

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le mercredi 21 juin 2023  
Par Mme VANECLOO-ARNOULT Solveig**

**LES MYCOSES EXOTIQUES À CHAMPIGNONS DIMORPHIQUES**

**Membres du jury :**

**Présidente et Directrice de thèse :** Mme ALIOUAT-DENIS Cécile-Marie, Maître de Conférences des universités en parasitologie, mycologie médicale et biologie animale

**Assesseur :** Mme STANDAERT Annie, Maître de Conférences des universités en parasitologie et biologie animale

**Membre extérieur :** Mme LAMOURET Marion, Pharmacienne d'officine à la pharmacie Duriez à Petite-forêt



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

**Faculté de Pharmacie de Lille  
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

Je remercie tout d'abord ma directrice de thèse et présidente du jury, Mme Aliouat-Denis, pour l'accompagnement et ses conseils et corrections pendant toute la période de rédaction.

Je remercie Mme Standaert, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury.

Je remercie Mme Lamouret, pour tous ses précieux conseils depuis mon stage de 6<sup>ème</sup> année jusqu'à aujourd'hui. Je la remercie également pour sa présence dans mon jury de thèse.

Je remercie ma mère, pour son soutien, ses encouragements, sa relecture et le prêt d'un bureau.

Je remercie Hervé, pour sa présence et son aide pour tous les déménagements pendant ma scolarité.

Je remercie Agathe, d'avoir toujours été présente pendant toutes ces années de pharma et même après.

Je remercie Sophie, pour sa relecture et son aide pour l'élaboration du glossaire.

Je remercie mes grands-parents pour leur relecture.

Je remercie ma petite sœur, Ielena, de me faire rire depuis 20 ans.

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	<b>13</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>14</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des abréviations et acronymes</b> .....	<b>18</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>19</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
<b>I. Contamination par inhalation</b> .....	<b>23</b>
A. La blastomycose nord-américaine .....	<b>23</b>
B. La coccidioïdomycose (aussi appelée fièvre de la vallée).....	<b>29</b>
C. L’histoplasmosse américaine (aussi appelée l’histoplasmosse « à petites formes »).....	<b>34</b>
D. La paracoccidioïdomycose (aussi appelée la blastomycose sud-américaine).....	<b>40</b>
E. La talaromycose (aussi appelée Pénicilliose) .....	<b>46</b>
<b>II. Contamination cutanée et transcutanée</b> .....	<b>51</b>
A. La basidiobolomycose.....	<b>51</b>
B. Les chromoblastomycoses (aussi appelées Chromomycoses).....	<b>54</b>
C. La conidiobolomycose (aussi appelée rhino-entomophthoramycose).....	<b>61</b>
D. Les Eumycétomes (aussi appelés mycétomes fongiques) .....	<b>65</b>
E. La lobomycose sud-américaine (aussi appelée maladie de Lobo) .....	<b>71</b>
F. Les phaeohyphomycoses .....	<b>73</b>
G. La sporotrichose .....	<b>81</b>
<b>III. Mode de contamination inconnu</b> .....	<b>89</b>
A. L’histoplasmosse africaine (aussi appelée l’histoplasmosse à « grandes formes »).....	<b>89</b>
<b>IV. Prévention</b> .....	<b>93</b>
<b>V. Traitements</b> .....	<b>95</b>
A. Antifongiques systémiques.....	<b>95</b>
a. Iodure de potassium.....	<b>95</b>
b. Amphotéricine B (Fungizone®, Ambisome®, Abelcet®).....	<b>95</b>
c. Imidazolé.....	<b>96</b>
d. Triazolés.....	<b>97</b>
e. 5-fluorocytosine (Ancotil®).....	<b>102</b>
f. Terbinafine (Lamisil®, Fungster®) .....	<b>103</b>
g. Dapsone (Disulone®).....	<b>104</b>
h. Clofazimine (Lamprene®).....	<b>105</b>
i. Cotrimoxazole = Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Bactrim®).....	<b>105</b>

<b>B. Antifongiques topiques .....</b>	<b>106</b>
<b>C. Traitement adjuvant.....</b>	<b>106</b>
a. Imiquimod (Aldara®, Bascellex®, Zyclara®).....	106
b. Acitrétine (Soriatane®).....	107
<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>
<b>A. Arbre phylogénétique.....</b>	<b>116</b>
<b>B. Liste des médicaments contre-indiqués en co-administration avec l'itraconazole (132) : ..</b>	<b>118</b>
<b>C. Demande d'autorisation de soutenance : .....</b>	<b>119</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>120</b>

# Liste des figures

Figure 1 Levures de <i>Blastomyces dermatidis</i> (14) .....	23
Figure 2 : Zone endémique de <i>B. dermatidis</i> et régions où <i>B. helicus</i> a été isolé aux Etats-Unis (15) ..	24
Figure 3 : Radiographies pulmonaires d'un patient atteint de blastomycose. La radiographie A évoque à tort une pneumonie bactérienne. La radiographie B montre la progression des infiltrats après 1 mois de traitement antibiotique ; l'échec au traitement conduit à une biopsie et au diagnostic de blastomycose nord-américaine. (13) .....	26
Figure 4 : L'aspect interstitiel nodulaire diffus de la blastomycose peut imiter une tuberculose. Sur la radiographie A : maladie miliaire diffuse et opacité focale dans le lobe supérieur droit. Sur la radiographie B : focus sur les nodules miliaires ; l'aspect est identique à la tuberculose miliaire (13) ..	27
Figure 5 : En culture, forme filamenteuse de <i>Blastomyces dermatidis</i> (1) .....	27
Figure 6 : B : Levures de <i>B. helicus</i> à bourgeonnement multiple, en courtes chaînes ramifiées (gélose au dextrose de pomme-de-terre, 35°C). D : Forme filamenteuse de <i>B. helicus</i> , présence d'hyphes hélicoïdaux typiques (25°C). (15).....	28
Figure 7 : Arthroconidies de <i>Coccidioides immitis</i> (source : eANOFEL) (25) .....	29
Figure 8 Les zones endémiques de <i>Coccidioides immitis</i> (en bleu) .....	31
Figure 9 Les zones endémiques de <i>Coccidioides posadasii</i> (en rouge).....	31
Figure 10 : Sphérule contenant des endospores de <i>Coccidioides</i> spp. (source : CDC) (24) .....	33
Figure 11 : culture sur gélose de Sabouraud de <i>Coccidioides immitis</i> (25).....	33
Figure 12 : <i>Histoplasma</i> ; image schématique (a) et de microscopie (c) à température ambiante (forme filamenteuse) et image schématique (b) et de microscopie (d) à 37°C (forme levure) (29) .....	35
Figure 13 : Zones de prévalence d'histoplasmose à <i>H. capsulatum</i> (ANOFEL) (35) .....	36
Figure 14 : Forme filamenteuse d' <i>Histoplasma</i> avec la présence de macroconidies échinulées (39) ..	39
Figure 15 : Zones de prévalence de la paracoccidioïdomycose (43) .....	41
Figure 16 : Levure de <i>Paracoccidioides lutzii</i> , <i>in vitro</i> , à multiples bourgeonnement en forme de « roue de timonier » (microscope électronique à balayage) (44) .....	44
Figure 17 : Levures de <i>Paracoccidioides</i> spp., montrant de multiples bourgeonnements (flèche) ; coloration à l'argent de méthénamine de Grocott-Gomori (44).....	44
Figure 18 : Zone d'endémie de <i>Talaromyces marneffe</i> en Asie (cercles rouges) (47) .....	46
Figure 19 : colonies de <i>Talaromyces marneffe</i> sur milieu de Sabouraud (incubé à 25°C) (51) .....	49
Figure 20 : Répartition géographique des principaux foyers de basidiobolomycose (55).....	51
Figure 21 : atteinte cutanée causée par <i>Basidiobolus</i> sp. chez une enfant de 8 ans (61) .....	53
Figure 22 : Colonie de <i>Basidiobolus ranarum</i> sur gélose Sabouraud dextrose 2 % (54).....	54
Figure 23 : spore de <i>basidiobolus</i> (56) .....	54
Figure 24 : Répartition des cas humains de chromoblastomycose par agents étiologiques (67) .....	55
Figure 25 : Répartition mondiale des espèces fongiques responsables de chromoblastomycose chez l'homme (67) .....	56
Figure 26 : Les trois types de sporulation retrouvées chez les agents de chromoblastomycoses (70) ..	58
Figure 27 : cellules fumagoïdes (examen direct, coloration PAS obj x 100) (74) .....	59
Figure 28 : Aspect macroscopique d'une colonie de <i>Fonsecaea pedrosoi</i> sur gélose de Sabouraud (75).....	59
Figure 29 : Répartition géographique des principaux foyers de conidiobolomycose (55) .....	62
Figure 30 Conidiobolomycose à <i>Conidiobolus coronatus</i> (source eANOFEL) (53).....	63
Figure 31 : Colonie de <i>Conidiobolus coronatus</i> sur gélose de Sabouraud (54).....	64

Figure 32 : Conidiospores de <i>Conidiobolus incongruus</i> (Echelle : 15µm ; colorant : bleu de lactophéno) (54) .....	64
Figure 33 : Après guérison mycologique (84) .....	65
Figure 34: 3 semaines après l'intervention de chirurgie réparatrice (84) .....	65
Figure 35 : Ratio actinomycétome/eumycétome par pays, à partir de cas recensés (la couleur bleue indique un pourcentage plus élevé d'eumycétome, au contraire, la couleur rose indique un pourcentage plus élevé d'actinomycétome)(88).....	66
Figure 36 : La triade typique : masse cutanée/sous-cutanée, multiples sinus de drainage et présence de grains noirs (93) .....	68
Figure 37 : grains fongiques (94) .....	68
Figure 38 : Structure hyphale de grains de <i>Madurella mycetomatis</i> (Examen microscopique direct en montage humide KOH) (93) .....	69
Figure 39 : Caractéristiques des principaux agents fongiques (95) .....	70
Figure 40 : Levures en chaînettes, caractéristique de <i>Lacazia Lobo</i> (photo de droite : coloration de Grocott-Gomori) (107) .....	73
Figure 41 : Répartition mondiale des différents genres appartenant aux phaeohyphomycètes (68) ..	75
Figure 42 : Lésion type de tinea nigra (115).....	77
Figure 43 : Culture de <i>Neoscytalidium dimidiatum</i> (macroscopie et microscopie (bleu de lactophéno)) ; les flèches noires indiquent les conidies septés caractéristiques (117).....	79
Figure 44 : Culture de <i>Scytalidium hyalinum</i> (macroscopie et microscopie (bleu de lactophéno)); les flèches noires indiquent les conidies septés caractéristiques (117) .....	79
Figure 45 : Répartition mondiale de la sporotrichose (124) .....	82
Figure 46 : Répartition géographique des espèces (124).....	82
Figure 47 : Lésions cutanéolymphatiques à <i>Sporothrix schenckii</i> (125).....	84
Figure 48 : Diagnostic différentiel de la sporotrichose (124) .....	85
Figure 49 : <i>Sporothrix schenckii</i> , présence de levures arrondies et « en cigares » (coloration PAS, ANOFEL) (1) .....	86
Figure 50 : <i>Sporothrix schenckii</i> , observation microscopique (ANOFEL) (1) .....	86
Figure 51 : Prise en charge de la sporotrichose (125).....	88
Figure 52 : Zones de prévalence de l'histoplasmose à <i>H. c. var. duboisii</i> (ANOFEL) (35).....	90
Figure 53 : <i>Histoplasma capsulatum var. duboisii</i> , grandes levures dans un pus d'abcès (39).....	91
Figure 54 : Carte des foyers principaux des mycoses exotiques précédemment évoquées (partie 1).....	110
Figure 55 : Carte des foyers principaux des mycoses exotiques précédemment évoquées (partie 2).....	111
Figure 56 : Synthèse des différentes pathologies fongiques abordées au cours de cette thèse. ....	115

# Liste des abréviations et acronymes

**ALAT** : Alanine-AminoTransférase

**CC-CNRMA** : Centres Collaborateurs du CNRMA

**CNRMA** : Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques

**COVID-19** : COronaVirus Disease 2019

**CRP** : Protéine C-Réactive

**CYP3A4** : CYtochrome P 450 3A4

**DPD** : DihydroPyrimidine Déshydrogénase

**DROM-COM** : Départements et Régions d’Outre-Mer – Collectivités d’Outre-Mer

**ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**HMG CoA réductase** : HydroxyMéthylGlutaryl-Coenzyme A réductase

**LBA** : Liquide Broncho-Alvéolaire

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**MALDI-TOF** : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight

**MTN** : Maladie Tropicale Négligée

**NSB3** : Niveau de Sécurité Biologique 3

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAS** : Periodic Acid Schiff

**PCR** : Réaction en Chaîne par Polymérase

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RESSIF** : RESeau de Surveillance des Infections Fongiques invasives

**SMIC** : Salaire Minimum Interprofessionnel de Croissance

**Spp.** : Plusieurs espèces (species pluralis)

**Var.** : variété

**VIH+** : Virus de l’Immunodéficience Humaine positif

# Glossaire

**Ascomycète** : « Champignon au thalle cloisonné (ordre des ascomycètes). » (*Le Robert en ligne*)

**Ascospore** : « Cellule allongée productrice de spores. » (*Le Robert en ligne*)

**Champignon dimorphique** : « Champignon qui se présente sous forme de levures dans les tissus et sous forme filamenteuse dans l'environnement. » (1)

**Conidie** : « Spore asexuée de champignon. » (*Le Robert en ligne*)

**Endothrix** : « Disposition des spores de dermatophytes à l'intérieur du cheveu. » (2)

**Kératodermie** : « Epaissement pathologique de la couche cornée de la paume des mains et de la plante des pieds. » (3)

**Miliaire** : « Qui présente l'aspect d'un grain de mil. » (*Le Robert en ligne*)

**Nodule** : « Lésion cutanée ou muqueuse bien délimitée, de forme approximativement sphérique et palpable. » (*Le Larousse en ligne*)

**Onychodystrophie** : Affection des ongles.

**Onycholyse** : « Décollement d'un ou de plusieurs ongles sur une portion plus ou moins importante de leur étendue. » (*Le Larousse en ligne*)

**Ossifluent** : adjectif désignant ce qui s'accompagne d'une altération osseuse.

**Papule** : « Lésion cutanée élémentaire ayant l'aspect d'une petite saillie ferme de couleur variable. » (*Le Larousse en ligne*)

**Pathognomonique** : « Symptôme ou signe clinique spécifique d'une maladie déterminée et qui suffit à en établir le diagnostic. » (*Le Robert en ligne*)

**Pauci-septés** : « Spore presque cloisonnée. »

**Pseudo-chéloïdienne** : « Lésion ressemblant à une forme pathologique de cicatrisation d'une plaie. »

**Saprophyte** : « Qui tire les substances qui lui sont nécessaires des matières organiques en décomposition. » (*Le Robert en ligne*)

**Septum** : « cloison interne d'un champignon. » (2)

**Sourdre** : « Sortir de terre, surgir. » (*Le Robert en ligne*)

**Wood (lumière de)** : « Lumière ultraviolette permettant la mise en évidence de certaines mycoses cutanées. » (2)



# Introduction

La France est un pays multi-connecté, concernée par la mondialisation. Tout d'abord, le monde entier est confronté à une croissance exponentielle du nombre de touristes voyageant depuis 60 ans. L'Europe est la principale région émettrice de touristes et la France est le premier pays touristique (avec 90 millions de touristes étrangers en 2019). Il faut ajouter à ce chiffre lié au tourisme les mouvements de populations entrant et sortant du pays et qui sont causés par les guerres (réfugiés) ou les nécessités économiques ou professionnelles (expatriations). En France, en 2019, environ 450 000 personnes ont immigré (274 676 titres de séjours délivrés et 177 822 demandes d'asile repertoriés selon les chiffres du Ministère de l'Intérieur (4)) Les différents flux migratoires sont à l'origine d'importation de pathologies initialement non présentes sur un territoire donné. (5)(6)(7)

Les pathologies exotiques d'origine fongique sont rares et peu connues par l'ensemble des pharmaciens d'officine. Il est important de posséder quelques notions sur ces pathologies fongiques afin de mieux conseiller et prévenir les patients susceptibles d'entrer en contact avec ces agents infectieux.

En France, les 29 Centres Collaborateurs du Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques (CC-CNRMA) forment le RESeau de Surveillance des Infections Fongiques invasives (RESSIF). Ce réseau permet notamment de suivre et de répertorier tous les cas de mycoses exotiques diagnostiqués sur le territoire français.

D'après le rapport annuel d'activité 2020 du CNRMA, en France, sur l'année 2019, 135 cas d'infections fongiques invasives en dehors des cas de cryptococcose (mycoses exotiques et mycoses rares) ont été déclarés. Ce sont des pathologies qui touchent plus fréquemment l'homme avec un ratio hommes/femmes en 2019, de 1,6 pour 1. En 2019, d'après le même rapport, 43 échantillons positifs à l'histoplasmosse (correspondant à 23 patients) ont été identifiés en France métropolitaine et DROM-COM. De nombreux échantillons sont envoyés au CNRMA pour suspicion de mycoses invasives, mais se révèlent dans la majorité des cas négatifs. Pour exemple, en 2019, 24 échantillons ont été envoyés pour diagnostic de coccidioïdomycose et aucun ne s'est révélé positif. (8)

Les mycoses exotiques sont des pathologies graves avec une mortalité élevée. Ces pathologies touchent des patients immunodéprimés mais également des patients immunocompétents en bonne santé. Les tableaux cliniques s'aggravent généralement chez les personnes ayant des comorbidités. Les traitements existants souvent longs, de plusieurs mois à plusieurs années, permettent de limiter l'extension de la maladie mais ne permettent pas toujours d'obtenir la guérison. Ce sont des pathologies chroniques ayant des conséquences sanitaires, sociales et économiques importantes. Pour exemple, la conidiobolomycose ou la lobomyose entraînent des lésions importantes, pouvant être invalidantes et ayant un fort impact sur la vie sociale du patient. Le coût des traitements antifongiques, en particulier la

classe des triazolés, est un frein pour de nombreuses personnes vivant dans des pays en développement. Par exemple, à Madagascar, un mois de traitement antifongique coûte l'équivalent d'un SMIC malgache (9). Une conséquence sanitaire importante concerne par exemple l'épidémie de sporotrichose qui touche actuellement Rio de Janeiro (Brésil).

L'OMS a listé 20 groupes d'infections sous le nom de Maladies Tropicales Négligées (MTN). L'ensemble des MTN touche plus d'un milliard de personnes dans le monde par an. L'une des catégories de MTN concerne les mycétomes, chromoblastomycoses et autres mycoses profondes. Dans le dernier plan décennal 2021-2030 des MTN, cette catégorie a été classée par l'OMS parmi les maladies à combattre avec pour objectif d'augmenter le nombre de pays ayant des programmes de lutte et de surveillance. En 2020, un seul pays, le Soudan possédait un programme de lutte et de surveillance national avec le Mycetoma Research Center à Khartoum. L'objectif de l'OMS est d'accroître à 15 le nombre de pays possédant ce type de programme en 2030. (10)(11)(12)

Ci-après, les principales pathologies exotiques d'origine fongique, en particulier celles qui sont causées par les champignons dimorphiques, seront détaillées. Nous avons choisi de les aborder en les regroupant par modes de contamination (inhalation, contact cutané / transcutané, inconnu). Pour chacune d'elle, nous décrirons le/les micro-champignon(s) responsable(s), l'épidémiologie et la répartition géographique de la maladie, le diagnostic, les différents tableaux cliniques de la maladie ainsi que la prise en charge thérapeutique. Nous poursuivrons par un chapitre consacré aux moyens de prévention et terminerons en reprenant les principales molécules utilisées pour combattre ces infections fongiques mais, cette fois, en les classant par mode d'administration.

# I. Contamination par inhalation de spores

## A. La blastomyose nord-américaine

### ➤ *Blastomyces dermatidis*

Le champignon responsable de la blastomyose nord-américaine est *Blastomyces dermatidis*. Il appartient à la classe des eurotiomycètes, à l'ordre des onygenales et à la famille des ajellomycetaceae. Ce champignon dimorphique existe à l'état parasitaire et à l'état saprophyte selon les conditions environnementales et de température. La forme levure est retrouvée dans les tissus et en culture à 37°C, alors que la forme filamenteuse est retrouvée dans l'environnement au niveau du sol et en culture à 25°C. Les levures retrouvées dans les tissus mesurent en moyenne de 8 à 15 µm, elles sont bourgeonnantes avec une large base et une paroi épaisse réfringente (voir ci-dessous figure 1). (1)(13)

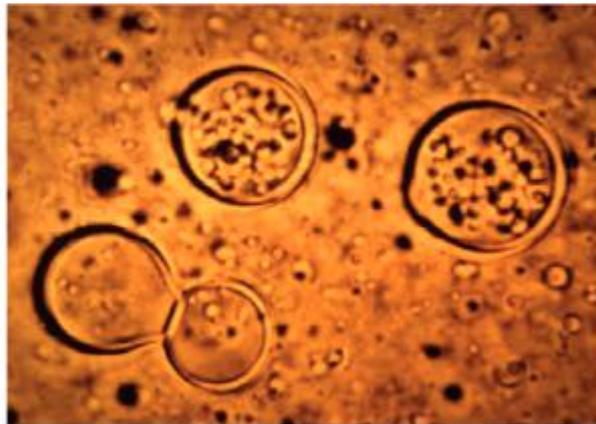


Figure 1 Levures de *Blastomyces dermatidis* (14)

### ➤ *Blastomyces helicus*

*Blastomyces helicus* a été isolé pour la première fois en 1970 au Canada. C'est une espèce plus anecdotique. Mais ce dernier est responsable de blastomyose au pronostic sombre. La répartition géographique, l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques sont pour le moment encore inconnues. (15)

### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La blastomyose nord-américaine, comme son nom l'indique est une infection endémique du continent nord-américain. *Blastomyces dermatidis*

est retrouvé plus précisément dans les régions humides de l'Ouest des Etats-Unis, dans les vallées de l'Ohio, du Mississippi, dans la région des Grands Lacs et au Canada (voir figure 2 ci-dessous). Il existe des épisodes épidémiques plus sporadiques en Afrique centrale, du Sud et au Maghreb. Dans les différentes zones d'endémie, le pourcentage de la population infectée est de l'ordre de 0,001 %. La blastomycose nord-américaine est une infection à prédominance masculine de l'ordre de 10 pour 1. L'infection est prédominante chez les 30 – 50 ans, ce qui correspond à la tranche d'âge des travailleurs.

*Blastomyces helicus* est retrouvé dans l'Ouest du Canada et aux Etats-Unis (voir figure 2 ci-dessous).

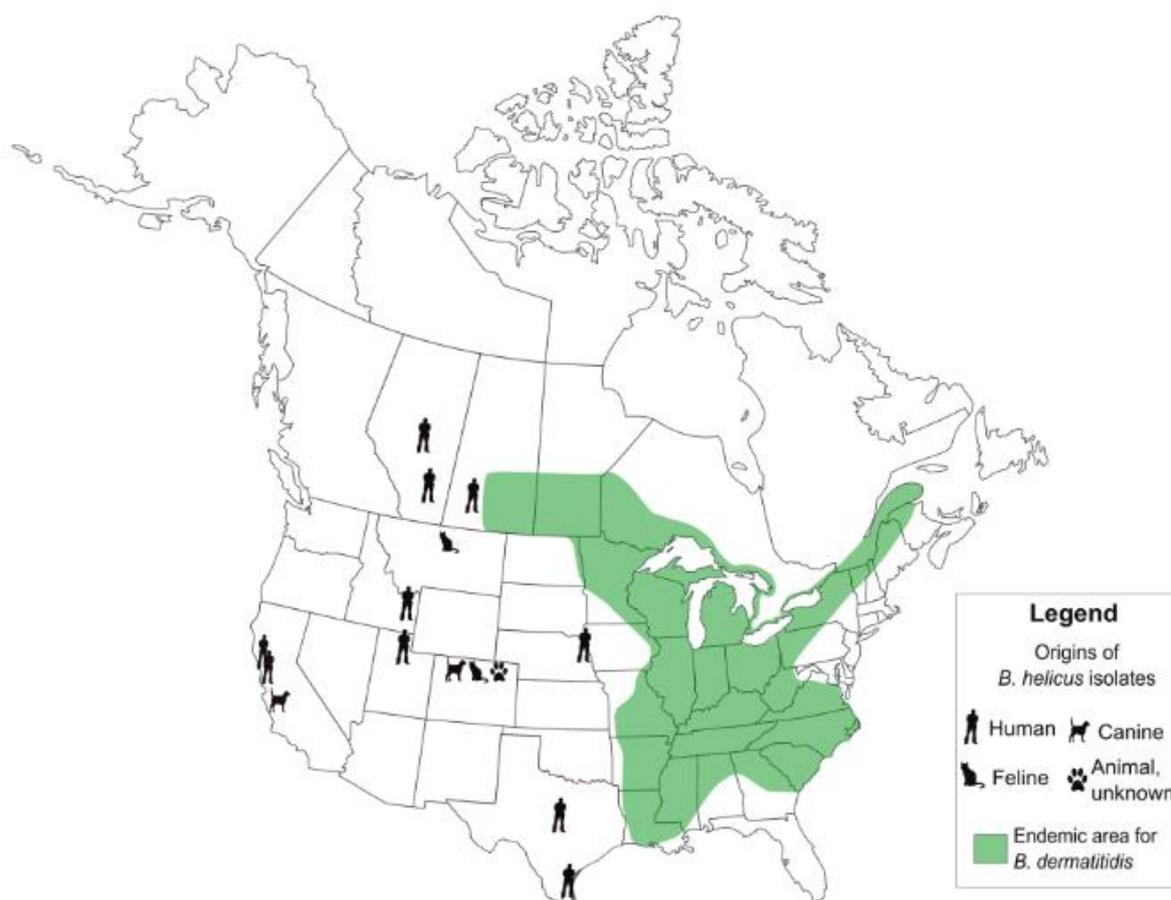


Figure 2 : Zone endémique de *B. dermatitidis* et régions où *B. helicus* a été isolé aux Etats-Unis (15)

L'inhalation de spores de *Blastomyces dermatitidis*, constitue le mode principal de contamination ; la porte d'entrée de l'infection est donc pulmonaire. Les personnes pratiquant des activités de plein air, près de zones humides, sont plus à risques de contracter la blastomycose ; on peut citer notamment le camping, la chasse, la randonnée, l'exploitation forestière, la pêche, etc.

La transmission inter-humaine ou de l'animal à l'Homme par voie aérienne n'a jamais été rapportée. Les autres modes de contamination (voies digestives, cutanées) sont extrêmement rares. (13)(15)(16)(17)

### ➤ Clinique de l'infection à *Blastomyces dermatidis*

Le temps d'incubation de l'infection est en moyenne de 30 à 45 jours après l'inhalation des spores. La blastomycose peut prendre différentes formes : primitive (pouvant être asymptomatique), disséminée, chronique, fulminante ; allant de la guérison spontanée à la mort.

La forme primitive, retrouvée dans la plupart des cas, est la forme pulmonaire. *Blastomyces dermatidis* peut ensuite se disséminer à d'autres organes (dans 25 à 40 % des cas (18)), en particulier chez les personnes immunodéprimées.

Les différents symptômes retrouvés initialement dans une infection pulmonaire aiguë à *Blastomyces dermatidis* sont une fièvre, une toux productive, des douleurs thoraciques. Sur la radiographie pulmonaire, on observe la présence de différentes lésions parenchymateuses, d'une adénopathie médiastinale, d'importants infiltrats et des nodules excavés. Ce tableau clinique est également retrouvé dans les pneumonies aiguës communautaires comme la pneumonie à *Staphylocoque aureus* ou à *Klebsiella pneumoniae*. Les symptômes de la blastomycose nord-américaine sont peu spécifiques.

Les formes chroniques sont les plus fréquentes. Sur la radiographie pulmonaire sont retrouvés des nodules multiples, une miliaire et d'importants infiltrats. Les symptômes observés sont : une perte pondérale, une anémie, une fièvre oscillante, une dyspnée, des douleurs thoraciques, une hémoptysie. Cet état de malaise généralisé oriente le diagnostic initial vers une tuberculose, un cancer, une sarcoïdose ou encore une toute autre infection bactérienne (pneumonie) avant d'évoquer une blastomycose.

La forme disséminée, d'évolution lente (de quelques mois à quelques années après l'infection initiale) est plus rare. Elle peut concerner tous les organes. Différentes lésions sont retrouvées : des lésions cutanées (pustules, abcès, ulcères), des abcès épидидymaires, une ostéomyélite, des abcès intracrâniens, une atteinte des méninges, des muqueuses, rénale, hépatique, prostatique, etc. Les atteintes cutanée et osseuse sont les plus fréquentes. Parfois, des formes multi-viscérales ou des formes profondes sont observées ; dans ces cas, le pronostic vital peut être engagé avec plus de 50 % de mortalité.

La forme fulminante est, dans la plupart des cas, fatale. Elle concerne principalement les patients immunodéprimés. Dans ce cas, une dissémination systémique du champignon associée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë sont observés. Cette forme reste heureusement rare même chez les patients immunodéprimés. (2)(13)(16)(17)(18)(19)(20)(21)

➤ *Clinique de l'infection à Blastomyces helicus*

Les caractéristiques cliniques de la blastomycose à *Blastomyces helicus* sont inconnues. L'infection est retrouvée chez des personnes immunodéprimées. *Blastomyces helicus* entraîne une infection pulmonaire, une méningite et une infection systémique. Une fongémie est retrouvée dans 50 % des cas (15). Le taux de mortalité est très élevé (71 % de décès dans une étude chez 7 personnes (15)). (15)

➤ *Diagnostic biologique – Blastomyces dermatidis*

Les symptômes de la blastomycose nord-américaine sont peu spécifiques et donc peu contributifs au diagnostic. Et comme, nous l'avons illustré plus haut, l'imagerie médicale est, elle aussi, souvent peu contributive.

Ci-après, quelques radiographies pulmonaires, qui illustrent la difficulté de poser le diagnostic de blastomycose. (13)

Sur la figure 3, la radiographie A évoque à tort une pneumonie bactérienne et la radiographie B montre l'évolution sous antibiothérapie de la maladie.

Sur la figure 4, l'aspect à la radiographie de la blastomycose est identique à une tuberculose miliaire.

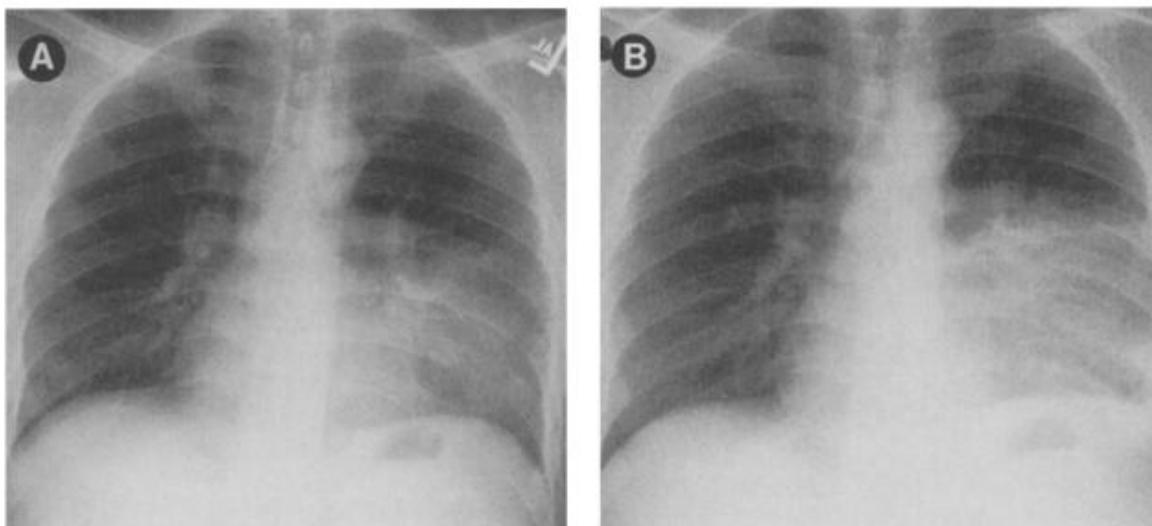


Figure 3 : Radiographies pulmonaires d'un patient atteint de blastomycose. La radiographie A évoque à tort une pneumonie bactérienne. La radiographie B montre la progression des infiltrats après 1 mois de traitement antibiotique ; l'échec au traitement conduit à une biopsie et au diagnostic de blastomycose nord-américaine. (13)

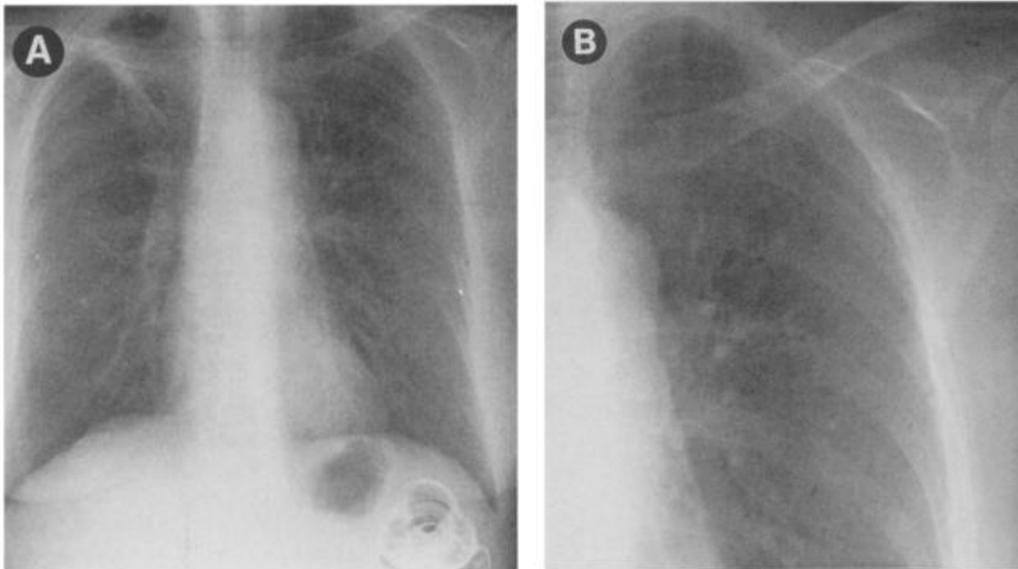


Figure 4 : L'aspect interstitiel nodulaire diffus de la blastomycose peut imiter une tuberculose. Sur la radiographie A : maladie miliaire diffuse et opacité focale dans le lobe supérieur droit. Sur la radiographie B : focus sur les nodules miliaires ; l'aspect est identique à la tuberculose miliaire (13)

Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence directe dans un prélèvement (crachats, biopsie, pus, liquide broncho-alvéolaire) de la forme parasitaire (=levures) de *Blastomyces dermatidis*.

