence Sanofi-Synthelabo. Elle se présentait sous forme de comprimés sécables blancs dosés à 500 mg. La dissolution au DMSO s'effectuait en moins de cinq minutes.

### **I-1-2 LES ANTIFONGIQUES VENDUS DANS LES RUES**

Ces antifongiques constituaient le groupe B. Les antifongiques achetés dans la rue provenaient de plusieurs laboratoires pharmaceutiques identifiés ou non. Les dates de péremption de tous ces antifongiques n'étaient pas dépassées.

#### **I-1-2-1 Le kétoconazole**

Dans les cinq échantillons obtenus : 3 étaient du Micozal® produit par le laboratoire Exphar sa, 2 étaient du Nizoral® produit par le laboratoire..... Tous les comprimés obtenus étaient non suspects. Ceux du Micozal® étaient identiques visiblement à ceux authentiques. La dissolution était complète dans le DMSO à un temps identique à celui des formes authentiques.

#### **I-1-2-2 L'amphotéricine B**

Tous les cinq échantillons étaient de la Fungizone® du laboratoire Bristol-Myers Squibb. Toutes les gélules avaient un aspect extérieur identique à celui des authentiques. Deux des échantillons avaient un contenu d'un aspect caillouteux, au lieu du poudreux fin attendu (voir photo N°1).



Photo N° 1 : Aspects physiques de l' amphotéricine B de pharmacie (a) et de de l' amphotéricine B de la rue (b).

La dissolution complète dans le DMSO a été possible pour tous. Les deux échantillons suscités ont eu un temps de dissolution d'environ 5 minutes alors que celui observé au sein des antifongiques authentiques était instantanée.

### **I-1-2-3 Le fluconazole**

Dans les cinq échantillons obtenus : 2 étaient du Forcan-200® produit par le laboratoire CIPLA LTD, 3 étaient du Diflucan 50 mg ® produit par le laboratoire..... Toutes les gélules avaient un aspect extérieur non suspect. Leur contenu renfermait une poudre fine blanche. La dissolution complète dans le DMSO a été possible pour tous, à un temps semblable à celui de la forme authentique.

### **I-1-2-4 la griséofulvine**

Tous les cinq échantillons obtenus étaient des produits dont on ne pouvait clairement identifier le laboratoire de production. Ils n'étaient dotés d'aucune

---

boite de conservation et sur les tablettes de comprimés, aucune mention de la source n'était visible. L'aspect extérieur des comprimés n'était pas suspect. La dissolution complète dans le DMSO a été possible pour tous, à un temps semblable à celui de la forme authentique.

## **I-2 CARACTERISTIQUES DES SOUCHES PURES ISOLEES**

Un total de 4 souches pures de dermatophytes d'espèces différentes ont été sélectionnées pour l'étude, à savoir : *Microsporum langeronii* ; *Microsporum canis* ; *Trichophyton soudanense* ; *Trichophyton violaceum*.

### **I-2-1 *Microsporum langeronii***

Cette souche a été isolée à partir d'une épidermophytie circinée chez une femme de 24 ans (voir photo N° 2). Qui ne présentait pas de facteurs favorisants apparents lors de l'interrogatoire et l'examen clinique. Dans son entourage, son fils était teigneux.



Photo N° 2 : Epidermophytie circinée.

L'examen direct avait permis de visualiser des filaments dans les squames.

---

Après une culture de 16 jours, l'identification a révélé:

- sur le plan macroscopique, au recto une culture finement duveteuse, beige-saumoné, plane. Au verso une couleur teinte chamois avec absence d'un pigment diffusible. (voir photo N°3) ;



Photo N° 3 : Souche pure de *Microsporium langeronii*.

- sur le plan microscopique, des filaments mycéliens en raquette, avec des chlamydospores intercalaires, terminales et des microconidies, piriformes, assez nombreuses. Les macroconidies étaient absentes.

### **I-2-2 *Microsporium canis***

Cette souche a été isolée à partir d'une teigne inflammatoire chez une fille de 5 ans (voir photo N°4). Elle ne présentait pas de facteurs favorisants apparents lors de l'interrogatoire des parents et l'examen clinique. Dans son entourage, nous avons noté une notion de contact étroit récent avec son chien.



Photo N° 4 : Teigne inflammatoire.

