

LES MYCOSES SYSTEMIQUES TROPICALES

P. MARTY, S. BRUN, M. GARI-TOUSSAINT

RESUME • Les mycoses systémiques tropicales sont des maladies émergentes dont la fréquence a nettement augmenté depuis l'apparition du sida, même si elle est certainement encore sous-estimée. En effet, elles concernent, pour la majeure partie d'entre elles, des populations ayant peu accès aux consultations médicales et ne bénéficiant pas des méthodes modernes d'investigation. En France et en Europe, le praticien peut être confronté, chez des touristes, des coopérants ou des immigrants, à ces pathologies d'importation peu connues dont le diagnostic différentiel n'est pas facile. Le but de ce travail est d'actualiser les connaissances, à partir d'une revue de la littérature, sur l'épidémiologie, la clinique, le diagnostic et la thérapeutique de six principales mycoses tropicales dont il existe des formes de dissémination. Les mycoses d'importation strictement superficielles ou sous-cutanées ne sont pas abordées ici. Sont passées en revue : les histoplasmoses, la coccidioïdomycose, la paracoccidioïdomycose, la blastomycose, la sporotrichose et la pénicilliose due à *Penicillium marneffe*.

MOTS-CLES • Mycoses tropicales - Histoplasmoses - Coccidioïdomycose - Paracoccidioïdomycose - Blastomycose - Sporotrichose - *Penicillium marneffe*.

SYSTEMIC TROPICAL MYCOSES

ABSTRACT • Systemic tropical mycoses have been emerging since the beginning of the AIDS epidemic. The incidence of these infections is probably even underestimated since most cases occur in populations with poor access to medical care in regions where modern diagnostic methods are unavailable. In Europe, this pathology is sometimes observed in returning travelers, aid workers, and immigrants. Differential diagnosis of imported systemic tropical mycosis may be difficult for unformed physicians. The purpose of this review of the literature is to provide up-to-date epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic data on the six main systemic tropical mycoses with disseminated forms. The six mycoses described in this study are histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis, sporotrichosis, and penicilliosis due to *Penicillium marneffe*. Strictly superficial and subcutaneous mycoses are not covered.

KEY WORDS • Tropical mycosis - Histoplasmosis - Coccidioidomycosis - Paracoccidioidomycosis - Blastomycosis - Sporotrichosis - *Penicillium marneffe*.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 281-290

Les mycoses systémiques se définissent comme des affections dues à la dissémination par voie hématogène d'un agent fongique le plus souvent opportuniste. Dans les pays tempérés, ce sont des mycoses nosocomiales comme les septicémies à *Candida* chez les malades de réanimation, ou les aspergilloses invasives chez les patients transplantés d'organe, en particulier de moelle osseuse, qui sont les plus fréquentes. Plus rares, mais tout aussi graves, sont les cryptococcoses disséminées observées chez les malades du sida. Ces dernières sont en fait cosmopolites et peuvent aussi résulter d'une contamination en zone tropicale. En revanche, un séjour en région tropicale ou subtropicale est nécessaire pour contracter certains mycoses inféodées à des régions d'endémie pré-

cises, d'où l'importance de l'interrogatoire pour évoquer le diagnostic. Le champignon peut rester quiescent dans l'organisme, parfois durant de longues années, puis opportuniste, occasionner une mycose systémique redoutable.

Le développement des voyages pour des destinations exotiques et l'existence de populations d'autres continents immigrées en France nécessitent l'actualisation des connaissances sur ces mycoses d'importation peu connues. Les données épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques sur les principales mycoses systémiques, résultant d'une contamination en zone tropicale ou subtropicale, sont passées en revue : les histoplasmoses, la coccidioïdomycose, la paracoccidioïdomycose, la blastomycose, la sporotrichose et la pénicilliose due à *Penicillium marneffe*.

• Travail du Service de Parasitologie-Mycologie (P.M., Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier; M.G.T., Praticien Hospitalier), Centre Hospitalier Universitaire, Nice et du Service de Parasitologie-Mycologie (S.B., Assistante Hospitalo-Universitaire), Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France.

• Correspondance : P. MARTY, Service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital de l'Archet, BP 3079, 06202 Nice Cedex 3 • Fax : 04 92 03 62 58 • e-mail : marty@unice.fr

• Article sollicité

LES HISTOPLASMOSES

Les histoplasmoses sont des mycoses opportunistes dues à des champignons du genre *Histoplasma*. Deux variétés sont responsables de formes systémiques : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* et *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

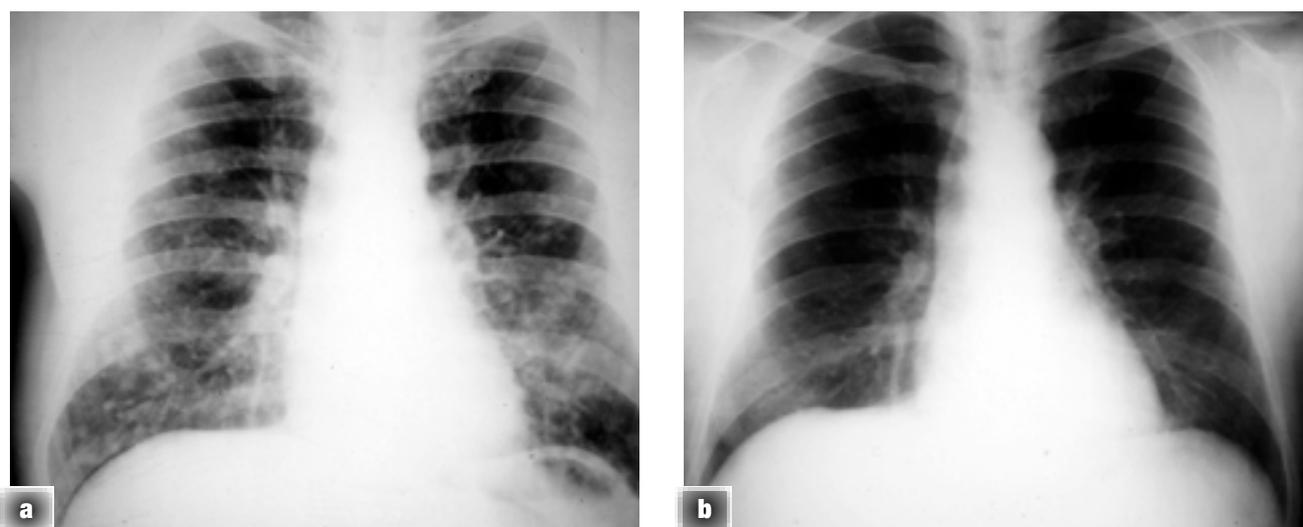


Figure 1 - Radiographies de miliaire pulmonaire histoplasmique spontanément résolutive- a) Primoinfection, b) Lésions cicatricielles des bases 6 semaines après. (clichés Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice).

L'histoplasmose due à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

C'est la plus fréquente des deux histoplasmoses et la mycose d'importation la plus souvent diagnostiquée en France. On l'appelle aussi histoplasmose « américaine » ou histoplasmose à petites formes ou maladie de Darling. Ce champignon dimorphique est présent dans le sol, dans les fientes d'oiseaux et le guano de chauves-souris (1). Les zones d'endémie sont le centre et l'est des Etats-Unis d'Amérique, dans les vallées de l'Ohio, du Mississippi et les monts Appalaches, l'Amérique centrale et du sud, en particulier la Guyane Française (2), les Antilles, en particulier la Martinique (3), l'Afrique tropicale et l'Afrique du Sud, l'Asie et l'Océanie, en particulier la Nouvelle-Calédonie (4). Un foyer autochtone existerait en Italie (5). La contamination de l'homme se fait par inhalation de spores particulièrement abondantes dans certains poulaillers et endroits confinés, comme les grottes, colonisés par des chauves-souris (6). Il n'y a pas de contagion interhumaine. Dans certaines régions d'endémie, une grande partie de la population humaine est contaminée : environ 500 000 infections par an aux Etats-Unis et les formes inapparentes sont très fréquentes (2). Si l'inoculum est suffisant, seuls certains individus déficients en immunité à médiation cellulaire (sida, corticothérapie, immunosuppresseurs) et les jeunes enfants développeront une forme symptomatique.