La mise en culture de ces prélèvements dans un milieu de Sabouraud, à 25°C, pendant au moins 8 semaines, est utile afin d'observer la forme saprophyte sous forme de fins filaments septés, avec des spores rondes ou piriformes de l'ordre de 3 µm de diamètre de couleur blanchâtre. Les spores sont directement ou par l'intermédiaire d'un fin pédoncule reliés aux filaments. Elles sont séparées les unes des autres et ne forment pas de bouquets (voir ci-dessous figure 5). La croissance de *Blastomyces dermatidis* est lente, de 4 à 8 semaines, et la mise en culture doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé de haute sécurité microbiologique (NSB3). (1)(22)

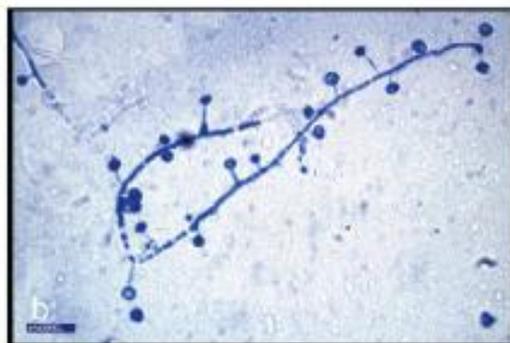


Figure 5 : En culture, forme filamenteuse de *Blastomyces dermatidis* (1)

Il existe d'autres techniques de mise en évidence de *Blastomyces dermatidis* comme la détection de l'antigène 1,3-β-D-glucane (disponible

aux Etats-Unis), mais elles ne sont pas disponibles en France. Le 1,3- $\beta$ -D-glucane est un constituant polysaccharidique de la paroi de nombreux champignons. (1)

➤ *Caractéristiques morphologiques – Blastomyces helicus*

La mise en culture de *Blastomyces helicus* sur de la gélose au dextrose de pomme-de-terre à 35°C est importante pour caractériser la phase levure. Les cellules sont de tailles variables (de 4 à 9  $\mu\text{m}$  de long et de 2,5 à 6,5  $\mu\text{m}$  de large), en chaînes courtes et ramifiées (voir figure 6-B ci-dessous).

La culture sur un milieu à faible teneur en glucides (gélose aux céréales, gélose à la farine d'avoine incubée à 25°C) permet de caractériser la forme saprophyte de *Blastomyces helicus*. La phase mycélienne est caractérisée par l'absence de conidies alors que celles-ci sont généralement présentes chez *Blastomyces dermatidis*. Les hyphes de *Blastomyces helicus* se présentent occasionnellement sous forme d'hélices étroitement enroulées (voir figure 6-D ci-dessous). (15)

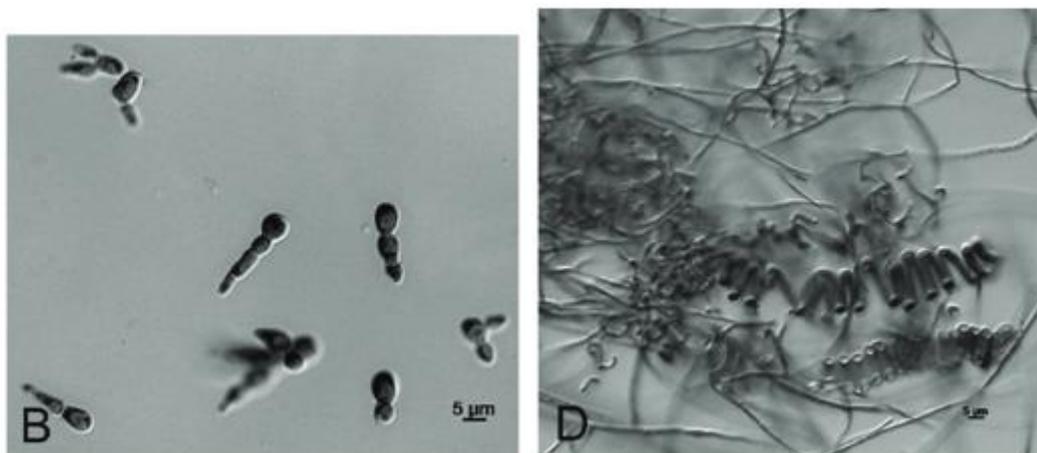


Figure 6 : B : Levures de *B. helicus* à bourgeonnement multiple, en courtes chaînes ramifiées (gélose au dextrose de pomme-de-terre, 35°C). D : Forme filamenteuse de *B. helicus*, présence d'hyphes hélicoïdaux typiques (25°C). (15)

➤ *Traitement*

Le traitement de la blastomyose nord-américaine repose sur les antifongiques systémiques de longue durée.

En première intention, sont indiqués l'Itraconazole (Sporanox®) et l'Amphotéricine B (Fungizone®). L'Itraconazole est plus facile d'utilisation avec une prise *per os* alors que l'Amphotéricine B est administré en intraveineux.

Le Fluconazole (Triflucan®) peut être indiqué en deuxième intention dans les formes méningées ou les abcès cérébraux. L'Amphotéricine B est toujours indiqué en première intention pour les atteintes méningées.

Les posologies des différentes molécules sont les suivantes :

- ❖ Itraconazole : 200 à 400 mg/jour pendant plus de 6 mois.
- ❖ Amphotéricine B : 0,6 à 1 mg/Kg/jour en perfusion lente dans du sérum glucosé isotonique pendant au moins 6 semaines. Suivant l'évolution clinique, un relai par Itraconazole à 200-400 mg/jour peut être fait.
- ❖ Fluconazole : dose de charge de 400 à 800 mg/jour les premiers jours, puis selon l'évolution clinique diminution à 400 mg/jour pendant 6 à 8 semaines, et enfin diminution à 200 mg/jour en entretien pendant plus de 10 mois. (2)(19)(22)(23)

## B. La coccidioïdomycose (aussi appelée fièvre de la vallée)

➤ *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii*

Les agents pathogènes responsables de la coccidioïdomycose sont *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii*. Ils appartiennent à la classe des eurotiomycètes, à l'ordre des onygenales et à la famille des Onygenaceae. Ce sont des champignons dimorphiques. Ils sont présents sous forme de sphérules dans l'organisme, alors que dans l'environnement ils sont sous forme filamenteuse. *Coccidioides* spp. forme des arthroconidies (spores) dans le mycélium (voir figure 7 ci-dessous). (1)(2)(24)

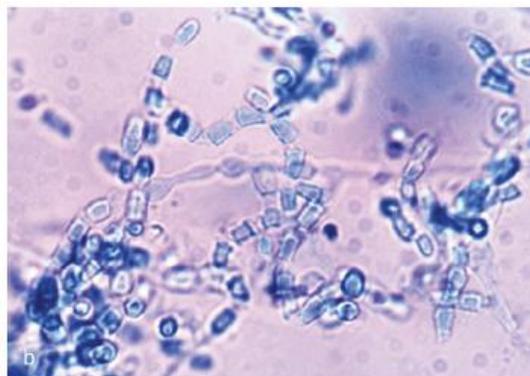


Figure 7 : Arthroconidies de *Coccidioides immitis* (source : eANOFEL) (25)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La coccidioïdomycose est une infection endémique des régions désertiques et semi-désertiques du continent américain. *Coccidioides* est présent dans des régions hostiles, arides, sur des sols alcalins, sablonneux, riches en matière organique, avec une forte salinité (allant jusqu'à 8%) et des températures extrêmes. Il tolère des températures de l'air allant de -40,0°C à +48,8°C et des températures du sol allant de -6,5°C à 60,5°C. *Coccidioides* est donc un organisme halotolérant et xérotolérant. (26)

Les deux agents pathogènes responsables n'ont pas la même répartition géographique (voir figures 8 et 9 ci-dessous). *Coccidioides immitis* est présent en Amérique du Nord, notamment en Arizona, Californie, Colorado, Nevada, Nouveau Mexique, Texas, Utah. Alors que *Coccidioides posadasii* est présent en Amérique Centrale et Amérique du Sud, dans toutes les régions désertiques du Nord du Mexique jusqu'en Argentine en passant par le Guatemala, le Honduras, etc. Dans certaines régions de Californie, la coccidioïdomycose peut toucher 1,3 % de la population.

La contamination a lieu après inhalation de spores initialement présentes au niveau du sol des régions désertiques du continent américain qui se dispersent sous forme d'aérosol à l'aide du vent, de nuages de poussières (tempêtes de poussières après par exemple, des glissements de terrain lors du tremblement de terre de Northridge en Californie en 1994 (27)) ou d'animaux (chauves-souris). Les animaux sont un facteur de croissance important pour *Coccidioides* spp.. En effet, ils enrichissent le sol en matière organique (excréments et carcasses en décomposition). Les animaux jouent le rôle de réservoirs et disséminateurs de *Coccidioides* spp. dans l'environnement. Un animal contaminé par *Coccidioides* spp. provenant d'une zone d'endémie et se retrouvant dans une région non endémique, peut contaminer à son tour un animal ou un Homme.

Certains professionnels ayant un métier au contact du sol comme les travaux agricoles, les fouilles archéologiques, la construction en extérieur, etc., sont plus exposés à *Coccidioides* spp. et sont plus à risque de développer une coccidioïdomycose. (1)(16)(26)

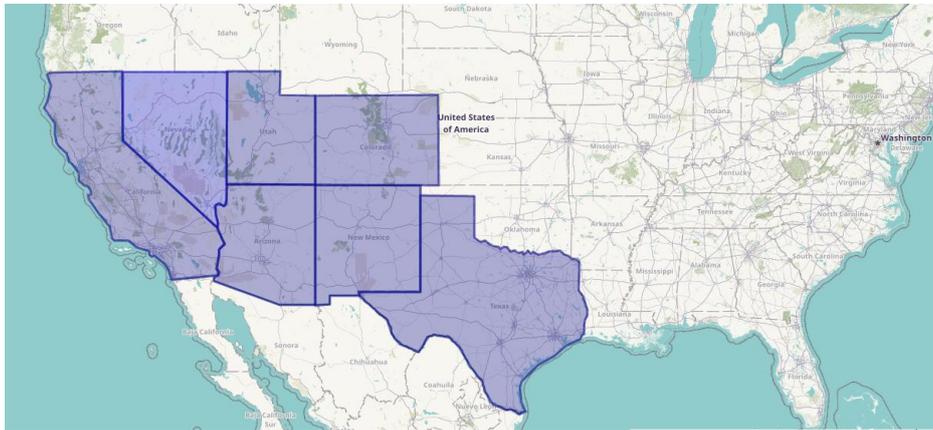


Figure 8 Les zones endémiques de *Coccidioides immitis* (en bleu)  
 ([https://framacarte.org/fr/map/coccidioides-immitis\\_123653](https://framacarte.org/fr/map/coccidioides-immitis_123653))



Figure 9 Les zones endémiques de *Coccidioides posadasii* (en rouge)  
 ([https://framacarte.org/fr/map/coccidioides-posadasii\\_123657#3/-11.44/-77.34](https://framacarte.org/fr/map/coccidioides-posadasii_123657#3/-11.44/-77.34))

➤ Clinique

Le temps d'incubation de l'infection est en moyenne de 1 à 4 semaines. En cas de déficit immunitaire, le risque d'infection est plus élevé. Il est observé plus de cas de coccidioïdomycose dans la population âgée, à peau noire (predisposition génétique) ou à comorbidités (diabète, obésité, VIH, déficit immunitaire inné ou acquis, etc.). Les populations plus à risque de forme grave sont les afro-américains, les philippins, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

La coccidioïdomycose peut prendre différentes formes : primitive (asymptomatique dans 60 % des cas), disséminée (rare < 1% des cas mais de pronostic sombre). En cas de forme asymptomatique, la coccidioïdomycose peut également se réactiver de nombreuses années après l'infection initiale.

La contamination par contact transcutané lors d'une morsure ou coupure sur une surface contaminée est rare, elle est caractérisée par un nodule papuleux non spécifique.

Dans la majorité des cas, l'atteinte pulmonaire est inaugurale de l'infection.

Lorsque la primo-infection est symptomatique (40 % des cas), il existe un syndrome pseudo-grippal (toux fébrile, arthromyalgie, accompagnés parfois d'éruption cutanée), un infiltrat pulmonaire avec des adénopathies médiastinales, une hyperéosinophilie. Dans la plupart des cas, la guérison sera spontanée en deux à trois semaines.

La forme disséminée de la maladie, peut prendre différentes formes avec des méningites, des encéphalites, des arthrites, des spondylites, des abcès ostéo-articulaires, des abcès sous-cutanés fistulisés. Les formes disséminées restent rares et touchent les personnes ayant un déficit du système immunitaire (VIH+).

La coccidioïdomycose peut prendre la forme d'une tuberculose avec atteinte pulmonaire et méningée, elle peut également ressembler à une pneumopathie chronique progressive. (1)(16)(18)(19)(27)

#### ➤ *Diagnostic biologique*

Les symptômes ne peuvent à eux seuls permettre le diagnostic de la coccidioïdomycose. En effet, ils sont peu spécifiques et peuvent évoquer d'autres pathologies comme une tuberculose.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence directe dans un prélèvement (expectorations, biopsies, pus, liquide broncho-alvéolaire, liquide céphalo-rachidien, lésions cutanées) de la forme parasitaire (=sphérules) de *Coccidioides* spp. *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii* sont morphologiquement identiques. Les deux espèces ne peuvent pas être distinguées par des tests sérologiques mais peuvent être distinguées par une analyse génétique. Les sphérules mesurent de 10 à 80 µm de diamètre avec une paroi épaisse. Chaque sphérule contient des endospores de 2 à 5 µm de diamètre (voir ci-dessous figure 10).

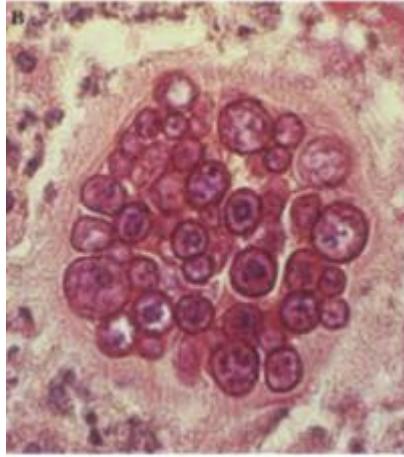


Figure 10 : Sphérule contenant des endospores de *Coccidioides* spp. (source : CDC) (24)

La mise en culture des prélèvements peut être effectuée sur milieu de Sabouraud en présence d'antibiotiques, incubé à 25°C pendant 3 semaines. La colonie sera au départ glabre puis duveteuse de couleur blanc sale (voir ci-dessous figure 11). Au microscope, est observée la forme saprophyte sous forme de fins filaments septés de l'ordre de 3 µm à l'intérieur desquels sont retrouvés des arthrospores. La mise en culture nécessite un laboratoire spécialisé NSB3.



Figure 11 : culture sur gélose de Sabouraud de *Coccidioides immitis* (25)

Les techniques de fixation du complément, ELISA, d'immunodiffusion, d'agglutination de particules de latex sont utilisées pour le diagnostic sérologique.

Une dernière technique de mise en évidence des agents pathogènes existe. La PCR quantitative sur un prélèvement pulmonaire est possible. En France, cette méthode ne peut être réalisée qu'à l'Institut Pasteur de Paris au Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques (CNRMA). (1)(24)(27)

### ➤ *Traitement*

Dans les cas de pneumopathies ambulatoires chez les patients sans comorbidités, le traitement ne sera pas nécessaire. La guérison spontanée est observée en quelques semaines.

Dans tous les autres cas, le traitement de la coccidioïdomycose repose sur les antifongiques systémiques :

- En première intention : Itraconazole (Sporanox®) par voie orale ;
- En seconde intention : Amphotéricine B (Fungizone®) et Fluconazole (Triflucan®).

Les posologies des différentes molécules sont les suivantes :

- ❖ Itraconazole : 100 à 400 mg/jour pendant 3 à 6 mois.
- ❖ Amphotéricine B : 1 mg/Kg/jour en perfusion lente dans du sérum glucosé isotonique pendant au moins 6 semaines.
- ❖ Fluconazole : une dose de charge supérieure à 400 mg/jour les premiers jours, puis selon l'évolution clinique diminution à 400 mg/jour pendant plusieurs semaines, et enfin, diminution à 200 mg/jour en entretien pendant plus de 6 mois.

Dans les formes de coccidioïdomycose avec atteinte méningée, le traitement antifongique (Itraconazole ou Fluconazole) sera poursuivi à vie. (2)(18)(19)(23)

## C.L'histoplasmose américaine (aussi appelée l'histoplasmose « à petites formes »)

### ➤ *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

Le champignon responsable de l'histoplasmose américaine est *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*. Il existe une autre variété *duboisii* qui est à l'origine de l'histoplasmose africaine (voir paragraphe III-A dédié à l'histoplasmose africaine). C'est un champignon dimorphique qui existe à l'état de levure dans l'organisme et à l'état filamenteux dans l'environnement et en milieu de culture (voir figure 12 ci-dessous). Les levures sont petites (1 à 3 µm), bourgeonnantes, de formes ovalaires avec une paroi épaisse (voir figure 12 -d ci-dessous). (2)(16)(28)

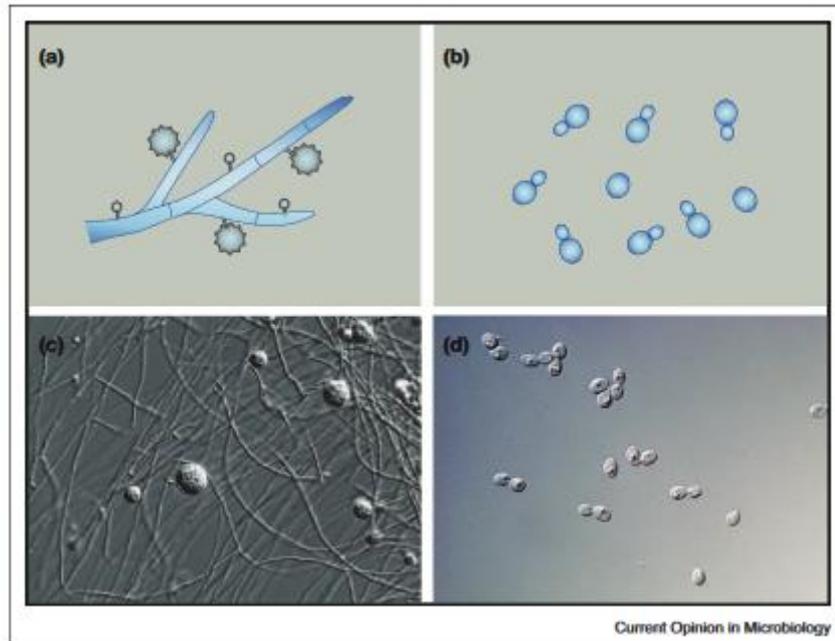


Figure 12 : *Histoplasma*; image schématique (a) et de microscopie (c) à température ambiante (forme filamenteuse) et image schématique (b) et de microscopie (d) à 37°C (forme levure) (29)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

L'histoplasmose américaine est une infection qui concerne tous les continents à l'exception de l'Antarctique. Elle est présente de façon endémique dans les régions tropicales, sur le continent Américain (Mississippi, Missouri, Ohio, Amérique Centrale, Amérique du Sud, Antilles), en Afrique Sub-saharienne, en Asie du Sud-est et en Océanie (voir figure 13 ci-dessous). Dans les zones d'endémies, la totalité de la population a été infectée au moins une fois, et dans plus de 90 % des cas l'infection passe inaperçue.

En Europe, l'histoplasmose américaine est la mycose importée la plus fréquente. En France métropolitaine, il y a une dizaine de nouveaux cas par an (tous importés). Selon l'étude transversale effectuée de 2007 à 2018 par Chiaruzzi et al. (30), en France, l'incidence annuelle d'histoplasmose américaine et africaine est de 0,01 / 100 000 habitants / an. En France métropolitaine, 85 % des cas d'histoplasmose sont dûs à la variété *capsulatum*. L'histoplasmose américaine est beaucoup plus fréquente que l'histoplasmose africaine en France. Cependant, ce pourcentage est à prendre avec précaution, car de nombreux cas d'histoplasmose africaine ne sont pas diagnostiqués ou diagnostiqués comme tuberculose à tort (voir paragraphe III-A dédié à l'histoplasmose africaine).

Les changements climatiques dans le monde sont responsables en partie de l'expansion géographique de l'histoplasmose. Des cas récents d'histoplasmose ont été décrits au Canada et en Patagonie, où le climat n'y est normalement pas favorable. La sélection naturelle du génotype

d'*Histoplasma capsulatum* le plus adapté à son nouvel environnement est une conséquence des changements climatiques.

*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est présent dans le sol contenant une concentration importante d'azote et de phosphate amenés par les fientes d'oiseaux ou le guano de chauves-souris. Les endroits confinés abritant des chauves-souris (grottes, tunnels, galeries, greniers, pyramides, etc.), ou une importante population d'oiseaux (élevages, pigeonniers, fermes, silos, etc.) contiennent une quantité importante et suffisante de spores.

Les chauves-souris et les oiseaux jouent le rôle de disperseurs parfois sur de longues distances d'*Histoplasma capsulatum*. Ils participent à l'expansion géographique de l'histoplasmose. D'autres facteurs environnementaux comme les tempêtes ou les ouragans peuvent être à l'origine d'une propagation de spores d'une région à une autre.

La contamination se fait par inhalation de spores. Il n'y a pas de contamination interhumaine. Certaines professions ou activités sont plus à risque de contamination : éleveurs de volailles, jardiniers, démolisseurs de bâtiments contaminés, spéléologues, géologues, etc.

(1)(2)(28)(30)(31)(32)(33)(34)

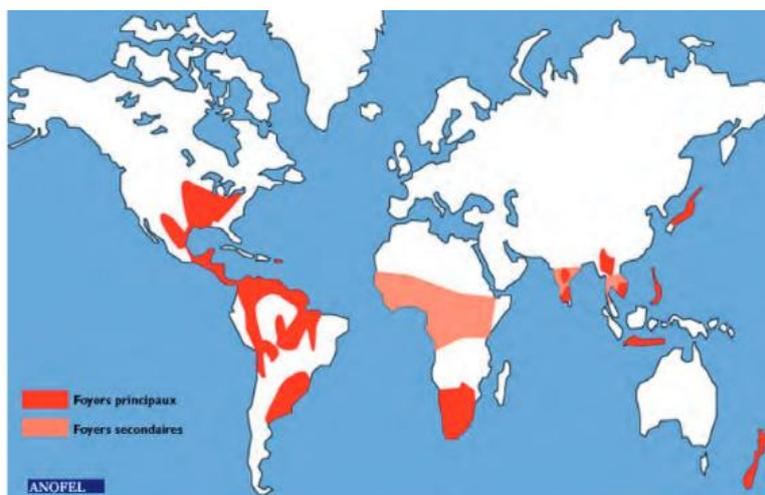


Figure 13 : Zones de prévalence d'histoplasmose à *H. capsulatum* (ANOFEL) (35)

### ➤ Clinique

L'histoplasmose américaine est une pathologie initialement pulmonaire. L'infection peut prendre différentes formes qui dépendent du patient (âge, statut immunitaire, conditions nutritionnelles, etc.) et du champignon (virulence de la souche, quantité de spores inhalées). L'histoplasmose américaine est potentiellement grave voire mortelle. Selon l'étude transversale effectuée de 2007 à 2018, en France, par Chiaruzzi et al. (30), le taux de mortalité à 1 an est de 11 % et le taux de séquelles de 10 %.

Selon une étude effectuée aux Etats-Unis de 2011 à 2014 (Armstrong et al. 2018 (36)), 7% des patients hospitalisés atteints d'histoplasmosse sont décédés. Le temps d'incubation de la pathologie est en moyenne d'une semaine.

*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est un champignon dimorphe à porte d'entrée pulmonaire. Les microconidies sont inhalées, atteignent les alvéoles pulmonaires et se transforment en levures à 37°C. La forme levure est capable de pénétrer dans les macrophages pour s'y multiplier. Au sein des macrophages, *Histoplasma capsulatum* peut se disséminer dans tous autres organes.

La forme pulmonaire aiguë primitive dans l'infection initiale est dans la plupart des cas asymptomatique (90% des cas), l'infection passe alors inaperçue. Une à trois semaines après l'exposition, on peut également observer un syndrome pseudo-grippal (fièvre, toux sèche, dyspnée, asthénie, myalgie). Moins fréquemment, l'histoplasmosse se manifeste par l'apparition d'une pneumonie, d'une péricardite ou d'un syndrome rhumatologique. Au niveau pulmonaire, il y a la présence de nodules ou de broncholithiase qui peuvent comprimer le parenchyme pulmonaire. Ces nodules résiduels évoluent vers la calcification avec le temps. Ils restent visibles à l'imagerie médicale et peuvent être confondus avec des tumeurs malignes. Les nodules pulmonaires sont accompagnés d'adénopathies thoraciques.

La forme disséminée est rencontrée principalement chez les patients immunodéprimés ou fragiles (VIH+, diabétiques, agammaglobulinémie, hémopathie maligne, corticothérapie, anomalies fonctionnelles respiratoires,...). L'histoplasmosse disséminée a été classée comme infection définissant le SIDA en 1987. Cette forme de la maladie survient en général des semaines voire des années après l'infection initiale. Elle peut également apparaître d'emblée chez un sujet immunodéprimé (VIH+ avec un taux de lymphocytes T CD4 < 200 µL) ou si l'inoculum infectant est très important. Dans ces cas, la forme disséminée peut se développer sans qu'il y ait de désordres immunologiques. La maladie peut se réactiver après un événement qui engendre une baisse de l'immunité du sujet.

Dans la forme disséminée, l'histoplasmosse touche différents organes avec des atteintes viscérales multiples (adénopathies, hépato-splénomégalie), des lésions buccales (chutes des dents, ulcères,...), des lésions cutanées (nodules ulcéro-hémorragiques, taches purpuriques, papules, etc.), évoquant parfois les *molluscum contagiosum*, une atteinte surrénalienne, cardiaque, neurologique, ORL, etc. Elle s'accompagne d'une atteinte de l'état général avec perte de poids et d'une fièvre. A ce stade, une pneumopathie infiltrative ou une miliaire pseudo-tuberculeuse se développe. Les symptômes de la forme disséminée sont non spécifiques. L'histoplasmosse peut donc être mal diagnostiquée. Non traitée, elle peut

évoluer vers une forme chronique ou latente. La mortalité est importante chez les patients présentant cette forme disséminée de l'histoplasmosse.

Cette présentation clinique de l'histoplasmosse peut être confondue avec une tuberculose, une leishmaniose, une talaromyose (voir paragraphe I-E ci-dessous), une hémopathie ou une maladie de Hodgkin.

La forme tertiaire ou pulmonaire chronique peut être confondue avec une tuberculose. Les symptômes retrouvés sont une toux, une hémoptysie, une dyspnée, une altération de l'état général. Des lésions cavitaires sont également présentes dans le parenchyme pulmonaire. Des co-infections avec d'autres agents fongiques ou infectieux sont possibles. Cette forme chronique touche principalement les personnes âgées dont les tissus pulmonaires ont déjà été lésés. Elle peut se développer à la suite d'une histoplasmosse pulmonaire aiguë ou à la suite d'une histoplasmosse disséminée progressant de façon lente. La forme tertiaire évolue vers l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique. L'issue de la maladie est en général fatale. (16)(19)(28)(30)(31)(33)(36)(37)

#### ➤ *Diagnostic biologique*

Le diagnostic d'histoplasmosse américaine repose sur l'identification dans un prélèvement des formes levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Les prélèvements possibles sont d'origine pulmonaire (LBA, expectorations), ou autres dans les formes disséminées (myélogramme, frottis cutanés, biopsies, etc.). Les levures sont retrouvées dans le cytoplasme des macrophages ou des histiocytes et plus rarement, dans le compartiment extracellulaire. A l'examen direct, les levures sont en grappes, ovoïdes, de petites tailles (1 à 5 µm), à paroi épaisse, entourées d'un halo clair. Les levures peuvent également être observées dans des coupes de tissu avec des colorations spécifiques (l'acide périodique de Schiff, l'argent méthénamine de Gomori-Grocott, etc.) mettant en exergue la paroi fongique. La sensibilité et la spécificité de l'examen microscopique dépendent de l'opérateur et de la forme clinique de l'histoplasmosse. D'après l'article de Toscanini et al. (38), le taux de résultats positifs à l'examen direct est plus élevé (<75%) chez les patients souffrant d'histoplasmosse chronique ou disséminée que chez les patients atteints d'histoplasmosse pulmonaire aiguë (<47%). Enfin, lors de l'examen direct, des résultats faux positifs sont possibles car la structure de la forme levure est similaire à d'autres champignons (*Candida* spp., *Talaromyces marneffeii*, *Blastomyces dermatidis*, etc.) ou agents infectieux (*Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, etc.).

La culture sur milieu de Sabouraud à 28°C (milieu pauvre en nutriments) d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* permet d'isoler la forme filamenteuse alors que la culture sur gélose d'infusion cerveau-cœur à 37°C

(milieu riche en nutriments) permet d'obtenir la forme levure. La culture devra être effectuée dans un laboratoire NSB3. Le laboratoire doit être prévenu en amont de l'envoi d'un échantillon avec suspicion d'histoplasmosse. L'identification est fondée sur les caractères macro et microscopiques de la culture. La croissance est très lente, elle prend généralement 2 à 3 semaines, mais peut prendre jusqu'à 8 semaines. Le temps de culture est une problématique importante car les patients atteints d'histoplasmosse disséminée décèdent généralement en 10 à 14 jours après avoir déclaré la maladie. L'aspect en culture de la forme filamenteuse est identique pour les deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* (var. *capsulatum* et var. *duboisii* = agent de l'histoplasmosse africaine). Les formes levures d'*Histoplasma duboisii* sont plus grandes (10-15 µm) (voir paragraphe dédié à l'histoplasmosse africaine). Lors de la culture sur milieu de Sabouraud, on obtient des filaments fins, septés, de 2 à 3 µm de diamètre et des macroconidies échinulées (voir figure 14 ci-dessous). Les colonies sont planes, duveteuses, blanches au recto et de couleur marron au verso.



Figure 14 : Forme filamenteuse d'*Histoplasma* avec la présence de macroconidies échinulées (39)

Le diagnostic par PCR sur un prélèvement cutané, pulmonaire, de moelle ou d'autre tissu est possible. En France, cette méthode ne peut être réalisée qu'à l'Institut Pasteur de Paris au CNRMA.

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est également utilisée mais elle nécessite un isolat fongique à partir de prélèvements de patients, et l'on retrouve de nouveau comme inconvénient majeur le délai de culture très long pour isoler le champignon.

D'autres méthodes diagnostic existent comme la détection des anticorps ou la détection des antigènes polysaccharidiques circulants. La première méthode a une faible sensibilité chez les patients immunodéprimés, une faible spécificité avec des réactions croisées avec d'autres champignons dimorphes (*Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides* spp. etc.) et n'est pas très précoce étant donné que les anticorps anti-histoplasma apparaissent 4 à 8 semaines après l'exposition. La deuxième méthode possède également une faible spécificité avec des réactions croisées avec d'autres agents fongiques (*Paracoccidioides* spp., etc.) ou infectieux (*Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, etc.).

En mars 2019, la Déclaration de Manaus sur l'histoplasmosse dans les Amériques et les Caraïbes a affirmé que pour 2025, chaque pays doit avoir accès à des tests rapides pour l'histoplasmosse et à son traitement (disponibilité d'itraconazole et d'amphotéricine B). (1)(2)(38)(39)(40)

#### ➤ *Traitement*

La primo-infection guérit en général de façon spontanée. En cas d'absence d'amélioration, un traitement par itraconazole à 200 mg/j pendant 6 à 12 semaines est proposé.

Les autres formes (disséminée et chronique) nécessiteront un traitement d'attaque puis un traitement relais pris au long cours. En traitement d'attaque, les molécules utilisées sont l'itraconazole (200 à 400 mg/j) *per os* ou l'amphotéricine B liposomale par voie intraveineuse pendant plusieurs semaines. Une corticothérapie associée à l'amphotéricine B est indiquée chez les patients nécessitant une ventilation mécanique. En relais, différentes molécules peuvent être utilisées : l'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole, le posaconazole.

Post traitement de l'histoplasmosse, une prophylaxie secondaire peut être proposée surtout chez les patients immunodéprimés. L'itraconazole à 200 mg/j ou le kétoconazole peut être administrés jusqu'à restauration immunitaire suffisante afin d'éviter une récurrence.