A l'examen direct nous n'avons visualisé aucun filament. Après une culture de 7 jours, l'identification a révélé :

- sur le plan macroscopique, une culture duveteuse et poudreuse ayant un pigment chamois (voir photo N°5) ;

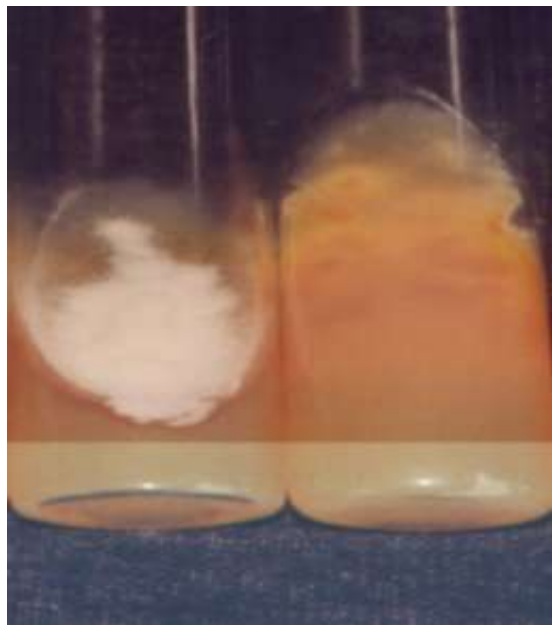


Photo N° 5 : Souche pure de *Microsporum canis*.

- 
- sur le plan microscopique : des filaments mycéliens et des macroconidies à paroi et septa épais, avec une absence de microconidie.

### I-2-3 *Trichophyton violaceum*

Cette souche a été isolée à partir d'une teigne à petites plaques confluentes chez un garçon de 8 ans (photo N°6) qui ne présentait pas de facteurs favorisants apparents tors de l'interrogatoire des parents et l'examen clinique. Dans son école, il était en contact avec des camarades teigneux.

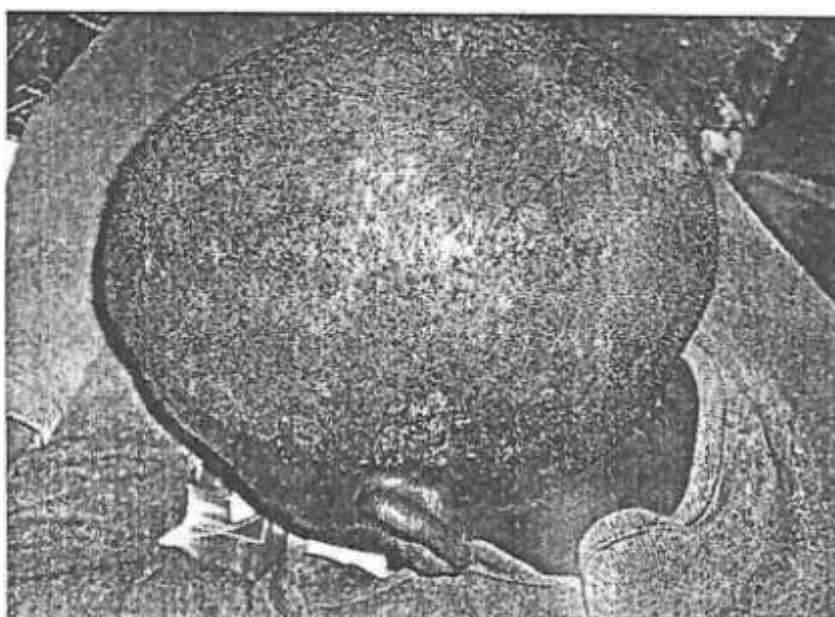
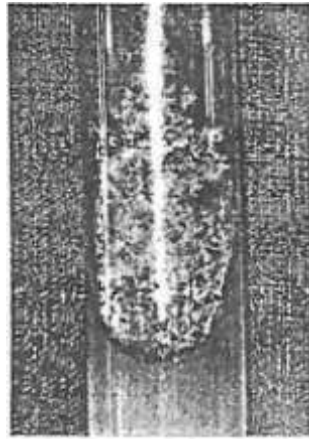


Photo N°6 : Teigne à petites plaques confluentes.

A l'examen direct, nous avons visualisé un parasitisme type endothrix. Après une culture de 22 jours, l'identification a révélé :

- sur le plan macroscopique : des colonies étaient lisses, glabres, se plissant en vallées radiées autour d'une petite dépression centrale. Initialement, la pigmentation était violette (photo N°7), après repiquage, la culture entière est devenue blanche (photo N°10) ;



**Photo N° 7** : souche pure de *Trichophyton violaceum*

- sur le plan microscopique : des filaments mycéliens épais et irréguliers, avec absence de microconidies et de macroconidies ; on note une présence de nombreuses chlamydospores de tailles et de formes variées.

#### I-2-4 *Trichophyton soudanaise*

Cette souche a été isolée à partir d'une onychomycose d'un patient de 34 ans séropositif au VIH stade C3 (photo N°8). Il n'était pas en contact avec des animaux et ne mentionnait pas l'existence de porteur de dermatophylie dans son entourage.



**Photo N°8** : Onychomycose

A l'examen direct, nous avons visualisé des filaments dans les squames.