Au plan clinique, la primo-infection est pulmonaire. Elle est asymptomatique dans 95 p. 100 des cas. L'intensité de la symptomatologie dépendrait de la quantité de spores inhalées. L'évolution se fait vers la guérison spontanée dans la très grande majorité des cas. Dans moins de 0,1 p. 100 des cas, l'évolution se fait vers la dissémination (2). L'incubation est de 7 à 15 jours après l'inhalation de spores. C'est un syndrome pseudo-grippal qui domine le tableau avec fièvre, toux, expectoration et polyalgies (céphalées, arthralgies, myalgies). La radiographie pulmonaire est souvent normale ou peut montrer une image de miliaire (Fig. 1) ou de « lâcher de ballon »

qui peut faire discuter une tuberculose ou un cancer. La guérison est le plus souvent spontanée en trois à quatre semaines avec parfois une asthénie résiduelle. Des réactions immunoallergiques peuvent accompagner la primo-infection comme un érythème noueux et des complications locales sont également signalées : médiastinite, fibrose médiastinale, histoplasmome, calcifications pulmonaires. Sur certains terrains, en particulier en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'évolution peut se faire vers l'histoplasmose pulmonaire chronique cavitaire (2).

L'histoplasmose disséminée est due à la propagation du champignon par voie hématogène. Elle touche surtout les individus immunodéprimés et des enfants de moins de deux ans qui présentent une hypergammaglobulinémie et une lymphopénie T transitoire (7). C'est une forme clinique grave et potentiellement létale. Elle est généralement aiguë avec fièvre, diarrhée, hépatosplénomégalie et pancytopénie. On décrit une forme subaiguë où les signes viscéraux sont moins marqués, mais associés à des ulcérations buccales ou digestives (Fig. 2). Des signes neurologiques polymorphes non



Figure 2 - *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* : ulcération buccale (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice).

spécifiques sont notés. La forme disséminée chronique de l'adulte correspondrait à une réactivation d'une infection latente avec signes généraux modérés, ulcérations buccales fréquentes et lésions cutanées papuleuses fréquemment ombiliquées au centre ou ulcérées, pouvant évoluer sur plusieurs années.

Au cours du sida, la forme disséminée se caractérise par une grande sévérité des symptômes dans près de 20 p. 100 des cas (8). Son diagnostic classe au stade sida un sujet séropositif pour le VIH. C'est une mycose opportuniste classique en zone d'endémie où jusqu'à 35 p. 100 des séropositifs développent la maladie. Leur nombre de lymphocytes CD4+ est inférieur à 200/mm³ dans 93 p. 100 des cas (2). Elle succède immédiatement à la primo-infection ou peut correspondre à une réactivation d'une infection latente. Cette dernière est la forme observée en France métropolitaine chez des sujets ayant été contaminés par *Histoplasma* plusieurs années auparavant au cours d'un séjour en zone d'endémie. Des manifestations cutanées profuses et polymorphes s'observent dans 20 p. 100 des cas (9) et des symptômes neurologiques centraux sont retrouvés chez environ 18 p. 100 des malades (10). L'évolution est très péjorative et la guérison dépend autant de la reconstitution de l'immunité que de l'efficacité de l'antifongique utilisé.

Sur le plan du diagnostic, l'interrogatoire est indispensable pour retrouver un séjour en région d'endémie. La positivité de l'intra dermo-réaction à l'histoplasmine signe le contact avec *Histoplasma*, mais en aucun cas la maladie. La recherche d'anticorps n'est positive, en raison de l'immunodépression, que chez un malade sur deux (10). En revanche, la recherche d'antigène dans les fluides biologiques, en particulier les urines mais aussi le sérum, est plus sensible mais ce test nord-américain n'est pas disponible en France. Pourtant, il est positif dans plus de 90 p. 100 des histoplasmoses disséminées chez les patients sidéens (10, 11). C'est la mise en évidence du champignon qui permettra le diagnostic de certitude. Dans la primo-infection, la coloration au May Grünwald Giemsa (MGG) du produit de lavage broncho-alvéolaire ou d'une expectoration permettra de mettre en évidence des levures intramacrophagiques de 2 à

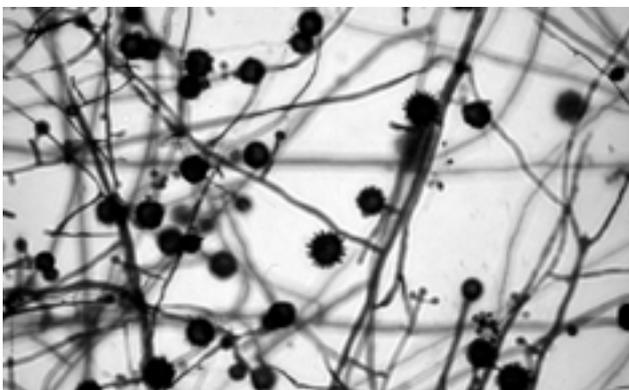


Figure 3 - *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* : culture sur milieu de Sabouraud. Filaments avec macroconidies échinulées caractéristiques x 400 (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice).

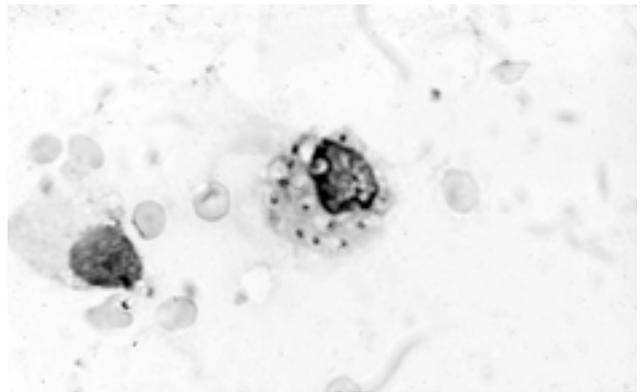


Figure 4 - *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* : levures intramacrophagiques. MGG x 1000 (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice).

5 µm, sphériques ou ovoïdes, entourées d'une membrane non colorée. La culture sur milieu de Sabouraud à une température de 25°C-30°C nécessitera souvent un délai supérieur à 15 jours mais confirmera le diagnostic par la mise en évidence de la forme saprophytique filamenteuse. Sa manipulation est dangereuse car potentiellement contaminante par inhalation des spores. Elle est à proscrire en l'absence de hotte de haute sécurité. Macroscopiquement, il s'agit d'une colonie duveteuse un peu surélevée au centre, blanche puis ocrée en vieillissant. L'envers est brun. Microscopiquement, on note des filaments fins portant des microconidies piriformes lisses de 2-3 µm et des macroconidies globuleuses à paroi épaisse échinulée de 8 à 25 µm (Fig. 3). Dans la forme disséminée, le diagnostic se fait par la mise en évidence des histoplasmes intramacrophagiques dans le sang périphérique par coloration de MGG après cyto-centrifugation du *buffy coat* que l'on peut aussi mettre en culture (Fig. 4). L'examen direct et la culture du culot urinaire et de la moelle osseuse sont aussi contributifs.