Dans les zones d'endémies, des patients VIH+ très immunodéprimés, peuvent se voir proposer une prophylaxie primaire par azolés (200 mg/j d'itraconazole chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4+ <150 CD4/mm<sup>3</sup>). (19)(31)(32)(39)(41)

## D. La paracoccidioïdomycose (aussi appelée la blastomycose sud-américaine)

#### ➤ *Paracoccidioides brasiliensis* spp. et *Paracoccidioides lutzii*

Les microchampignons responsables de la paracoccidioïdomycose appartiennent au complexe d'espèces *Paracoccidioides brasiliensis* (qui comprend 5 espèces identifiées par des approches phylogénétiques) et à une autre espèce ; *Paracoccidioides lutzii*, une espèce plus marginale. Ce sont des ascomycota appartenant à l'ordre des onygenales et à la famille des *ajellomycetaceae*. Ce champignon dimorphique développe des filaments mycéliens et des propagules infectieuses appelées conidies dans la nature. Si celles-ci sont inhalées par un organisme mammifère, ces propagules donnent les formes levures. (16)(18)(37)(42)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La paracoccidioïdomycose est une mycose profonde endémique des régions forestières humides du continent américain et des régions productrices de café. Elle est présente en particulier au Brésil, en Colombie et au Venezuela (voir figure 15 ci-dessous). Le Brésil compte 80 % des cas de paracoccidioïdomycose (43). Des cas sont rapportés également au Mexique et au Costa-Rica. C'est la mycose systémique la plus fréquente en Amérique latine. Le taux de mortalité de cette mycose est de 3 à 5% (43).

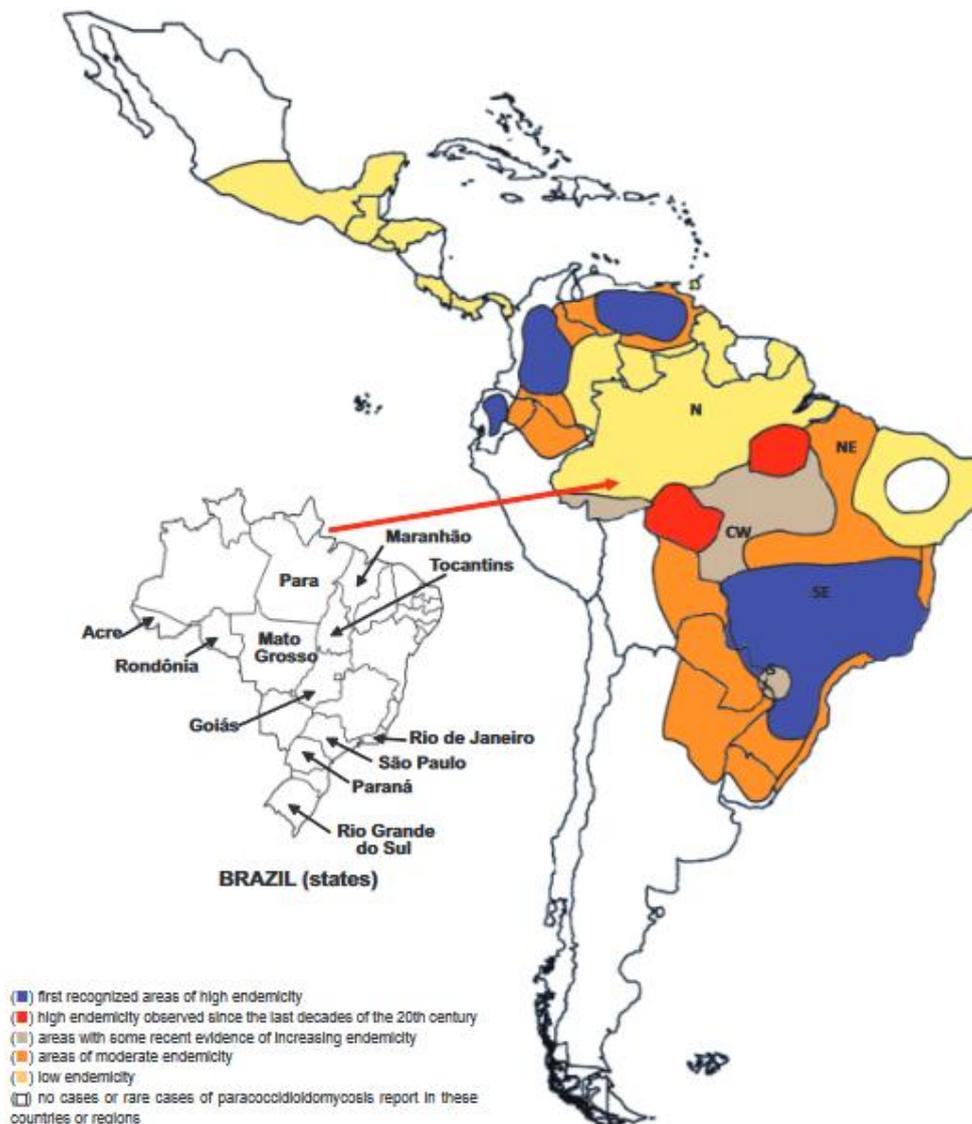


Figure 15 : Zones de prévalence de la paracoccidioïdomycose (43)

Différents modes de contamination sont décrits. La principale porte d'entrée est la voie pulmonaire par inhalation de conidies initialement présentes au niveau du sol, des végétaux et des terriers d'animaux. Le tatou est un des réservoirs de *Paracoccidioides* spp. D'autres animaux peuvent être porteurs comme les chiens. Ces derniers peuvent également présenter des signes cliniques. Il est difficile d'isoler le champignon à partir du sol. Il faut des conditions optimales de températures (18-28°C) et de taux d'humidité élevé, pour que celui-ci produise des conidies. Entre 1982 et 1983, après le

passage d'El Niño, qui réunissait toutes les conditions précédemment évoquées, une augmentation de cas aigus de paracoccidioïdomycose a été observée (43).

La contamination par voie transcutanée (par un microtraumatisme) et par voie bucco-pharyngée (par des végétaux servant de cure-dents) est également décrite. C'est une maladie qui touche les personnes vivant en milieu rural.

C'est une pathologie touchant, chez l'enfant et l'adolescent, équitablement les deux sexes. Après la puberté, l'homme est beaucoup plus touché que la femme : 75 à 95 % des patients adultes développant la maladie sont des hommes (42). Chez la femme, les œstrogènes circulants inhibent la transformation des conidies en levures, et empêchent de développer la pathologie. La paracoccidioïdomycose est une pathologie qui dans la plupart des cas se déclare plusieurs années après la contamination. C'est pourquoi, la plupart des patients ont été contaminé dans l'enfance, avec un pic d'incidence entre 10 et 20 ans, mais présentent des signes cliniques de la maladie entre 30 et 50 ans (43). Une caractéristique de la maladie est qu'elle n'affecte pas spécifiquement les personnes immunodéprimées. Elle atteint également les personnes immunocompétentes. Ces dernières ont des formes plus sévères de paracoccidioïdomycose. Deux facteurs de risques importants ont été rapportés : le tabagisme (> 20 cigarettes / jour pendant > 20 ans) et l'alcool (> 50g / jour). Le risque de développer cette pathologie chez un fumeur est 14 fois plus élevé que chez un non-fumeur (42). (2)(16)(22)(28)(42)(43)

### ➤ Clinique

Il existe différentes formes cliniques de paracoccidioïdomycose suivant le mode de contamination et les caractéristiques de la personne (âge, statut immunitaire, tabagisme, etc.). Les deux principales formes sont la forme aiguë ou sub-aiguë survenant majoritairement chez les patients de moins de 30 ans et la forme chronique chez les personnes de plus de 30 ans. La paracoccidioïdomycose peut passer inaperçue (asymptomatique dans plus d'un tiers des cas (19)) mais peut également être mortelle.

La forme clinique majoritaire, qui regroupe 80 à 95% des cas de paracoccidioïdomycose est chronique avec une atteinte pulmonaire. Elle touche les patients âgés de plus de 30 ans et en particulier les hommes (le sex-ratio hommes/femmes est de 22 pour 1 (43)). Dans la majorité des cas, l'atteinte sera peu symptomatique ou asymptomatique. Les symptômes retrouvés sont une toux, une fébricule, une altération de l'état général, la présence de granulomes. Cette forme clinique peut évoquer une primo-infection tuberculeuse.

L'atteinte pulmonaire aiguë et grave ne concerne que les personnes immunodéprimées (VIH+, greffés, *etc.*) et les personnes fragiles (état général déjà altéré, dénutrition, *etc.*). Les lésions pulmonaires sont plus sévères avec des lésions évoluant vers la suppuration et la pleurésie. La forme pulmonaire initiale peut évoluer vers une forme disséminée.

Les formes aiguë et sub-aiguë sont rares (5 à 25 % des cas de paracoccidioïdomycose (43)) mais graves avec une létalité de 25 % en moyenne (19). Elles concernent principalement les enfants, adolescents et jeunes adultes des deux sexes confondus. Les manifestations cliniques retrouvées sont une fièvre, une perte de poids, une lymphadénomégalie généralisée ou intra-abdominales accompagnée de lésions cutanées, osseuses, buccales, *etc.* Cette forme clinique évolue et diffuse rapidement l'infection à de multiples organes.

La forme disséminée touche principalement le larynx, les amygdales, les ganglions lymphatiques, la peau. Mais celle-ci peut toucher tous les organes : rate, foie, rein, surrénales, cœur, os, appareil génito-urinaire, neuro-méningé, digestif, *etc.* Les lésions observées sont de type papulopustules, nodulaires, placards infiltrés, d'évolution nécrotique.

L'ensemble des muqueuses peuvent être atteintes. L'atteinte des muqueuses bucco-pharyngée peut être la forme initiale de la maladie lors d'une contamination par voie buccale mais également une forme secondaire après inhalation des conidies contaminantes puis dissémination. Ce sont des lésions très fréquentes, elles peuvent toucher jusqu'à 70 % des patients atteints de paracoccidioïdomycose (37). Les lésions sont ulcérées avec un piqueté hémorragique. Celles-ci peuvent évoluer vers un déchaussement des dents, une perforation allant jusqu'à la destruction du palais, de la cloison nasale. Elles s'accompagnent également d'adénopathies satellites. Les lésions peuvent être associées à une dysphonie ou à une sténose laryngée invalidante. Les symptômes peuvent évoquer à tort un cancer.

L'atteinte cutanée peut être initiale par contamination transcutanée ou secondaire par dissémination hématogène. Les lésions cutanées touchent essentiellement les pieds, le visage et les mains. Les lésions sont de types papulopustules, ulcérées, de grandes tailles, à bord infiltré avec piqueté hémorragique, verruqueuses hyperkératosiques ou nodulaires, granulomateuses associées à une adénopathie loco-régionale. Les lésions peuvent ressembler à une sarcoïdose. (16)(19)(22)(28)(37)(36)(42)

#### ➤ *Diagnostic biologique*

L'anamnèse et l'examen physique (palpation, perte de poids, lésions, *etc.*) du patient sont importants afin d'orienter le diagnostic. L'imagerie médicale a également sa place dans le processus de diagnostic en cas de suspicion

clinique de paracoccidioïdomycose ou de résultats d'analyse suggérant une atteinte d'organe.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence direct de *Paracoccidioides* dans un prélèvement (aspiration des ganglions lymphatiques, prélèvements des lésions). A l'examen direct, les levures sont ovoïdes, de grandes tailles (5 à 60 µm de diamètre), à double paroi, à multiple bourgeonnement à base d'implantation étroite, de 2 à 5 µm de diamètre, en aspect de « roue de gouvernail ou de timonier » (voir figures 16 et 17 ci-dessous).

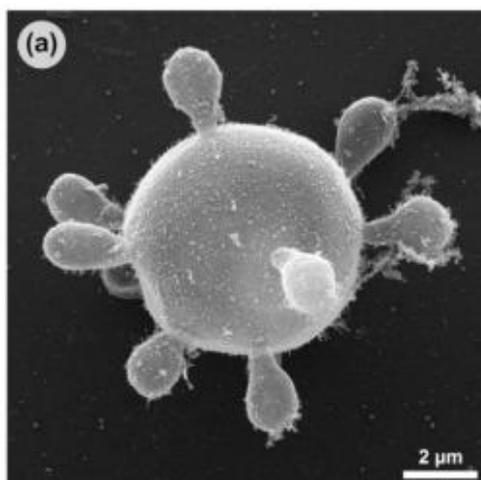


Figure 16 : Levure de *Paracoccidioides lutzii*, *in vitro*, à multiples bourgeonnement en forme de « roue de timonier » (microscope électronique à balayage) (44)

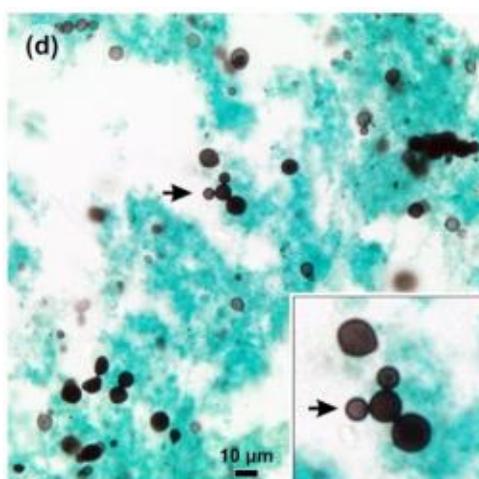


Figure 17 : Levures de *Paracoccidioides* spp., montrant de multiples bourgeonnements (flèche) ; coloration à l'argent de méthénamine de Grocott-Gomori (44)

Le mode de bourgeonnement spécifique de *Paracoccidioides* est facilement mis en évidence par les colorations Grocott et PAS (voir figure 15 ci-dessus).

La culture sur milieu de Sabouraud est longue (2 à 3 semaines), difficile et souvent infructueuse. La température de mise en culture varie de la température ambiante à 37 °C en fonction de l'origine du prélèvement : superficiel ou profond.

Dans les cas, où la coloration par Grocott ou PAS ne permet pas d'identifier avec certitude *Paracoccidioides*, il est possible de recourir aux anticorps monoclonaux marquant spécifiquement *Paracoccidioides*. (16)(22)(28)(43)(44)

### ➤ *Traitement*

La forme pauci-symptomatique et asymptomatique ne nécessite pas de traitement. Dans les autres cas, un traitement sera mis en place.

*Paracoccidioides brasiliensis* spp. et *Paracoccidioides lutzii* sont sensibles à la presque totalité des antifongiques systémiques disponibles. Les données cliniques ne montrent pas de différence de sensibilité entre les deux espèces. Il y a peu d'études cliniques publiées qui comparent l'efficacité, la sureté et la durée du traitement. Les traitements les plus utilisés sont l'itraconazole, le cotrimoxazole et l'amphotéricine B. Les autres antifongiques (voriconazole, posaconazole, isavuconazole) ont montré une efficacité mais ont été testés sur un très petit nombre de patients.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la paracoccidioïdomycose est l'itraconazole 200 à 400 mg/jour pendant au moins 9 mois. Malheureusement, cette molécule est relativement couteuse et n'est pas toujours disponibles dans les régions rurales des pays en développement.

Le cotrimoxazole et le kétoconazole sont des alternatives à l'itraconazole.

Dans les formes très sévères avec pronostic vital engagé, chez les patients immunodéprimés et chez la femme enceinte l'amphotéricine B *IV* est indiquée en 1<sup>ère</sup> intention, à la posologie de 0,5 à 0,7 mg/kg/jour pour l'amphotéricine B désoxycholate et à la posologie de 3 à 5 mg/kg/jour pour l'amphotéricine B lipidique. Le relai sera pris si possible par l'itraconazole.

Le fluconazole *IV* à la posologie de 800 mg/jour et le cotrimoxazole *IV* à la posologie de 800 mg/160 mg/8 heures peut être une alternative à l'amphotéricine B dans les atteintes méningées.

L'exérèse chirurgicale en association avec un antifongique systémique est indiquée dans les lésions uniques et isolées (notamment les lésions cutanées).

Dans la paracoccidioïdomycose le risque de rechute est non négligeable. C'est pourquoi, il est recommandé de prendre un traitement par itraconazole au long cours dans les atteintes osseuses, chez les patients ayant fait une forme sévère ou disséminée et chez les patients immunodéprimés. (16)(18)(19)(22)(43)

## E. La talaromyose (aussi appelée Pénicilliose)

### ➤ *Talaromyces marneffi*

Le champignon responsable de la talaromyose est *Talaromyces marneffi* (anciennement nommé *Penicillium marneffi* d'où le nom de pénicilliose donné à cette mycose). *Talaromyces marneffi* appartient à la classe des eurotiomycetes, à l'ordre des eurotiales et à la famille des *trichocomaceae*. C'est un champignon dimorphique opportuniste. (45)(46)

### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La talaromyose est une infection endémique des régions tropicales d'Asie du sud-est. Elle est présente au Cambodge, en Malaisie, au Vietnam, au nord de la Thaïlande, à Singapour, au Myanmar, au Laos, au nord-est de l'Inde, dans la province chinoise du Guangxi Zhuang, en Indonésie, à Hong Kong, à Taïwan (voir figure 18 ci-dessous). Quelques cas ont été rapportés au Japon et de rares cas surviennent également hors de ces régions d'endémie comme en Afrique (45). On assiste à une expansion de la zone d'endémicité. La talaromyose est liée aux voyages. Cette pathologie doit être recherchée chez un patient présentant des signes cliniques évocateurs et ayant séjourné en Asie.

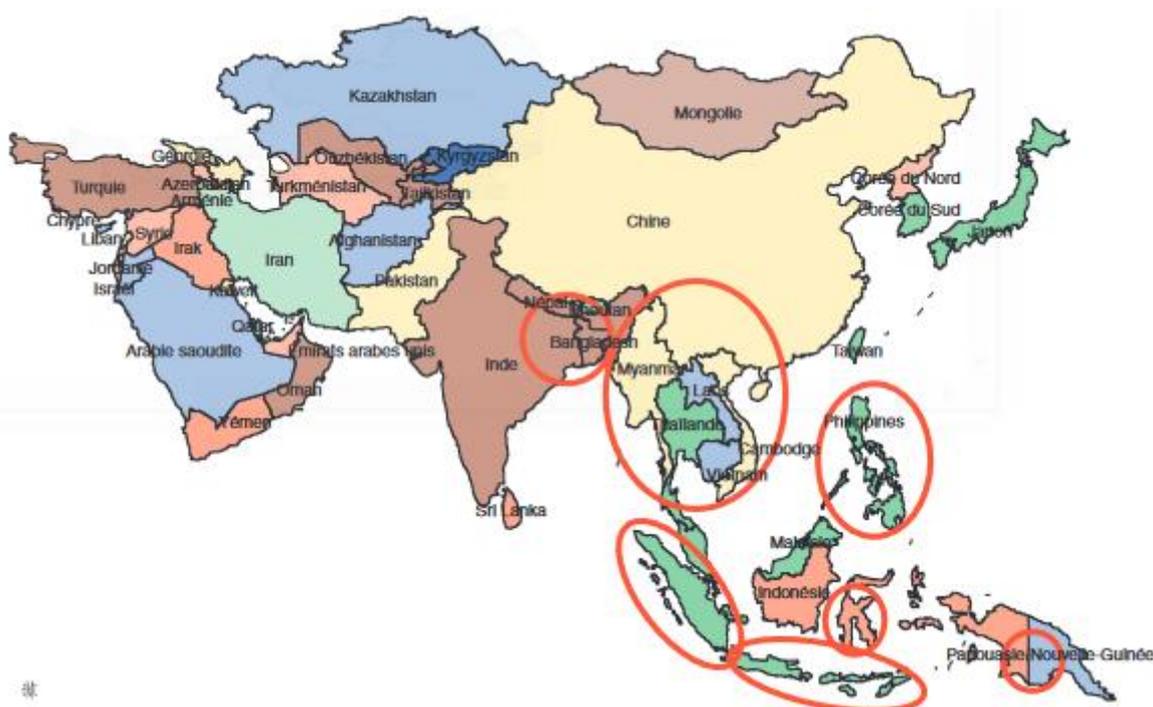


Figure 18 : Zone d'endémie de *Talaromyces marneffi* en Asie (cercles rouges) (47)

La talaromyose touche de préférence les patients jeunes et de sexe masculin.

C'est une des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés (VIH+, maladies auto-immunes, greffés, etc.) les plus courantes. En

Thaïlande, elle est la 3<sup>ème</sup> infection opportuniste chez les patients VIH+ après la tuberculose et la cryptococcose (37). Au Vietnam, elle se situe également à la 3<sup>ème</sup> place des infections opportunistes les plus fréquentes après la tuberculose et la candidose (48). La talaromyose est une maladie définissant le SIDA.

Le champignon est présent au niveau du sol humide et des terriers de rongeurs. Les hôtes naturels et réservoirs de *Talaromyces marneffe* sont principalement les rats de bambou. Quatre espèces ont été identifiées appartenant à 2 genres (*Rhizomys* et *Cannomys*). Il n'y a pas de preuve de transmission directe du rat de bambou à l'espèce humaine. Les données épidémiologiques suggèrent l'existence d'un réservoir environnemental commun d'infection.

La contamination principale se fait par l'inhalation de conidies. La période de mousson est un facteur favorisant l'infection (avec des températures extérieures variant entre 25°C à 30°C et des taux d'humidité élevés). Une contamination par voie transcutanée ou digestive n'est pas exclue. De rares cas de transmissions materno-fœtales chez le nourrisson ont été rapportés (37). (16)(46)(47)(49)(50)(51)(52)

#### ➤ Clinique

La talaromyose ou pénicilliose est une mycose majoritairement systémique. Il existe des cas plus rares de mycoses localisées. Le degré de gravité de la talaromyose dépend de l'état d'immunodépression et de la rapidité de poser le diagnostic. La mycose disséminée se caractérise par l'atteinte de plusieurs organes non contigus ou la présence du microchampignon dans le sang ou la moelle osseuse. La forme disséminée concerne principalement les patients immunodéprimés.

Les signes cliniques habituellement retrouvés dans la talaromyose disséminée sont atypiques avec une fièvre ; une atteinte pulmonaire avec toux ; une altération de l'état général avec un amaigrissement, une asthénie, une perte de poids ; des lésions cutanées (papules d'évolution nécrotiques ombiliquées) au niveau du visage, du tronc et des membres supérieurs ; des adénopathies ; une hépato-splénomégalie ; une atteinte des muqueuses (buccale, génitale, etc.). Les papules avec nécrose centrale sont caractéristiques et présentes chez 70% des patients séropositifs et 40% des patients séronégatifs (46).

Les signes biologiques retrouvés dans la talaromyose sont une anémie, une leucopénie, une lymphopénie ( $CD4 < 50/mm^3$ ), une neutropénie, une CRP augmentée, un taux d'ALAT augmenté.

Les différents signes cliniques peuvent être confondus avec une tuberculose, une cryptococcose, une histoplasmosé américaine (voir partie I-C dédiée), une maladie de Hodgkin.

Au contraire d'autres pathologies, il n'y a pas d'atteintes méningées par *Talaromyces marneffe*.

De rares cas, de formes pauci-symptomatiques de talaromyose ont été décrits. (16)(19)(46)(47)(45)(48)(49)

#### ➤ *Diagnostic biologique*

Le diagnostic repose sur la mise en évidence directe de *Talaromyces marneffe* à l'aide du microscope. Les prélèvements possibles peuvent être multiples (pus, sérosités, biopsies de la peau ou des ganglions lymphatiques, LBA, etc.). La coloration de Grocott-Gomori et l'acide périodique de Schiff peuvent être utilisés afin d'observer *Talaromyces marneffe*. Le champignon apparaît sous forme levure, de forme ovale, de 2 à 3 µm de diamètre, présentant souvent un septum de division médian, majoritairement intracellulaire (au sein des macrophages). L'observation directe du prélèvement de *Talaromyces marneffe* peut être confondue avec *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Les formes levures de cette espèce ne sont pas majoritairement septées. Il faut rechercher attentivement la septation médiane des formes levures dans un prélèvement avant de confirmer un diagnostic de *T. marneffe*.

La culture sur milieu de Sabouraud est possible dans un laboratoire NSB3. Lorsqu'on transfère la culture de 25°C à 37°C, on assiste à la conversion de la forme filamenteuse vers la forme levure. *Talaromyces marneffe* est caractéristique. Il apparaît tout d'abord sous forme de colonie duveteuse jaune qui progressivement tirera vers le brun puis le rouge. Le pigment rouge vif, diffus dans la gélose est caractéristique (voir figure 19 ci-dessous). Mais la culture est longue (3 à 14 jours), ce qui entraîne un retard dans le diagnostic.

Des tests de diagnostic plus rapides existent : le dosage des β-D-Galactomannanes, la PCR, l'immunodosage monoclonal. L'inconvénient majeur de ces tests est l'obligation de suspecter avant d'avoir le résultat *Talaromyces marneffe* afin de le rechercher spécifiquement.

Une nouvelle technique de diagnostic rapide est apparue récemment : le séquençage de nouvelle génération (NGS). Cette technique ne demande pas de suspecter l'agent pathogène avant sa mise en œuvre. Ce test n'est pas encore disponible dans l'ensemble des pays. (1)(16)(46)(49)(51)

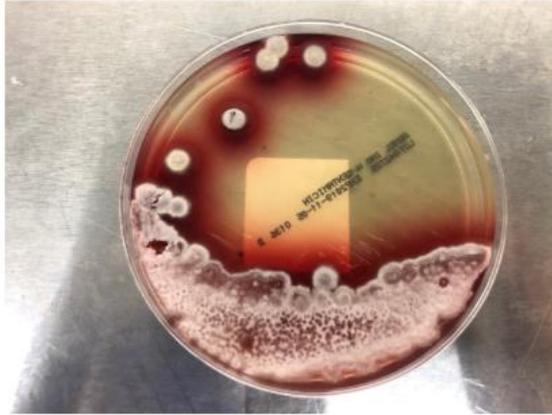


Figure 19 : colonies de *Talaromyces marneffi* sur milieu de Sabouraud (incubé à 25°C) (51)

### ➤ *Traitement*

En l'absence de traitement, le pronostic des patients est sombre.

Le traitement de référence se déroule en 2 étapes. Un traitement d'attaque d'amphotéricine B liposomal par *IV* pendant 2 semaines suivi d'un relais par itraconazole à la posologie de 400 mg/jour pendant 10 semaines. Un traitement en prophylaxie secondaire par itraconazole *per os* à la posologie de 200 mg/jour est vivement recommandé pendant toute la durée de l'immunodépression sévère, jusqu'à ce que le taux de lymphocytes TCD4 repasse au-dessus de 100/ $\mu$ L pendant au moins 6 mois.

Une alternative au traitement de référence est la monothérapie par itraconazole à la posologie de 400 mg/jour pendant 12 semaines. Cette alternative est utilisée dans les zones d'endémies où des problèmes d'approvisionnement en amphotéricine B existent.

La survie du patient dépend du délai de prise en charge et de l'état d'immunodépression. (48)(49)



## II. Contamination cutanée et transcutanée

### A. La basidiobolomycose

➤ *Basidiobolus haptosporus* ou *ranarum*

L'agent responsable de la basidiobolomycose est un zygomycète appartenant au phylum des entomophthoromycotina, à l'ordre des basidiobolales et à la famille des basidiobolaceae. Il se nomme *Basidiobolus ranarum*, *B. haptosporus* ou *B. meristosporus*. Ce champignon n'est pas un entomopathogène traditionnel, c'est-à-dire qu'il ne contamine pas les insectes mais les conidies expulsées adhèrent à ces derniers. Puis les insectes sont ingérés par les batraciens ou les reptiles. C'est un champignon filamenteux proche de *Conidiobolus coronatus* (agent de la conidiobolomycose). (16)(53)(54)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La basidiobolomycose est une infection endémique des régions tropicales et subtropicales majoritairement africaines (Cameroun, Nigeria, Kenya, Ouganda, Côte-d'Ivoire, Burkina Faso, Mali). Quelques cas, ont été rapportés dans des régions arides comme l'Arizona. Elle est également présente sur les continents asiatique (Chine, Inde, Indonésie, Myanmar, Thaïlande) et américain (Brésil, Colombie, Etats-Unis). (Voir figure 20 ci-dessous).



Figure 20 : Répartition géographique des principaux foyers de basidiobolomycose (55)

L'infection concerne surtout les jeunes enfants (<10 ans), masculins (le sex-ratio hommes/femmes est de presque 2 pour 1 (55)), vivants en milieu rural, immunocompétents.

*Basidiobolus* est un microchampignon saprophyte du sol, des végétaux et de certains animaux. Il est présent dans les intestins de batraciens (notamment les grenouilles), des reptiles (notamment les caméléons, les lézards, les tortues) et d'insectes (notamment les fourmis). Ces différents animaux forment le réservoir sauvage de *Basidiobolus*. Le champignon se retrouve naturellement dans les déjections de ces animaux et contamine donc le sol et les végétaux. La voie de contamination principale pour l'Homme est la voie transcutanée. Une lésion même minimale de type piqûre ou écharde est à l'origine de l'infection.

Une contamination par voie digestive est de plus en plus fréquente. Elle se fait par ingestion de végétaux souillés ou d'insectes contaminés. (16)(53)(56)(57)

### ➤ Clinique

La basidiobolomycose est une pathologie chronique d'évolution lente par poussées. L'infection peut toucher différents tissus et organes. Les atteintes cutanées sont les plus fréquentes. Différentes lésions sont observées, et peuvent toucher n'importe quelle partie du corps avec une préférence pour les membres inférieurs, le périnée et les fesses (voir figure 21 ci-dessous). La lésion de départ est un nodule sous-cutané qui évolue progressivement. Les tuméfactions dermohypodermiques extensives sont les plus typiques de la maladie. Celles-ci sont localisées, à bords nets, d'aspects cartonnés, hyperpigmentées, froides et indolores. Les lésions ne sont pas adhérentes aux plans profonds mais à la peau. Lors des poussées inflammatoires, les tuméfactions sont chaudes et douloureuses. Elles progressent lentement. Les lésions peuvent s'ulcérer avec le temps. L'analyse biologique révèle un syndrome inflammatoire avec une hyperéosinophilie. Il n'y a pas d'adénopathie et l'état général est conservé dans la plupart des cas. Les lésions cutanées peuvent être prises à tort pour une cellulite, un phlegmon, un érysipèle, un ulcère de Buruli, etc.

Les atteintes gastro-intestinales sont plus rares mais de pronostic plus sombre que les atteintes cutanées : une infection d'atteinte digestive sur cinq est fatale (58)). Elles sont plus fréquentes chez des patients plus âgés (>40 ans) par rapport aux atteintes cutanées qui touchent des patients très jeunes (<10 ans). Les signes cliniques d'une atteinte digestive sont une constipation ou diarrhée glairo-sanglante associée à une altération de l'état général avec amaigrissement et fièvre. Les différents signes font évoquer une maladie de Crohn ou un cancer du colon à tort.

Quelques cas de formes disséminées ont été rapportés. La dissémination de *Basidiobolus* concerne des patients immunodéprimés (enfants VIH+, vivants dans des zones rurales d'Afrique). Malheureusement, l'issue est souvent fatale. (19)(37)(53)(56)(57)(59)(60)



Figure 21 : atteinte cutanée causée par *Basidiobolus* sp. chez une enfant de 8 ans (61)

### ➤ *Diagnostic biologique*

Différentes autres pathologies peuvent être évoquées au vu des différents éléments cliniques : cellulite, phlegmon, érysipèle, ulcère de Buruli, sarcomes, mycétomes, maladie de Crohn, lobomycose (voir partie II-E ci-dessous), etc. Le diagnostic biologique est donc essentiel au diagnostic de basidiobolomycose.

Le diagnostic se fait de préférence par la mise en évidence directe du zygomycète dans un prélèvement biopsique.

L'examen direct met en évidence de rares filaments de gros diamètre, non ou pauci-septés, en ruban, parfois branchés en Y, entourés d'une réaction inflammatoire à éosinophiles.

L'examen direct seul ne suffit pas à conclure à la mise en évidence de *Basidiobolus*. Les différents entomophthoromycotina : *Basidiobolus* et *Conidiobolus* (agent de la conidiobolomycose) sont identiques à l'examen direct mais les colonies sont différentes en culture.

La mise en culture à 30°C sur milieu de Sabouraud devra être effectuée pour affiner le diagnostic de l'examen direct. La culture de *Basidiobolus* est plus rapide à 30°C qu'à 37°C. Elle met en évidence en 3 à 5 jours des colonies blanchâtres à brunes, planes avec des plis et un revers crème (voir figure 22 ci-dessous). Les conidies sont sphériques de 20 à 40 µm et les zygosporés ont une membrane épaisse (voir figure 23 ci-dessous). La culture de *Basidiobolus* spp. est difficile et peut se révéler négative. Il faut alors compléter l'identification par une analyse PCR qui n'est disponible que dans quelques laboratoires spécialisés. Les techniques de biologie moléculaire ainsi que les tests sérologiques doivent être standardisés. (1)(58)(22)(53)(52)(54)(55)(56)(62)

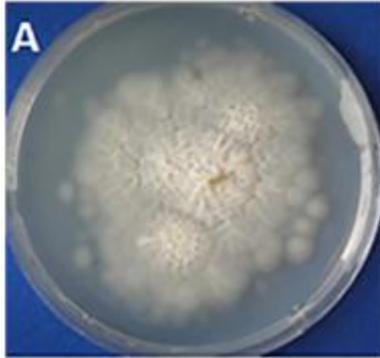


Figure 22 : Colonie de *Basidiobolus ranarum* sur gélose Sabouraud dextrose 2 % (54)

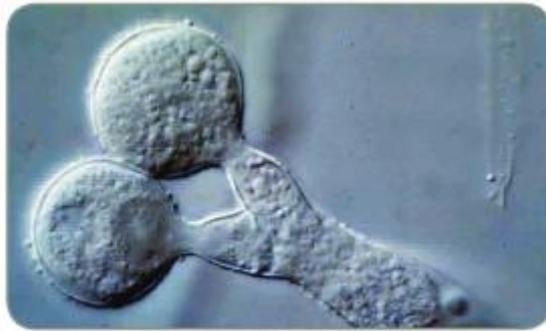


Figure 23 : spore de *basidiobolus* (56)

### ➤ *Traitement*

Dans la basidiobolomycose, le traitement doit être commencé le plus rapidement possible afin d'obtenir une meilleure chance de guérison et de survie. Le traitement historique est l'iodure de potassium. Aujourd'hui, les azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole) sont les traitements de référence. L'itraconazole est la molécule de 1<sup>ère</sup> intention. Le traitement *per os* doit être pris sur une longue période (1 à 2 ans). L'amphotéricine B peut également être utilisée.