Après une culture de 15 jours, l'identification a révélé :

- 
- sur le plan macroscopique : une colonie de surface sèche, sans duvet, poussant en même temps dans la gélose des rayons plus ou moins réguliers, La couleur du recto et du verso était jaune-brun (photo N°9) ;

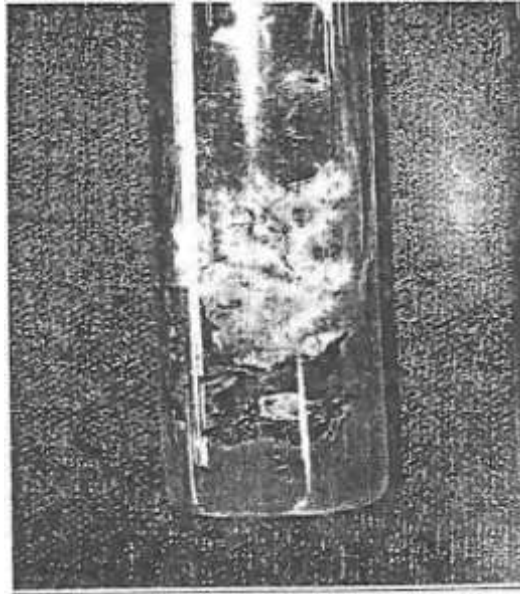


Photo N°9 : Souche de *Trichophyton soudanense*

- sur le plan microscopique : un ensemble de filaments mycéliens " épineux " donnant l'image classique du " mycélium buissonneux ".



## II SENSIBILITES DES DIFFERENTES SOUCHES DE DERMATOPHYTES DETERMINEES PAR LES DIAMETRES D'INHIBITIONS

### 11-1 SENSIBILITE DE *Trichophyton violaceum*

*Trichophyton violaceum* était sensible aux antifongiques de référence avec des diamètres allant de 25 à 35 mm. Il a été plus sensible à l'amphotéricine B (figure 1).

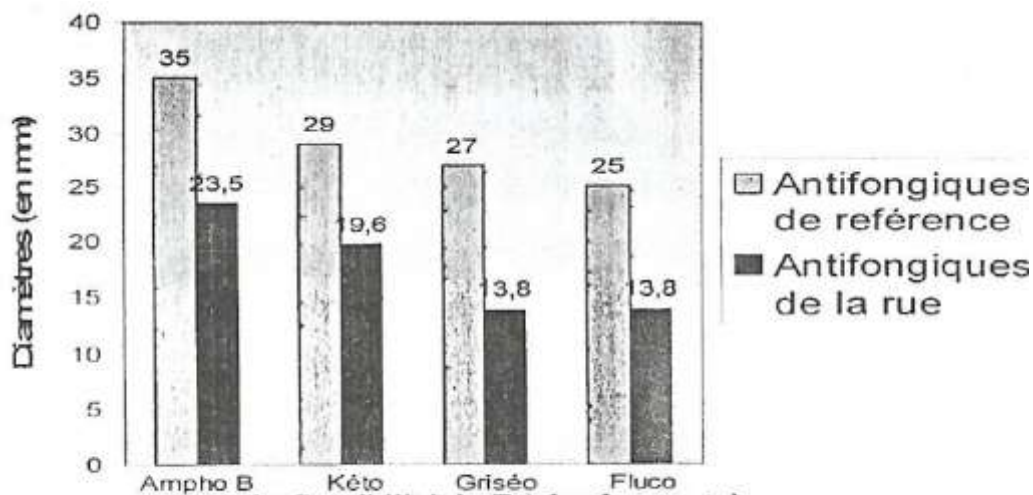


Fig. 1 : Sensibilité de *Trichophyton violaceum*.

La photographie 10 montre les résultats de la sensibilité de *Trichophyton violaceum* vis-à-vis d'un échantillon de la griséofulvine vendue dans la rue la griséofulvine de référence. Le puits 1 ayant reçu la griséofulvine de référence présente une zone d'inhibition d'environ 20 mm de diamètre. Les puits 2 et 5 ont reçu respectivement Peau et le DMSO 10 % ; ils ne présentent aucune zone d'inhibition. 11 en est de même des puits 3 et 4 ayant la solution de griséofulvine vendue dans la rue.

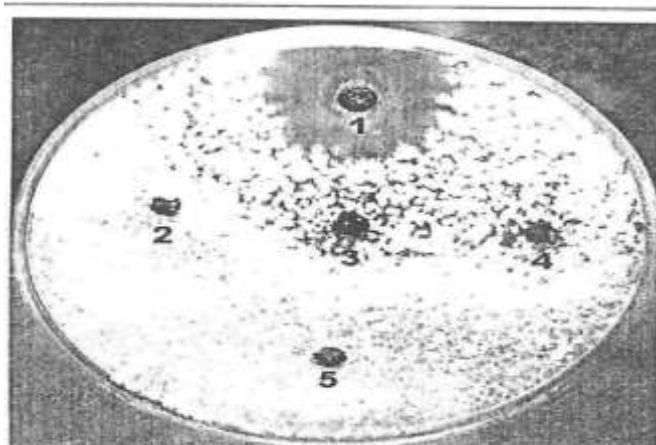


Photo N°10 : sensibilité de *Trichophyton violaceum* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue et ceux de référence.