Le diagnostic peut aussi être histologique, en particulier pour les lésions cutanées, les ulcérations buccales ou digestives. La mise en évidence d'un granulome histiocyttaire avec cellules épithélioïdes et cellules géantes contenant de petites inclusions de 2 à 5 µm colorées par l'imprégnation argentique (Gomori-Grocott) permettra d'évoquer le diagnostic. La confirmation est possible par des techniques immunohistochimiques.

Sur le plan thérapeutique, on peut s'abstenir de traiter la primo-infection pulmonaire du sujet immunocompétent parce qu'elle est très souvent spontanément résolutive (12). On peut cependant traiter ces malades pour accélérer la guérison et/ou éviter les réactivations, par itraconazole (Sporanox®) *per os* à la posologie de 200 mg/jour pendant deux à trois mois. Dans les formes disséminées graves, en particulier celles du sidéen, il est préférable d'utiliser l'amphotéricine B (Fungi zone®) par voie intra-veineuse à la posologie de 1 mg/Kg/j pendant 15 jours puis de prendre le relais avec l'itraconazole à la posologie de 400 mg/jour pendant six semaines puis un traitement d'entretien à 200 mg/j à vie (2).



Figure 5 - *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* : abcès froids du cou (cliché J. Chandenier).

L'histoplasmose due à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

On l'appelle aussi histoplasmose africaine ou histoplasmose à larges formes. Cette affection est nettement moins fréquente que la précédente. Ce champignon n'existe qu'en Afrique intertropicale (Afrique centrale et de l'ouest) et à Madagascar (1). La physiopathologie et le mode de contamination ne sont pas connus.

Au plan clinique, le malade est le plus souvent apyrétique et présente un ou des abcès froids (Fig. 5). Les localisations sont uniques dans plus de la moitié des cas avec, par ordre décroissant, atteinte des ganglions lymphatiques, de la peau, des poumons et des os. L'évolution suppurative est chronique. Dans la littérature, on décrit une quinzaine de formes disséminées associées au sida, mais cette maladie n'est pas considérée comme opportuniste (Fig. 6). Le tableau clinique faisait évoquer le plus souvent une tuberculose (13, 14).

Au plan diagnostique, la notion de séjour prolongé en Afrique noire ou à Madagascar est indispensable pour envisager ce diagnostic. Le champignon sous sa forme levure peut être identifié à partir d'un lavage broncho-alvéolaire, d'une expectoration ou d'un pus coloré au MGG. Il s'agit d'éléments de 8 à 15 µm, ovoïdes à double contour avec des formes dites en citron et bourgeonnant sur une base étroite

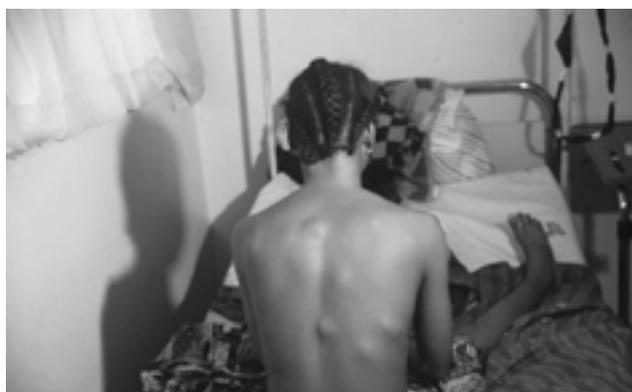


Figure 6 - *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* : multiples nodules sous-cutanés chez une malade du sida (cliché J. Chandenier).

qui fait la différence avec *Blastomyces dermatitidis*. La culture, dans les mêmes conditions que la variété *capsulatum* et aussi dangereuse à manipuler, donnera une forme saprophytique morphologiquement indistinguishable. Le diagnostic est fréquemment histologique par la mise en évidence des grandes levures de morphologie typique dans des cellules géantes. Les tests sérologiques sont encore moins sensibles que pour la variété *capsulatum*.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B (Fungizone®) et l'itraconazole (Sporanox®). Ils sont efficaces en utilisant les mêmes schémas thérapeutiques que pour les infections dues à la variété *capsulatum*. Les rechutes sont fréquentes. Le traitement chirurgical des abcès est indispensable.

LA COCCIDIOIDOMYCOSE

La coccidioïdomycose ou maladie de Posadas et Wernicke est une mycose opportuniste due à un champignon dimorphique *Coccidioides immitis*. Ce champignon est présent dans le sol des régions désertiques et semi-désertiques du continent américain : sud-ouest des Etats-Unis (Californie, Nevada, Utah, Arizona, Colorado, Nouveau-Mexique), Amérique centrale (Nord du Mexique, Guatemala, Honduras) et Amérique du sud (Venezuela, Colombie, Equateur, Bolivie, Argentine, Paraguay). Cette mycose pose un problème de santé publique croissant dans certains états des Etats-Unis où on dénombre 100 000 nouveaux cas par an (15). Par exemple, en Arizona l'incidence a progressé de 7 à 15 cas/100 000 habitants de 1990 à 1995 (16, 17). La contamination de l'homme se fait par inhalation de spores sous forme d'aérosol après une pluie d'orage. D'importantes épidémies peuvent survenir après des tremblements de terre (18). La contamination se fait très rarement par inoculation traumatique. Le champignon est retrouvé chez les rongeurs vecteurs de dissémination dans le sol (19).

Au plan clinique, on distingue les formes primaire et secondaire. La coccidioïdomycose primaire est inapparente dans 60 p. 100 des cas avec positivité de l'intra-dermoréaction à la coccidioïdine témoin de l'exposition. Lorsqu'elle est symptomatique, il s'agit d'une maladie pulmonaire aiguë à type de syndrome pseudo-grippal survenant 10 à 15 jours après l'exposition et guérissant en général spontanément. Elle peut devenir subaiguë ou chronique sous forme de pneumonie, dilatation des bronches, cavités et s'accompagner de manifestations allergiques qui peuvent être les seuls signes à type d'érythème noueux, d'arthralgies ou «rhumatisme du désert», de conjonctivite ou de kératite. La coccidioïdomycose cutanée primitive est plus rare : elle est due à l'inoculation traumatique du champignon. La coccidioïdomycose secondaire correspond soit à une forme pulmonaire résiduelle cicatricielle ou chronique, soit à une forme disséminée systémique. La coccidioïdomycose disséminée est plus fréquente dans certains groupes ethniques (Noirs, Philippins, Amérindiens, Asiatiques) avec une prédisposition génétique (20) ainsi que chez les femmes enceintes à l'origine de formes congénitales, les nouveau-nés, les per-

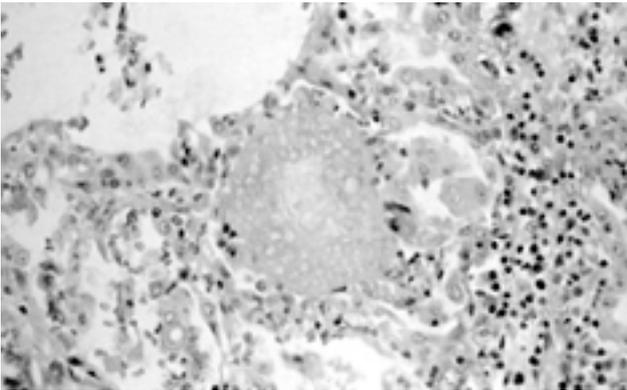


Figure 7 - *Coccidioides immitis* : Sphérule contenant de nombreuses endospores HES x 250 (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers).

sonnes âgées, les sujets immunodéprimés (17, 21). Le sexe masculin est le plus atteint (15). On observe des formes pulmonaires disséminées et des méningites évoquant une étiologie tuberculeuse. Les disséminations cutanées et sous-cutanées fistulisées sont très fréquentes. Chez les patients séropositifs pour le VIH, la coccidioïdomycose patente correspond soit à une primo-infection, soit à une réactivation d'une infection latente qui peut se manifester de nombreuses années après avoir quitté la région d'endémie. En zone d'endémie, jusqu'à 10 p. 100 des séropositifs peuvent développer une coccidioïdomycose aiguë : 4 p. 100 en Arizona (17). Dans un tiers des cas, celle-ci correspond à la première maladie opportuniste du sida. Chez ces malades, les signes pulmonaires diffus souvent à type de miliaire sont au premier plan et des manifestations méningées sont retrouvées dans 15 p. 100 des cas (22).