L'exérèse chirurgicale n'est utilisée que pour certaines lésions très localisées. La chirurgie entraîne souvent des récives. C'est pourquoi, un traitement antifongique systémique sera toujours mis en place en association avec la chirurgie. (16)(56)(57)(58)(63)(64)(54)(65)

## B. Les chromoblastomycoses (aussi appelées Chromomycoses)

### ➤ *Champignons appartenant aux Dematiaceae (phaeohyphomycètes)*

Différents champignons sont à l'origine des chromoblastomycoses. Ce sont tous des champignons dimorphiques, pigmentés appartenant au groupe des dématiés (ou *phaeohyphomycètes* ou champignons à pigments noirs).

Ils contiennent de la mélanine. C'est un pigment foncé qui protège le champignon dans l'environnement intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène et d'azote et inhibe la phagocytose par les macrophages. La mélanine est un facteur de virulence.

Leur forme parasitaire est caractéristique des espèces conduisant aux chromoblastomycoses. Il s'agit de cellules fumagoïdes. Elles permettent de les distinguer des agents responsables des phaeohyphomycoses et des mycétomes.

Actuellement, 41 espèces fongiques ont été rapportées comme étant responsables de chromoblastomycoses et une espèce de mycobactérie imite ces signes cliniques. Les espèces fongiques sont réparties dans 10 familles : *Chaetomiaceae*, *Cladosporiaceae*, *Didymellaceae*, *Dothioraceae*, *Herpotrichiellaceae*, *Hysteriaceae*, *Microascaceae*, *Onygenaceae*, *Pleosporaceae* et *Pleurostomataceae*. Les espèces fongiques les plus prévalentes appartiennent au genre *Fonsecaea* et sont *F. pedrosoi*, *F. monophora* et *F. nubica*. Le genre *Cladophialophora* est le deuxième plus commun avec notamment *C. carrionii* (voir figure 24 ci-dessous). (16)(19)(22)(66)(67)

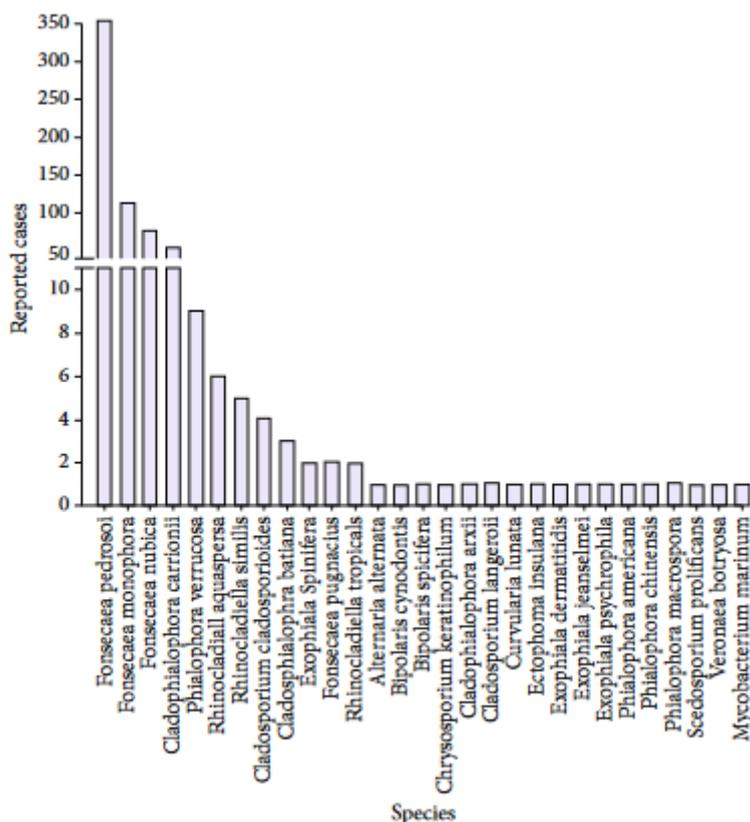


Figure 24 : Répartition des cas humains de chromoblastomycose par agents étiologiques (67)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La chromoblastomycose est une mycose cosmopolite, endémique des régions tropicales et subtropicales des différents continents. Madagascar est le foyer principal de l'infection. La prévalence à Madagascar est estimée à 1/85 000 (68). D'autres pays sont également plus fortement touchés comme le Brésil (2<sup>ème</sup> pays le plus touché), le Costa-Rica, le Mexique, la République Dominicaine, le Sri Lanka, la Thaïlande, la partie nord du Venezuela. Des cas autochtones dans des pays tempérés sont également décrits en Allemagne, au Canada, en Finlande, au Japon, en Pologne, en République Tchèque, en Roumanie et en Russie. En France, ce sont les départements d'Outre-mer qui sont concernés : la Guadeloupe, la Guyane, la Martinique et la Réunion. Les différentes espèces de dématiés ont une répartition géographique différente (voir figure 25 ci-dessous).

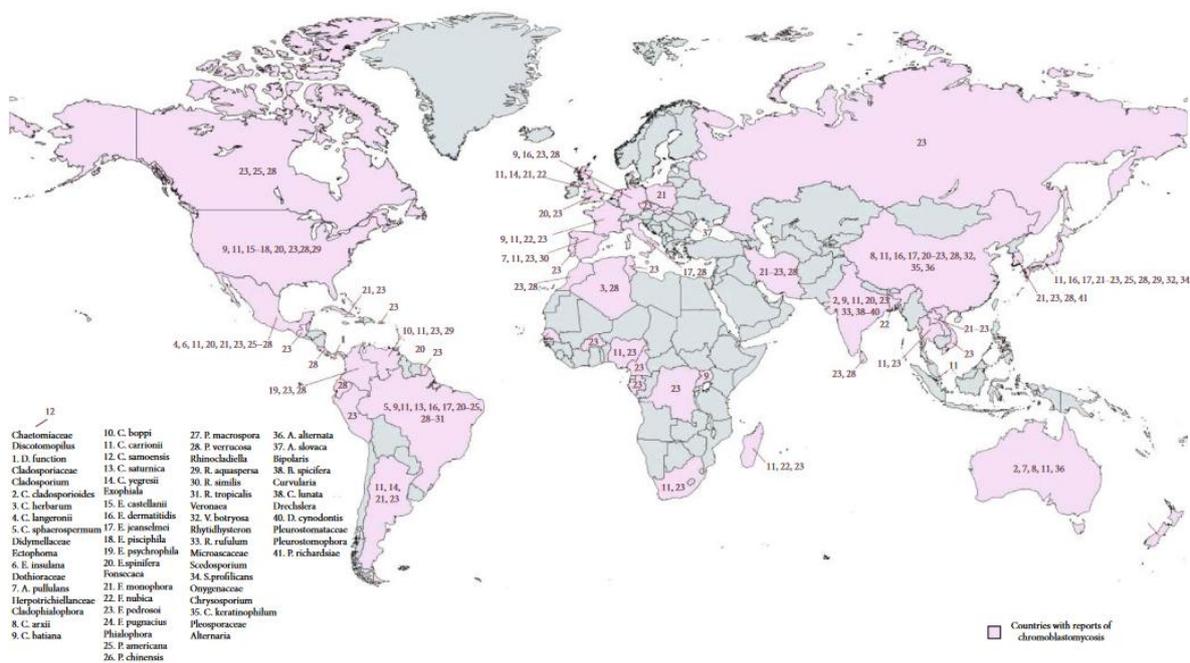


Figure 25 : Répartition mondiale des espèces fongiques responsables de chromoblastomycose chez l'homme (67)

Les différentes espèces de champignons responsables de l'infection ont un mode de vie saprophyte au niveau du sol ou associées à des plantes ou végétaux en décomposition. La contamination se fait par voie transcutanée lors d'une blessure minime (égratignure, coupure, écharde, épine, etc.).

La prévalence est plus importante chez les hommes, adultes (âge médian autour de 40 ans (66)(69)), immunocompétents et vivant en milieu rural. Lors d'une étude effectuée de 2002 à 2005, à Madagascar, le sex-ratio hommes/femmes était de 2,5 pour 1 (69). La différence est expliquée en partie par l'effet inhibiteur des hormones féminines sur la croissance des agents fongiques et d'autre part par la différence de métier entre hommes et femmes. Les personnes exerçant un métier au contact de la terre sont

les plus exposées (agriculteurs, cultivateurs, éleveurs, forestiers, etc.). Le fait de ne pas mettre de chaussures ou de protection (gants, manches longues, pantalons) augmentent le risque de micro-lésions et donc d'infection.

La chromoblastomycose est inscrite depuis 2017 sur la liste des maladies tropicales négligées de l'OMS. (12)(16)(19)(22)(67)(68)(9)(70)

### ➤ Clinique

La chromoblastomycose est une mycose sous-cutanée chronique. Elle se manifeste par des lésions granulomateuses ou suppuratives principalement localisées aux membres inférieurs. Il existe 5 types principaux de lésion : nodulaire, verruqueux, en plaque, tumoral et cicatriciel.

Les lésions verruqueuses sont les plus courantes. Elles sont sèches, hyperkératosique, en aspect de « chou-fleur ». Ce type de lésion évolue fréquemment vers l'ulcération.

Les lésions nodulaires sont fibrotiques, érythémateuses ou violacées, à surface lisse ou hyperkératosique.

Les lésions en plaques sont érythémateuses ou violacées, circonscrites, irrégulières, à bords nets.

Les lésions tumorales sont distinctes ou coalescentes, à surface lisse ou croûteuse.

Les lésions cicatricielles sont irrégulières, à croissance centrifuge avec des zones centrales atrophiques.

Dans de rares cas, des grains sombres de petite taille sont observés sur la lésion. Chaque grain est rempli de spores. La chromoblastomycose évolue lentement, les lésions se propagent de façon centrifuge. Elles sont majoritairement non douloureuses, non inflammatoires sauf en cas de surinfection et peuvent être prurigineuses. Il n'y a pas d'adénopathie et l'état général est conservé. Des formes atypiques de chromoblastomycose avec des lésions non typiques existent et retardent le diagnostic.

La propagation et l'apparition de nouvelles lésions par auto-inoculation est fréquente. Le patient gratte la lésion et les spores se propagent sur une partie saine. La complication la plus fréquente est la surinfection bactérienne. La dissémination du champignon peut également survenir par la voie lymphatique. Des lymphoedèmes peuvent apparaître au cours de l'infection. L'évolution carcinomateuse peut survenir sur les lésions fortement exposées au soleil ou aux traumatismes. La forme disséminée (notamment l'atteinte viscérale) de chromoblastomycose est rare mais de

pronostic très sombre. Des cas mortels d'abcès cérébraux causés par *Fonsecaea monophora* et *Fonsecaea pugnacius* ont été rapportés.

Au vu des différentes lésions différents diagnostics peuvent être évoqués à tort : leishmaniose, sporotrichose, paracoccidioïdomycose, eumycétomes, tuberculose, lèpre, tréponématose, sarcome de Kaposi, etc. Le diagnostic de chromoblastomycose est difficile à poser et requiert toujours un diagnostic biologique. (16)(19)(22)(70)(71)(72)(73)

### ➤ Diagnostic biologique

L'analyse biologique d'un prélèvement biopsique est indispensable pour affirmer le diagnostic de chromoblastomycose. La mise en évidence à l'examen direct de cellules fumagoïdes associées parfois à des filaments mycéliens, après éclaircissement du prélèvement à l'aide du KOH (10-20%), est pathognomonique de la chromoblastomycose quelque soit l'espèce incriminée. Le diagnostic peut être posé avec certitude. Ce sont des cellules de 10 à 14 µm de diamètre, de couleur brunâtre, à paroi épaisse, de forme ronde à elliptique, cloisonnés par des septa formant une croix (voir figure 27 ci-dessous). Les colorations de Ziehl-Neelsen et de Wade-Fite peuvent être utilisées pour l'observation des cellules fumagoïdes.

La mise en culture sur milieu de Sabouraud à 30°C permet d'isoler et d'identifier l'espèce. Mais les différents agents fongiques responsables de chromoblastomycoses possèdent des caractéristiques morphologiques similaires en culture. L'identification est importante pour la surveillance épidémiologique. Malheureusement la culture des dématiés est longue (environ 1 mois) et difficile. Celle-ci peut revenir négative. Le choix du site de biopsie est important pour la bonne réussite de la culture. Il faut choisir un endroit où il n'y a pas de surinfection bactérienne (les bactéries peuvent inhiber la croissance des microchampignons), où les tissus ne sont pas nécrosés et où des « points noirs » sont visibles (lieux d'élimination du microchampignon à travers le derme). En culture, les colonies obtenues sont de couleurs vertes à noires, foncées, duveteuses (voir figure 28 ci-dessous). L'aspect microscopique (hyphes et microspores) permet d'identifier l'espèce de dématiés. On distingue trois types de sporulation :

<b>Type</b> <b><i>Cladosporium</i></b>	Sporulation acrogène, spores elliptiques en chaînes
<b>Type</b> <b><i>Phialophora</i></b>	Conidiophore, en forme de « vase à fleurs » avec des spores autour de la phialide
<b>Type</b> <b><i>Rhinocladiella</i></b>	Conidiophores formés le long des hyphes, spores ovales au niveau de l'extrémité supérieure et le long du conidiophore

Figure 26 : Les trois types de sporulation retrouvées chez les agents de chromoblastomycoses (70)

Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont essentielles pour compléter le diagnostic d'espèce. Certains auteurs ont également, mis au point des tests ELISA qui sont utiles à l'évaluation de l'efficacité du traitement mis en place. Malheureusement, ces techniques moléculaires ou immunologiques ne sont pas toujours disponibles dans les pays d'endémie. (2)(3)(67)(9)(70)(72)

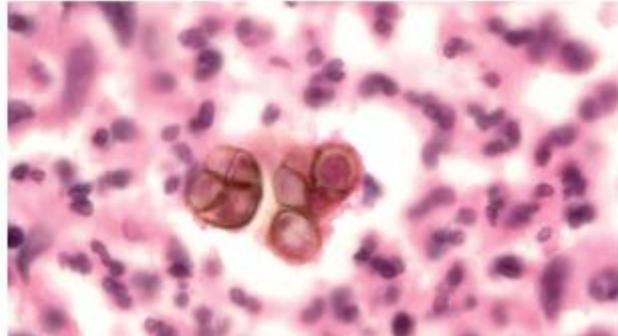


Figure 27 : cellules fumagoïdes (examen direct, coloration PAS obj x 100) (74)



Figure 28 : Aspect macroscopique d'une colonie de *Fonsecaea pedrosoi* sur gélose de Sabouraud (75)

### ➤ *Traitement*

La chromoblastomycose est une maladie très longue à guérir et difficile à traiter, particulièrement lorsque les lésions sont étendues ou installées depuis longtemps. Le taux de rechute est élevé après traitement et le taux de guérison est situé entre 15 et 80 % (70). Le choix et la réussite du traitement dépendent de l'agent fongique en cause, de la taille, de l'étendue et de la topographie des lésions, de son ancienneté et de la présence de complications.

Avant de traiter la chromoblastomycose, il faut tout d'abord traiter la surinfection bactérienne si elle est présente.

Autrefois, le traitement de référence était la 5-fluorocytosine (Ancotil®) à la posologie de 100 – 150 mg/kg/jour. Aujourd'hui, différentes molécules sont utilisées suivant l'espèce en cause, le degré d'évolution des lésions, la localisation des lésions et l'état du patient. La majorité des patients consultent tardivement (plusieurs années après le début de la lésion).

L'itraconazole (100 à 200 mg/jour pour des lésions récentes et de 200 à 400 mg/jour pour des lésions avancées et/ou étendues) est fréquemment utilisé. L'efficacité d'un traitement par monothérapie d'itraconazole varie de 15 à 80 % (9).

D'autres molécules sont utilisées comme la terbinafine (Lamisil®) à posologie élevée (500 mg à 1 g/jour). L'association d'itraconazole à la terbinafine est fréquemment utilisée et possède un effet synergique. La 5-fluorocytosine est encore utilisée mais elle n'est jamais prescrite en monothérapie (risque important de résistance) mais en association avec l'itraconazole. Le posaconazole (800 mg/ jour) est efficace et bien toléré. Le voriconazole est plus efficace que l'itraconazole mais son utilisation en zones tropicales n'est pas possible. En cas d'exposition solaire prolongée, le voriconazole provoque des carcinomes cutanés.

L'utilisation de molécules immunoadjuvantes comme le glucane (injection de polyglycoside  $\beta 1 \rightarrow 3$ ) ou l'imiquimod (application topique 4 à 5 fois/semaine) en association à l'itraconazole a montré de très bons résultats. L'acitrétine (20mg/jour) est également utilisée comme molécule adjuvante lorsque l'itraconazole seul ne permet pas d'améliorer les lésions hyperkératosiques. L'acitrétine inhibe la kératinisation de la peau, permettant à l'imiquimod de pénétrer à travers le derme et activer les cellules immunitaires ; et l'itraconazole élimine les cellules fongiques.

Quelque soit la molécule choisie, la durée du traitement est longue (plusieurs mois voire plus d'un an).

Le coût de certains antifongiques dans les pays en développements est un frein pour une bonne observance du traitement. A Madagascar, principal foyer de chromoblastomycoses, 1 mois de traitement antifongique coûte 150 000 ariary (=38€). Cette somme correspond à 1 mois de salaire minimum mensuel malgache (9). En outre, seules deux des molécules antifongiques sont disponibles à Madagascar : l'itraconazole et la terbinafine.

La chirurgie d'exérèse peut être indiquée pour les lésions récentes. Celle-ci peut être suivie si besoin d'une greffe. Un traitement antifongique est souvent administré en amont de l'intervention pour réduire l'étendue de la lésion et en aval pour éviter les rechutes.

La cryothérapie à l'azote liquide est indiquée pour les lésions récentes et limitées. Plusieurs séances sont nécessaires sur une longue période ; ni le temps, ni la profondeur du traitement ne sont standardisés. La cryothérapie est en général associée à un traitement antifongique pour une synergie d'action. Elle montre de très bons résultats avec des cas de rémission complète et une nette amélioration esthétique des lésions.

La thermothérapie est un traitement plus anecdotique : elle consiste à approcher une source de chaleur (température contrôlée entre 42 et 45°C) qui inhibe la croissance des microchampignons localement. Elle n'est utilisée que pour des lésions simples et de petite taille et requiert une application quotidienne sur de longues périodes (2-6 mois).

Le laser au dioxyde de carbone est utilisé uniquement sur des lésions bien délimitées et localisées. Cette méthode a l'avantage de nécessiter une seule séance. Ce traitement peut être associé à la thermothérapie.

Les récurrences sont fréquentes. Il faut attendre plusieurs années avant de pouvoir affirmer une guérison mycologique d'un patient. La guérison clinique et mycologique est obtenue dans moins de 50% des cas de chromoblastomycose. (19)(22)(67)(9)(70)(73)(76)(77)(78)(79)

## C. La conidiobolomycose (aussi appelée rhino-entomophthoromycose)

### ➤ *Conidiobolus coronatus*

Le champignon principalement responsable de la conidiobolomycose est un champignon filamenteux appartenant au phylum des entomophthoromycotina, à l'ordre des entomophthorales et à la famille des ancylistaceae. Les entomophthorales regroupent des champignons entomopathogènes, c'est-à-dire, des parasites d'insectes. Ce champignon se nomme *Conidiobolus coronatus*. De rares cas, de conidiobolomycose à *Conidiobolus incongruus*, *Conidiobolus lamprauges* et *Conidiobolus pachyzygosporus* ont été décrits. (1)(62)(80)

### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La conidiobolomycose est une infection endémique des régions tropicales humides (taux d'humidité > 95 %), en particulier des forêts tropicales d'Afrique, d'Amérique du Sud, d'Asie (Inde) et d'Océanie (voir ci-dessous figure 29).



Figure 29 : Répartition géographique des principaux foyers de conidiobolomycose (55)

*Conidiobolus coronatus* est présent au niveau du sol en particulier dans l'humus. La contamination a lieu vraisemblablement par contact transcutané. La porte d'entrée de l'infection est la voie nasale. Les spores sont transportées, au niveau nasal, à partir de mains souillées, de fragment de végétal ou d'objet souillé et traumatisant à l'origine d'une coupure. Une contamination par inhalation de spores aéroportées est possible mais elle doit être suivie par une éfraction cutanée ou une micro-plaie doit être présente afin que les spores puissent pénétrer la barrière cutanée. L'infection touche principalement les hommes adultes jeunes immunocompétents. En prenant en compte l'ensemble des cas de conidiobolomycose, le sex-ratio hommes/femmes est de 8 pour 1 (54). La différence peut être expliquée par le mode de vie différent des hommes et des femmes en milieu rural. Les hommes travaillent majoritairement aux champs pendant que les femmes restent à la maison pour s'occuper de la vie de famille. Les enfants sont également touchés car ils jouent principalement dehors et sont facilement en contact avec l'environnement contaminant. (2)(16)(19)(51)(54)(55)(81)

### ➤ Clinique

La conidiobolomycose entraîne des lésions principalement au niveau nasal. C'est une pathologie chronique d'évolution lente, sur plusieurs mois à plusieurs années. L'infection se développe, à partir d'un granulome situé au niveau de la muqueuse nasale. Les premiers symptômes du patient sont une gêne respiratoire, une rhinorrhée, une épistaxis. A la palpation, la tuméfaction n'est pas douloureuse mais ferme et mobile. Le champignon entraîne différentes lésions : papulonodules, ulcérations, atteintes osseuses, etc. Sans traitement, progressivement, tous les tissus sous-cutanés de la face, des sinus, du nasopharynx et de l'oropharynx seront envahis. La région rhino-orbitaire prend alors une forme caractéristique de « groin de tapir » ou de « tête d'hippopotame » (voir figure 30 ci-dessous). (1)(2)(16)(22)(55)(62)



Figure 30 Conidiobolomycose à *Conidiobolus coronatus* (source eANOFEL) (53)

De rares cas d'autres localisations, de conidiobolomycose par *C.incongruus*, *C. lamprauges* et *C. pachyzygosporus* ont été décrits. Ces cas d'infections sont plus graves et touchent principalement les personnes immunodéprimées (principalement des patients, de tout âge, atteints de leucémie ou de lymphome). Ils touchent les tissus profonds (péricarde, médiastin, poumons) et peuvent se disséminer au cerveau conduisant au décès du patient.

Il existe également un risque non négligeable de surinfection bactérienne des lésions nécrosantes. (1)(81)(82)

#### ➤ *Diagnostic biologique*

Les seuls éléments cliniques ne suffisent pas à diagnostiquer de façon certaine la conidiobolomycose. D'autres pathologies peuvent être évoquées : lymphome, carcinome, sarcoïdose, leishmaniose, sarcome de Kaposi, lèpre, syphilis tertiaire (les lésions, appelées gomes syphilitiques sont irréversibles et peuvent siéger au niveau des muqueuses), autres mycoses (mucormycoses, rhinosporidioses, etc.).

Le diagnostic se fait de préférence par mise en évidence directe d'entomophthorales dans un prélèvement biopsique cutanéomuqueux (voir figure 32 ci-dessous).

L'examen direct met en évidence de rares filaments de 8 à 20µm de large, non ou pauciseptés, en ruban, parfois branchés en Y, entourés d'une réaction inflammatoire à éosinophiles. L'examen direct seul ne suffit pas à conclure à la mise en évidence de *Conidiobolus coronatus*. En effet, *Conidiobolus coronatus* et *Basidiobolus ranarum* (agent de la basidiobolomycose) sont identiques à l'examen direct mais les colonies sont différentes en culture.

La mise en culture à 35°C sur milieu de Sabouraud devra être effectuée pour affiner le diagnostic de l'examen direct. Elle met en évidence en 3 à 5 jours des colonies initialement à pourtour blanchâtre, duveteuses (voir figure 31 ci-dessous). En vieillissant, les colonies se plissent et deviennent brun-clair avec un revers incolore. La culture de *Conidiobolus coronatus* est difficile. Si la culture se révèle négative, une analyse par PCR sera

nécessaire pour l'identification du champignon.  
(1)(58)(78)(22)(53)(56)(62)(80)(81)(83)

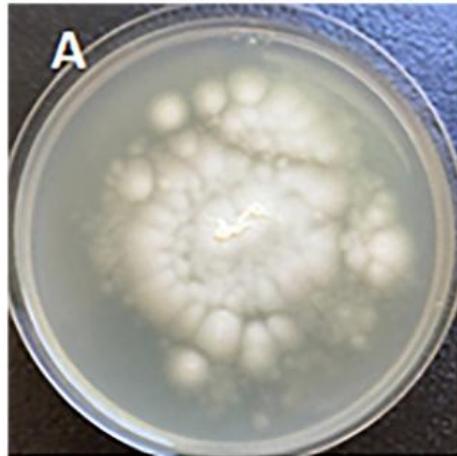


Figure 31 : Colonie de *Conidiobolus coronatus* sur gélose de Sabouraud (54)

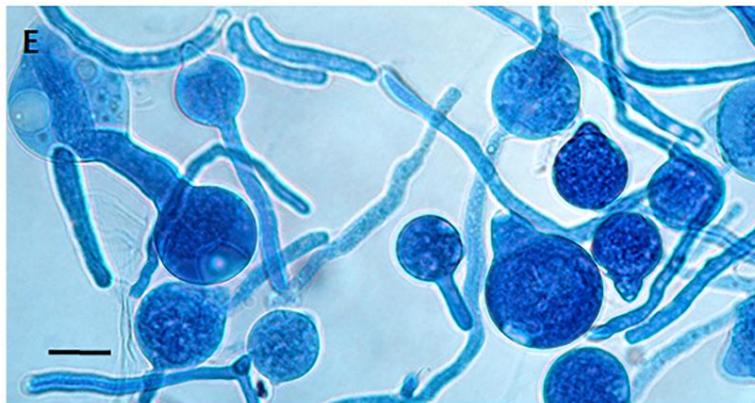


Figure 32 : Conidiospores de *Conidiobolus incongruus* (Echelle : 15µm ; colorant : bleu de lactophénol) (54)

### ➤ *Traitement*

La réussite du traitement repose sur la précocité de mise en place de ce dernier après le début de l'infection. Malheureusement, la majorité des patients tardent à consulter. Le pronostic des patients immunodéprimés atteints d'infection disséminée est mauvais. Dans la majorité des cas, les patients décèdent.

Le traitement se déroule dans la plupart des cas en 3 étapes.

Tout d'abord, il y a la mise en place d'un traitement antifongique systémique pendant plusieurs mois.

Le traitement historique est l'iodure de potassium. Il est parfois encore utilisé dans les zones d'endémie de pays en développement pour son faible coût. Aujourd'hui, sont utilisés en première intention les dérivés azolés comme l'itraconazole et le Fluconazole.

La seconde étape, est la chirurgie d'exérèse du granulome. Cette étape se déroule pendant le traitement antifongique.

Une fois que la guérison mycologique est obtenue (les prélèvements reviennent stériles) la chirurgie de reconstruction du massif facial peut être envisagée (voir figures 33 et 34 ci-dessous). Cette chirurgie a un but mécanique (désobstruction nasale) et esthétique. (54)(81)(82)(84)(35)



Figure 33 : Après guérison mycologique (84)

Figure 34: 3 semaines après l'intervention de chirurgie réparatrice (84)

## D. Les Eumycétomes (aussi appelés mycétomes fongiques)

- *Champignons appartenant aux Dematiaceae (phaeohyphomycètes)*

Les mycétomes regroupent des affections cutanées ou sous-cutanées chroniques d'origine fongique (eumycétome) ou d'origine bactérienne (actinomycétome). 70% des mycétomes affectent le pied. Les eumycétomes représentent 40% de l'ensemble des cas de mycétome (85). Nous étudierons uniquement les eumycétomes.

Plusieurs dizaines d'agents fongiques sont à l'origine d'eumycétome. Toutes les espèces n'ont pas encore été découvertes (plus de 70 espèces de champignons et de bactéries confondus, répertoriées en 2022 (85)). Certaines espèces sont responsables de différentes maladies, comme par exemple *Phialophora verrucosa* est responsable d'eumycétome, de chromoblastomycose et de phaeohyphomycose.

Ce sont principalement des champignons dimorphiques (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., etc. ne sont pas dimorphes), pigmentés appartenant également au groupe des dématiés (ou *phaeohyphomycètes*). La présence de grains noirs ou blancs visibles à l'examen direct est caractéristique des espèces conduisant aux mycétomes. Ils permettent de les distinguer des espèces responsables des phaeohyphomycoses et des chromoblastomycoses. La couleur des grains permet de différencier dans la majorité des cas les eumycétomes des actinomycétomes dont les grains sont jaunes, rouges ou blancs. Les grains noirs présents dans les exsudats de la lésion sont pathognomoniques d'eumycétomes.

L'espèce la plus courante est *Madurella mycetomatis*. Ensuite, on trouve *Trematosphaeria grisea*, *Scedosporium apiospermum* et *Leptosphaeria senegalensis*.

Les espèces à grains noirs les plus courantes sont : *Exophiala jeanselmei*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Leptosphaeria tompkinsii*, *Madurella mycetomatis*, *Medicopsis romeroi* (anciennement *Pyrenochaeta romeroi*), *Trematosphaeria grisea* (anciennement *Madurella grisea*).

Les espèces à grains blancs les plus courantes sont : *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*.

(1)(2)(31)(85)(86)

#### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

Les eumycétomes sont des mycoses endémiques des régions tropicales et subtropicales arides (comme le Soudan) de part et d'autre du 15<sup>ème</sup> parallèle nord (aussi appelée, la ceinture des mycétomes) (voir figure 35 ci-dessous). Au contraire, les actinomycétomes sont plus prévalents dans les régions tropicales et subtropicales humides (Amérique du Sud, Amérique Centrale). Les pays principalement touchés par les eumycétomes sont l'Éthiopie, l'Inde, la Mauritanie, le Mexique, le Sénégal, le Soudan, le Tchad, la Thaïlande, le Venezuela et le Yémen. Actuellement, les foyers où sont répertoriés le plus grand nombre de cas de mycétomes (fongiques et bactériens confondus) sont l'Inde, le Mexique et le Soudan. Au Soudan, 75% des mycétomes sont d'origine fongique alors qu'au Mexique il y a moins de 10% d'eumycétome sur la totalité des cas de mycétomes (87).

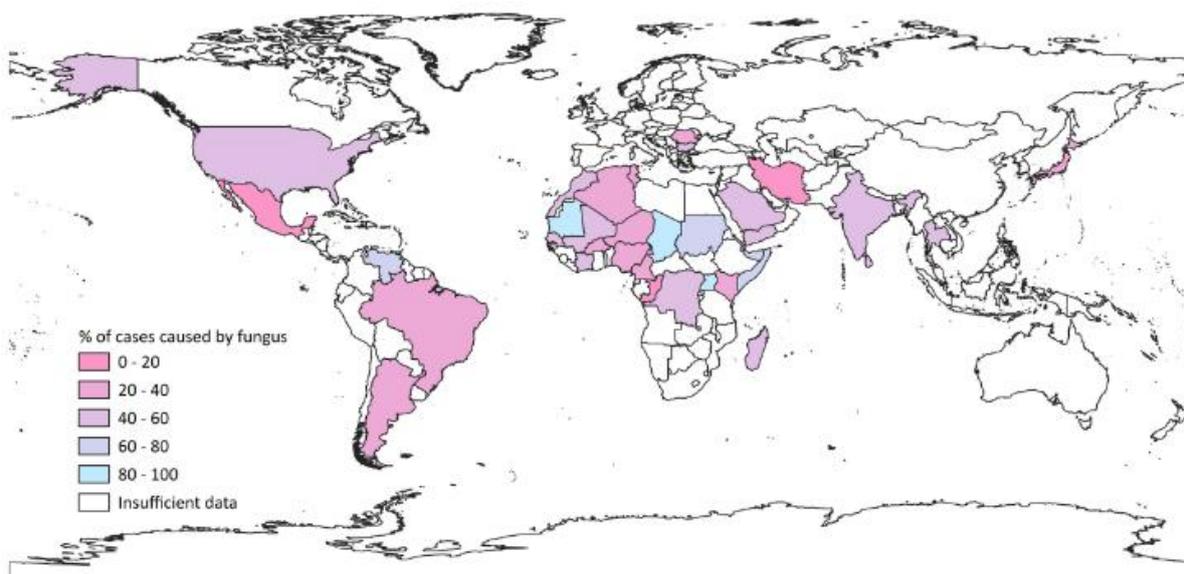


Figure 35 : Ratio actinomycétome/eumycétome par pays, à partir de cas recensés (la couleur bleue indique un pourcentage plus élevé d'eumycétome, au contraire, la couleur rose indique un pourcentage plus élevé d'actinomycétome)(88)

La répartition géographique diffère selon l'espèce fongique incriminée. Par exemple, en Afrique de l'Ouest, les espèces à grains noirs seront majoritaires dans les vallées du fleuve Sénégal et Niger (89). *Leptosphaeria senegalensis* n'est présent que dans la vallée du fleuve Sénégal. *Trematosphaeria grisea* est retrouvé en Amérique du Sud.