## II-2 SENSIBILITE DE *Trichophyton soudanense*.

L'ensemble des résultats des diamètres des zones d'inhibitions des antifongiques vendus dans la rue et des antifongiques de référence est représenté dans le tableau 2. Il en ressort que les antifongiques de référence sont les plus actifs avec des diamètres allant de 20 à 32 mm. Les antifongiques de la rue, moins actifs ont donné des diamètres variant entre 11,2 et 22 mm en moyenne (figure 2).

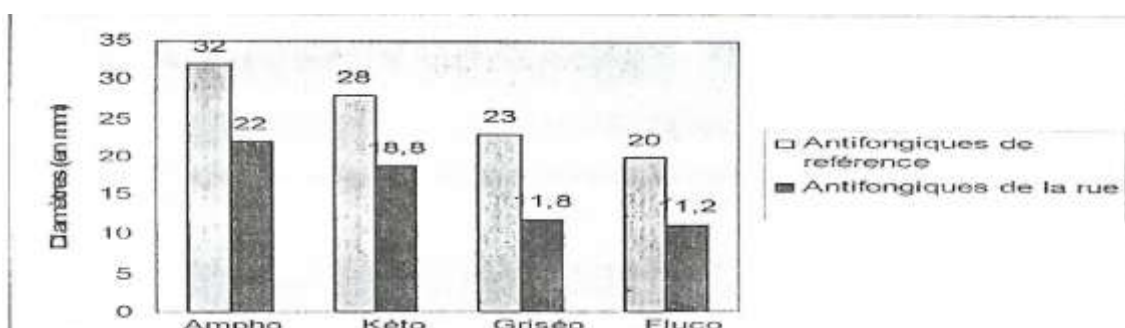
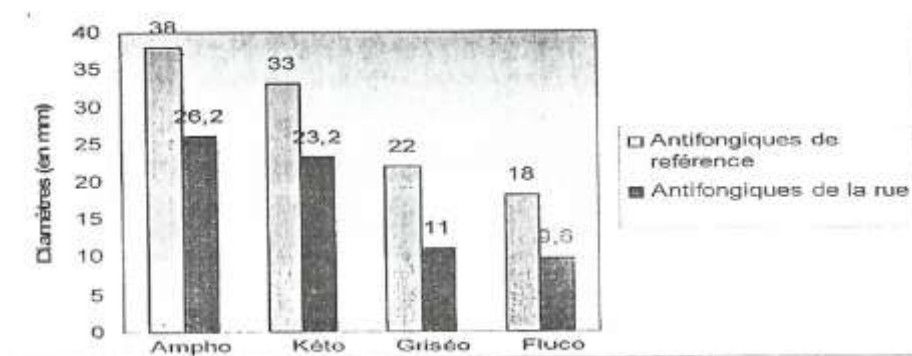


Fig.2 : sensibilité de *Trichophyton soudanense*

### II-3 SENSIBILITE DE *Microsporum canis*

Les diamètres des zones d'inhibitions révèlent par *Microsporum canis* ont varié de 18 à 38 mm pour les antifongiques de référence et de 0 à 38 mm pour les antifongiques vendus dans la Rue. Parmi les antifongiques de la rue, deux échantillons de griséofulvine et un échantillon de ketoconazole ont montré une activité nulle (tableau 2). Par contre, un échantillon d'amphotéricine B a montré une activité comparable à celle de l'amphotéricine B de référence (38- mm de diamètre d'inhibition).



**Fig.3 :** Sensibilité de *Microsporum canis*. La photo 11 montre à droite l'inhibition de la croissance de *Microsporum canis* par l'amphotéricine B de référence et à gauche l'inhibition par l'amphotéricine B vendue dans la rue.



**Photo 11 :** Sensibilité de *Microsporum canis* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue

## II-4 SENSIBILITE DE *Microsporium langeronii*

Les résultats des diamètres des zones d'inhibitions déterminées par *Microsporium langeronii* sont résumés dans le tableau 2 ; nous remarquons que cette souche est plus sensible aux antifongiques de référence qu'à ceux vendus dans la rue. L'antifongique de référence auquel *Microsporium langeronii* a été le plus sensible est l'amphotéricine B qui a révélé un diamètre de 40 mm ; le ketoconazole, la griséofulvine et le fluconazole ont déterminé des diamètres respectifs de 35 mm, 25mm et 22 mm (figure 4). Cependant, la sensibilité de *Microsporium langeronii* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue est nettement faible avec des diamètres variant en moyenne de 12 à 27,4 mm.



Fig. 4 : Sensibilité de *Microsporium langeronii*

La photo 12 monte la sensibilité de *Microsporium langeronii* vis-à-vis des antifongiques de référence. Sur cette photo, nous avons à droite le diamètre de la zone d'inhibition du ketoconazole de référence et à gauche celui de l'échantillon du ketoconazole vendu dans la rue.