Le diagnostic se fait par la mise en évidence, à partir de divers prélèvements (lavage broncho-alvéolaire, urines, pus, sang, biopsies cutanées...), de la forme parasitaire caractéristique : sphérules à double paroi de 10 à 80 µm de diamètre remplies d'endospores de 3 à 5 µm (Fig. 7). L'obtention de la forme atherosporée saprophytique en culture est à proscrire en raison de sa haute contagiosité. L'inoculation des prélèvements en intratesticulaire au cobaye permettra l'obtention en moins de trois semaines d'une orchite avec du pus contenant des sphérules. L'examen histologique mettra en évidence, au sein de granulomes et de nécrose caséuse, les sphérules qui sont bien colorées par le Periodic Acid Schiff (PAS), l'Hematoxyline Eosine Safran (HES) et le Gomori-Grocott. Parfois, elles se rompent, libèrent leurs endospores entraînant une importante réaction cellulaire. Les tests sérologiques, non disponibles en France, reposent sur la détection d'immunoglobulines de classe M et G spécifiques par technique ELISA ou de précipitation. Ils sont surtout intéressants pour le diagnostic de méningite, localisation où le champignon est exceptionnellement isolé (23). Chez les séropositifs pour le VIH, la sérologie est faussement négative dans près de 25 p. 100 des cas (15).

Le traitement utilise les mêmes schémas que pour les histoplasmoses. Une chimioprophylaxie par l'itraconazole (Sporanox®) à 200 mg/j est proposée pour les patients séropositifs pour le VIH vivant en zone d'endémie et ayant un nombre de lymphocytes CD4+ inférieur à 200/mm³ (17). La guérison, difficilement obtenue, est rarement définitive : on parle plutôt de rémission.

LA PARACOCCHIDIOÏDOMYCOSE

La paracoccidioïdomycose, blastomycose sud-américaine également appelée maladie de Lutz-Splendore-Almeida, est une mycose granulomateuse due à un champignon dimorphique, *Paracoccidioides brasiliensis*. Elle existe uniquement sur le continent latino-américain entre les latitudes 20° nord et 35° sud avec une plus grande incidence en Amérique du sud. En effet, la maladie touche surtout les populations rurales des régions forestières et humides du Brésil où se comptent 80 p. 100 des cas, de la Colombie, du Venezuela et de l'Argentine (24). Les meilleures conditions écologiques favorables à la vie de ce champignon sont ainsi caractérisées par une température moyenne comprise entre 18°C et 23°C, des précipitations annuelles variant de 1 000 à 2 000 mm et une altitude allant de 500 à 1 800 m. Le champignon a été isolé du sol au Venezuela (25) et chez le tatou en Amazonie brésilienne (26), mais son habitat saprophyte est mal connu. La contamination humaine se fait le plus souvent par voie aérienne, sans que la transmission interhumaine ait été constatée, mais la possibilité d'une inoculation traumatique du champignon n'est pas exclue (27).

Une classification des formes cliniques a été proposée par un comité d'experts en 1987 (28). La paracoccidioïdomycose-infestation est la forme pulmonaire asymptomatique ou oligosymptomatique, détectable par le test intradermique à la paracoccidioïdine alors que la paracoccidioïdomycose-maladie peut se présenter sous deux formes en fonction de son évolution.

La forme aiguë ou subaiguë est la forme clinique commune des jeunes âgés de moins de 30 ans, mais elle peut également survenir chez un patient plus âgé, s'il est immunodéprimé (29). C'est une forme grave le plus souvent, dont la létalité est comprise entre 10 p. 100 et 25 p. 100 des cas. On observe une atteinte de l'état général ainsi que des adénopathies et une hépatosplénomégalie en raison du tropisme du champignon pour le système réticulo-endothélial. La peau peut être atteinte par dissémination sanguine ou par contiguïté à partir des ganglions fistulisés, et la cavité buccale à partir du foyer pulmonaire.

La forme chronique est la forme progressive de l'adulte après 30 ans, huit fois sur dix de sexe masculin, les œstrogènes jouant un rôle protecteur, et représente plus de 90 p. 100 des cas. Elle peut être unifocale avec immunité cellulaire conservée ou multifocale dans le cas contraire. Sa présentation classique est la forme oro-cutanéopulmonaire (24, 30). Les signes pulmonaires et les anomalies radiologiques ne sont pas spécifiques, les lésions pouvant être nodulaires ou cavitaires, évoluant souvent vers la fibrose. Les atteintes

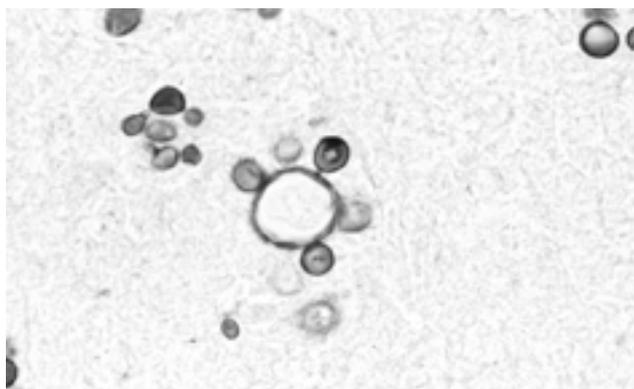


Figure 8 - *Paracoccidioides brasiliensis* : *Levure multibourgeonnante caractéristique. Gomori-Grocott x 1000 (cliché M. Huerre, Unité d'histopathologie de l'Institut Pasteur de Paris)*

buccales sont fréquentes avec souvent une stomatite ulcéro-végétante douloureuse pouvant s'étendre aux zones cutanées adjacentes du visage ainsi qu'au pharynx, au larynx et à la muqueuse nasale. Les lésions bucco-pharyngées entravent à la longue la mastication et la déglutition pouvant aboutir à une cachexie. Des adénopathies satellites qui ont tendance à fistuliser accompagnent souvent ces lésions. D'autres localisations plus rares sont possibles : foie, rate, tube digestif, glandes surrénales, système nerveux central, os et appareil génito-urinaire (31).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du champignon à l'examen direct dans les produits pathologiques (peau, muqueuse, pus, expectoration...) ou sur les coupes histologiques de biopsies. *Paracoccidioides brasiliensis* se présente alors sous forme parasitaire comme un élément arrondi de 10 à 60 µm de diamètre, multibourgeonnant avec des bourgeons à base étroite : ce sont les cellules en «roue de timonier», caractéristiques (27) (Fig. 8). A l'examen anatomopathologique, le parasite peut être mis en évidence, après coloration au PAS ou au Gomori-Grocott, au sein d'une réaction mixte, granulomateuse et purulente. Il faut faire un diagnostic différentiel, quand il n'y a pas de cellules multibourgeonnantes, avec *Coccidioides immitis* et *Blastomyces dermatitidis* : on peut ainsi recourir aux anticorps monoclonaux fluorescents. La culture sur milieu riche à la température de 37°C permet d'obtenir les formes multibourgeonnantes, alors que la forme filamenteuse est plus difficile à obtenir sur milieu de Sabouraud à 25°C (29). L'examen sérologique, par immunodiffusion en gel, contre-immunodiffusion en gel ou ELISA, a surtout un intérêt dans le suivi thérapeutique et le contrôle après guérison clinique plutôt qu'à titre diagnostique (32).