Les différentes espèces fongiques responsables d'eumycétomes sont des saprophytes du sol et des végétaux notamment d'arbustes épineux tels que les acacias ou les cactus. La contamination se fait par voie transcutanée lors d'un traumatisme minime (épine, égratignure, coupure, écharde, piqûre d'insectes, etc.).

La prévalence est plus importante chez les hommes (3-5 hommes infectés pour 1 femme (89)), jeunes (15 à 40 ans), immunocompétents, et vivant en milieu rural. Les travailleurs manuels, agriculteurs, cultivateurs, manœuvres, maçons, jardiniers, gardiens de troupeaux, forestiers, etc. sont plus exposés aux microcoupures d'origine tellurique. L'absence de chaussures augmente le risque d'infection fongique débutant au niveau du pied (Pied de Madura). Les personnes immunodéprimées, ayant un faible niveau d'hygiène, souffrant de diabète ou de malnutrition sont également à risque de développer des mycétomes.

Les mycétomes constituent un problème social et de santé publique au sein des populations à faible revenu, dans les pays en développement. La pathologie est inscrite sur la liste des maladies tropicales négligées de l'OMS depuis 2016. Un centre de recherche dédié aux mycétomes, le Mycetoma Research Center, a été créé à Khartoum. (1)(16)(53)(85)(88)(89)(90)(91) (82)

### ➤ Clinique

L'eumycétome est une pathologie cutanée d'évolution chronique. Le pied est la principale zone touchée (80 à 90% des cas (92)). La lésion typique de mycétome au niveau du pied porte le nom de pied de Madura. Les lésions extra-podales principales sont le membre inférieur, le fessier, les mains, le cuir chevelu, etc.

Le temps d'incubation est de quelques semaines à plusieurs années après la contamination. L'évolution de la maladie est extrêmement lente. Le diagnostic doit être réalisé le plus tôt possible afin d'éviter la dissémination du champignon et les complications de la maladie. Malheureusement, les patients ne consultent pas immédiatement après l'apparition des premiers symptômes. Les patients consultent en général plusieurs années après le début de l'infection.

Les symptômes cliniques sont communs à l'ensemble des mycétomes (actinomycétomes et aumycétomes). On observe une triade typique de

signes cliniques : l'apparition d'une tumeur sous-cutanée non douloureuse, de multiples sinus de drainage et de fistules, et une sécrétion purulente contenant des grains (voir figures 36 et 37 ci-dessous).



Figure 36 : La triade typique : masse cutanée/sous-cutanée, multiples sinus de drainage et présence de grains noirs (93)

Les lésions sont indolores, en forme de masse sous-cutanée, inflammatoires, polyfistulisées, bosselées, dures, ulcérées. Une sérosité sanglante et purulente qui s'écoule de la lésion est typique. C'est dans la sérosité que sont retrouvés les grains mycosiques (voir figure 37 ci-dessous). L'état général (apyrétique) du patient est conservé. En l'absence de traitement, la lésion évolue progressivement et atteint le fascia (la membrane fibreuse protégeant le muscle), le muscle et enfin le tissu osseux. La complication principale est la destruction osseuse et peut aboutir dans certains cas à l'amputation. Il existe également un risque de surinfection bactérienne pouvant aller de la douleur à la septicémie fatale. Certaines localisations de lésions comme la nuque ou le dos peuvent se compliquer d'une compression médullaire.

Différents diagnostics peuvent être évoqués à tort : cellulite à pyogènes, tuberculose, ostéomyélite, ulcère de Buruli, actinomycétomes, tumeurs malignes, lèpre, maladie de Kaposi, etc.

La recherche des grains mycosiques est indispensable pour poser le diagnostic d'eumycétome. (16)(19)(89)(90)



Figure 37 : grains fongiques (94)

### ➤ Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence directe de grains dans le prélèvement. Différents prélèvements peuvent être utilisés : pus, sérosité, biopsies, etc. Un éclaircissement du prélèvement est souvent nécessaire pour transparir la kératine et mieux visualiser les éléments fongiques. Le prélèvement de sérosité peut être fait à l'aide d'un coton-tige d'une sonde cannelée ou d'un scalpel.

Les grains devront être rincés à l'aide d'une solution physiologique avant d'être analysés. La couleur des grains est essentielle au diagnostic. Une couleur de grains brun-noirs est pathognomonique d'un eumycétome. Par contre, des grains de couleur blanc-jaunâtre demanderont une analyse microscopique des filaments. La taille des grains est importante à noter : les grains noirs mesurent de 500 à 2 000  $\mu\text{m}$  de diamètre alors que les grains blancs mesurent de 300 à 400  $\mu\text{m}$ .

L'examen des grains met en évidence des filaments septés de 2 à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre (voir figure 38 ci-dessous). Les grains d'origine bactérienne contiennent des filaments septés de plus petite taille (d'environ 1  $\mu\text{m}$  de diamètre) ce qui permet de différencier eumycétome d'actinomycétome. Cette différenciation est indispensable afin de donner le bon traitement (antibiotique  $\neq$  antifongique).



Figure 38 : Structure hyphale de grains de *Madurella mycetomatis* (Examen microscopique direct en montage humide KOH) (93)

Un nombre important de grains est nécessaire pour une mise en culture. Les milieux recommandés sont la gélose de Sabouraud additionnée de levure à 0,5%, la gélose au sang, la gélose pour infusion cœur-cerveau et la gélose de Löwenstein. La culture est difficile, lente (environ 3 semaines) et se révèle souvent infructueuse. Celle-ci est déclarée négative au bout de 2 mois. L'identification est faite à l'aide de différents paramètres : délai de croissance, l'aspect et couleur recto-verso, présence de pigment (voir figure 39 ci-dessous).

L'analyse par PCR, permet une identification fiable de l'espèce. Mais cette méthode est coûteuse et nécessite des équipements et des ressources qui

ne sont pas toujours disponibles dans les zones endémiques.  
(1)(16)(90)(93)(94)(95)

Espèces	Grains		Culture	
	Examen direct	Anatomopathologie (HE)	Macroscopie	Aspect microscopique
<i>Madurella mycetomatis</i>	0,5 à 1 mm Ferme à dur Marron à noir Filaments et vésicules	Grains filamenteux ou vésiculeux ; ciment brun	Croissance lente, 35 ± 2 °C ; Colonie beige à marron ; pigment noirâtre diffusible	Filaments 3 à 4 µm ; <b>milieux pauvres</b> : sclérotos noirs, phialides + spores de 2 µm de diamètre
<i>Trematosphaeria grisea</i> (ex <i>Madurella grisea</i> )	0,3 à 0,6 mm Mou à ferme ; noir	Centre clair avec filaments Périphérie vésiculeuse noire	Croissance meilleure à 30 ± 2 °C Colonie noire Mycélium aérien gris	Filaments hyalins ou fuligineux parfois en bambou, brunâtres, rares chlamydo-spores
<i>Medicopsis romeroi</i> (ex <i>Pyrenochaeta romeroi</i> )	0,3 à 1 mm Mou à ferme Rond à ovale	Centre dense homogène clair Périphérie vésiculeuse brune ; pas de ciment	Croissance rapide à 30 ± 2 °C Colonie compacte noire Mycélium aérien grisâtre	Picnides noires (85-120 µm) Conidies bacilliformes jaunâtres
<i>Falciformispora senegalensis</i> (ex <i>Leptosphaeria senegalensis</i> )	0,5 à 1 mm Ferme à dur Noir charbon	Centre clair Ciment noir périphérique Vésicules dans le ciment	Croissance lente, 30 à 35 ± 2 °C Colonie compacte noire Mycélium aérien gris brun	<b>Milieux pauvres</b> : périthèces noirs (100 à 300 µm), asques en éventail massués contenant 8 ascospores formées de 5 cellules
<i>Scedosporium apiospermum</i>	0,2 à 1 mm Mou, blanc à jaunâtre	Grains non hématephile Pas de ciment Filaments, vésicules périphériques	Croissance rapide à 30 ± 2 °C duveteuse blanche puis brune Revers brun à noir	Filaments et conidies terminales ovales <b>Milieux pauvres</b> : cleistothèces bruns de 50 à 200 µm + asques évanescents

Figure 39 : Caractéristiques des principaux agents fongiques (95)

### ➤ Traitement

Il n'y a pas de consensus sur un traitement de référence. Le traitement sera choisi en fonction de la taille de la lésion, de l'ancienneté de la lésion, de l'état général du patient, de l'accessibilité aux molécules suivant la zone géographique.

Le traitement repose sur les antifongiques (itraconazole (400 mg/jour ou 200 mg, 2 fois/jour), voriconazole (400 mg/jour), posaconazole (800 mg/jour), kétoconazole (400 mg/jour, non disponible en France), terbinafine (250 mg, 2 fois/jour)) pendant une durée de plusieurs mois à plusieurs années. Depuis 2017, un essai clinique pour traiter l'eumycétome avec du fosravuconazole, au Mycetoma Research Center, est en cours avec des résultats prometteurs. Le traitement est dans la plupart des cas associé à une chirurgie d'exérèse qui sera suivie si besoin d'une greffe. L'antifongique est en général administré, pendant une durée de 6 mois avant toute intervention, pour arrêter la croissance fongique, réduire la taille de la tumeur sous-cutanée et favoriser la prolifération des fibroblastes qui encapsulent les tissus infectés. L'administration d'antifongique est

poursuivie pendant au minimum 6 mois après l'intervention, en fonction de l'évolution clinique.

L'exérèse chirurgicale seule, concerne uniquement certaines lésions très localisées et récentes. Malheureusement, les lésions sont généralement prises en charge tardivement et le recours à l'amputation reste courant.

Les récurrences sont très fréquentes avec les eumycétomes (27% de récurrence après traitement par itraconazole associé à de la chirurgie (85)). Les patients sont suivis au moins 3 ans après la guérison supposée pour pouvoir affirmer une guérison définitive.

Il existe plusieurs freins à l'observance du traitement. Les zones endémiques sont des zones rurales pauvres en infrastructures hospitalières : les traitements azolés, très onéreux, ne sont pas toujours disponibles pour les populations défavorisées. Ces différents freins expliquent le nombre important d'échecs aux traitements ou de perte de vue des patients au bout de quelques mois. (22)(85)(87)(89)(96)

## E. La lobomyose sud-américaine (aussi appelée maladie de Lobo)

### ➤ *Lacazia loboi*

L'agent responsable de la lobomyose est *Lacazia loboi*. C'est un champignon dimorphique de l'ordre des onygenales. Il n'a jamais pu être isolé dans l'environnement ni pu être cultivé *in vitro*. (16)(97)(98)(99)

### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La lobomyose est une pathologie tropicale très rare (moins de 600 cas publiés en 2020 (100)). Elle est endémique du bassin amazonien (région du Mato-Grosso au Brésil, Colombie, Guyane, Surinam). La majorité des cas de lobomyose sont retrouvés au Brésil (58,5% de la totalité des cas décrits en 2019 (98)). La prévalence de la lobomyose est d'environ 3 pour 10 000 habitants dans la région amazonienne du Brésil (101). Le peuple indigène Kaiabi est particulièrement touché par cette pathologie (11,5% des cas), cela s'explique par leur mode de vie et une susceptibilité génétique. Quelques cas sont décrits au Costa-Rica, en Equateur, au Panama, au Pérou, au Venezuela. Des cas importés ont été rapportés aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et en Afrique du Sud.

Le mode de contamination le plus vraisemblable est la voie transcutanée par piqûre, coupure, morsure, microtraumatismes. *Lacazia loboi* n'ayant

jamais été isolé dans la nature, il est difficile de connaître son biotope et d'être sûr du mode de contamination.

La prévalence de la lobomyose est plus importante chez les hommes (90% (102)). Certaines professions qui sont en contacts avec l'eau ou la forêt sont plus à risque : orpailleurs, pêcheurs, chasseurs, travailleurs agricoles, etc.

La lobomyose a également été décrite chez les cétacés : le dauphin et le lamentein. Une exposition aquatique de *Lacazia loboi* n'est pas exclue dans le mode de contamination. En effet, un cas de transmission de dauphin à humain a été rapporté chez un soigneur qui avait été en contact avec un dauphin contaminé.

(2)(16)(2)(22)(98)(99)(100)(101)(102)(103)(104)(98)(105)

### ➤ Clinique

La lobomyose est une pathologie cutanée et sous-cutanée, chronique, d'évolution très lente. La durée d'évolution moyenne avant le diagnostic selon une étude de 2020 est d'une dizaine d'années (100). C'est une pathologie relativement bénigne au niveau médical mais ayant un fort impact sur la vie sociale du patient.

Les zones principalement touchées sont les parties découvertes du corps : membres inférieurs, membres supérieurs, hélix de l'oreille. Les lésions sont de type : nodules, lenticulaires, en plaques, verruqueux, pseudo-chéloïdiens, indolores. Les lésions peuvent évoluer vers l'ulcération.

La complication la plus redoutée est la transformation de la lésion pseudo-tumorale en tumeur maligne qui peut conduire au décès.

La lobomyose étant une pathologie très rare, de nombreux autres diagnostics peuvent être évoqués à tort : chéloïde, lèpre, leishmaniose, chromoblastomyose (voir partie II-B dédiée), paracoccidioïdomycose (voir partie I-D dédiée), tumeurs, maladie de Kaposi, etc.

La lobomyose a été inscrite en 2017 sur la liste des maladies tropicales négligées de l'OMS. (19)(22)(100)(106)

### ➤ Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur l'analyse directe d'un prélèvement (squames, suc dermique, biopsies,...). *Lacazia loboi* apparaît dans l'échantillon sous la forme de levures de grandes tailles (5 à 15 µm de diamètre), à paroi épaisse, isolées ou groupées en chaînettes de 3 à 6 éléments, attachées les unes aux autres par un petit isthme étroit (voir figure 40 ci-dessous).

La culture de *Lacazia loboi* est pour le moment toujours restée négative.  
(2)(16)(22)(103)

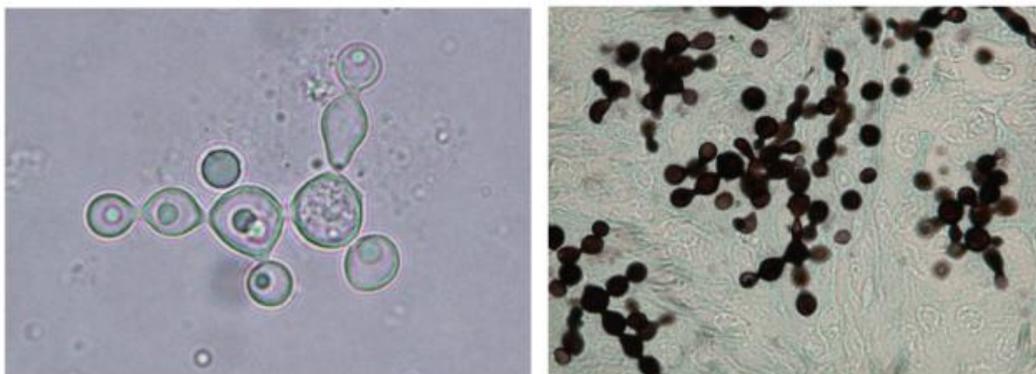


Figure 40 : Levures en chaînettes, caractéristique de *Lacazia Loboï* (photo de droite : coloration de Grocott-Gomori) (107)

### ➤ *Traitement*

Le traitement repose principalement sur la chirurgie d'exérèse (= traitement de référence). L'exérèse des lésions doit être totale (avec une marge saine) pour éviter la récurrence qui est fréquente (83% de récurrence si exérèse de la lésion sans marge saine).

Le traitement médicamenteux est souvent associé au traitement chirurgical dans les formes disséminées. Les molécules utilisées sont l'itraconazole, la terbinafine, la dapsonne, la clofazimine, le posaconazole pendant de longues périodes. L'efficacité des différentes molécules n'est pas très bonne dans cette pathologie.

La thermothérapie et la cryothérapie sont utilisées dans certains cas, mais les séances doivent être répétées. Ces techniques sont associées au traitement médicamenteux. (22)(102)(103)(106)(108)

## F. Les phaeohyphomycoses

### ➤ *Champignons appartenant aux Dematiaceae (phaeohyphomycètes)*

Le terme de phaeohyphomycose a été proposé pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1974 pour distinguer ces mycoses à champignons noirs des autres mycoses à champignons foncés : la chromoblastomycose et les eumycétomes.

C'est un ensemble disparate de mycoses cosmopolites cutanées et profondes dues à des champignons telluriques à parois mélanisées. A la différence des chromoblastomycoses, il n'y a pas de cellules fumagoïdes.

Il existe plus de 150 espèces responsables de phaeohyphomycoses réparties au sein de 70 genres. Les cinq genres les plus fréquents sont *Alternaria* spp., *Aureobasidium* spp., *Bipolaris* spp., *Exophiala* spp. *Phialophora* spp.. En France métropolitaine, les genres *Alternaria* spp. et *Exophiala* spp. sont les plus fréquents.

Le spectre des pathologies causées par ces nombreuses espèces de phaeohyphomycètes est bien plus large que celui des chromoblastomycoses : atteintes superficielles (cutanées, oculaire, unguéales), profondes ou disséminées avec un pronostic sombre.

Certaines espèces sont spécifiques de certaines mycoses :

- *Phaeoannellomyces werneckii* (anciennement *Hortaea werneckii*) : agent responsable de la Tinea nigra
- *Piedraia hortae* : agent responsable de la Piedra noire
- *Scytalidium hyalinum* et *Neoscytalidium dimidiatum* : agents responsables de la scytalidiose. Ce sont des hyphomycètes appartenant au genre *Scytalidium* (contenant une quinzaine d'espèces).

En plus de provoquer des mycoses, certains phaeohyphomycètes provoquent également des allergies (non abordé dans ce manuscrit de thèse). (1)(16)(19)(22)(31)(37)(68)(109)

#### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

Les phaeohyphomycoses sont des pathologies retrouvées sur tous les continents (voir figure 41 ci-dessous). Certaines mycoses sont plus fréquentes en zones tropicales et subtropicales humides. Les phaeohyphomycètes sont retrouvés à l'état saprophyte (végétaux en décompositions, débris riches en cellulose) mais aussi parfois comme parasites de plantes, de végétaux. Ils peuvent aussi être présents à l'intérieur des habitations (climatiseurs, revêtements muraux, etc.).

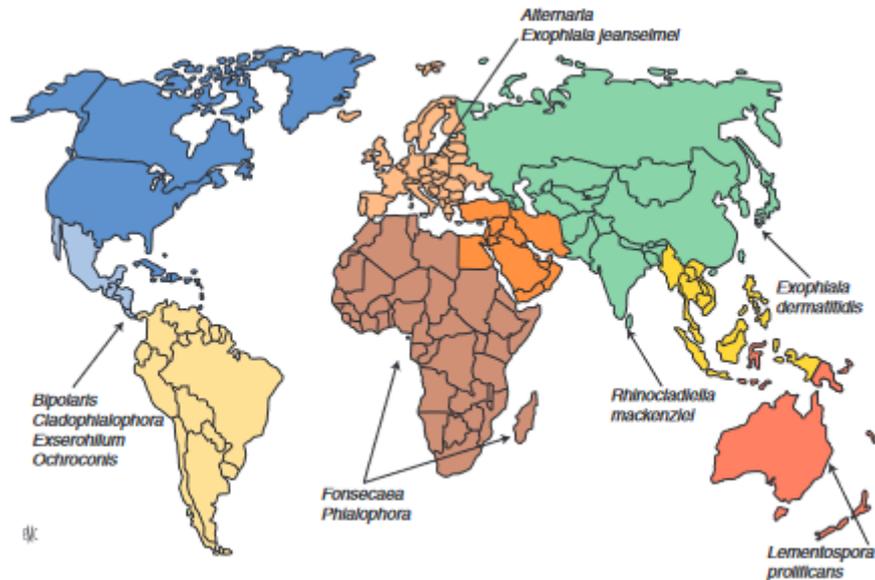


Figure 41 : Répartition mondiale des différents genres appartenant aux phaeohyphomycètes (68)

La contamination se fait majoritairement par voie transcutanée, quelques cas de contamination se font par voie inhalée et par contact cutané. Un microtraumatisme, une coupure, une écharde, une piqûre même minime peut être la porte d'entrée du champignon et de l'infection. Les zones les plus fréquemment touchées sont les pieds et les mains. Cela s'explique par un manque de protection (chaussures et gants). Certaines activités et professions sont donc plus à risque : menuisiers, jardiniers, chasseurs, agriculteurs, etc. Les deux sexes sont touchés avec une prédominance masculine due aux activités professionnelles plus à risque pour les hommes.

Les immunocompétents et les immunodéprimés peuvent être infectés. Les mycoses disséminées sont rares. Mais les patients fortement immunodéprimés sont plus fréquemment touchés et plus à risque de faire une forme disséminée qui est fatale dans la plupart des cas (le taux de mortalité d'une phaeohyphomycose disséminée est autour de 80% (77)).

Trois mycoses subtropicales et tropicales, sont détaillées ci-après : la tinea nigra, la piedra noire et la scytalidiose.

La Tinea nigra est retrouvée principalement dans les Caraïbes, dans les régions tropicales chaudes d'Amérique du Sud et d'Asie et en Afrique noire.

La piedra noire est une mycose endémique des régions tropicales humides (surtout pendant la mousson). Elle est présente en Afrique Centrale, Amérique Centrale, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est. C'est une mycose qui touche plus fréquemment les jeunes adultes. La contamination a lieu par contact cutané. Une transmission interhumaine est fréquente au sein d'un même foyer.

La scytalidiose est une mycose rare, endémique dans les zones tropicales. Elle est présente en Afrique centrale, Afrique de l'Ouest, en Amérique du Sud, dans les Antilles, en Egypte, en Guyane, à l'Île Maurice, en Inde, en Indonésie, à Madagascar, en Nouvelle-Zélande, au Pakistan, dans les pays du Maghreb. Les deux espèces n'ont pas la même répartition géographique. *Scytalidium hyalinum* est présent principalement en Afrique de l'Ouest et dans les Caraïbes. Alors que *Neoscytalidium dimidiatum* est retrouvé plus fréquemment en Afrique centrale, Amérique du sud, Amérique centrale et en Asie. *Neoscytalidium dimidiatum* est à l'origine de plus de 40% des onychomycoses en Martinique et un peu moins de 50% des dermatomycoses en zone tropicale (109).

Les *Scytalidium* sont des phytopathogènes qui infestent les plantes tropicales et les arbres fruitiers (citronniers, bananiers, etc.). La contamination se fait préférentiellement par contact cutané et non lors d'une effraction cutanée. Quelques cas, de contamination par voie transcutanée sont décrits, avec une atteinte profonde (atteinte oculaire avec endophtalmie (110)). Le plus souvent, la contamination survient en marchant pieds nus sur des végétaux ou un sol contaminé. Les zones du corps les plus fréquemment touchées sont la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, les espaces interdigitaux. Les hommes sont plus souvent touchés par les scytalidioses que les femmes.

Certains agents de phaeohyphomycoses sont responsables de maladie nosocomiale. Pour exemple, *Exserohilum rostratum* a été responsable d'une épidémie de méningites nosocomiales aux Etats-Unis après injection épidurale de corticoïdes. *Bipolaris hawaiiensis* a été responsable d'une épidémie d'endophtalmies nosocomiales après chirurgie oculaire (18). (16)(22)(37)(68)(109)(110)(111)(112)

#### ➤ Clinique – Les phaeohyphomycoses

Les manifestations cliniques peuvent être très diverses parmi les phaeohyphomycoses. Les mycoses peuvent être superficielles (lésion unguéale, cutanée, kyste, etc.), profondes (touchant un ou plusieurs organes) ou systémiques et le pronostic peut être de très favorable (lésion unique) à fatal (forme disséminée).

L'atteinte cutanée et sous-cutanée est la principale atteinte. Les lésions sont de type nodule inflammatoire, verruqueux, ulcéré, fistulisé, plaque psoriasiforme et atrophique, papule érythémateuse, indolore, lésion pseudotumorale. Les lésions sont extensives et peuvent évoluer vers la dissémination.

L'atteinte dans certains cas est : cérébrale sous forme d'abcès, pulmonaire, oculaire, sinusienne, ostéite, etc.

La forme disséminée est rare mais plus fréquente chez le patient immunodéprimé (patients VIH+, greffés, sous corticothérapie au long cours, diabétiques, etc.).

Les lésions peuvent être prises entre autres pour une tumeur maligne. (19)(22)(37)(68)(77)(113)(114)

➤ *Clinique – La Tinea nigra*

C'est une mycose bénigne qui touche l'épiderme des extrémités (mains et pieds). La lésion type est une tache noirâtre irrégulière, solitaire, non squameuse, indolore (voir figure 42 ci-dessous). Le temps d'incubation est de l'ordre de quelques semaines. Elle touche plus fréquemment les enfants et les jeunes adultes.

La lésion peut être prise à tort pour un naevus plan ou un mélanome. (16)(22)(115)

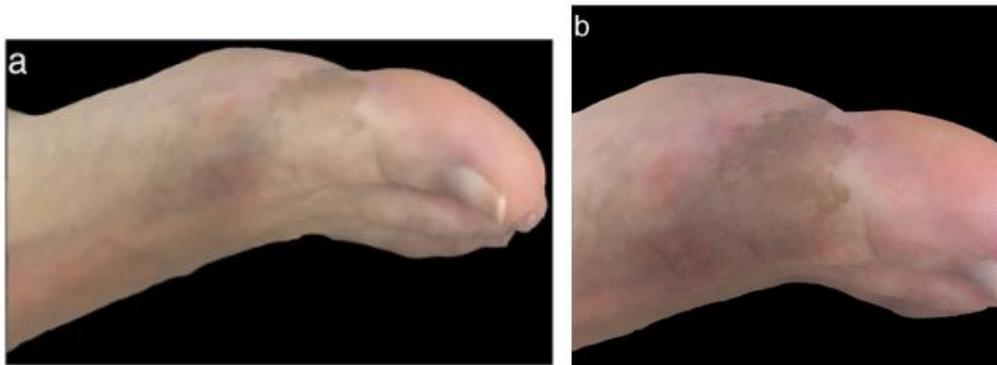


Figure 42 : Lésion type de tinea nigra (115)

➤ *Clinique – La piedra noire*

La piedra noire est une mycose superficielle bénigne. Elle touche les cheveux et les poils de barbe et moustache. Elle se caractérise par la présence de nodules durs d'aspect pierreux, visibles à l'œil nu d'environ 1 mm de diamètre, de couleur foncé (brunâtre – noir), fortement attachés à la tige du cheveu. Il n'y a pas de chute de cheveux comme dans les teignes. L'examen clinique suffit au diagnostic de Piedra noire. (16)(22)(111)(116)

➤ *Clinique – La scytalidiose*

Dans les scytalidioses, l'atteinte est majoritairement superficielle et ressemble aux dermatophytoses. C'est pourquoi, les *Scytalidium* sont nommés aussi « pseudodermatophytes ».

La forme superficielle touche les extrémités : une hyperkératose au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains ou encore une kératodermie farineuse des plis de flexion interphalangiens. Un intertrigo associé est souvent retrouvé. L'atteinte des ongles (mains et pieds) est fréquente avec une onycholyse latéro-distale. L'onychodystrophie est irréversible et invalidante. En général, plusieurs ongles (voire tous) sont atteints.

La complication majeure est la surinfection bactérienne avec abcès mycotiques. Chez le patient diabétique souffrant de neuropathie, les lésions peuvent évoluer et se compliquer d'une infection sans que celui-ci s'en aperçoive.

Différentes autres pathologies peuvent être évoquées à tort au vu des lésions : une hyperkératose palmaire professionnelle, une dermatophytie des pieds, une kératodermie mécanique (chez les personnes marchant pieds nus).

Les formes cutanées : diffuse, viscérale, oculaire ou disséminée sont extrêmement rares. Elles sont retrouvées chez les patients immunodéprimés, diabétiques, etc. Des cas d'abcès cérébraux, d'endophtalmies, sinusites, ostéomyélites, etc. ont été rapportés. Dans les formes profondes et disséminées, le taux de mortalité est de 50% (117). (16)(22)(109)(110)(112)(118)

#### ➤ *Diagnostic biologique – Les phaeohyphomycoses*

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la forme parasitaire sous forme de filaments, dans le prélèvement (biopsie, squame, etc.). Les filaments mycéliens sont longs, irréguliers, septés, pigmentés à paroi brune dû à la production de mélanine. La coloration de Fontana-Masson permet de mettre spécifiquement en évidence la mélanine chez des espèces peu pigmentées.

La mise en culture sur milieu de Sabouraud, à différentes températures d'incubation pendant plusieurs semaines (jusqu'à 6 semaines pour certaines espèces) permet d'identifier l'espèce.

L'examen direct de *Piedraia hortae* met en évidence des ascospores noirâtres, organisées, fusiformes et envahissant les cheveux. La culture sur milieu de Sabouraud à 25°C est lente et prend plusieurs semaines. Les colonies sont de couleur brun foncé à noir.

Il n'existe pas de tests sérologiques spécifiques pour ces champignons. La recherche de 1,3-β-D-glucane a un faible intérêt. Mais la détection de l'ADN par PCR est utile surtout pour les mycoses profondes ou disséminées où la

rapidité du diagnostic est fondamentale pour sauver le patient.  
(1)(16)(18)(22)(68)(12)(111)

➤ *Diagnostic biologique – La scytalidiose*

Le diagnostic de scytalidiose est difficile à poser et repose sur l'analyse biologique. L'examen direct du prélèvement (squames, fragment d'ongle, etc.), dans une solution d'hydroxyde de potassium à 30%, met en évidence de nombreux filaments épais, septés, irréguliers avec un aspect en double contour.

La culture sur milieu de Sabouraud à 30°C, sans cycloheximide et avec antibiotiques, de *Scytalidium* est rapide (2 à 4 jours). La culture est poursuivie pendant 3 semaines afin d'identifier une co-infection éventuelle avec des dermatophytes qui poussent plus lentement. Les colonies sont duveteuses extensives et de couleurs différentes suivant l'espèce : blanche pour *Scytalidium hyalinum* et noire pour *Neoscytalidium dimidiatum* (voir figures 43-A et 44-B ci-dessous). L'examen microscopique au bleu de lactophénol révèle des hyphes cloisonnés et ramifiés, pigmentés ou non, de 2 à 8 µm de largeur avec la présence d'arthroconidies septés, de 4 à 8 µm caractéristiques de *Scytalidium* spp. (voir figures 43-C et 44-D ci-dessous).

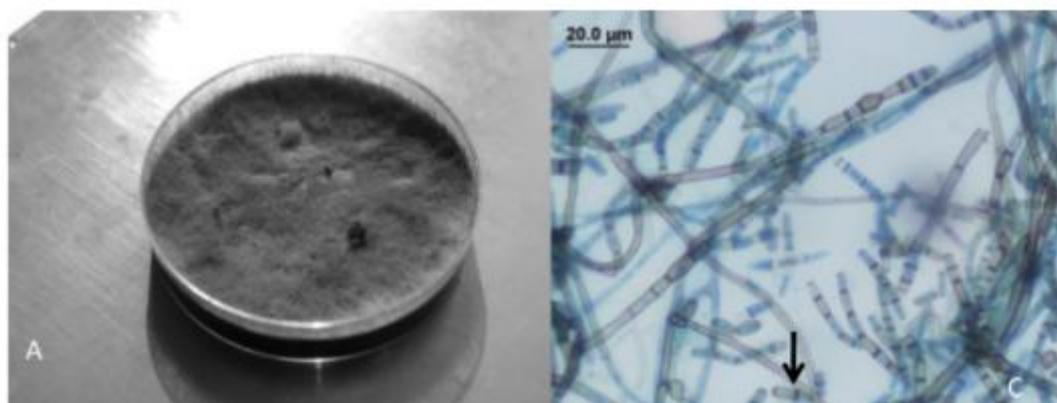


Figure 43 : Culture de *Neoscytalidium dimidiatum* (macroscopie et microscopie (bleu de lactophénol)) ; les flèches noires indiquent les conidies septés caractéristiques (117)

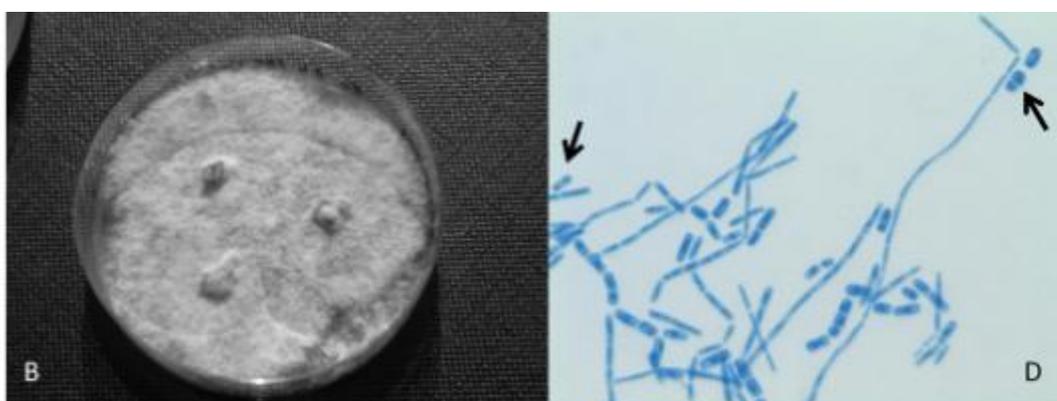


Figure 44 : Culture de *Scytalidium hyalinum* (macroscopie et microscopie (bleu de lactophénol)); les flèches noires indiquent les conidies septés caractéristiques (117)

L'identification par PCR est une alternative en cas d'échec des précédentes techniques d'analyse. (22)(112)(117)(119)

➤ *Traitement – Les phaeohyphomycoses*

Le traitement des phaeohyphomycose n'est pas standardisé et dépend de chaque lésion (isolée, multiple, étendue, disséminée, etc.) et du statut immunitaire de chaque patient.