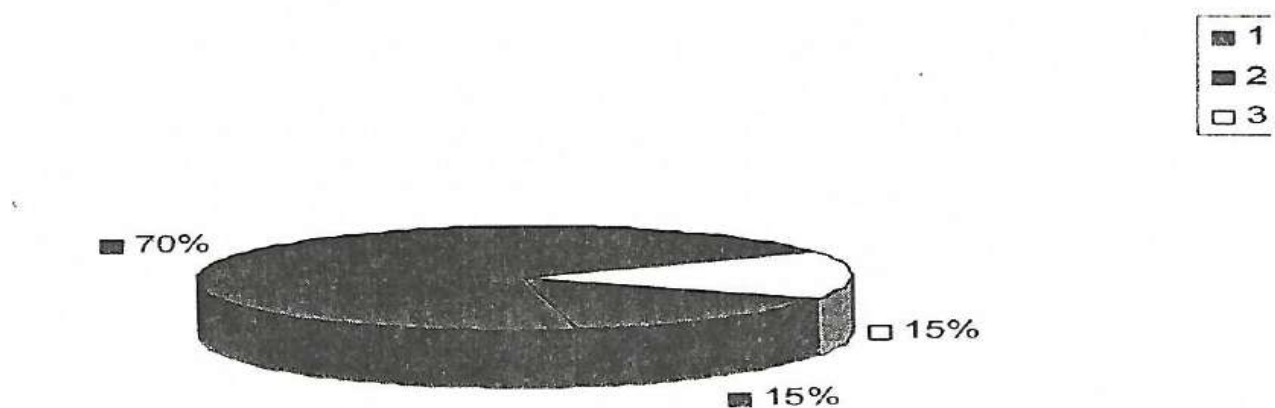
Photo 12 : sensibilité de *Microsporium langeronii* vis-à-vis des antifongiques vendus dans la rue et ceux de référence.

### III- ANALYSE COMPAREE DE L'ACTIVITE DES DEUX GROUPES D'ANTIFONGIQUES ETUDIES.

La comparaison des différents diamètres moyens obtenus pour chacune des souches et pour chaque antifongique du groupe A ou B, nous a permis de constater que l'activité antifongique *in vitro* décroissait de l'amphotéricine B (ampho B) au fluconazole en passant respectivement par le kétoconazole et la griséofulvine.

Nous avons constaté également qu'au sein de notre échantillon ; 15% des antifongiques du groupe B ont eu des diamètres identiques à ceux du groupe A de la même nature, alors que 85% ont eu des diamètres inférieurs (70%) ou nuls (15%) (Fig. 5)

Parmi ceux qui ont eu une activité inférieure, il est à noter que les deux échantillons d'amphotéricine B ayant eu des caractéristiques physiques différentes de ceux de référence ont eu les plus faibles activités dans leur sous-groupe.



inférieure .3 - les antifongiques ayant eu une activité *in vitro* identique à ceux de référence.

Fig. 5 : Etat de l'activité *in vitro* des antifongiques de la rue par rapport à ceux de référence.

**Tableau 2: Récapitulatif des diamètres obtenus.**

Souches de champignons	Diamètres des zones d'inhibition (en millimètre)																											
	Groupe A					Groupe B																						
	Ampho B	Griséo	Fluco	Kéto	Ampho B					Griséo					Fluco					Kéto								
					a	b	c	d	e	Moy	a	b	c	d	e	Moy	a	b	c	d	e	Moy	a	b	c	d	e	Moy
<i>M. langeronii</i>	40	25	22	35	40	20	32	35	10	27,4	23	19	20	0	0	12,4	22	15	10	8	5	12	35	32	30	27	0	24,8
<i>M. canis</i>	38	22	18	33	38	19	31	32	11	26,2	20	17	18	0	0	11	18	12	8	6	4	9,6	33	30	28	25	0	23,2
<i>T. soudanense</i>	32	23	20	28	32	16	25	29	8	22	22	17	20	0	0	11,8	20	14	10	8	4	11,2	28	25	22	19	0	18,8
<i>T. violaceum</i>	35	20	25	29	35	17	27	30	9	23,5	25	20	24	0	0	13,8	25	18	11	9	6	13,8	29	26	23	20	0	19,4

Groupe A : Antifongiques de référence ; Groupe B : Antifongiques de la rue ; ampho B= amphotéricine B ; Griséo = griséofulvine; Fluco= fluconazole ; Kéto = kétoconazole ; a, b, c, d et e = échantillons ; Moy = moyenne des diamètres d'inhibition.

---

# DISCUSSION

---

Au Cameroun, aucune étude ne porte sur l'activité des antifongiques vendus dans la rue sur les dermatophytes. Or, les antifongiques de la rue sont disponibles et d'accès aisé dans notre milieu. Face à une prévalence croissante de la pathologie (2-7) et les échecs croissants de la thérapie (5,8), nous nous proposons d'évaluer la sensibilité des dermatophytes à ces antifongiques. De ce fait, nous avons comme objectif d'évaluer l'activité *in vitro* des antifongiques vendus dans les rues de Yaoundé sur les dermatophytes.