Le traitement fait appel aux sulfamides en association au triméthoprime (Bactrim®) ou à l'amphotéricine B (Fungi zone®) ou encore aux dérivés azolés, en particulier l'itraconazole, pendant au moins un an. Le risque de rechute est élevé durant les trois premières années après le traitement. Un suivi clinique, radiologique et sérologique doit donc être maintenu pendant une durée de cinq ans (31).

LA BLASTOMYCOSE

C'est une mycose chronique rare due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis*. Elle atteint l'homme mais aussi le chat, le chien, le cheval, le lion. Elle existe sur le continent nord américain avec des régions endémiques aux Etats-Unis (33) (bassin du Mississippi, Illinois, région des grands lacs) et au Canada (Québec, Manitoba, Ontario) (33, 34). Elle se contracte également au Mexique, au Maghreb, en Afrique centrale et du sud (35). Le champignon a été retrouvé dans le sol, le bois, le fumier. La contamination habituelle se fait par inhalation de spores, accidentellement par inoculation transcutanée (morsure de chien, blessure...). L'incubation peut durer plusieurs années (36).

Les symptômes les plus fréquents sont pulmonaire : aspect de pneumopathie aiguë pouvant évoluer sur un mode chronique, simulant alors une tuberculose ou un cancer. La dissémination hématogène donne par ordre de fréquence des atteintes cutanéomuqueuses à type d'ulcères cutanés ou de lésions verruqueuses à centre cicatriciel et périphérie évolutive dans 50 p. 100 à 80 p. 100 des cas. Des atteintes ostéoarticulaires avec ostéite dans 25 p. 100 à 50 p. 100 des formes disséminées, arthrite monoarticulaire, urogénitales (prostatite, orchépididymite, abcès rénal), et beaucoup plus rarement une atteinte du système nerveux central à type de méningite, méningoencéphalite ou abcès cérébraux, une atteinte du larynx (37-39) sont décrites. La forme cutanée par inoculation se présente comme une lésion vemuqueuse, présente dans 30 p. 100 des cas ou papulo-pustuleuse, sur les parties exposées : face, mains, pieds. La lésion s'étend, se cicatrise au centre tandis que la périphérie est verruqueuse ou papilliforme. Chez le sujet immunodéprimé, on note d'une part une grande fréquence de tableau de miliaire aiguë pulmonaire et d'autre part des atteintes multiviscérales et du système nerveux central.

Le diagnostic consiste à rechercher le champignon sous sa forme levure (8-15 µm) dans les croûtes, pus, crachats, lavage bronchoalvéolaire. L'examen anatomopathologique est moins contributif car il ne permet que rarement de visualiser la base large d'implantation du bourgeonnement caractéristique de cette levure (Fig. 9), qui fait le diagnostic

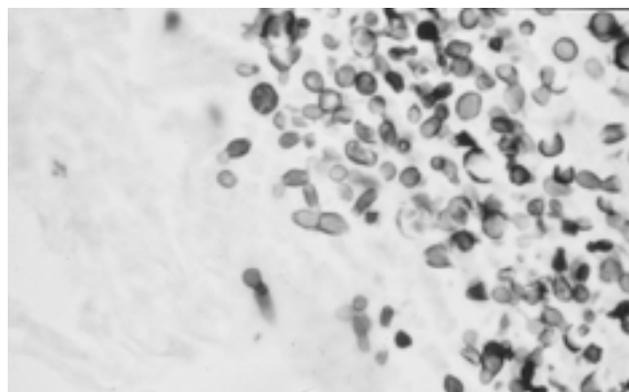


Figure 9 - *Blastomyces dermatitidis* : levures bourgeonnantes à large base d'implantation. Gomori-Grocott x 400 (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers).

différentiel avec *Cryptococcus neoformans* et *Histoplasma duboisii*. La culture permettant l'obtention de la forme filamenteuse du champignon est dangereuse à manipuler. On lui préfère l'inoculation du produit pathologique au hamster, ce qui permet d'amplifier la forme parasitaire et la réalisation de frottis d'organes. Les tests sérologiques (ELISA, Western Blot) peuvent apporter un plus au diagnostic (35).

Le kétoconazole (Nizoral®), le fluconazole (Triflucan®), et surtout l'itraconazole (Sporanox®) sont efficaces dans les atteintes pulmonaires ou extra pulmonaires bénignes, sauf du système nerveux central, du sujet immunocompétent. L'amphotéricine B (Fungizone®) est le traitement de choix pour la femme enceinte, l'immunodéprimé et en cas d'atteinte du système nerveux central ou d'échec aux azolés (38, 40). La létalité est de 40 p. 100 chez les sujets infectés par le VIH et de 30 p. 100 dans les autres circonstances d'immunodépression.

LA SPOROTRICHOSE

C'est une mycose subaiguë ou chronique peu observée dans les régions semi-arides, ayant presque disparu du continent européen, mais encore fréquente en zones tropicales et subtropicales (41). Les foyers endémiques se situent en Amérique centrale (Mexique, Costa Rica, Guatemala), du sud (Brésil, Venezuela, Pérou), en Afrique du Sud, au Japon, en Nouvelle Calédonie, aux Etats-Unis (41-43). Le champignon responsable, *Sporothrix schenckii*, se trouve dans la nature : sur les plantes, dans le sol, l'eau et l'air. Certains animaux comme le chat, le chien ou le cheval peuvent le véhiculer. Le principal mode de contamination est par l'effraction cutanée ou muqueuse à la suite de blessures par échardes ou nageoires de poissons (42), de morsure animale ou de piqûre d'insecte. La contamination par voie aérienne est également possible, par inhalation de poussières contaminées par le champignon.

La maladie s'observe essentiellement chez les adultes jeunes et les enfants. Elle se manifeste par des lésions nodulaires cutanées et sous cutanées siégeant dans 80 p. 100 à 90 p. 100 des cas sur les membres, parfois au niveau du visage et du cou. La lésion initiale apparaît environ 15 jours après l'inoculation : nodule dur, indolore sauf s'il se situe sur le visage, mobile sur les plans profonds, devenant ulcéreux et croûteux. La guérison spontanée est possible mais dans 80 p. 100 des cas, l'évolution se fait vers la forme cutanéolymphatique avec apparition à partir du chancre d'inoculation de lésions gommeuses ascendantes le long du trajet lymphatique de drainage qui peuvent s'ulcérer et persister plusieurs mois. L'aspect de ces lésions cutanées en chapelet est caractéristique de la sporotrichose. Chez le sujet immunodéprimé, on peut voir une confluence de ces lésions formant de larges plaques ulcérées. Outre les lésions cutanéolymphatiques typiques, il a été décrit une forme cutanée fixe survenant chez les sujets ayant eu un contact sensibilisant avec *Sporothrix schenckii*, et prenant l'aspect d'une plaque isolée, verruqueuse ou végétante, entourée d'une zone érythémateuse sans aucune participation lymphatique (41). Enfin, il existe une forme pulmonaire primaire habituellement

asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle peut faire évoquer une tuberculose ou une histoplasmosse de primo infection. Les formes secondaires disséminées de sporotrichose sont rares ; elles peuvent apparaître chez le sujet immunodéprimé par dissémination hématogène à partir de foyers cutanés, muqueux ou pulmonaires. Parmi elles, les formes osseuses et articulaires représentent 80 p. 100 des cas : ostéomyélites, périostites et synovites atteignent les os longs et sont souvent accompagnées de lésions cutanées secondaires disséminées ou d'abcès profonds, avec atteinte de l'état général et fièvre. Des arthrites inflammatoires purulentes et douloureuses peuvent également être observées. Les formes cérébro-méningées sont extrêmement rares : méningite lymphocytaire avec protéinorachie élevée, abcès du cortex cérébral. La morphologie très variable des formes cutanées oblige à un diagnostic différentiel : tuberculose verruqueuse (44), leishmaniose, lèpre, piqûre d'araignée (45), cryptococcose, syphilis, pyodermite, tularémie dont les adénites sont douloureuses, chromomycose, mycétome en cas de points d'inoculation multiples, infection streptococcique.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du champignon à partir de biopsies, pus, squames, expectorations, LCR. L'examen microscopique direct de ces divers prélèvements, ne permet que rarement de visualiser le classique aspect en cigare de la levure mesurant 5 à 6 µm de long et 2 à 3 µm de large, mais la culture est fructueuse et permet d'obtenir en cinq jours la forme filamenteuse saprophytique de ce champignon dimorphique. Les tests sérologiques sont peu performants, comparés à l'efficacité de la culture. L'examen anatomopathologique de biopsies permet parfois de retrouver la levure au sein d'un granulome (Fig. 10), prenant l'aspect d'un corps astéroïde caractéristique c'est à dire la levure ronde entourée d'une substance fibroïde éosinophile en étoile.

Le traitement classique est l'iodure de potassium (41) mais il est peu efficace dans les formes disséminées, notamment chez le sujet infecté par le VIH (46). Il s'administre en solution saturée (30g dans 21mL d'eau), *per os* dans du lait à raison de 3 gouttes/jour (0,5 à 1g) après les repas en augmentant de 3 gouttes/j pendant le premier mois pour atteindre

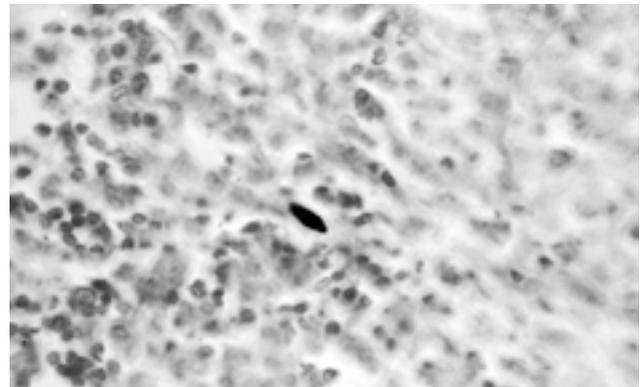


Figure 10 - *Sporothrix schenckii* : levure en forme de cigare au sein d'un granulome. HES + Gomori-Grocott x 400 (cliché Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers, collection de l'Unité d'histopathologie de l'Institut Pasteur de Paris)

90 gouttes/j pendant 10 à 15 jours. Les doses sont ensuite diminuées de 3 gouttes/j pour terminer le traitement en un mois. La terbinafine (Lamisil®) est active sur les formes cutanées et lymphocutanées (47). Le fluconazole (Triflucan®), efficace sur les formes cutanées fixes (48) est peu actif dans les formes disséminées (46). L'itraconazole (Sporanox®) donne de bons résultats dans les formes lymphocutanées (49, 50) et ostéo-articulaires (51). Les formes disséminées sont plus difficiles à traiter ; on peut utiliser l'itraconazole ou l'amphotéricine B en intraveineux (48, 51). Le pronostic est habituellement bon sauf dans les formes secondaires.

LA PÉNICILLOSE DUE À *PENICILLIUM MARNEFFEI*

La pénicilliose à *Penicillium marneffei*, champignon dimorphique endémique en Asie du sud-est, dans le sud de la Chine, à Hong-Kong et à Taiwan, est une mycose systémique opportuniste qui a émergé il y a une douzaine d'années en raison du développement du sida (52). Dans le nord de la Thaïlande, elle représente ainsi la troisième infection opportuniste chez les patients atteints du sida, après la tuberculose extrapulmonaire et la cryptococcose méningée (52). Par ailleurs, quelques cas ont été décrits chez des occidentaux séropositifs pour le VIH ayant séjourné en zone d'endémie, dont une douzaine en France (53 - 55). Il existe également de rares cas rapportés chez des sujets immunocompétents (56 - 58). Le réservoir de *Penicillium marneffei* est inconnu, mais le champignon a été isolé du sol, de terriers de rongeurs (56) et du rat de bambou (59, 60). La contamination se fait probablement par voie aérienne, mais la voie transcutanée n'est pas exclue (61, 62), puis le champignon dissémine par voie hématogène.

Les manifestations cliniques, décrites dans la revue de Duong (63), sont assez polymorphes, pouvant ainsi simuler une tuberculose, une histoplasmosse ou une cryptococcose chez un patient VIH positif, rendant alors le diagnostic difficile. L'apparition des symptômes est souvent brutale après un délai d'incubation inconnu, mais pouvant être de plusieurs années. Les signes les plus fréquemment observés sont une fièvre, une perte de poids, une anémie et des lésions cutanées à type de papules au centre nécrotique et ombiliqué, ressemblant à un *Molluscum contagiosum* et localisées le plus souvent à la face, au tronc et aux membres supérieurs. Toux, adénopathies, hépatosplénomégalie et diarrhées sont également assez souvent rencontrées. D'autre part, de rares cas de péricardite, de pleurésie, d'arthrite et d'ostéomyélite ont été rapportés. Les radiographies pulmonaires peuvent mettre en évidence des lésions réticulo-nodulaires diffuses ou des infiltrats alvéolaires localisés (64).

La première étape importante du diagnostic de pénicilliose à *Penicillium marneffei* est la notion d'un séjour en zone d'endémie. Un diagnostic de présomption, avant le résultat des cultures, est possible à partir des produits pathologiques (pus, appositions de biopsies de peau, de moelle osseuse ou de ganglion...) dans lesquels on peut mettre en évidence le champignon à l'état parasitaire à l'examen microscopique après coloration au MGG : celui-ci se présente sous

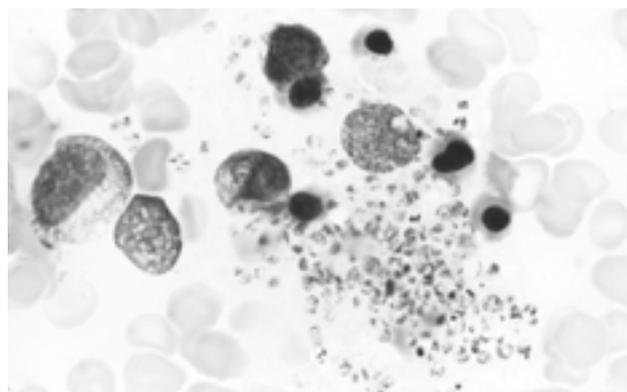


Figure 11 - Pénicilliose due à *Penicillium marneffei* : formes levures dans un frottis médullaire. MGG x 1000 (cliché Parasitologie-Mycologie CHU de Nice).

forme d'éléments levuriformes, arrondis ou allongés, de 2 à 6 µm, septés au centre, ne bourgeonnant pas contrairement à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* et le plus souvent intracellulaires, observés dans les histiocytes ou les macrophages (Fig. 11). La culture, réalisée sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide à la température de 25°C - 30°C à partir de sang, moelle osseuse, biopsie de peau, crachats, liquide de broncho-aspiration, est dangereuse à manipuler. La culture du champignon s'obtient en deux à trois jours. Les colonies sont duveteuses, de couleur blanche à jaune vert, devenant rouge en vieillissant. On observe également un pigment rouge vif caractéristique diffusible dans le milieu de culture. L'examen microscopique confirme le diagnostic d'espèce (65). Dans la série de 80 patients de Supparatpinyo et coll (52), le diagnostic était confirmé par l'hémoculture (76 p. 100), la culture à partir de moelle osseuse (100 p. 100), d'une biopsie cutanée (90 p. 100) et de crachat (36 p. 100). Dans les biopsies de tissus, l'anatomopathologie montre les éléments fongiques, bien visibles au PAS et au Gomori-Grocott, au sein d'une réaction histiocyttaire, inflammatoire et granulomateuse.