Le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse et les antifongiques.

L'exérèse chirurgicale seule est indiquée dans les lésions uniques, bien délimitées chez l'immunocompétent. En cas d'immunosuppression, un traitement antifongique azolé est toujours associé à la chirurgie afin d'éviter les récurrences qui sont fréquentes et la dissémination du champignon.

Les traitements antifongiques utilisés dans les phaeohyphomycoses sont : l'itraconazole de 200 à 600 mg/jour suivant l'espèce en cause, l'amphotéricine B IV, la terbinafine, le posaconazole et le voriconazole pendant plusieurs mois. L'amphotéricine B et la terbinafine peuvent être associées à l'itraconazole, au voriconazole ou au posaconazole avec succès. (16)(19)(22)(37)(68)(120)

➤ *Traitement – La tinea nigra*

Le traitement de la tinea nigra est local par application d'une pommade imidazolée pendant plusieurs semaines. (16)(22)(121)

➤ *Traitement – La piedra noire*

Le traitement de la piedra noire fait appel aux antifongiques et à l'élimination par rasage des cheveux et poils infestés. Après rasage de la zone atteinte, l'application locale d'un imidazolé en lotion ou la prise de terbinafine à la posologie de 250 mg/jour pendant plus d'un mois s'est révélée efficace contre *Piedraia hortae*. (16)(22)(111)(116)

➤ *Traitement – La scytalidiose*

Différentes thérapeutiques ont leur place dans le traitement des scytalidioses.

Les traitements antifongiques locaux (solution à base d'amorolfine, de ciclopiroxolamine, d'urée associée au bifonazole) sont utilisés seuls en cas

d'atteinte limitée ou en association en cas d'atteinte matricielle ou disséminée.

Le traitement dure très longtemps (> 1 an) et pose un problème d'observance. La diminution de la zone unguéale atteinte par avulsion chimique (par exemple, l'urée présente dans Amycor onychoset®), par meulage ou exérèse permet d'augmenter de manière significative (60%) les chances de guérison. Un suivi chez un podologue ou un dermatologue est recommandé. L'association d'un traitement kératolytique, d'application d'amorolfine deux fois/semaine et de soins de podologies donne de bons résultats de guérison.

Les traitements antifongiques systémiques sont utilisés dans les formes profondes ou disséminées. L'itraconazole peut également être indiqué dans des formes localisées persistantes, en association aux traitements topiques, à la posologie de 100 mg/jour pendant 12 semaines ou 2 cures (200 mg, 2x/jour) de 7 jours/mois pendant 2 à 3 mois. Le voriconazole et le posaconazole sont recommandés uniquement dans les formes disséminées.

Les récurrences sont fréquentes. Principalement due à la mauvaise observance du traitement par les patients. La durée du traitement (minimum 6 mois) décourage les patients. (22)(112)(117)(118)(122)

## G. La sporotrichose

### ➤ *Sporothrix schenckii*

Plusieurs espèces, *Sporothrix schenckii stricto sensu*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix luriei*, *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix mexicana*, appartenant au complexe d'espèces *Sporothrix schenckii* sont responsables de la sporotrichose. Un complexe d'espèce regroupe des espèces morphologiquement indiscernables. C'est grâce à la biologie moléculaire que l'on a établi l'existence de ce complexe. C'est un champignon hyphomycète dimorphique appartenant à l'ordre des *ophiostomatales*. Il est sous forme filamenteuse à 25°C et sous forme levure à 37°C. (19)(123)(124)

### ➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

La sporotrichose est la mycose sous-cutanée la plus répandue dans le monde. Elle est subaiguë ou chronique, ubiquitaire qui touche plus fortement les régions tropicales et sub-tropicales. Les foyers endémiques sont l'Amérique Centrale (Costa Rica, Guatemala, Mexique), l'Amérique du Sud (Brésil, Pérou (1 cas pour 1000 habitants (125)), Venezuela), les Etats-Unis (1 à 2 cas par million d'habitants (125)), l'Afrique du Sud, Madagascar,

la Chine, le Japon, l'Australie, l'Inde et la Nouvelle-Calédonie (voir figure 45 ci-dessous). C'est une pathologie qui reste très rare en Europe (< 5 cas autochtones recensés en France). Depuis la fin des années 1990, Rio-de-Janeiro, fait face à une importante épidémie de sporotrichose (plus de 4000 cas humains répertoriés et 804 cas humains de 2005 à 2008 (124)). Chez les animaux, elle touche principalement les chats (plus de 3000 chats atteints (124)) et une transmission zoonotique de *Sporothrix brasiliensis* est fortement suggérée.

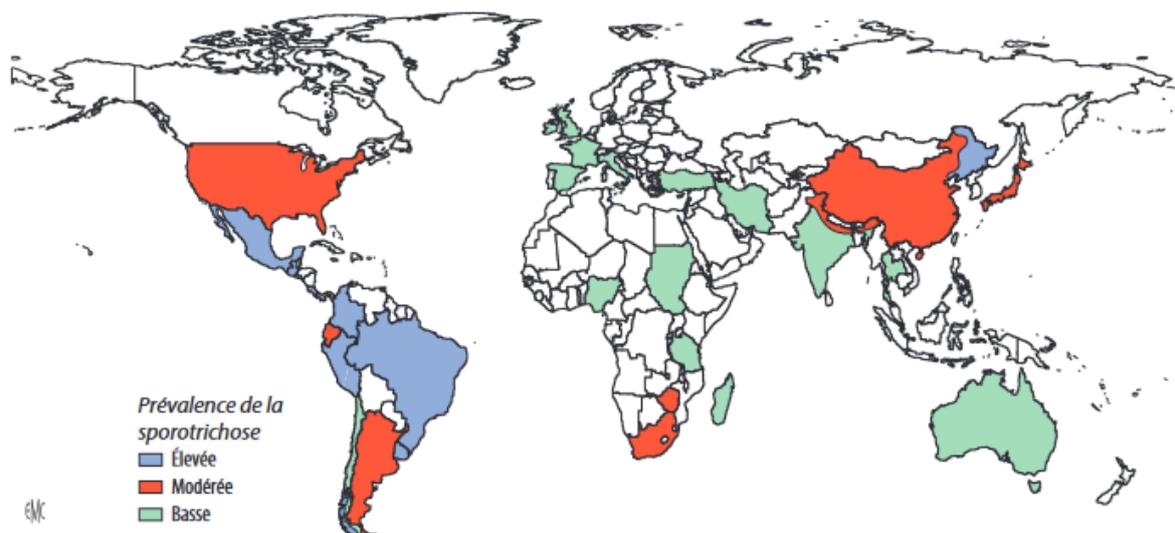


Figure 45 : Répartition mondiale de la sporotrichose (124)

Les différentes espèces du complexe *Sporothrix schenckii* ont une répartition géographique différente (voir figure 46 ci-dessous). Certaines sont spécifiques d'une zone d'endémie (Brésil). *Sporothrix brasiliensis* est spécifiquement retrouvé au Brésil alors qu'au Mexique *Sporothrix mexicana* sera majoritaire. En France, *Sporothrix globosa* est impliqué dans les cas de sporotrichose autochtone.

Espèce	Fréquence	Répartition géographique
<i>S. brasiliensis</i>	+++	Brésil
<i>S. globosa</i>	+++	Asie, Amériques, Europe
<i>S. luriei</i>	+	Afrique-du-Sud, Italie, Inde, Brésil
<i>S. mexicana</i>	+	Brésil, Afrique-du-Sud, Portugal, Mexique, Australie
<i>S. schenckii</i> stricto sensu	+++	Amériques, Europe, Afrique-du-Sud, Australie

Figure 46 : Répartition géographique des espèces (124)

*Sporothrix schenckii* est présent sous forme saprophyte, à l'état de filaments fongiques, dans le sol (surtout s'il est riche en matières organiques), sur les végétaux en décomposition ou l'écorce du bois, dans le foin, ou les eaux de surface stagnantes, etc. Différents animaux (chat, chien, rongeurs, oiseaux, poissons, etc.) ont été identifiés comme étant vecteurs de transmission par les morsures et griffures. Une transmission zoonotique du chat à l'homme est fortement suggérée à Rio de Janeiro afin d'expliquer l'ampleur de l'épidémie chez le chat et chez l'humain.

La contamination se fait essentiellement par voie transcutanée ou plus rarement à travers les muqueuses : écharde, piqûre d'insectes ou de végétaux, coupure, morsure, griffure d'animaux (notamment de chats), contact avec une plaie, etc. Une contamination par inhalation est possible mais reste rare.

Du fait du mode de contamination, certaines activités ou professions qui sont au contact avec la terre, les plantes ou les animaux, sont plus exposées au risque de développer une sporotrichose : mineurs d'or, agriculteurs, ébénistes, éleveurs, fleuristes, forestiers, habitants de zones rurales, horticulteurs, jardiniers, etc. En Afrique-du-Sud, la sporotrichose est considérée comme une maladie professionnelle chez les mineurs d'or. Dans les années 1940, en Afrique-du-Sud, plus de 3000 mineurs ont été infectés par *Sporothrix Schenckii* à la suite de traumatismes avec les bois de soutènement des mines d'or. La sporotrichose, par son mode de contamination, est également appelée par les Anglo-Saxons « la maladie des cultivateurs de roses ». Les enfants et les patients immunodéprimés sont également plus à risque de développer une forme grave de la maladie. De façon plus anecdotique, la transmission peut également avoir lieu lors de la manipulation de certaines souches au laboratoire. (16)(19)(22)(123)(124)(125)

### ➤ Clinique

La sporotrichose est une mycose majoritairement cutanée évolutive. La forme parasitaire retrouvée chez l'hôte mammifère présente un aspect levuriforme. Le temps d'incubation de la maladie est de quelques jours à trois semaines. Différentes formes sont observées suivant l'immunocompétence et le mode de contamination de la personne. Les lésions peuvent toucher différentes parties du corps avec une localisation fréquente aux membres (2/3 des cas (19)) et aux parties découvertes, due au mode de contamination.

La forme cutanéolymphatique est la plus fréquente (41 à 78% des cas (124)) dans la sporotrichose. Au point d'inoculation de *Sporothrix schenckii* se forme un nodule qui devient pustuleux et qui évolue vers l'ulcération. Le long du trajet lymphatique, des lésions nodulaires apparaissent. Les

lésions sont localisées sur le trajet lymphatique, en chapelet (dans 50% des cas (19)), noduleuses ou en plaques qui s'ulcèrent (voir figure 47 ci-dessous). Des adénopathies satellites sont présentes. Les formes anciennes peuvent se compliquer d'un lymphœdème et parfois d'un éléphantiasis.



Figure 47 : Lésions cutanéolymphatiques à *Sporothrix schenckii* (125)

Une lésion unique sans adénopathie est retrouvée essentiellement chez l'enfant. Elle est fréquemment localisée sur la face.

En cas de contamination par inhalation de spores, la sporotrichose se manifeste par une atteinte pulmonaire simulant une tuberculose. C'est ce qu'on appelle la forme pulmonaire primaire. Elle survient préférentiellement chez les patients ayant une pathologie pulmonaire préexistante. Il peut y avoir une atteinte pulmonaire multifocale qui fait suite à une dissémination du champignon par voie hématogène ou lymphatique. Les symptômes retrouvés sont une altération de l'état général avec une toux chronique, une fibrose sera retrouvée également. Cette forme de sporotrichose touche plus fréquemment les hommes adultes (âgés de 30 à 60 ans (125)).

L'atteinte ostéoarticulaire dans la sporotrichose est la forme extracutanée la plus fréquente. L'atteinte peut être mono- ou pluri-articulaire. En cas d'évolution, une impotence fonctionnelle permanente peut apparaître.

Une atteinte disséminée est possible chez les personnes immunodéprimées (VIH+, greffés, diabétiques, sous chimiothérapie, etc.), chez les personnes fragiles (dénutris, éthyliques, etc.), chez les enfants et chez les personnes immunocompétentes en cas de sites d'inoculation multiples. Les formes disséminées n'ont pas un bon pronostic. Les atteintes méningées sont fatales.

Des lésions moins typiques de la sporotrichose peuvent évoquer à tort une autre pathologie et retarder le diagnostic (voir figure 48 ci-dessous). (16)(19)(124)(125)(126)(121)

	Forme de sporotrichose	Types de lésions	Diagnostic différentiel
Sporotrichose cutanée	Forme cutanéolymphatique		Tularémie, tuberculose primaire, mycobactérioses, nocardioses, lèpre tuberculoïde, naevus verruqueux, mélioïdose primaire, mycoses endémiques, leishmaniose nodulaire
	Forme fixe	Ulcéreuse	Leishmaniose, paracoccidioïdomycose, syphilis tertiaire, tuberculose, pyoderma, épithélioma basocellulaire
		Végétante ou verruqueuse	Tuberculose, chromoblastomycose, blastomycose nord-américaine, éruptions médicamenteuses
		En plaque infiltrée	Sarcoïdose, lèpre tuberculoïde, chéloïdes, granulomes dermatophytiques
Sporotrichose extracutanée et systémique			Syphilis tertiaire, tuberculose, tularémie, coccidioïdomycose, mélioïdose

Figure 48 : Diagnostic différentiel de la sporotrichose (124)

➤ *Diagnostic biologique*

Le diagnostic repose sur l'examen direct après éclaircissement à la potasse (20%) et la mise en culture. L'examen direct permet de mettre en évidence dans un prélèvement (biopsie, squame, exsudats, tissus, LBA, LCR, hémoculture, etc.) la forme parasitaire de *Sporothrix schenckii* sous forme de levures. Les levures sont arrondies, ovalaires, allongées « en cigares » de 3-7 µm x 2-3 µm, entourées d'un halo, avec ou sans bourgeonnement, peu nombreuses et extracellulaires (voir figure 49 ci-dessous). La coloration

au PAS, au Gomori-Grocott ou à l'hématoxyline-éosine est utilisée pour rechercher la présence de « corps astéroïde » (de 3 à 10 µm à paroi épaisse) présent dans 40 à 80 % des cas dans le prélèvement. Ils témoignent d'une réaction de Splendore-Hoeppli. L'examen direct n'est pas simple et demandera une confirmation par mise en culture de *Sporothrix schenckii*.

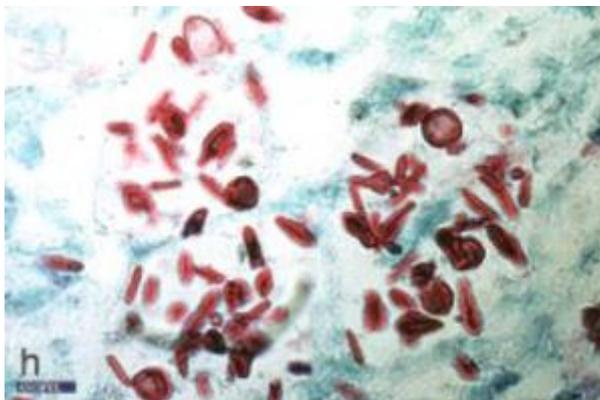


Figure 49 : *Sporothrix schenckii*, présence de levures arrondies et « en cigares » (coloration PAS, ANOFEL) (1)

Les colonies obtenues, en 3 à 5 jours, sur milieu de Sabouraud à 25-30°C sont lisses, ridées, glabres, duveteuses, de couleur blanchâtres à jaunâtre, virant au noir. L'examen microscopique révèle des filaments fins (1-2 µm de diamètre), septés, avec des bouquets de conidies à leur extrémité (voir figure 50 ci-dessous). La phase levure est obtenue en 5 à 7 jours sur gélose au sang ou cœur-cerveau à 37°C. Les colonies sont humides, lisses, crémeuses et blanchâtres.

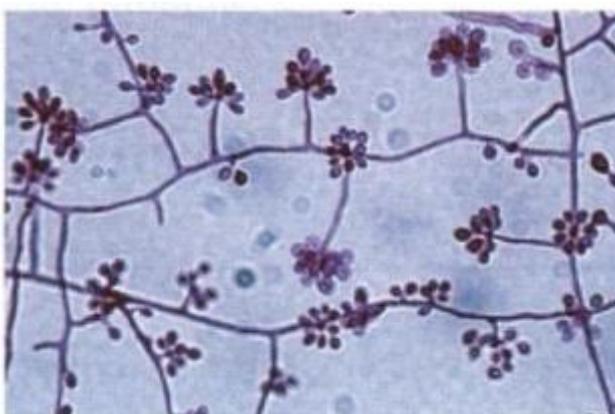


Figure 50 : *Sporothrix schenckii*, observation microscopique (ANOFEL) (1)

La spectrométrie de masse MALDI-TOF (disponible dans certains pays) permet une confirmation d'identification de l'échantillon.

Le séquençage nucléotidique est utilisé pour identifier l'espèce.  
(1)(16)(123)(124)(125)

## ➤ *Traitement*

Des patients sans pathologie sous-jacente peuvent guérir spontanément de la sporotrichose mais cela reste rare. Le taux de guérison spontané peut atteindre 11% (étude de cas brésiliens (124)).

Le traitement historique est l'iodure de potassium *per os* à la posologie de 0,5 à 1g, 3 fois/jour au départ. La posologie est augmentée progressivement pour atteindre 4 à 6g/jour. Après disparition des lésions, le traitement est maintenu 2 à 4 semaines à doses dégressives. Le traitement complet dure 3 à 4 mois. Ce dernier est encore utilisé pour son faible coût dans les pays en voie de développement.

Aujourd'hui, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention des formes cutanées fixes et cutanéolymphatiques est l'itraconazole à la posologie de 200 mg/jour pendant 3 à 6 mois chez l'adulte et 6 à 10 mg/Kg/jour sans dépasser 200 mg/jour chez l'enfant. Dans une étude faite au Brésil, un taux de guérison clinique de plus de 94% a été obtenu avec un traitement par itraconazole (50 à 400mg/jour pendant 12 semaines en moyenne) (124).

La terbinafine à 250 mg/jour pendant 3 à 6 mois est une alternative à l'itraconazole quand celui-ci est contre-indiqué. Dans une étude faite à Rio de Janeiro, des taux de guérison supérieur à 90% ont été obtenu par un traitement par terbinafine (124).

Le fluconazole n'est utilisé qu'en cas de contre-indications à l'itraconazole et à la terbinafine.

Suivant l'espèce impliquée, les différents azolés n'ont pas la même sensibilité. Le posaconazole a une activité *in vitro* sur *S. brasiliensis* et *S.schenckii stricto sensu* mais il n'existe pas d'études cliniques sur son efficacité chez l'humain.

Dans les formes articulaires, osseuses et pulmonaires est recommandé l'itraconazole 200 mg, 2 fois/jour pendant au moins 1 an.

Dans les formes extracutanées sévères ou ne répondant pas à l'itraconazole, l'Amphotéricine B liposomale *IV* (3 à 5 mg/kg/jour) est utilisée avec un relais dès qu'il y a amélioration par l'itraconazole (200 mg, 2 fois/jour) pendant au moins 1 an.

L'hyperthermie locale par application quotidienne de compresses à 42-43°C sur les lésions peut être une alternative thérapeutique dans la sporotrichose. Elle est notamment utilisée en cas de contre-indications aux antifongiques (grossesse). Cette option thérapeutique est souvent associée à un antifongique.

La chirurgie n'est utilisée qu'en dernier recours dans les atteintes ostéo-articulaires ou pulmonaires. (2)(19)(22)(123)(124)(125)

Localisation	Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	Traitement alternatif	Durée
Cutanée	Itraconazole 200 mg/jour	Terbinafine 250 mg/jour  Iodure de potassium	3 à 6 mois
Extra-cutanée, articulaire, osseuse, pulmonaire	Itraconazole 200 mg, 2 fois/jours	Amphotéricine B liposomale IV 3 à 5 mg/kg/jour ou Amphotéricine B IV 0,7 à 1 mg/kg/jour  Puis relai par itraconazole	12 mois
Extra-cutanée sévère, méningée, disséminée	Amphotéricine B liposomale IV 3 à 5 mg/kg/jour  Puis relai par itraconazole	Amphotéricine B IV 0,7 à 1 mg/kg/jour  Puis relai par itraconazole	12 mois
Femme enceinte	Amphotéricine B liposomale (3 à 5 mg/kg/jour) +/-	Hyperthermie locale	Après l'accouchement si possible
Enfant	Itraconazole 6 à 10 mg/Kg/jour max 200mg/jour	Amphotéricine B IV  Iodure de potassium	

Figure 51 : Prise en charge de la sporotrichose (125)

### III. Mode de contamination inconnu

#### A. L'histoplasmose africaine (aussi appelée l'histoplasmose à « grandes formes »)

➤ *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*

Le champignon responsable de l'histoplasmose africaine est *Histoplasma capsulatum* variété *duboisii*. La variété *capsulatum* est à l'origine de l'histoplasmose américaine. C'est un champignon dimorphique, qui existe sous deux formes. A température ambiante, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est sous forme filamenteuse, forme infectante qui vit à l'état saprophyte dans la nature. Alors qu'à 37 °C, *Histoplasma* est sous forme levure, qui est la forme parasite. Il existe des différences géographique, histologique et clinique entre les variétés *capsulatum* et *duboisii*. L'histoplasmose africaine est endémique au continent africain et est beaucoup moins fréquente que l'histoplasmose américaine. L'histoplasmose africaine se manifeste préférentiellement par des lésions cutanée et osseuse et plus rarement par une atteinte pulmonaire. De plus, au contraire de la variété *capsulatum* dans l'organisme, les levures sont de grande taille (6 à 20 µm), ce qui lui a valu longtemps le nom d'histoplasmose à « grandes formes ». Enfin, l'histoplasmose africaine n'est pas considérée comme une maladie opportuniste chez les patients immunodéprimés, ce qui est le cas pour l'histoplasmose américaine. (16)(34)

➤ *Epidémiologie – Réservoir – Mode de contamination*

L'histoplasmose africaine est une infection endémique présente en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest (entre +20° de latitude Nord et -20° de latitude Sud) et à Madagascar (voir figure 52 ci-dessous). En Europe, les cas d'histoplasmose africaine sont tous importés. (19)

Il existe deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* : var. *capsulatum* et var. *duboisii*. La variété *duboisii* est beaucoup moins fréquente que la variété *capsulatum* de l'histoplasmose américaine. En France métropolitaine, 15 % seulement des cas d'histoplasmose sont dûs à la variété *duboisii*. (30)

A ce jour, le mode de contamination d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est toujours inconnu. Ce champignon n'a été qu'exceptionnellement isolé dans la nature et son milieu de vie naturel n'a pas encore été identifié avec certitude. Différents modes de contamination possibles sont évoqués. La contamination pourrait advenir par inhalation de spores (c'est l'hypothèse la plus probable), ou encore par voie transcutanée ou digestive. Comme pour la variété *capsulatum*, la source de la contamination pourrait provenir de fientes d'oiseaux et du guano de chauves-souris. (31)(39)(127)(35)

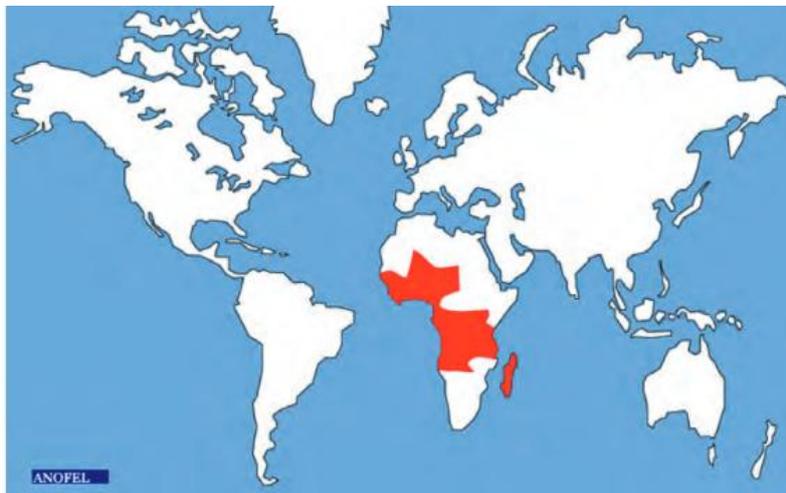


Figure 52 : Zones de prévalence de l'histoplasmosse à *H. c. var. duboisii* (ANOFEL) (35)

### ➤ Clinique

Dans l'histoplasmosse africaine, différents tissus peuvent être atteints. L'atteinte principale concerne le tissu cutané et sous-cutané. Les lésions les plus fréquentes se présentent sous forme de papules (ombiliquées), de nodules, d'adénopathies (fistulisées), d'abcès froids ou encore d'ulcères, de couleur brune sur peau blanche. Des adénopathies volumineuses sont fréquentes. Les lésions peuvent prendre l'allure de *molluscum contagiosum* ou encore de cryptococcose.

D'autres atteintes plus profondes peuvent être observées dans l'histoplasmosse africaine. Une atteinte ostéo-articulaire (ostéites avec abcès ossifluents) est fréquente. Les abcès peuvent se fistuliser à la peau. L'atteinte concerne l'ensemble du squelette : le crâne, le rachis, les côtes, l'ensemble des articulations. Certaines lésions peuvent évoquer à tort un mal de Pott.

Les atteintes viscérales (pulmonaire, hépatique, splénique, surrénalienne, intestinale) sont plus rares et de pronostic plus sombre. L'atteinte digestive se manifeste sous forme pseudotumorale ou d'une perforation. Les lésions pulmonaires sont rares et ne régressent pas spontanément comme dans l'histoplasmosse américaine. Elles nécessitent un traitement. La dissémination provoque une altération importante de l'état général. Elles concernent principalement les patients immunodéprimés (VIH+). Les diagnostics de tuberculose, de lèpre ou encore d'infection à *Talaromyces marneffe* peuvent être évoqués au vu des différentes atteintes. (1)(16)(19)(32)(39)(127)

### ➤ Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'histoplasmose africaine repose sur la mise en évidence directe dans un prélèvement (biopsies, pus, sérosités, etc.) d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. A l'examen direct, les levures sont ovoïdes, de grande taille (6 à 20 µm de diamètre), en forme de citron, à paroi double, avec une ou plusieurs inclusions lipidiques intracellulaires, bourgeonnantes, accolées en huit (voir figure 53 ci-dessous).



Figure 53 : *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, grandes levures dans un pus d'abcès (39)

La culture sur milieu de Sabouraud à 27°C d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est possible mais plus difficile que pour *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* et est non utile pour le diagnostic. Elle devra être effectuée dans un laboratoire NSB3 en raison de sa dangerosité. Lors de l'envoi de l'échantillon au laboratoire, il doit être mentionné la possibilité de présence d'*Histoplasma capsulatum*. La croissance est lente, elle prend en moyenne 7 jours. Les aspects macroscopique et microscopique après culture sont identiques pour les deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* (var. *duboisii* et var. *capsulatum* = agent de l'histoplasmose américaine). On obtient des filaments fins, septés, de 2 à 3 µm de diamètre. Les colonies sont planes, duveteuses, blanches au recto et marron au verso.

Le diagnostic sérologique est moins souvent positif que dans l'histoplasmose américaine mais la recherche d'antigène se révèle positive dans les formes multiviscérales.

Le diagnostic par PCR sur un prélèvement cutané, ou tout autre tissu est possible mais n'est pas indispensable pour le diagnostic. En France, cette méthode ne peut être réalisée qu'à l'Institut Pasteur de Paris au Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA).  
(1)(2)(39)(127)

### ➤ Traitement

Les lésions provoquées par *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* ne guérissent pas spontanément. C'est pourquoi, tous les patients atteints

d'histoplasmosse africaine sont traités. Il existe très peu de cas d'histoplasmosse africaine afin d'élaborer une étude comparative pour évaluer l'efficacité des traitements. Les molécules utilisées sont les mêmes que dans l'histoplasmosse américaine.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'histoplasmosse africaine est l'utilisation d'amphotéricine B /V à la posologie de 1 mg/kg/jour puis dans un second temps faire un relais par un azolé : l'itraconazole de 200 à 400 mg/jour (le kétoconazole et le fluconazole sont des alternatives) pendant au moins 1 an. En association, le recours à la chirurgie est utilisé pour drainer les abcès ou extirper les masses sous-cutanées qui sont facilement accessibles. Ces interventions diminuent la charge fongique et augmentent l'efficacité du traitement. Une fois la guérison atteinte, une surveillance biologique et clinique sera nécessaire. L'histoplasmosse africaine expose le patient à un risque important de récurrence. L'histoplasmosse africaine est une pathologie chronique. (31)(32)(39)

## IV. Prévention

La prévention ne peut pas éradiquer à elle-seule, les différentes mycoses exotiques. Par contre, elle peut permettre d'éviter des contacts à risques qui peuvent engendrer une contamination.

Ci-après sont citées des mesures simples à appliquer et qui permettent d'éviter une contamination par inhalation ou contact transcutané.

- **Eviter** de sortir pendant des **tempêtes** de vents ou de poussières diminue le risque de coccidioïdomycose ;
- **Changer et nettoyer les filtres des climatiseurs** régulièrement diminue le risque de phaeohyphomycoses ;
- **Eviter** la visite de grottes, de greniers, de vieilles infrastructures, **l'exploration urbaine** dans les zones d'endémies, diminue le risque d'histoplasmosse américaine ;
- **Eviter le contact avec les végétaux** diminue le risque de blessures, d'échardes et ne pas porter de végétaux à la bouche permet de diminuer le risque de paracoccidioïdomycose, de basidiobolomycose, *etc.* ;
- **Porter des chaussures** et/ou **des gants** pendant les activités à risque et si possible, au quotidien permet d'éviter les blessures, portes d'entrée de micro-champignons responsables de nombreuses pathologies : chromoblastomycose, eumycétome, scytalidiose, phaeohyphomycose, *etc.* ;
- **Porter des chemises à manches longues** et des **pantalons** permet d'éviter le contact avec des surfaces contaminées et les infections résultantes telles que la sporotrichose, les phaeohyphomycoses, *etc.* ;
- La **désinfection** énergique et rapide des **plaies** diminue le risque d'infection par ces agents fongiques ;
- **Eviter de porter au visage des mains souillées** diminue le risque de conidiobolomycose ;
- **Ne pas caresser d'animaux inconnus** évite la transmission zoonotique de la sporotrichose du chat à l'homme par exemple ;
- **L'hygiène** est un facteur limitant le risque de contamination. C'est pourquoi, un nombre plus important de cas de mycoses est retrouvé dans les zones rurales de pays en voie de développement ;

- **Consulter le plus rapidement possible.** Le délai de prise en charge est dépendant de la réussite du traitement. Le manque de dispensaire spécialisé dans le traitement de ces pathologies dans les zones rurales des pays en voie de développement ainsi que le coût très important de ces traitements est un frein à la consultation.

Les différentes mesures citées précédemment sont difficiles à faire appliquer par une population sur le long terme sans la mise en place en amont d'un **programme d'éducation sanitaire**. Il est important d'expliquer le mode de contamination, le danger des différents épineux, afin de faire prendre conscience du risque infectieux et comprendre l'utilité des mesures de prévention. Elles seront d'autant mieux appliquées par la population.

# V. Traitements

## A. Antifongiques systémiques

### a. Iodure de potassium

#### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

La solution saturée d'iodure de potassium est un médicament antifongique autrefois très utilisé. Il appartient à la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Ce médicament n'est plus utilisé en France. Néanmoins, il reste encore très utilisé dans les pays en développement en raison de son faible coût comparé aux molécules de la classe des azolés.

La solution saturée d'iodure de potassium est un sel cristallin composé de 76 % d'iode et de 23 % de potassium. Le mécanisme d'action antifongique n'est toujours pas connu. Il semblerait que l'iodure de potassium améliore les mécanismes de défense de la personne infectée. (22)(128)(129)

#### ➤ *Indications et posologie*

La solution saturée d'iodure de potassium est indiquée dans le traitement de la basidiobolomycose, la conidiobolomycose et de la sporotrichose.

Le traitement est débuté progressivement à 5 – 12 gouttes, 3 fois/jour, pour atteindre 40 – 50 gouttes, 3 fois/jour pendant plusieurs mois. L'arrêt de traitement doit être également progressif. (2)(22)(128)(129)

#### ➤ *Contre-indications et effets secondaires*

La présence d'iode nécessite une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne.

Des effets indésirables gastro-intestinaux sont décrits. Ils peuvent être limités lors de l'administration simultanée de l'iodure de potassium avec une boisson fruitée ou lactée. (129)

### b. Amphotéricine B (Fungizone®, Ambisome®, Abelcet®)

#### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des polyènes appartenant à la liste des médicaments essentiels de l'OMS. L'amphotéricine B s'associe à la membrane fongique et forme un complexe

avec l'ergostérol ce qui entraîne l'altération de la perméabilité membranaire. (22)(31)(41)(130)

➤ *Indications et posologie*

C'est un antifongique à très large spectre avec très peu de résistance en raison de son action mécanique. L'efficacité de l'amphotéricine B est dose-dépendante. Dans les mycoses systémiques, elle est utilisée par voie intraveineuse dans du soluté glucosé à 5 %. La molécule ne passe pas la barrière digestive. Il existe trois formes d'amphotéricine B : déoxycholate, liposomale, et sous forme de complexe lipidique.