La ville de Yaoundé, grande métropole où est étendu un vaste réseau de distribution de médicament contrefait, a été choisie comme site d'étude. Le laboratoire de Mycologie Médicale de l'université de Yaoundé I où a été réalisé cette étude est l'unique laboratoire qui gère le diagnostic des infections fongiques.

Nous avons étudié quatre types d'antifongiques vendus à la fois en pharmacie (groupe A) et dans les rues (groupes B). Il s'agit de la griséofulvine, le kétoconazole, la fluconazole et l'amphotéricine B. au total, 24 échantillons d'antifongiques ont été étudiés dont 5 échantillons par type d'antifongique de rue et l'échantillon pour chaque antifongique de la pharmacie. Ces médicaments ont été choisis parmi ceux proposés par l'OMS aux pays membres (46). Ils sont considérés indispensables et nécessaires pour les besoins sanitaires de la population (46). Bien que l'amphotéricine B ne soit pas utilisée en pratique dans le traitement des dermatophytes, elle possède une activité *in vitro* sur les dermatophytes (47). Seules les formes galéniques en comprimés et gélules préférés dans les rues (11) ont été choisies.

L'emploi des antifongiques provenant des pharmacies (groupe A) comme antifongiques de référence, se justifiait par le fait que l'authenticité et la bonne activité étaient garanties. En effet, il existe un système national de contrôle et de distribution du médicament dans notre pays, bien qu'il ne soit pas fiable (11).

Les 4 souches de dermatophytes isolées et utilisés dans l'étude provenaient des lésions cliniques humaines. Le choix a été porté sur des souches



---

fréquemment rencontrées dans les dermatophyties (6,7) : *trichophyton violaceum*, *trichophyton soudaneuse*, *microsporium langeronii* et de *microsporium canis*.

Dans notre étude, l'activité des antifongiques a été évaluée par la détermination des diamètres des zones d'inhibition. Bien que la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) soit le paramètre le plus utilisé dans l'appréciation de l'activité des médicaments, une similarité entre ces deux paramètres a été relevée par certains auteurs (48,49). En effet, plus le diamètre est grand, plus la CMI est petite et plus l'activité de l'antifongique testé est grande.

La variation de la sensibilité des 4 souches de dermatophytes vis-à-vis des antifongiques testés était similaire tant pour ceux de la pharmacie que pour ceux vendus dans les rues. En effet, on observe une diminution de la valeur des diamètres des zones d'inhibitions sur toutes les souches de dermatophytes, de l'amphotéricine B au fluconazole en passant respectivement par le kétoconazole et la griséofulvine. Cette hiérarchisation de l'activité *in vitro* obtenue au sein des antifongiques est similaire à celle observée antérieurement par certains auteurs (50,51).

L'analyse comparée des résultats de l'activité *in vitro* des deux groupes d'antifongiques (groupes A et groupe B) montrent que les antifongiques du groupe A, c'est-à-dire ceux de la pharmacie, ont une activité plus grande que celle des antifongiques vendus dans les rues. En effet, tous les 4 antifongiques achetés dans la rue ont révélé une moyenne des diamètres des zones d'inhibition inférieure à celle des antifongiques de la pharmacie. 85% des antifongiques de la rue présentaient une activité plus faible que celle des antifongiques de la pharmacie. Nous pouvons expliquer ce résultat soit par le fait d'une mauvaise fabrication soit par une transformation du médicament due à des mauvaises conditions de conservation. En effet, durant l'achat de ces antifongiques, nous avons observé les faits décrits dans une étude faite sur « **la pharmacie par**

---

**terre** » au Mali (52). Ces médicaments sont exposés aux intempéries (soleil, poussière, la pluie, etc.) et sont vendus par terre ou sur des étalages à côté d'autres marchandises (légumes, piments, etc.)

Cependant, pris individuellement, 15% des antifongiques de la rue ont eu une activité *in vitro* similaire à celle des antifongiques de la pharmacie. Ce résultat pourrait se justifier par le fait qu'au sein des médicaments de la contrefaçon, on peut trouver des médicaments de bonne qualité (11)

La présence de 15% d'antifongiques ayant une activité nulle permet de penser à une possible absence de principe actif.

---

# ***CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS***

---

Au terme de notre étude, les résultats révèlent une existence importante d'antifongiques d'activité inférieure au sein des antifongiques vendus dans les rues de Yaoundé. De ce fait, au regard de la recrudescence des dermatophyties dans notre milieu, nous recommandons que :

1. Tout patient de dermatophytie achète les médicaments dans les pharmacies ;
2. Une étroite collaboration interministérielle (Ministère de la Santé Publique, Ministère du Commerce, Ministère des Affaires Sociales, Ministère de la Communication, Ministère des Petites et Moyennes Entreprises, etc.) pour éradiquer le phénomène du médicament de la rue
3. Cette étude préliminaire soit complétée par une étude portant sur des antifongiques obtenus dans différentes villes du pays et un plus grand nombre de souches fongiques ;
4. Une étude soit menée sur les antifongiques de la rue au Cameroun avec la réalisation de l'identification et le dosage des principes actifs ;
5. Le laboratoire National de Contrôle du Médicament (LANACONOME) soit plus équipé afin de remplir ses objectifs sur toute l'étendue du territoire.