Le traitement doit être débuté le plus précocement possible. Il fait appel à l'amphotéricine B pendant deux semaines, suivie de l'itraconazole à 400 mg/jour pendant dix semaines (53, 64). La disparition des symptômes et la stérilisation des hémocultures sont obtenues dans 60 p. 100 à 80 p. 100 des cas (52, 63). Un traitement d'entretien à vie par itraconazole doit être poursuivi à demi-dose chez les patients immunodéprimés (53, 66).

CONCLUSION

Les mycoses systémiques tropicales sont des affections mal connues, de fréquence certainement sous-estimée. Celle-ci est en augmentation en raison du nombre croissant de malades présentant une immunodépression du fait du caractère opportuniste des champignons responsables. Leur diagnostic est parfois fortuit. La grande variété des formes cliniques rend la suspicion diagnostique difficile.

L'interrogatoire du malade ou de son entourage constitue une phase indispensable de la consultation médicale. Il permettra d'envisager une étiologie en fonction de la notion d'un séjour en zone d'endémie, même de nombreuses années avant l'existence de signes cliniques. La certitude diagnostique fait appel à la confrontation entre l'anatomopathologiste, le mycologue et le clinicien. Le premier mettra en évidence les éléments caractéristiques du champignon responsable et des lésions qu'il provoque sur coupes histologiques. Le mycologue objectivera la forme parasitaire à l'examen direct de divers prélèvements et obtiendra la forme saprophytique en culture.

REFERENCES

- 1 - DROUHET E., DUPONT B. - Histoplasmoses-Blastomycose. *Encycl. Med. Chir. Maladies Infectieuses*. Elsevier ed., Paris, 1995, 10 p.
- 2 - EL GUEDJ M., COUPPIE P., PRADINAUD R. et Coll. - Histoplasme à *Histoplasma capsulatum capsulatum* et infection à VIH. *Rev. Med. Interne* 2000; **21** : 408-415.
- 3 - GARSAUD P., BOISSEAU-GARSAUD A.M., DESBOIS N. et Coll. - Epidemiology of histoplasmosis in the French West Indies (Martinique). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 264-267.
- 4 - NOEL M., LEVENES H., DUVAL P. et Coll. - Epidémie d'Histoplasme pulmonaire après la visite d'une grotte en Nouvelle-Calédonie. *Sante* 1995; **5** : 219-225.
- 5 - FARINA C., GNECCHI F., MICHETTI G. et Coll. - Imported and autochthonous histoplasmosis in Bergamo province, Northern Italy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; **32** : 271-274.
- 6 - VALDEZ H., SALATA R.A. - Bat-associated histoplasmosis in returning travelers: case presentation and description of a cluster. *J. Travel. Med.* 1999; **6** : 258-260.
- 7 - ODIO C.M., NAVARRETE M., CARRILLO J.M. et Coll. - Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; **18** : 1065-1068.
- 8 - WHEAT L.J., CHETCHOTISAKD P., WILLIAMS B. et Coll. - Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **30** : 877-881.
- 9 - COHEN P.R., GROSSMAN M.E., SILVERS D.N. - Disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Dermatol.* 1991; **30** : 614-622.
- 10 - WHEAT J. - Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr. Top. Med. Mycol.* 1996; **7** : 7-18.
- 11 - CORTI M.E., CENDOYA C.A., SOTO I. et Coll. - Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *Aids Patient Care STDS* 2000; **14** : 149-154.
- 12 - MARTY P., AUBANEL J.M., LE FICHOUX Y. et Coll. - Milière pulmonaire histoplasmique spontanément résolutive chez un Français revenant d'Afrique Centrale. *Presse Med.* 1986; **15** : 1880-1881.
- 13 - CHANDENIER J., GOMA D., MOYEN G. et Coll. - Histoplasme africaine à *Histoplasma capsulatum var. duboisii* : lien avec le sida à propos de cas congolais récents. *Sante* 1995; **5** : 227-234.
- 14 - CARME B., HAYELLE M.P., NGAPORO A.L. - Histoplasme africaine à *Histoplasma duboisii* (*Histoplasma capsulatum var. duboisii*). Quatorze cas congolais observés en 10 ans (1981-1990). *J. Mycol. Med.* 1993; **3** : 67-73.
- 15 - DURRY E., PAPPAGIANIS D., WERNER S.B. et Coll. - Coccidioidomycosis in Tulare county, California, 1991 : reemergence of an endemic disease. *J. Med. Vet. Mycol.* 1997; **35** : 321-326.
- 16 - AMPEL N.M., MOSLEY D.G., ENGLAND B. et Coll. - Coccidioidomycosis in Arizona : increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin. Infect. Dis.* 1998; **27** : 1528-1530.
- 17 - WOODS C.W., Mc RILL C., PLIKAYTIS B.D. et Coll. - Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997 : incidence, risk factors and prevention. *J. Infect. Dis.* 2000; **181** : 1428-1434.
- 18 - SCHNEIDER E., HAJJEH R.A., SPIEGEL R.A. et Coll. - A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif. earthquake. *JAMA* 1997; **277** : 904-908.
- 19 - PRADINAUD R., COUPPIE P. - Coccidioidomycose. *Encycl. Med. Chir. Maladies Infectieuses*, Elsevier ed., Paris, 1996, 6 p.
- 20 - LOUIE L. NG S., HAJJEH R. et Coll. - Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; **5** : 672-680.
- 21 - CALDWELL J.W., ARSURA E.L., KILGORE W.B. et Coll. - Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet. Gynecol.* 2000; **95** : 236-239.
- 22 - SINGH V.R., SMITH D.K., LAWRENCE J. et Coll. - Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus : review of 91 cases at a single institution. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **23** : 563-568.
- 23 - STEVENS D.A. - Coccidioidomycosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; **332** : 1077-1082.
- 24 - BLOTTA M.H., MAMONI R.L., OLIVEIRA S.J. et Coll. - Endemic regions of Paracoccidioidomycosis in Brazil : a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **61** : 390-394.
- 25 - DE ALBORNOZ M.B. - Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia* 1971; **9** : 248-253.
- 26 - NAIFF R.D., FERREIRA L.C., BARRET T.V. et Coll. - Paracoccidioidomycose enzootica em tatus (*Dasyurus novemcinctus*) no Estado do Para. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 1986; **28** : 19-27.
- 27 - BRUMMER E., CASTANEDA E., RESTREPO A. - Paracoccidioidomycosis : an update. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; **6** : 89-117.
- 28 - FRANCO M., MONTENEGRO M.R., MENDES R.P. et Coll. - Paracoccidioidomycosis : a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1987; **20** : 129-132.
- 29 - GOLDANI L.Z., SUGAR A.M. - Paracoccidioidomycosis and AIDS : an overview. *Clin. Infect. Dis.* 1995; **21** : 1275-1281.
- 30 - MANN B.J., BAYLIS B.W., URBANSKI S.J. et Coll. - Paracoccidioidomycosis : case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **23** : 1026-1032.
- 31 - PRADINAUD R., MARQUES S.A., RACCURT C. - Paracoccidioidomycose. *Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses*, Elsevier ed., Paris, 1995, 4 p.
- 32 - SAN-BLAS G. - Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. *J. Med. Vet. Mycol.* 1993; **31** : 99-113.
- 33 - DE GROOTE M.A., BJERKE R., SMITH H., RHODES III L.V. - Expanding epidemiology of blastomycosis : clinical features and investigation of 2 cases in Colorado. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **30** : 582-584.
- 34 - DWIGHT P.J., NAUS M., SARFIELD P., LIMERICK B. - An outbreak of human blastomycosis : the epidemiology of blastomycosis in the Kenora catchment region of Ontario, Canada. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2000; **26** : 82-91.
- 35 - PRADINAUD R., CLYTI E. - Blastomycose. *Encycl. Med. Chir. Maladies Infectieuses*, Elsevier ed., Paris, 1996, 4 p.
- 36 - DUCREST V., CHUARD C., REGAMEY C. - Blastomycosis 30 years after living in Africa. *Rev. Med. Suisse Romande* 2000; **120** : 51-53.
- 37 - FRIEDMAN J.A., WIJEDICKS E.F., FULGHAM J.R., WRIGHT A.J. - Meningoencephalitis due to *Blastomyces dermatitidis* : case report and literature review. *Mayo. Clin. Proc.* 2000; **75** : 403-408.