Dans les mycoses profondes la posologie habituelle d'amphotéricine B :

- déoxycholate est de 0,7 à 1 mg/kg/jour,
- liposomale est de 3 à 5 mg/kg/jour jusqu'à 10 mg/kg/jour,
- complexe lipidique est de 5 mg/kg/jour.

Le traitement sera pris pendant une longue durée et pourra être relayé par l'itraconazole *per os*. (22)(31)(41)(130)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

L'amphotéricine B déoxycholate a pour contre-indication, l'insuffisance rénale et l'hypersensibilité à la substance active.

Les effets secondaires principaux de cette molécule sont la néphrotoxicité (qui est plus importante pour la forme déoxycholate), la toxicité hématologique, l'hypokaliémie et la réaction immuno-allergique immédiate.

Les effets indésirables fréquents observés au moment de la perfusion sont une hyperthermie, des frissons, une irritation locale au point d'injection. (22)(31)(41)(130)

## c. Imidazolé

❖ Kétoconazole

Le kétoconazole indiqué dans les mycoses systémiques a été retiré du marché en France en 2011 pour des raisons de pharmacovigilance. Néanmoins, il est toujours utilisé dans cette indication dans d'autres pays. (22)(131)

## d. Triazolés

### ❖ Itraconazole (Sporanox®)

#### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

L'itraconazole est le chef de file des triazolés. Il est utilisé en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de nombreuses mycoses systémiques. Il fait également partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS. L'itraconazole va agir en inhibant la déméthylation en 14- $\alpha$  du lanostérol, une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol qui est le composant majeur de la membrane fongique. (22)(31)(41)(132)

#### ➤ *Indications et posologie*

L'itraconazole est un antifongique à large spectre utilisé dans les mycoses systémiques comme les histoplasmoses.

La posologie varie de 200 à 400 mg/jour en une prise immédiatement après un repas. Une dose de charge de 600 mg/jour pendant 5 jours est indiquée dans certains cas sévères. Le traitement sera pris pendant plusieurs mois. La concentration plasmatique d'itraconazole peut varier en fonction des repas, il est donc conseillé d'effectuer un suivi de la concentration plasmatique afin d'ajuster la posologie. (22)(31)(41)(132)

#### ➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications de l'itraconazole sont l'hypersensibilité à la substance active, la grossesse, l'insuffisance cardiaque congestive et de nombreuses molécules substrats du cytochrome P450 3A4. L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par itraconazole.

L'itraconazole est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses et de nombreuses molécules sont contre-indiquées (voir annexe B) lorsque le patient est traité par l'itraconazole notamment :

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle ;
- Le dabigatran, le ticagrélol ;
- L'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir ;
- La simvastatine ;
- La lercanidipine, l'ivabradine, l'éplérénone ;
- Le midazolam ;
- La colchicine, etc.

Les effets secondaires graves ou fréquents pouvant être rencontrés sont des troubles gastro-intestinaux, une élévation des enzymes hépatiques (qui

devront être surveillées), un allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, des céphalées, etc. (22)(31)(41)(132)

❖ Fluconazole (Triflucan®)

➤ *Classe et mécanisme d'action*

Le fluconazole appartient à la famille des triazolés. Il possède le même mécanisme d'action que l'itraconazole par inhibition d'une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol qui est le composant majeur de la membrane fongique. (133)

➤ *Indications et posologie*

Le fluconazole est indiqué en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> intention dans de nombreuses mycoses systémiques. Sa diffusion au niveau méningé est très bonne.

La posologie dans les mycoses systémiques (autres que les candidoses) est de 400 mg/jour en une prise le 1er jour, puis 200 mg/jour en une prise pendant plusieurs mois. Chez l'enfant, elle est de 3 à 12 mg/kg/jour en une prise. (31)(41)(133)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active, la grossesse, la co-administration avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, et des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (cisapride, quinidine, astémizole, pimozide, érythromycine, la terfénaire).

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du cytochrome P450 3A4 et 2C9 et un inhibiteur puissant du cytochrome P450 2C19.

L'allaitement est déconseillé lors d'un traitement à dose supérieure à 150 mg/jour et pendant plusieurs jours.

Les effets secondaires graves ou fréquents sont un allongement de l'intervalle QT, des troubles digestifs, une toxicité hépatique, une éruption cutanée, etc. (31)(41)(133)

❖ Voriconazole (Vfend®)

➤ *Classe et mécanisme d'action*

Le voriconazole appartient à la famille des triazolés. Il est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Il agit selon le même mécanisme d'action que l'itraconazole par inhibition d'une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane fongique. (134)

➤ *Indications et posologie*

Le voriconazole est indiqué en 2<sup>nde</sup> intention dans différentes mycoses systémiques ; son spectre d'action est large.

Les recommandations posologiques d'après le RCP sont les suivantes (134):

- Chez l'adulte :

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
<b>Dose de charge (pendant les premières 24 heures)</b>	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
<b>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</b>	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

\*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

- Chez l'enfant de 2 à <12 ans et chez les 12-14 ans de poids <50kg :

	Voie intraveineuse	Voie orale
<b>Dose de charge (pendant les premières 24 heures)</b>	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
<b>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</b>	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Le traitement par voriconazole sera pris sur une période de plusieurs mois. Une durée supérieure à 6 mois demande une réévaluation du rapport bénéfice/risque. (134)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active, la grossesse, l'allaitement et la co-administration avec de nombreux médicaments interagissant avec le voriconazole :

- Substrats du CYP3A4 : les alcaloïdes de l'ergot de seigle, la terfénaire, la quinidine, l'ivabradine, *etc.*
- Le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine
- L'efavirenz, le ritonavir, *etc.*

Les effets secondaires graves ou fréquents sont une toxicité cutanée (phototoxicité, carcinome épidermoïde cutané), troubles de la vision, toxicité hépatique, hématologique et rénale, fluorose, détresse respiratoire, douleurs abdominales, *etc.*

Le traitement par voriconazole requiert une surveillance des enzymes hépatiques ainsi qu'un dosage de la concentration plasmatique en voriconazole afin d'utiliser la dose minimale efficace. (31)(41)(134)

#### ❖ Posaconazole (Noxafil®)

##### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

Le posaconazole appartient à la famille des triazolés. Il agit selon le même mécanisme d'action que l'itraconazole par inhibition d'une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane fongique. (135)

##### ➤ *Indications et posologie*

Le posaconazole est indiqué en 2<sup>nd</sup>e intention dans le traitement des mycoses systémiques et dans la prophylaxie de certaines mycoses systémiques chez les immunodéprimés.

La posologie recommandée chez l'adulte dans les mycoses systémiques d'après le RCP (135) :

Indication	Posologie et durée du traitement
<b>Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1<sup>ère</sup> intention</b>	200 mg (5 mL) 4 fois par jour. Chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 mL) 2 fois par jour pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel.  La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité

	de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.
<b>Prophylaxie des infections fongiques invasives</b>	<p>200 mg (5 mL) 3 fois par jour. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.</p> <p>La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire.</p> <p>Pour les patients avec une leucémie myéloïde aigüe ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Noxafil doit démarrer plusieurs jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm<sup>3</sup>.</p>

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications au posaconazole sont l'hypersensibilité à la substance active, la grossesse, l'allaitement, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les substrats du CYP3A4 (terfénadine, quinidine, etc.), les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, atorvastatine, lovastatine), pendant l'instauration et la titration du vénétoclax.

Les effets secondaires graves ou fréquents sont une toxicité hépatique, une neutropénie, une somnolence, une anorexie, une hématotoxicité, un allongement de l'intervalle QT.

Comme pour le voriconazole, le traitement par posaconazole requiert une surveillance des enzymes hépatiques ainsi qu'un dosage de la concentration plasmatique en posaconazole afin d'utiliser la dose minimale efficace. (31)(41)(135)

## ❖ Isavuconazole (Cresemba®)

### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

L'isavuconazole appartient à la famille des triazolés. Il agit selon le même mécanisme d'action que l'itraconazole par inhibition d'une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane fongique. (136)

### ➤ *Indications et posologie*

L'isavuconazole est indiqué en 2<sup>nd</sup>e intention dans le traitement des mycoses systémiques. La posologie habituelle est de 200 mg d'isavuconazole toutes les 8 heures pendant les 48 premières heures puis 200 mg, une fois par jour. (136)

### ➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications à l'isavuconazole sont l'hypersensibilité à la substance active, l'allaitement, les inducteurs du CYP3A4/5 (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, millepertuis, etc.).

Les effets secondaires graves ou fréquents sont une toxicité hépatique, une hypokaliémie, une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance respiratoire, des convulsions, etc. (136)

## e. 5-fluorocytosine (Ancotil®)

### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

La 5-fluorocytosine appartient à la famille des pyrimidines. Elle bloque par substitution la synthèse des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques fongiques. (22)(137)

### ➤ *Indications et posologie*

Il existe un risque important de résistance primaire à la 5-fluorocytosine. Elle est donc toujours utilisée en association (en général avec l'amphotéricine B ou l'itraconazole) et jamais en monothérapie.

Le traitement doit être instauré après identification de la souche et évaluation de sa sensibilité à la 5-fluorocytosine.

Elle possède un spectre étroit et est indiquée dans la chromoblastomycose. La posologie varie de 100 à 200 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises/jour, selon la

nature de l'infection, sa localisation et la sensibilité de l'agent responsable. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance. (22)(137)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications à la 5-fluorocytosine sont l'hypersensibilité à la substance active, l'allaitement, la grossesse (risque tératogène), un déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), la co-administration avec un inhibiteur de la DPD (brivudine, sorivudine, etc.).

Les effets secondaires graves ou fréquents sont une toxicité hématologique et hépatique, des troubles gastro-intestinaux.

La prise de 5-fluorocytosine nécessite un suivi des concentrations plasmatiques, de la fonction hépatique et de l'hémogramme tout au long du traitement. (22)(31)(137)

## f. Terbinafine (Lamisil®, Fungster®)

➤ *Classe et mécanisme d'action*

La terbinafine appartient à la classe des allylamines. Elle est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La terbinafine bloque par inhibition de la squalène époxydase, la synthèse de l'ergostérol qui est un constituant majeur de la membrane fongique. (22)(138)

➤ *Indications et posologie*

La terbinafine est indiquée dans les onychomycoses et les dermatophyties cutanées. Cela concerne le traitement de la chromoblastomycose, des eumycétomes, de la lobomycose sud-américaine, des phaeohyphomycoses, de la sporotrichose, etc.

La terbinafine n'a pas d'AMM en France chez les moins de 15 ans.

La posologie moyenne est de 250 mg/jour, en une prise à prendre au cours d'un repas. La durée du traitement dépend de la pathologie et sera d'au moins plusieurs semaines à plusieurs mois. (22)(31)(138)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications de la terbinafine sont l'hypersensibilité à la substance active, l'insuffisance rénale sévère, une maladie hépatique chronique ou active.

Les effets secondaires fréquents ou graves sont un appétit diminué, des troubles gastro-intestinaux, une arthralgie, une myalgie, une toxicité hépatique, une hématotoxicité, une dysgueusie.

Le traitement par la terbinafine nécessite une surveillance de la fonction hépatique et de l'hémogramme. (31)(138)

### g. Dapsone (Disulone®)

➤ *Classe et mécanisme d'action*

La dapsonne est un dérivé sulfoné actif, antilépreux. Elle inhibe des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et de l'activité des lysosomes. (139)

➤ *Indications et posologie*

Dans les mycoses systémiques, la dapsonne est indiquée dans la lobomycose sud-américaine. La posologie est en moyenne de 100 mg/jour mais variable selon la pathologie, elle ne doit pas dépasser 2 mg/kg/jour chez l'enfant. (139)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications de la dapsonne sont une hypersensibilité à la substance active, une anémie, une méthémoglobinémie.

Les effets secondaires fréquents ou graves sont une hématotoxicité, une toxicité cutanée, une hyperthermie d'apparition brutale, une toxicité hépatique, des troubles gastro-intestinaux.

Le traitement par dapsonne nécessite une surveillance :

- de l'hémogramme chaque semaine pendant le 1er mois, chaque mois pendant les 5 mois suivants puis tous les 3 mois,
- de la méthémoglobinémie chaque semaine pendant le 1er mois,
- des fonctions hépatique et rénale après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois,

- neurologique et cutanée (examen clinique) après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois. (139)

## h. Clofazimine (Lamprene®)

### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

La clofazimine est un antilépreux. Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS dans le traitement de la lèpre. Elle possède une activité antimicrobienne et une activité anti-inflammatoire en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes T. La clofazimine pourrait stimuler la sécrétion d'espèces réactives de l'oxygène et de prostaglandines PGE2 par les neutrophiles et les monocytes. (140)

### ➤ *Indications et posologie*

La clofazimine est principalement indiquée chez les patients atteints de lèpre. Elle est également utilisée de façon plus anecdotique dans la lobomycose sud-américaine en association à l'itraconazole. Il n'y a pas de posologie précise définie dans le cas de la lobomycose sud-américaine. (22)(140)

### ➤ *Contre-indications et effets secondaires*

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active.

Les effets secondaires fréquents ou graves sont une dyschromie cutanée (rouge-brun foncé), une coloration des conjonctives, un allongement de l'intervalle QT, des troubles gastro-intestinaux. (140)

## i. Cotrimoxazole = Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Bactrim®)

### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide et le triméthoprime est une 2,4-diaminopyridine. Ils possèdent tous les deux, une activité bactériostatique par inhibition d'enzymes de la voie de synthèse des folates : la dihydrofolate réductase pour le triméthoprime et la dihydroptéroate synthase pour le sulfaméthoxazole. En association, ces deux molécules agissent en synergie.

### ➤ *Indications et posologie*

Le cotrimoxazole *IV* à la posologie de 800 mg/160 mg toutes les 8 heures est une alternative à l'itraconazole et l'amphotéricine B dans les atteintes méningées de paracoccidioïdomycose.

### ➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active, la grossesse (1<sup>er</sup> trimestre), l'allaitement, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, les porphyries.

Les effets secondaires fréquents ou graves sont une hématotoxicité, une cristallurie, des troubles hépatiques.

Le traitement par cotrimoxazole au long cours nécessite une surveillance hématologique.

Le cotrimoxazole est une molécule photosensibilisante. (141)

## B. Antifongiques topiques

Il existe une grande classe d'antifongiques topiques utilisés dans le traitement des mycoses dimorphiques :

- Les azolés avec de nombreuses molécules (kétoconazole, éconazole, etc.)
- L'amorolfine (Loceryl®)
- Le ciclopiroxolamine (Mycoster®, Myconail®, Onytec®, Sebiprox®)

Le choix de la molécule et de la forme galénique (poudre, crème, émulsion, solution filmogène, shampooing, lotion, etc.) dépend de la pathologie et de la localisation des lésions.

## C. Traitement adjuvant

### a. Imiquimod (Aldara®, Bascellex®, Zyclara®)

#### ➤ *Classe et mécanisme d'action*

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire. Il active les cellules immunitaires en induisant la libération de cytokines et d'interféron- $\alpha$ . (142)

➤ *Indications et posologie*

L'imiquimod est indiquée comme molécule immunoadjuvante, en association à l'itraconazole, dans les chromoblastomycoses. La posologie habituelle est l'application d'imiquimod 4 à 5 fois par semaine sur les lésions. (142)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications de l'imiquimod sont l'hypersensibilité à la substance active.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au site d'administration (érytème, sécheresse, exfoliation, œdème, ulcère, écoulement, etc.). (142)

## b. Acitrétine (Soriatane®)

➤ *Classe et mécanisme d'action*

L'acitrétine est un rétinoïde. Il normalise le processus de kératinisation de l'épiderme. (143)

➤ *Indications et posologie*

L'acitrétine est indiquée comme molécule adjuvante, en association à l'itraconazole, dans les lésions héperkératosiques de la chromoblastomycose. La posologie habituelle dans les troubles de la kératinisation est 20 mg/jour en une prise. (143)

➤ *Contre-indications et effets secondaires*

Les contre-indications de l'acitrétine sont l'hypersensibilité à la substance, la grossesse (téatogène), l'allaitement, le méthotrexate, les cyclines, l'hypervitaminose A.

Les effets secondaires les plus fréquents ou graves sont l'aggravation d'une dépression, les troubles de l'humeur, les troubles dermatologiques, les troubles ophtalmiques, l'hyposialie.

C'est une molécule photosensibilisante. (143)

# Conclusion

Les mycoses exotiques à champignons dimorphiques sont des pathologies qui touchent tous les continents et en particulier les zones tropicales où elles sont endémiques. Les deux cartes du monde ci-dessous synthétisent la répartition géographique des mycoses exotiques précédemment traitées au cours de cette thèse (figures 54 et 55). En France, ces pathologies sont retrouvées lors de retour de zones d'endémies (cas importés) par des réfugiés, expatriés, voyageurs, *etc.* Néanmoins, ces mycoses sont très mal connues des scientifiques et du grand public.

Les modes de contamination sont principalement l'inhalation de spores et le contact cutané/transcutané lors d'une coupure ou d'une piqûre d'insecte par exemple. Quelques mesures simples à connaître peuvent éviter une blessure et prévenir une contamination, comme le port de chaussures fermées lorsque l'on se rend en zone tropicale et la désinfection soigneuse de toutes coupures ou piqûres. Les différents moyens de prévention précédemment évoqués sont loin d'être systématiquement expliqués aux personnes voyageant à l'étranger. Il est également important de sensibiliser le grand public à l'intérêt de s'auto-examiner afin de pouvoir identifier une lésion anormale et ainsi consulter afin d'obtenir un diagnostic le plus précocement possible.

Ces différentes mycoses sont des pathologies rares mais qui ont de graves conséquences sanitaires, sociales et économiques. C'est pourquoi, l'OMS a inscrit plusieurs de ces mycoses sur la liste des Maladies Tropicales Négligées. Le tableau ci-dessous (figure 56) regroupe et synthétise les différentes mycoses exotiques présentées au cours de cette thèse. Les mycoses classées dans les MTN sont mentionnées d'une étoile rouge.

Les différents traitements ne sont pas toujours efficaces, il existe généralement un risque important de récurrence. Ces derniers ne sont pas toujours disponibles dans les différentes zones d'endémie et représentent un coût trop important pour la population. Ormis l'impact financier, la durée d'administration (de plusieurs mois à plusieurs dizaines d'années) de ces traitements ainsi que les différents effets secondaires contribuent à une mauvaise observance. En outre, le recours à l'exérèse chirurgicale avec des lésions cicatricielles qui perdurent toute la vie n'est pas rare et n'écarte pas le risque de récurrence. Des programmes d'éducation sanitaire comme celui qui est mené à Khartoum (Soudan) sur les mycétomes, permettent de prendre conscience du risque et ainsi d'éviter certaines contaminations.

De nombreuses mycoses se développent plus facilement dans un contexte d'immunodépression. La pandémie de COVID-19 a provoqué l'apparition d'épidémies notamment en Inde et au Brésil de mycoses et en particulier de mucormycoses. En effet le coronavirus SARS-CoV-2 affaiblit le système immunitaire de la personne contaminée ce qui constitue un terrain propice au développement de micro-champignons. La prévalence de la mucormycose en Inde avant la pandémie de COVID-19 était déjà élevée, de l'ordre de 0,14 cas pour 1000 habitants (environ

80 fois la prévalence des pays développés). Pendant la pandémie, en Inde, les mucormycoses touchent 0,27 % des patients hospitalisés pour COVID-19. (144)(145)

La recherche permet de découvrir de nouvelles espèces fongiques tous les ans (*Blastomyces helicus* est une espèce émergente) et également de reclasser et renommer des espèces comme *Talaromyces marneffe* qui était anciennement *Penicillium marneffe*. La poursuite des efforts de recherche sur ces micro-champignons est fondamental et permettra de mieux les connaître pour mieux s'en prémunir et développer de nouveaux traitements plus efficaces.

FOYERS PRINCIPAUX DE MYCOSES EXOTIQUES (Partie 1)

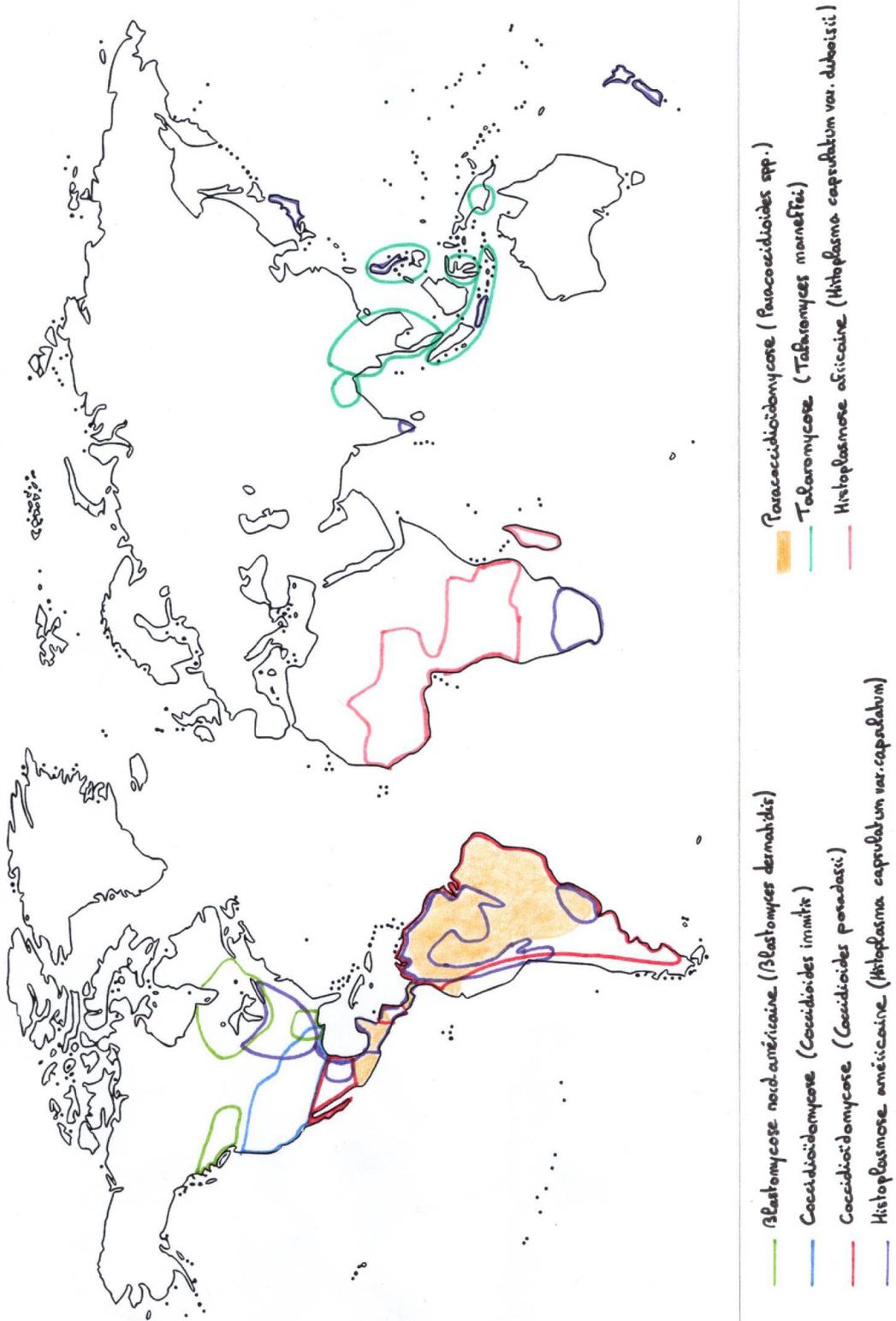


Figure 54 : Carte des foyers principaux des mycoses exotiques précédemment évoquées (partie 1)

FOYERS PRINCIPAUX DE MYCOSES EXOTIQUES (Partie 2)

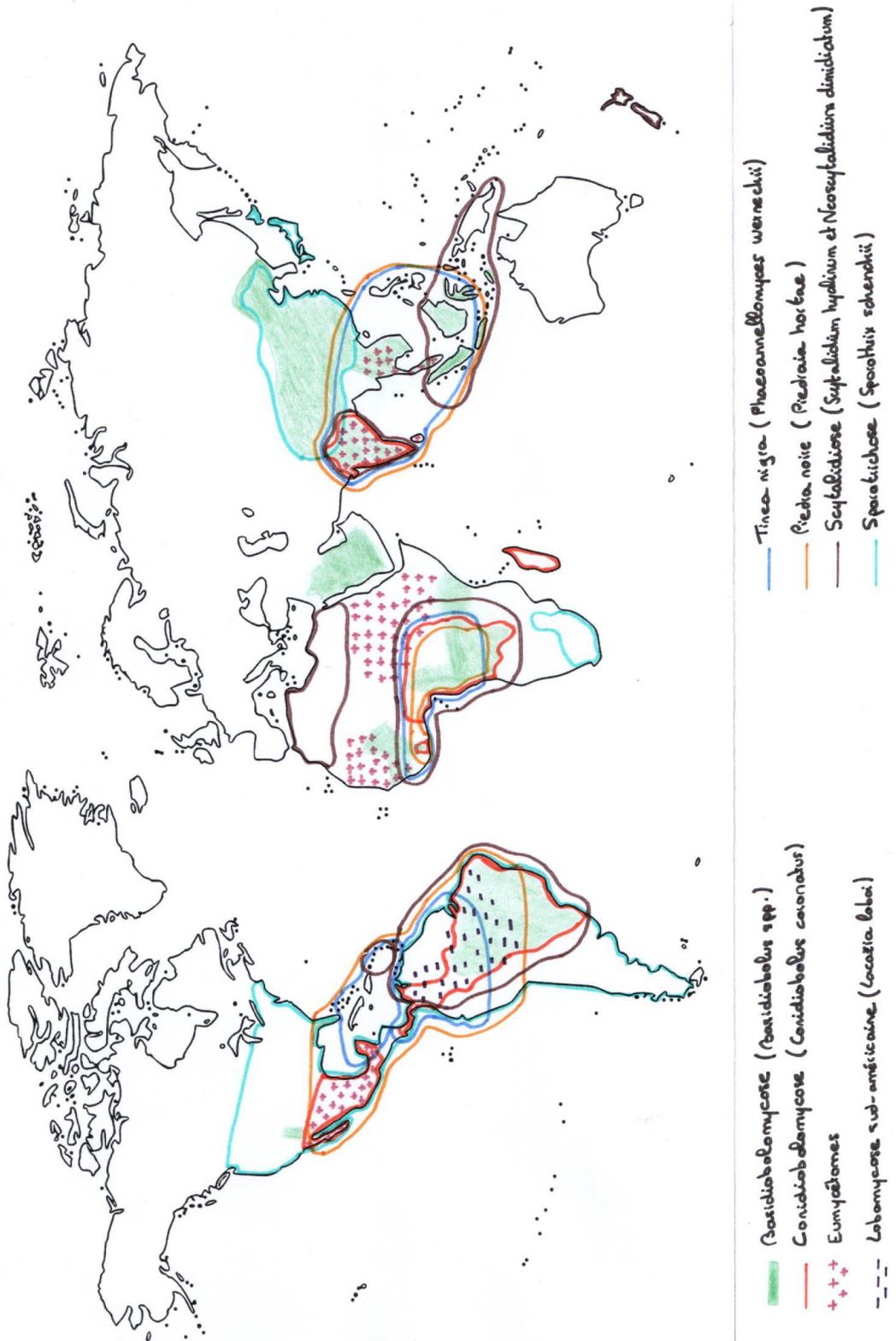


Figure 55 : Carte des foyers principaux des mycoses exotiques précédemment évoquées (partie 2)

<b>PATHOLOGIES</b>	<b>AGENTS RESPONSABLES</b>	<b>MODES DE CONTAMINATION</b>	<b>LESIONS FREQUENTES</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b>
<b>Basidiobolomycose</b>	<i>Basidiobolus</i> spp.	Contact transcutané	Tuméfactions dermohypodermiques extensives	Antifongiques systémiques de longue durée (>1 an) +/- Chirurgie d'exérèse pour certaines lésions très localisées
<b>Blastomycose nord-américaine*</b>	<i>Blastomyces dermatidis</i>	Inhalation de spores	Infection pulmonaire aigüe	Antifongiques systémiques de longue durée (>6 mois)
<b>Chromoblastomycose *</b>	<i>Phaeohyphomycètes</i>	Contact transcutané	Lésions de type nodulaire, verruqueux, en plaque, tumoral ou cicatriciel	Antifongiques systémiques de longue durée (>6 mois) +/- Chirurgie d'exérèse pour certaines lésions récentes +/- Cryothérapie à l'azote liquide pour certaines lésions très localisées et récentes +/- Thermo thérapie pour certaines lésions simples, de petite taille +/- Laser au CO2 pour certaines lésions très localisées et délimitées

<b>Coccidioïdomycose *</b>	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Coccidioides posadasii</i>	Inhalation de spores	Infection pulmonaire avec +/- syndrome pseudo-grippal	Pneumopathie chez un patient sans comorbidité : guérison spontanée Dans les autres cas : antifongiques systémiques de longue durée (>3 mois)
<b>Conidiobolomycose</b>	<i>Conidiobolus</i> spp.	Contact transcutané	Granulome au niveau de la muqueuse nasale évoluant vers une déformation en « groin de tapir »	Antifongiques systémiques de longue durée (>6 mois) + Chirurgie d'exérèse du granulome + Chirurgie de reconstruction du massif facial après avoir obtenue la guérison mycologique
<b>Eumycétomes *</b>	<i>Phaeohyphomycètes</i>	Contact transcutané	« Pied de Madura » Tumeur sous-cutanée indolore, multiples fistules et sinus de drainage, sécrétion purulente contenant des grains	Antifongiques systémiques de longue durée (>6 mois) +/- Chirurgie d'exérèse suivie d'une greffe si besoin
<b>Histoplasmosse africaine *</b>	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	Inconnu	Lésions de types papule, nodule, d'adénopathie, d'abcès froids ou d'ulcère	Antifongiques systémiques de longue durée (>1 an) +/- Chirurgie pour drainer les abcès et

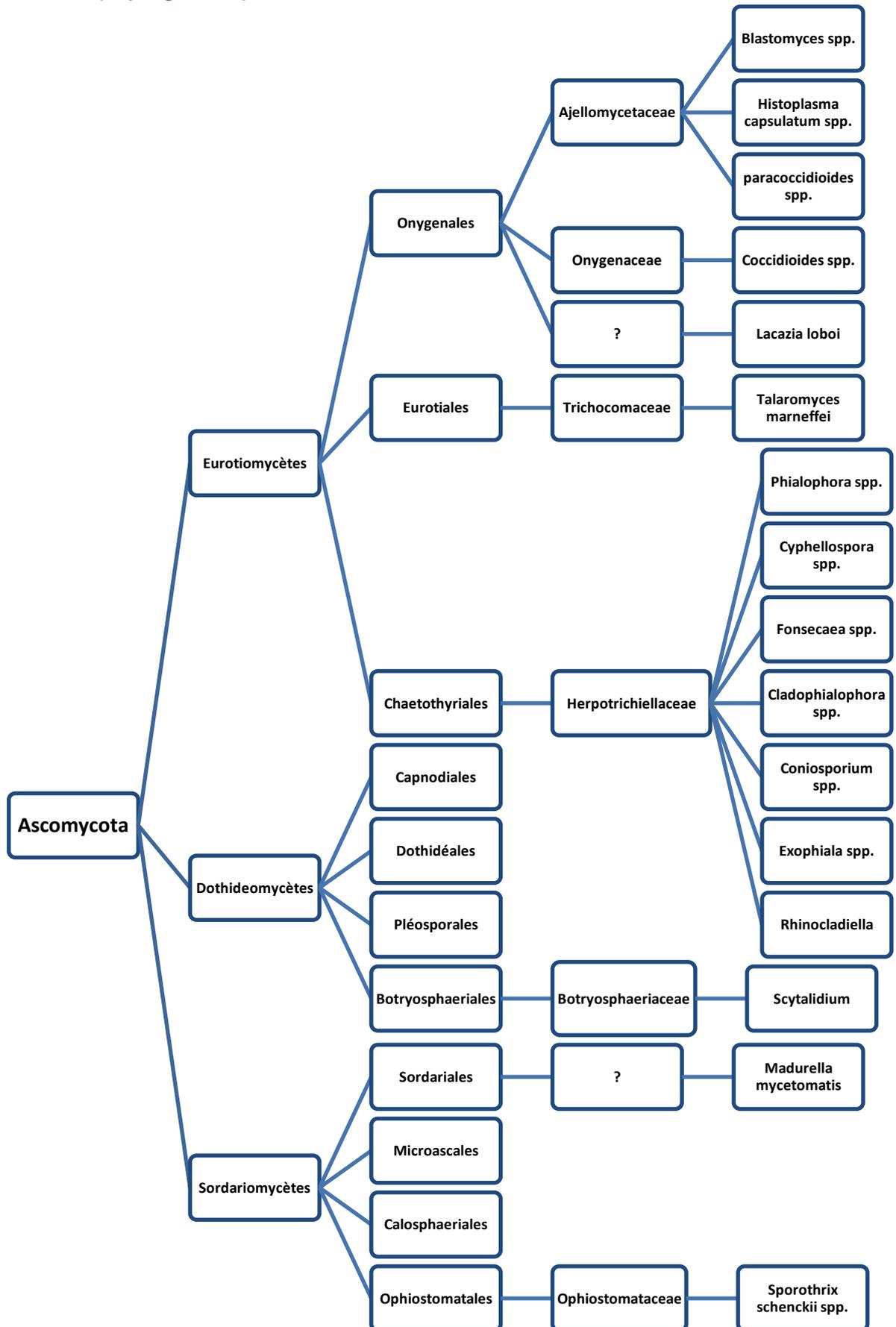
				éliminer les masses sous-cutanées accessibles
<b>Histoplasmosse américaine</b> * *	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Inhalation de spores	Infection pulmonaire avec +/- syndrome pseudo-grippal	Primo-infection : guérison spontanée Dans les autres cas : antifongiques systémiques (>6 semaines)
<b>Lobomyose sud-américaine</b> *	<i>Lacazia loboi</i>	Contact transcutané	Lésions de type : nodules, lenticulaires, en plaques, verruqueux, pseudochéloïdiens, indolores	Chirurgie d'exérèse +/- Traitement médicamenteux pendant une longue durée +/- Thermo thérapie ou Cryothérapie
<b>Paracoccidioïdomycose</b> *	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> spp., <i>Paracoccidioides lutzii</i>	Inhalation de spores	Atteinte pulmonaire +/- cutanée avec lésions ulcérées à piqueté hémorragique	Forme pauci-symptomatique : guérison spontanée Dans les autres cas : antifongiques systémiques de longue durée (>9 mois)
<b>Phaeohyphomycoses</b>	<i>Phaeohyphomycètes</i>	Contact cutané/transcutané	Manifestations cliniques très diverses	Antifongiques systémiques de longue durée (>6 mois) +/- Chirurgie d'exérèse
<b>Piedra noire</b>	<i>Piedraia hortae</i>	Contact cutané	Nodules durs d'aspect pierreux, visibles à l'œil nu, de couleur	Rasage des cheveux et poils infestés

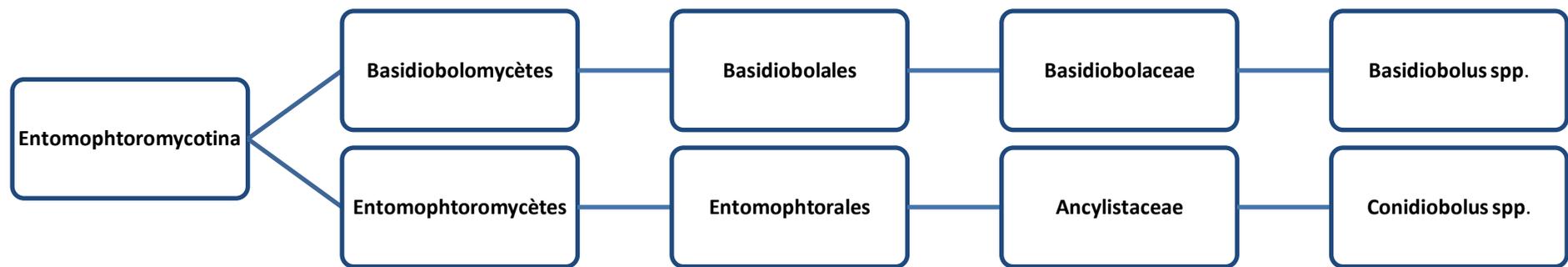
			foncé, fortement attachés à la tige du cheveu	+ application locale d'un imidazolé ou prise de terbinafine (>1 mois)
<b>Scytalidiose</b>	<i>Scytalidium hyalinum</i> , <i>Neoscytalidium dimidiatum</i>	Contact cutané	Hyperkératose de la plante des pieds et de la paume des mains, kératodermie farineuse des plis de flexion interphalangiens, onycholyse latéro-distale	Antifongiques locaux de longue durée (>1 an) +/- Avulsion chimique, meulage ou exérèse de la zone unguéale atteinte Dans les formes profondes ou disséminées : utilisation d'antifongiques systémiques
<b>Sporotrichose *</b>	<i>Sporothrix schenckii</i>	Contact transcutané	Lésions cutanéolymphatiques	Forme paucisymptomatique chez un patient sans comorbidité : guérison spontanée Dans les autres cas : antifongiques systémiques (>3mois)
<b>Talaromycose * *</b>	<i>Talaromyces marneffeii</i>	Inhalation de spores	Atteinte systémique	Antifongiques systémiques (>3 mois)
<b>Tinea nigra</b>	<i>Phaeoannellomyces werneckii</i>	Contact cutané	Tache noirâtre irrégulière, solitaire, non squameuse, indolore	Application d'une pommade imidazolée pendant plusieurs semaines

Figure 56 : Synthèse des différentes pathologies fongiques abordées au cours de cette thèse.  
Les mycoses appartenant aux MTN sont marquées d'une étoile rouge et celles appartenant aux maladies opportunistes sont marquées d'une étoile verte.