---

# BIBLIOGRAPHIE

- 
1. Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville E, et coll. Le Garnier Delamare , dictionnaire des termes de médecine, 25e édition. Paris. Maloine. 1999 :216
  2. Elewski, B E and M A Charif. Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeqstern Othio for other conditions. Arch. Dermatol. 1997.133: 1172-1173.
  3. Norris, H A, B, E Elewski, and M A Ghannoum. Optimal growth conditions for the determination of the antifungal susceptibility of three species of dermatophytes with the use of a microdilution method. J.Am. Acad. Dermatol. 1999.40 (6, part 2): S9-S13.
  4. Weitzam, I, and RC Summerbell. The dermatophytes. Clin. Microbiol. 1995.Rev.8:240-259
  5. Macura, A. Dermatophytes, patogens or saprophytes. Int.J.Dermatol. 1995.34: 529-530
  6. Mungyeh E M. A clinical and biological study of superficial mycoses in the dermatology services of the Yaoundé military hospital and university teaching hospital. Medical thesis, 1998. University of Yaoundé I.
  7. Iwewe S Y. Etiologies des mycoses superficielles à l'hopital d'Etoug-Ebe, 2004. Thèse de doctorat en médecine. Université de Yaoundé I.
  8. Korting. H C, M Ohert, d Abeck, and the German Collaborative Dermatophyte Drug Susceptibility Study Group. Results of German multicenter study of antimicrobial susceptibilities of trichophyton rubrum and trichophyton mentagrophytes strains causing tinea unguium. Antimicrob. Agents Chemother. 1995.39: 1206-1208.
  9. Organisation mondiale de la Santé (2003). Médicaments de contrefaçon et de qualité inférieure, bulletin d'information n0 275. Source Internet : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/décembre 2004>
  - 10.OMS. Summary of WHO Counterfeit Drug Database. October 1996,October 1997

- 
11. Bruneton C et Kaddar M. le secteur pharmaceutique privé commercial en Afrique. Ministère de la coopération-OMS, 1996.
  12. Koenig H. guide de mycologie médicale. Paris ellipes, 1995 :97-134.
  13. Perrier J. Abrégé d'histologie. Paris : Masson 3e Ed, 1988 : 155-87.
  14. Fotso. Contribution à l'étude des ectomycoses à Yaoundé. Thèse de doctorat en médecine, 1986. Université de Yaoundé I.
  15. Drake L A, Patrick D L, 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
  16. Dr Leveziel N, Dr Buffet P. infections à dermatophytes de la peau glabre et des plis, diagnostic et traitement..Revue du praticien 2000. Dermatologie B 178, pp655-660
  17. Feuilhade de Chauvin M. infections mycosiques et bactériennes de l'appareil unguéal. Revue du praticien monographie 2000. Pathologie unguéale, pp 2223-30
  18. Richardson M, Warnock D. Laboratory diagnosis of fungal infection. In: Fungal infection, diagnosis and management. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 8-16.
  19. Hay R J, Roberts S O B, Mackenzie D W R. Mycology in: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of dermatology (Rook, Wilkinson, Ebling). Oxford: Blackwell Scientific publications, 1992: 1127-216.
  20. Smackenzie D W R "Hairbrush diagnosis" in detection and eradication of non-fluorescent scalp ringworm. Br Med J 1963, ii: 363-5
  21. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Winkelmann R K Dermatomycoses. In: Dermatology. Berlin: Spinger-Verlag; 1991:219-47
  22. Burke W, Jones B. A simple stain for rapid office diagnosis of fungus infections of the skin. Arch Derm 1984; 120:1519-20

- 
23. Evans E G V, Richardson MD, eds. General guidelines on laboratory diagnosis. In: Evans EGV, Richardson MD, eds Medical mycology a practical approach. Oxford: oxford University press, 1989: 1-16
  24. Larone D. laboratory technique in: Medically important fungi. New york: Elsevier Science Publishing Co, 1987: 171-211
  25. Nolting S, Fegeler K. Introduction. In: Medical Mycology. Berlin: Springer-Verlag, 1987; 99-103
  26. Taplin D, Zaias N, Rebell G. Blank H. Isolation and recognition of dermatophytes on a new medium (DTM). Arch Derm 1969; 99:203-9
  27. Rippon J W. superficial infections, dermatophytosis and dermatomycosis. In: Medical Mycology the pathogenic Actinomycetes. Philadelphia: WB Saunders company; 1988: 154-275
  28. Babel DE. How to identify fungi. J Am Acad Dermatol 1994; 31:S 108-11
  29. Lever W, Schaumburg-lever G. Fungal diseases. In: Histopathology of the skin, Philadelphia: JB lippincott company, 1990: 364-93
  30. Elewski B E onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. Clin Microbiol Rev, 1988, 11: 415-429
  31. Elewski B E treatment of tinea capitis: beyond griseofulvin. J Am Acad Dermatol, 1999,40: S27-S30
  32. Gupta A K, Hofstader S L, Summerbell R C et al. treatment of tinea capitis with itraconazole capsule pulse therapy. J Am Dermatol, 1998, 39: 216-219
  33. Mercurio M G, Silverman R A, Elewski B E tinea capitis: fluconazole in trichophyton tonsurans infection. Pediatr Dermatol, 1998,15: 229-232
  34. Barchiesi, F, A L Colombo, D A McGough and M G Rinaldi comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for in vitro antifungal susceptibility testing of yeasts by the National Committee for