- 38 - LE FICHOUX Y., GARI-TOUSSAINT M., PAQUIS P. et Coll. - Mycose du tronc cérébral à *Blastomyces dermatitidis* chez un tunisien. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* 1990; **19** : 233-238.
- 39 - HANSON J.M., SPECTOR G., EL-MOFTY S.K. - Laryngeal blastomycosis : a commonly missed diagnosis. Report of two cases and review of the literature. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2000; **109** : 281-286.
- 40 - CHAPMAN S.W., BRADSHAW R.W., CAMPBELL G.D. et Coll. - Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **30** : 679-683.
- 41 - BUOT G., LAVALLE P., MARIAT F. - Sporotrichose. *Encycl. Med. Chir. Maladies Infectieuses*, Elsevier ed., Paris, 1993, 4 p.
- 42 - MAYORGA R., CACERES A., TORIELLO C. et Coll. - Etude d'une zone d'endémie sporotrichosique au Guatemala. *Sabouraudia* 1978; **16** : 185-198.
- 43 - PAPPAS P.G., TELLEZ I., DEEP A.E. et Coll. Sporotrichosis in Peru : description of an area of hyperendemicity. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **30** : 65-70.
- 44 - BONIFAZ A., SAUL A., MONTES DE OCA G., MERCADILLO P. - Superficial cutaneous sporotrichosis in specific anergic patient. *Int. J. Dermatol.* 1999; **38** : 700-703.
- 45 - MOAVEN L.D., ALTMAN S.A., NEWNHAM A.R. - Sporotrichosis mimicking necrotising arachnidism. *Med. J. Aust.* 1999; **171** : 685-686.
- 46 - GOLDANI L., AQUINO V.R., DARGEL A.A. - Disseminated cutaneous sporotrichosis in an AIDS patient receiving maintenance therapy with fluconazole for previous cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 1999; **28** : 1337-1338.
- 47 - CAMBON N., FELSER J., PEREZ A. - Terbinafine is a safe and effective treatment for cutaneous and lymphocutaneous sporotrichosis : A review of reported cases. 57th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, New Orleans, March 19-24, 1999 (Poster 319).
- 48 - CASTRO L.G., BELDA W., CUCEL C. et Coll. - Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole : a report of three cases. *Br. J. Dermatol.* 1993; **128** : 352-356.
- 49 - RESTREPO A., ROBLEDO J., GOMEZ I. et Coll. - Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch. Dermatol.* 1986; **122** : 413-417.
- 50 - NOGUCHI H., HIRUMA M., KAWADA A. - Case report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses* 1999; **42** : 571-576.
- 51 - KAUFFMAN C.A. - Sporotrichosis. *Clin. Infect. Dis.* 1999; **29** : 231-237.
- 52 - SUPPARATPINYO K., KHAMWAN C., BAOSOUNG V. et Coll. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994; **344** : 110-113.
- 53 - WARNOCK D.W., DUPONT B., KAUFFMAN C.A. et Coll. - Imported mycoses in Europe. *Med. Mycol.* 1998; **36 Suppl. 1** : 87-94
- 54 - BOTTEREL F., BOUREE P., MINOZZI C. et Coll. - Un nouveau cas importé d'infection disséminée à *Penicillium marneffei* révélé par une fièvre isolée. *J. Mycol. Med.* 1999; **9** : 124-126
- 55 - ROSENTHAL E., MARTY P., FERRERO C. et Coll. - Infection à *Penicillium marneffei* évoquant une leishmaniose viscérale chez un patient infecté par le VIH. *Presse Med.* 2000; **29** : 363-364.
- 56 - DENG Z.L., RIBAS J.L., GIBSON D.W., CONNOR D.H. - Infections caused by *Penicillium marneffei* in China and Southeast Asia : review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev. Infect. Dis.* 1988; **10** : 640-652.
- 57 - DENG Z.L., CONNOR D.H. - Progressive disseminated penicilliosis caused by *Penicillium marneffei*. Report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985; **84** : 323-327
- 58 - SO S.Y., CHAU P.Y., JONES B.M. et Coll. - A case of invasive penicilliosis in Hong Kong with immunologic evaluation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; **131** : 662-665.
- 59 - CAPPONI M., SUREAU P., SEGRETAI S. - Penicilliose de *Rhizomys sinensis*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1956; **49** : 418-421.
- 60 - DENG Z., YUN M., AJELLO L. - Human penicilliosis marneffei and its relation to the bamboo rat (*Rhizomys pruinosus*). *J. Med. Vet. Mycol.* 1986; **24** : 383-389.
- 61 - JAYANETRA P., NITIYANANT P., AJELLO L. et Coll. - Penicilliosis marneffei in Thailand : report of five human cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1984; **33** : 637-644.
- 62 - HILMARS DOTIR I., COUTELLIER A., ELBAZ J. et Coll. - A french case of laboratory-acquired disseminated *Penicillium marneffei* infection in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1994; **19** : 357-358.
- 63 - DUONG T.A. - Infection due to *Penicillium marneffei*, an emerging pathogen : review of 155 reported cases. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **23** : 125-130.
- 64 - KARP C.L., NEVA F.A. - Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 1999; **28** : 947-965.
- 65 - DROUHET E. - Penicilliosis due to *Penicillium marneffei* : a new emerging systemic mycosis in AIDS patients travelling or living in Southeast Asia. Review of 44 cases in HIV patients during the last 5 years compared to 44 cases of non AIDS patients reported over 20 years. *J. Mycol. Med.* 1993; **4** : 195-224.
- 66 - SUPPARATPINYO K., PERRIENS J., NELSON K.E. et Coll. - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1998; **339** : 1739-1743.

Faculté de Médecine Paris-Sud

Diplôme Universitaire des maladies parasitaires et tropicales

L'enseignement aura lieu à la Faculté de Médecine Paris-Sud

78, rue du Général Leclerc, 94275 KREMLIN-BICETRE ■

Renseignements :

Dr P. BOUREE
Département des Maladies Tropicales
Hôpital de Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94275 KREMLIN-BICETRE
Tel. : 01 45 21 33 21 - Fax : 01 45 21 33 19