# Annexes

## A. Arbre phylogénétique

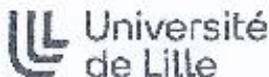




B. Liste des médicaments contre-indiqués en co-administration avec l'itraconazole (132) :

<b>Analgésiques ; anesthésiques</b>			
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)			
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique</b>			
Isavuconazole			
<b>Anthelminthiques ; antiprotozoaires</b>			
Halofantrine			
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>			
Astémizole	Mizolastine	Terfénadine	
<b>Agents antinéoplasiques</b>			
Irinotécan			
<b>Agents antithrombotiques</b>			
Dabigatran	Ticagrélor		
<b>Antiviraux à usage systémique</b>			
Ombitasvir/Paritaprèvir/Ritonavir (avec ou sans dasabuvir)			
<b>Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs : bêtabloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; diurétiques)</b>			
Aliskiren	Dronédarone	Nisoldipine	
Bépridil	Éplérénone	Quinidine	
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine	
Dofétilide	Lercanidipine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)	
<b>Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux/agents anti-infectieux ; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels</b>			
Cisapride	Dompéridone	Naloxéol	
<b>Agents modifiant les lipides</b>			
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine	
<b>Psychoanaleptiques ; psycholeptiques (par exemple, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)</b>			
Lurasidone	Pimozide	Sertindole	
Midazolam (oral)	Quétiapine	Triazolam	
<b>Urologiques</b>			
Avanafil	Darifénacine	Solifénacine (chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère)	
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère).	Vardénafil (chez les patients de plus de 75 ans).	
<b>Médicaments divers et autres substances</b>			
Colchicine (chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques)	Éliglustat (chez les patients métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6, métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 qui prennent des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6).		

C. Demande d'autorisation de soutenance :



Reçu le 25/05/2023

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : VANECLOO-ARNOULT SOLVEIG..... INE : 0907017326Y .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 juin 2023 ..... à 18h15 ..... Amphithéâtre ou salle : Pauling .....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : ALIQUAT - DENIS.....

Prénom : Céline - Paris.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de Monsieur VANECLOO-ARNOULT Solveig..... ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 8 Juin 2023

Signature :

**Avis du président du jury**

Nom : ALIQUAT - DENIS.....

Prénom : Céline - Ilawa.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22 Mai 2023

Signature :

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 25/05/2023.....

Le Doyen

  
D. ALLORGE

NB : La Faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans ces thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs

UFR35-Pharmazie | Service Pharmazie Legation | 59000 Lille  
T : 03 20 43 61 40 | M : ufr35pharmazie@univ-lille.fr

# Bibliographie

1. ANOFEL (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie). Parasitologie et mycologie médicales - Guide des analyses et pratiques diagnostiques. Elsevier Masson; 2018.
2. P. Bourée. Aide-Mémoire de Parasitologie et de pathologie tropicale. 4e édition. Flammarion Médecine-Sciences; 2008.
3. KÉRATODERMIE : Définition de KÉRATODERMIE [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/k%C3%A9ratodermie>
4. Immigration : les chiffres pour l'année 2019 [Internet]. vie-publique.fr. 2020 [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/272841-immigration-les-chiffres-pour-lannee-2019>
5. UNWTO Tourism Market Intelligence and Competitiveness Department. World Tourism Barometer (PPT version) [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.unwto.org/fr/unwto-world-tourism-barometer-data>
6. UNWTO World Tourism Barometer | Global Tourism Statistics [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.unwto.org/fr/unwto-world-tourism-barometer-data>
7. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance M de l'Europe et des A étrangères. Destination France. 2021.
8. CNRMA - Institut Pasteur. Rapport annuel d'activité du CNR des Mycoses invasives et antifongiques - Année d'exercice 2019. 2020.
9. Prise en charge de la chromoblastomycose : un défi dans les pays à ressources limitées comme Madagascar - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0151963820301290>
10. L'OMS publie un nouveau plan décennal pour mettre fin aux souffrances causées par les maladies tropicales négligées [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-01-2021-who-issues-new-10-year-plan-to-end-suffering-from-neglected-tropical-diseases>
11. Organisation mondiale de la Santé. Lutter contre les maladies tropicales négligées pour atteindre les objectifs de développement durable: feuille de route pour les maladies tropicales négligées 2021–2030 : vue d'ensemble [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 21 avr 2022]. Report No.: WHO/UCN/NTD/2020.01. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332420>
12. Maladies tropicales négligées [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>
13. R.S. Kuzo, L.R. Goodman. Blastomycosis. 1996;
14. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015.

15. Ilan S. Schwartz, Nathan P. Wiederhold, Kimberly E. Hanson, Thomas F. Patterson, Lynne Sigler. *Blastomyces helicus*, a New Dimorphic Fungus Causing Fatal Pulmonary and Systemic Disease in Humans and Animals in Western Canada and the United States. *CID*. 2019;
16. Chabasse D, Therizol-Ferly M. Les mycoses d'importation. *Revue Française des Laboratoires*. mars 2000;2000(321):51-65.
17. S. Pontier. Pathologie infectieuse et réanimation - Infections fongiques. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007;
18. ECN.PILLY - Maladies Infectieuses et Tropicales. 6e édition. CMIT; 2020.
19. Morand JJ. Manifestations cutanéomuqueuses des mycoses profondes et/ou tropicales (hors candidoses). *EMC - Dermatologie*. sept 2012;7(3):1-11.
20. Ferchichi L, Mekni A, Bellil K, Haouet S, Zeddini A, Bellil S, et al. La blastomycose cutanée : trois cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2006;36(5):285-7.
21. Collège des enseignants de médecine intensive réanimation. Chapitre 24 Pneumonie aiguë communautaire grave.
22. Maslin J, Develoux M. Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. *EMC - Maladies Infectieuses*. nov 2004;1(4):302-12.
23. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. Theo N. Kirkland, Joshua Fierer. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence*. 4 sept 2018;
25. Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al. Chapitre 57 - Infections à champignons dimorphiques. In: Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al., éditeurs. *Parasitologie et Mycologie Médicales - Guide des Analyses et des Pratiques Diagnostiques* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 6 janv 2023]. p. 457-65. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753633000574>
26. Maria del Rocio Reyes-Montes, Maria Ameyali Perez-Huitron, Jorge Luis Ocana-Monroy, Maria Guadalupe Frias-De-Leon, Erick Martinez-Herrera, Roberto Arenas, et al. The habitat of *Coccidioides* spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature. *BMC Infectious Diseases*.
27. Daniel R. Kollath, Karis J. Miller, Bridget M. Barker. The mysterious desert dwellers : *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*. 22 mars 2019;
28. Rousseau A, Cornet M, Carnot F, Brasnu D, Bruneval P, Badoual C. Les mycoses ORL. *Annales de Pathologie*. 1 avr 2005;25(2):104-16.
29. Anita Sil. Molecular regulation of *Histoplasma* dimorphism. *Current Opinion in Microbiology*. 2019;
30. Chiaruzzi M, Adenis A, Bonifay T, Djossou F, Bretagne S, Lanternier F, et al. Épidémiologie des infections à *Histoplasma capsulatum* sp diagnostiquées en France métropolitaine. Étude transversale multicentrique 2007–2018. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2020;50(6, Supplement):S5.

31. ANOFEL (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 6ème édition. Elsevier Masson; 2019. (Les référentiels des collèges).
32. Bourée P, Dahane N. L'histoplasmosse : une mycose tropicale en expansion. *Option/Bio.* avr 2012;23(471):20-1.
33. Maria Lucia Taylor, Maria del Rocio Reyes-Montes, Daniel A. Estrada-Barcenas, Rosely M. Zancope-Oliveira, Gabriela Rodriguez-Arellanes, José Antonio Ramirez. Considerations about the Geographic Distribution of Histoplasma Species. *American society for microbiology.* 9 mars 2022;
34. Rita O. Oladele, Olusola O. Ayanlowo, Malcolm D. Richardson, David W. Denning. Histoplasmosis in Africa : An emerging or a neglected disease ? *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 18 janv 2018;
35. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales.* Paris: Alinéa Plus; 2015.
36. Jamie Mittal, Maria G. Ponce, Inessa Gendlina, Joshua D. Nosanchuk. Histoplasma Capsulatum : Mechanisms for Pathogenesis. *HHS Public Access.* 2019;
37. Parize P, Ferneiny M, Lortholary O. Mycoses systémiques. In: *Dermatologie infectieuse.* Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 211-8.
38. Maria Agustina Toscanini, Alejandro David Nusblat, Maria Lujan Cuestas. Diagnosis of histoplasmosis : current status and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 15 févr 2021;
39. Dupont B. Histoplasmoses. *EMC - Maladies Infectieuses.* 2014;
40. Bongomin F, Kwizera R, Denning DW. Getting Histoplasmosis on the Map of International Recommendations for Patients with Advanced HIV Disease. *J Fungi (Basel).* 2 sept 2019;5(3):80.
41. ANOFEL (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier Masson; 2019. (Les fiches ECNi des Collèges).
42. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J Fungi (Basel).* 3 janv 2017;3(1):1.
43. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F de, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 12 juill 2017;50:715-40.
44. Pinheiro BG, Hahn RC, Camargo ZP de, Rodrigues AM. Molecular Tools for Detection and Identification of Paracoccidioides Species: Current Status and Future Perspectives. *J Fungi (Basel).* 18 nov 2020;6(4):293.
45. Guiguemde KT, Sawadogo PM, Zida A, Cisse M, Sangare I, Bamba S. First case report of Talaromyces marneffeii infection in HIV-infected patient in the city of Ouagadougou (Burkina Faso). *Med Mycol Case Rep.* 18 sept 2019;
46. Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromyces (Penicilliosis) Due to Talaromyces (Penicillium) marneffeii: Insights into the Clinical Trends of a Major Fungal Disease 60 Years After the Discovery of the Pathogen. *Mycopathologia.* 1 déc 2019;184(6):709-20.

47. Infections à « Penicillium » - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1166859817614674>
48. Vu Hai V, Ngo AT, Ngo VH, Nguyen QH, Massip P, Delmont J, et al. La pénicilliose au Vietnam : une série de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2010;31(12):812-8.
49. Guiguemde KT, Sawadogo PM, Zida A, Cisse M, Sangare I, Bamba S. First case report of *Talaromyces marneffei* infection in HIV-infected patient in the city of Ouagadougou (Burkina Faso) [Internet]. ScienceDirect. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S2211753919300788>
50. Ghania B, Yaye S, Lassel L, Buot G, Develoux M, Guitard J, et al. Penicilliose à *penicillium marneffei* chez une patiente immunodéprimé non VIH. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2012;22(1):110-1.
51. Singh A, Atallah S, Al-Shyoukh A, DaCunha M, Mizusawa M. Localized *Talaromyces marneffei* infection presenting as a tonsillar mass mimicking malignancy. *IDCases*. 1 janv 2020;21:e00824.
52. Clyti E, Sayavong K, Monchy D, Chanthavisouk K. Pénicilliose au Laos. *La Presse Médicale*. 1 mars 2006;35(3, Part 1):427-9.
53. Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al. Chapitre 55 - Entomophthoromycoses : basidiobolomycoses et conidiobolomycoses. In: Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al., éditeurs. *Parasitologie et Mycologie Médicales - Guide des Analyses et des Pratiques Diagnostiques* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 12 avr 2022]. p. 447-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753633000550>
54. Raquel Vilela, Leonel Mendoza. Human Pathogenic Entomophthorales. *Clinical Microbiology Reviews*. 29 août 2018;
55. Zygomycoses (II). Entomophthoromycoses tropicales : basidiobolomycose et conidiobolomycose - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1166859814648699>
56. Bouree P, Paugam A. La basidiobolomycose : des placards sous-cutanés tropicaux. *Option/Bio*. janv 2014;25(501):16-7.
57. Atadokpede F, Adégbidi H, Gnossikè J, Dégboé B, Koudoukpo C, Agossadou D, et al. Aspects épidémiologiques et cliniques des entomophthoromycoses à Pobè, Bénin. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2015;142(12, Supplement):S438.
58. Cazorla A, Grenouillet F, Piton G, Faure É, Delabrousse É, Mathieu P, et al. Une forme gastro-intestinale de basidiobolomycose d'évolution fatale. *Annales de Pathologie*. 1 juin 2014;34(3):228-32.
59. Cisse M, Keita M, Magassouba NF, Camara A, Tounkara TM. CA16 - Basidiobolomycose d'évolution fatale chez un enfant co-infecté par le VIH. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 janv 2007;134(1, Supplement 1):70-1.
60. Kaloga M, Ahogo C, Yoboue-Yao P, Kacou ED, Sangare A, Ecra E, et al. P79 - Un cas de basidiobolomycose traité avec succès par l'iodure de potassium. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 oct 2005;132:118.

61. Atadokpédé F, Gnossikè J, Adégbidi H, Dégboé B, Sissinto-Savi de Tovè Y, Adéyé A, et al. Cutaneous basidiobolomycosis: Seven cases in southern Benin. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 avr 2017;144(4):250-4.
62. Twizeyimana E, Chauty A, Pihet M, Ardant MF, Adeye A, Zidane M, et al. Conidiobolomycose rhinofaciale avec localisations cervicales, thoraciques et brachiales : à propos d'un cas nigérian. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2014;24(1):48-55.
63. Atadokpédé F, Koudoukpo C, Adégbidi H, Dégboé B, Sissinto-Savi de Tovè Y, Akpadjan F, et al. CO 12 : Basidiobolomycoses au sud du Bénin : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de sept cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 avr 2016;143(4, Supplement 1):S25.
64. Gnassingbe W, Saka B, Teclessou J, Mahamadou G, Akakpo S, Mouhari-Toure A, et al. F18 : Basidiobolomycose simulant un ulcère de Buruli chez un garçon de 5 ans. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 avr 2016;143(4, Supplement 1):S19.
65. Basidiobolomycosis: Case series - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1156523310001290>
66. Ratovonjanahary VT, Ramarozatovo LS, Sendrasoa FA, Raharolahy O, Razanakoto H, Rakotoarisaona MF, et al. Réponse thérapeutique aux antifongiques de la chromoblastomycose à Madagascar. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*. 1 déc 2021;1(8, Supplement 1):A243.
67. Passero LFD, Cavallone IN, Belda W. Reviewing the Etiologic Agents, Microbe-Host Relationship, Immune Response, Diagnosis, and Treatment in Chromoblastomycosis. *J Immunol Res*. 1 nov 2021;2021:9742832.
68. Chabasse D., Esterre P. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycoses et phaeohyphomycoses. EMC - Maladies Infectieuses. 2017;
69. Rakotondravelo SJB, Ramarozatovo LS, Andrianasolo R, Randrianasolo FMP, Rajaoarifetra J, Rapelanoro Rabenja F. P274 - Aspects épidémio-cliniques de la chromomycose au centre hospitalier universitaire d'Antananarivo. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 oct 2005;132:238.
70. De Brito AC, Bittencourt M de JS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):495-506.
71. Ranaivo IM, Ramarozatovo LS, Moroyandsa FL, Rakotozafindrabe ALR, Andriamampionona F, Randrianjafisamindrakotroka NS, et al. Un cas de chromomycose atypique de diagnostic difficile chez un Malgache. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 déc 2011;138(12, Supplement):A254.
72. Chromomycose à *Fonsecaea nubica* - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1156523314000559>
73. Chromomycose chronique évolutive suivie par un carcinome cutané - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1156523308000966>
74. Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al. Chapitre 54 - Phaeohyphomycoses. In: Anofel, Botterel F, Dardé ML, Debourgogne A, Delhaes L, Houzé S, et al., éditeurs. *Parasitologie et Mycologie Médicales - Guide des Analyses et des Pratiques*

- Diagnostiques [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 19 avr 2022]. p. 439-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753633000549>
75. Chopinaud M, Bonhomme J, Comoz F, Barreau M, Morice C, Verneuil L. Chromomycose en France métropolitaine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2014;141(5):396-8.
  76. Tlamçani I, Benjelloun S, Deham H, Er-Rami M. Chromomycose cutanée à *Fonsecaea pedrosoi*. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 juin 2014;24(2):e88.
  77. Thomas E, Bertolotti A, Barreau A, Klisnick J, Tournebize P, Borgherini G, et al. IPF-07 - De la phaeohyphomycose disséminée à la chromoblastomycose : une étude rétrospective sur 15 ans. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2016;46(4, Supplement 1):69.
  78. Develoux M, Dieng MT, Ndiaye B, Raphenon G, Lepers JP. Chromomycose à *Exophiala spinifera* en Afrique sahélienne. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 janv 2006;133(1):68-9.
  79. Elkhachine Y, Elbenaye J, Er-Rami M, Sakkah A, Jakar A, Elhaouri M. Chromomycose cutanée étendue : efficacité de l'association terbinafine et cryothérapie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 août 2018;145(8):512-5.
  80. Yong Nie, De-Shui Yu, Cheng-Fang Wang, Xiao-Yong Liu, Bo Huang. A taxonomic revision of the genus *Conidiobolus* (Ancylistaceae, Entomophthorales) : four clades including three new genera. *Mycokeys*. 30 mars 2020;
  81. Bachelet JT, Buiret G, Chevallier M, Bergerot JF, Ory L, Gleizal A. Infection à *Conidiobolus coronatus* révélée par une tumeur de la face. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 1 avr 2014;115(2):114-7.
  82. E. Stavropoulou, A. T. Coste, C. Beigelman-Aubry, I. Letovanec, O. Spertini, A. Lovis, et al. *Conidiobolus pachyzygosporus* invasive pulmonary infection in a patient with acute myeloid leukemia : case report and review of the literature. *BMC Infectious Diseases*. 2020;
  83. Symptômes et diagnostic de la syphilis [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syphilis/symptomes-diagnostic>
  84. Estran C, Castillo L, Marty P, Hofman P, Delaunay P, Same Ekobo A, et al. *Conidiobolomycose*, succès du traitement médico-chirurgical. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 juin 2005;15(2):103-7.
  85. Hao X, Cognetti M, Burch-Smith R, Mejia EO, Mirkin G. Mycetoma: Development of Diagnosis and Treatment. *J Fungi (Basel)*. 19 juill 2022;8(7):743.
  86. Le diagnostic biologique des mycétomes - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1773035X11708267>
  87. Develoux M. Les mycétomes et leur traitement. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 juin 2016;26(2):77-85.
  88. Emery D, Denning DW. The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 24 sept 2020;14(9):e0008397.
  89. Develoux M. 38 - Mycétomes fongiques (eumycétomes). In: Mokni M, Dupin N, del Giudice P, éditeurs. *Dermatologie infectieuse* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 19 avr 2022]. p. 207-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294732843000387>

90. Principaux repères sur le mycétome [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mycetoma>
91. MRC | Mycetoma Research Center [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.mycetoma.edu.sd/>
92. Clinique et épidémiologie des mycétomes au Maroc - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0399077X10003239>
93. Ahmed AA, Sande W van de, Fahal AH. Mycetoma laboratory diagnosis: Review article. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. août 2017 [cité 3 févr 2023];11(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570215/>
94. Tligui H, Aoufi S, Agoumi A. Mycétome du creux poplité à Madurella mycetomatis : à propos d'un cas. Journal de Mycologie Médicale. 1 sept 2006;16(3):173-6.
95. Mycétomes - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/B9782294753633000562>
96. Un mycétome fongique tumoral dorsal : intérêt de la chirurgie large associée à la terbinafine - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1156523314002789>
97. Francesconi VA, Klein AP, Santos APBG, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. Ther Clin Risk Manag. 9 oct 2014;10:851-60.
98. Florian MC, Rodrigues DA, de Mendonça SBM, Colombo AL, Tomimori J. Epidemiologic and Clinical Progression of Lobomycosis among Kaiabi Indians, Brazil, 1965–2019. Emerg Infect Dis. mai 2020;26(5):930-6.
99. Bermudez L, Bressemer MFV, Reyes-Jaimes O, Sayegh AJ, Paniz-Mondolfi AE. Lobomycosis in Man and Lobomycosis-like Disease in Bottlenose Dolphin, Venezuela - Volume 15, Number 8—August 2009 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 2 févr 2023]; Disponible sur: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/09-0347\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/09-0347_article)
100. Mouchard A, Chanlin R, Blanchet D, Pierre-Demar M, Drak Alsibai K, Couppie P, et al. Lobomycose en Guyane, revue sur 10 ans d'une mycose exotique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A297-8.
101. Seyedmousavi S, Guillot J, Toloee A, Verweij PE, de Hoog GS. Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. Clinical Microbiology and Infection. 1 mai 2015;21(5):416-25.
102. Linck V, Sambourg E, Demar M, Graille J, Blanchet D, Darrigade AS, et al. La lobomycose en Guyane française : à propos de 20 observations. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 déc 2014;141(12, Supplement):S456.
103. Beaufrère A, Cherif K, Chrétien F, Lamarche F, Grossin M. Une cause exceptionnelle de tumeur cutanée. Annales de Pathologie. 1 oct 2014;34(5):400-2.
104. Talhari S, Talhari C. Lobomycosis. Clinics in Dermatology. 1 juill 2012;30(4):420-4.

105. Reif JS, Schaefer AM, Bossart GD. Lobomycosis: risk of zoonotic transmission from dolphins to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis.* oct 2013;13(10):689-93.
106. Lima W da C, Gadelha SQ, Souza MLG de, Figueiras VV. Lobomycosis: exuberant presentation with malignant transformation. *An Bras Dermatol.* 2021;96(6):762-4.
107. Cabañes FJ. Lobomycosis and paracoccidioidomycosis meet again. *Revista Iberoamericana de Micología* [Internet]. 11 mars 2022 [cité 21 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140622000043>
108. Pasqualotto AC, Jaskulski Filho SD, Sena MG de, Santos AF dos, Severo MMS. Posaconazole for lobomycosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 1 mars 2021;25(2):101576.
109. Chabasse D, Pihet M. Les onychomycoses à moisissures. *Journal de Mycologie Médicale.* 1 déc 2014;24(4):261-8.
110. Abdellaoui T, Ajhoun Y, Omari A, Benjelloun N, Zerrouk R, Elasri F, et al. Endophtalmie sur kératomycose d'étiologie exceptionnelle : *Scytalidium hyalinum*. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 1 avr 2018;41(4):e151-4.
111. El Euch D, Trojjet S, Mokni M, Feuilhade de Chauvin M. 36 - Mycoses superficielles. In: Mokni M, Dupin N, del Giudice P, éditeurs. *Dermatologie infectieuse* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 27 avr 2022]. p. 185-98. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294732843000363>
112. Bourée P, Sophie D. *Scytalidium*, un champignon contaminant parfois pathogène. *Option/Bio.* avr 2012;23(470):9.
113. Marteau E, Bacle G, Laulan J, Rouillet S, Bastide F. Une phaeohyphomycose à la main: à propos d'un cas. *Hand Surgery and Rehabilitation.* 1 déc 2021;40(6):923.
114. Unusual location of cutaneous alternariosis in an immunocompetent patient - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S2214250921003127>
115. Label A, Sole JJ, Larralde M. Tinea Nigra: Dermoscopic Findings. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* 1 juin 2021;112(6):539-40.
116. Contet-Audonneau N, Schmutz JL. Antifongiques et mycoses superficielles. *Revue Française des Laboratoires.* 1 avr 2001;2001(332):37-48.
117. Machouart M., Menir P., Helenon R., Quist D., Desbois N. *Scytalidium* and scytalidiosis : What's new in 2012 ? *Journal de Mycologie Médicale.* 2013;
118. Scytalidiose disséminée chez un greffe rénal - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1156523311001715>
119. Chabasse D, Pihet M. Méthodes de diagnostic d'une onychomycose. *Journal de Mycologie Médicale.* 1 déc 2014;24(4):269-78.
120. Khalfi AE, Biau D, Audard V, Kaperinis I, Hiesse C, Paugam A. Phæohyphomycose à *Rousoella percutanea*. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 févr 2018;2018(499):68-70.

121. Liao YC, Hsieh MI, Chao SC, Wu CJ. Tinea nigra due to *Hortaea werneckii* in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 30 déc 2021 [cité 22 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118221002735>
122. Desbois N, Machouart M. *Scytalidium* et scytalidioses : quoi de neuf en 2011 ? *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2012;22(1):102-3.
123. Larsabal M, Gabriel F, Pajaniapadeatchy E, Rougeron A, Accoceberry I, Garcia-Hermoso D, et al. Sporotrichose en France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2018;48(4):298-300.
124. Buot G., Develoux M., Hennequin C. Sporotrichose. *EMC - Maladies Infectieuses*. 2017;
125. Bourée P, Dahane N, Ensaf A, Bisaro F. La sporotrichose : une mycose en ligne. *Option/Bio*. nov 2015;26(533):17-8.
126. Rakotoarisaona MF, Ratovonjanahary VT, Sata M, Raharolahy O, Andrianarison M, Razanakoto NH, et al. Sporotrichose disséminée chez un Malgache immunocompétent. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A368.
127. Nomtongo Ouédraogo A, Tapsoba P, Ouédraogo SM, Traoré F, Ouédraogo A, Kouassi A, et al. Une histoplasmose africaine simulant une tuberculose multifocale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2019;146(12, Supplement):A356.
128. Iodure de potassium oral pour le traitement de la sporotrichose [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD006136/SKIN\\_iodure-de-potassium-oral-pour-le-traitement-de-la-sporotrichose](https://www.cochrane.org/fr/CD006136/SKIN_iodure-de-potassium-oral-pour-le-traitement-de-la-sporotrichose)
129. Kamat D, Razmi T M, Kaur H, Gupta K, Vinay K. Use of potassium iodide in deep mycosis. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(2):e12819.
130. AMBISOME 50 mg pdre p susp de lipos p perf [Internet]. VIDAL. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ambisome-50-mg-pdre-p-susp-de-lipos-p-perf-749.html>
131. Kétoconazole : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ketoconazole-1956.html>
132. Résumé des caractéristiques du produit - SPORANOX 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62469613&typedoc=R#RcplIndicTherap>
133. Résumé des caractéristiques du produit - TRIFLUCAN 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65826650&typedoc=R>
134. Résumé des caractéristiques du produit - VFEND 200 mg - Base de données publique des médicaments.
135. Résumé des caractéristiques du produit - NOXAFIL 100 mg - Base de données publique des médicaments.
136. CRESEMBA 100 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cresemba-100-mg-gel-163437.html>
137. Résumé des caractéristiques du produit - ANCOTIL 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68758674&typedoc=R>

138. Résumé des caractéristiques du produit - LAMISIL 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66387487&typedoc=R>
139. Résumé des caractéristiques du produit - DISULONE, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67654911&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
140. Résumé des caractéristiques du produit - LAMPRENE 100 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67132888&typedoc=R>
141. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM FORTE, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64121235&typedoc=R>
142. ZYCLARA 3,75 % crème [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zyclara-3-75-creme-121245.html>
143. Acitrétine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acitretine-4160.html>
144. Samaranayake LP, Fakhruddin KS, Ngo HC, Bandara HMNM, Leung YY. Orofacial Mycoses in Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A Systematic Review. International Dental Journal [Internet]. 1 mars 2022 [cité 10 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653922000351>
145. Mucormycose et Covid19 en Inde [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29015-mucormycose-et-covid-19-en-inde.html>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : VANECLOO-ARNOULT**

**Prénom : SOLVEIG**

**Titre de la thèse : Les Mycoses Exotiques à Champignons Dimorphiques**

**Mots-clés : Mycoses, foyers endémiques, pathologies tropicales, modes de contamination, prise en charge, traitements, prévention.**

---

**Résumé : Les mycoses à champignons dimorphiques sont des pathologies peu connues du grand public. Certaines d'entre elles se répartissent largement à l'échelle d'un ou plusieurs continents alors que d'autres sont endémiques dans des foyers plus restreints géographiquement. En France, ces pathologies exotiques sont retrouvées lors d'un retour de zone d'endémie chez des personnes expatriées, réfugiées ou ayant voyagé. Les mycoses exotiques sont rares mais peuvent être graves chez des patients immunocompétents voire mortelles chez les patients immunodéprimés. L'OMS a inscrit plusieurs de ces mycoses exotiques sur la liste des Maladies Tropicales Négligées. Il est donc intéressant d'accroître nos connaissances sur ces différentes pathologies fongiques afin de pouvoir mettre en place des mesures simples de prévention ayant pour but de minimiser le risque de contamination. Dans cette thèse, sont regroupées les principales mycoses à champignons dimorphiques retrouvées hors de la métropole française. Elles sont classées en fonction de leur mode de contamination (inhalation, contact cutané/transcutané, inconnu). Pour chacune d'elles, seront décrits les agents étiologiques, l'épidémiologie, le diagnostic, l'évolution clinique et la prise en charge thérapeutique. Un chapitre sera consacré aux méthodes de prévention. Un dernier chapitre énumèrera les différentes molécules utilisées pour combattre ces mycoses. En conclusion, deux cartes synthétisant les répartitions géographiques ainsi qu'un tableau de synthèse de toutes les mycoses traitées dans ce travail seront présentés.**

---

**Membres du jury :**

**Présidente et directrice de thèse : Mme ALIOUAT-DENIS Cécile-Marie**, Maître de Conférences des universités en parasitologie, mycologie médicale et biologie animale à l'Université de Lille.

**Assesseur : Mme STANDAERT Annie**, Maître de Conférences des universités en parasitologie et biologie animale à l'Université de Lille.

**Membre extérieur : Mme LAMOURET Marion**, Pharmacienne d'officine à la pharmacie Douriez à Petite-forêt.