- 
- Clinical laboratory Standards' proposed standard. *J. Clin. Microbiol.* 1994  
34:2494-2500
35. Colombo, A L, F Barchiesi, D A McGough, and M G Rinaldi.  
Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory  
Standards broth macrodilution method for azole antifungal susceptibility  
testing. *J. Clin. Microbiol.* 1995.33: 535-540
36. Druetta, A, A Freydiere, R Guinet, and Y Gille. Evaluation of five  
commercial antifungal susceptibility testing systems. *Eur. J. Clin.  
Microbiol. Infect.* 1993. Dis. 12:336-342
37. Espinel-Ingroff, A. Etest for antifungal susceptibility testing of yeasts  
*Diagn. Microbiol. Infect.* 1993. Dis. 1994. 19:217-220
38. Espinel-Ingroff, A., T M Kerkering, P R Goldson, and S Shadomy.  
Comparison study of broth macrodilution and microdilution antifungal  
susceptibility tests. *J. Clin. Microbiol.* 1991.29: 1089-1094
39. Espinel- Ingroff, A C W Kish, T M Kerkering, R A Fromtling, K Bartizal,  
J N Galgiani, K Villareal, M A Pfaller, T Gerarden, M G Rinaldi, and A  
Fothergill. Collaborative comparaision of broh macrodilution and  
microdilution antifungal susceptibility tests. *J. Clin. Microbiol.* 1992.30:  
3138-3145
40. Pfaller, M A B Bushelman, M J Bale, M Lancaster, A Espinel- Ingroff, J  
H Rex, and M G Rinaldi. Multicenter comparison of a colorimetric  
microdilution broth method with the reference macrodilution method for  
in vitro susceptibility testing of yeast isolates. *Diagn. Microbiol. Infect.  
Dis.* 1994.19: 9-13
41. Pfaller, M A, C Grant, V Morthand, and J Rhine-Chalberg. Comparative  
evaluation of alternative methods for broth dilution susceptibility testing  
of fluconazole against candida albicans. *J. Clin. Microbiol.* 1994.32: 506-  
509

- 
42. Carbonnelle B, Denis F, Marmonier A, Pinon G and Vague R. bactériologie médiale: techniques usuelles. Ed SIMEP, paris, 1987. PP228-282
43. Berghe V A and Vlietinck A J. screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants. Methods for plant biochemistry; 1981.6: 47-48
44. Espinell- Ingroff, A, M Bartlett, R Bowden, N X Chin, C Cooper, Jr., Q Fothergill, M R Mc Ginnis, P Menezes, SA Messer, P W Nelson, F C Odds, L Pasarell, J Peter, M A Pfaller, J H Rex, M G Rinaldi, G S Shankland, T J Watsh, and I Weitzman. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. J. Clin. Microbiol. 1997.35: 139-143
45. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamententous fungi. Approved standard M38- A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2000.
46. Comité OMS d'Experts de l'Utilisation des Médicaments Essentiels. L'utilisation des médicaments essentiels : neuvième rapport du comité OMS d'expert. Genève, Suisse. 1999.
47. A J Carillo- Munoz, P Santos, O del Valle, J B Casals and Quindos. Is amphotericine B active against dermatophytes and Scopulariopsis brevicaulis? Rev Esp Quimioterap, Septembre 2004; vol.17 (N0 3): 224-249.
48. Venugopal PV, Venugopal TV. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with imidazoles. Indian J Pathol Microbiol. 1995 Oct; 38 (4): 369-74
49. Karaca N, Koc AN. In vitro susceptibility testing of dermatophytes: comparison of disk diffusion and reference broth dilution methods. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Apr; 48 (4):259-64

- 
- 50.B Fernandez-Torres, A J Carrillo, E. Martin, A Del Palacio, M K Moore, A Valverde, M Serrano, and J Gurro. In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophytes strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept.2001, p.2524-2528
- 51.B Favre, B Hofbauer, Kwang-Soo Hildering and Neil S Ryder. Comparison of in vitro activities of 17 antifungal drugs a panel of 20 dermatophytes by using a Microdilution Assay. Journal of Clinical Microbiology, Oct. 2003, p.4817-4819
- 52.Diallo D, Diakite B et Cisse H. contribution à l'étude des médicaments par terre au Mali. Etude financée par la pharmacie principale du Mali Bamako, mars 1999.

