

ZYCOMYCOSES ET BLASTOMYCOSES

J. MASLIN, J.J. MORAND, P. CAMPARO

• Travail du service de Biologie Clinique (J.M., Médecin Principal), du Service d'anatomo-pathologie (P.C., Médecin principal) Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, 74 boulevard Port Royal, 75230 Paris cedex 05 • Fax : 01 40 51 42 98 • E-mail : maslin_j@yahoo.com, du Service de dermatologie (J.J.M., Médecin Principal), Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, France.

Med Trop 2003 ; 63 : 23-27

Pour comprendre (classification)

Les agents des zygomycoses, pathogènes essentiellement tropicaux, sont représentés par *Conidiobolus coronatus*, responsable des rhinotomophthoro-mycoses ou Rhinophycomycoses (conidiobolomycoses) et *Basidiobolus ranarum*, responsable des basidiobolomycoses. Agents de mycoses sous cutanées, ce sont des zygomycètes (regroupement d'espèces immobiles et terrestres). Ils produisent des thalles (organe reproductif assurant la formation de spores et pouvant être représenté par des filaments ou hyphes, des pseudomycéliums, des levures) à hyphes non cloisonnés. On y regroupe *Rhinosporidium seeberi*, responsable des rhinosporidioses, dont la position taxonomique est encore incertaine, et *Rhizopus oryzae*, zygomycète de l'ordre des mucorales, responsable des mucormycoses. Une variété, *Conidiobolus incongruus*, très rare, est responsable d'atteintes pulmonaires et de formes disséminées. On y associe également la lobomycose.



Figure 1 - Zones de distribution préférentielle de *Basidiobolus ranarum* et *Conidiobolus coronatus*.

La basidiobolomycose sévit en Afrique Noire (Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Nigeria, Kenya, Ouganda) mais aussi en Inde et Extrême Orient (Indonésie, Birmanie). Des cas ont été décrits en Amérique latine et dans le Sud des Etats-Unis. Elle s'observe surtout chez les enfants vivant en zones rurales. La contamination se fait par contact cutané direct avec le sol et pénétration des conidies par grattage ou microlésion. La conidiobolomycose sévit dans les régions tropicales chaudes et humides. *Conidiobolus coronatus* est un saprophyte du sol, retrouvé dans l'humus et le terreau. La maladie atteint plutôt l'adulte par introduction directe de l'agent pathogène dans les fosses nasales. La rhinosporidiose est observée dans diverses parties du monde et parfois en régions tempérées, mais les régions de prédilection sont le Sud de l'Inde et le Sri Lanka. La niche écologique de *Rhinosporidium seeberi* pourrait être l'eau stagnante. La mucormycose est présente dans les pays tropicaux et sub-tropicaux. *Rhizopus oryzae* est isolé du sol, des fruits, légumes et céréales (riz). La lobomycose est observée essentiellement dans les zones forestières du Nord-Est du Brésil, en Guyane, mais aussi en Amérique centrale et dans les Caraïbes. Associée à *Loboa lobo* (non cultivé à ce jour et apparaissant sous forme de levures sphériques et pigmentées à l'examen direct), l'infection se fait par griffures (végétaux) ou piqûres (arthropodes). Des lésions à distance sont possibles par auto-inoculation ; 90% des sujets infectés sont des hommes, souvent des fermiers.

La paracoccidioidomycose ex-blastomycose sud-américaine (*Paracoccidioides brasiliensis*) et la blastomycose nord-américaine ou maladie de Gilchrist (*Blastomyces dermatitidis*) seront abordées afin de faciliter le diagnostic différentiel et la mémorisation de la terminologie. Les agents pathogènes sont des champignons dimorphiques. Le traitement des formes disséminées des zygomycoses et blastomycoses est semblable.

La zone de distribution de *Paracoccidioides brasiliensis* s'étend dans toute l'Amérique Centrale et du Sud à l'exception du Chili. Son habitat semble être les régions d'altitude couvertes de forêts humides et les zones productrices de café. Les hommes sont plus atteints que les femmes. *Blastomyces dermatitidis* est retrouvé en Amérique du Nord et en Afrique du Nord. La proximité de fleuves avec des zones inondables semble un facteur épidémiologique important. On a isolé ce champignon dans des poulaillers désaffectés et des cabanes de travailleurs forestiers.

Clinique

La basidiobolomycose se traduit typiquement par une tuméfaction demo-hypodermique extensive mais assez bien limitée, généralement froide et indolore, sauf lors de poussées inflammatoires, siégeant préférentiellement aux membres notamment aux régions scapulo-humérales ou coxo-fémorales (Fig. 2). La tuméfaction est de consistance cartonnée, homogène aux bords nets et abrupts. Elle n'adhère pas aux



Figure 2 - Basidiobolomycose caractéristique dans sa topographie scapulo-humérale (Coll Dr P. Normand).



Figure 3 - Mycétome simulant une zygomycose par l'importance de l'infiltration et l'absence de grains visibles (Coll Pr P. Saint André).



Figure 4 - Chéloïde exubérante (Coll Dr Marrot).

plans profonds. En regard, la peau est souvent hyperpigmentée. Des atteintes digestives associées sont possibles. Les diagnostics différentiels sont nombreux mais on retient, surtout en Afrique, le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand ou les autres sarcomes, les mycétomes fongiques ou bactériens (Fig. 3), les chéloïdes exubérantes (Fig. 4), ou encore une morphee profonde (lésion de sclérodémie en plaque). En Amérique, il faut distinguer de la lobomycose.

La conidiobolomycose a un tropisme nasal et se traduit par une tuméfaction nasale obstructive, sous forme de granulome muqueux s'étendant aux tissus adjacents de façon impressionnante avec, à terme, un risque d'asphyxie (Fig. 5). Initialement, les tissus sous-muqueux des fosses nasales sont envahis aboutissant à l'obstruction du rhinopharynx ; la mycose infiltré ensuite les tissus sous-cutanés centro-faciaux, s'étend vers les sinus, les massifs jugaux puis la lèvre supérieure. On observe à la radiographie une opacité sinusienne dans plus d'un tiers des cas et, plus rarement, une ostéolyse micro-lacunaire. Les tuméfactions proliférantes concernant le massif facial sont multiples et il faut évoquer une mucormycose (Fig. 6), une leishmaniose, y compris dans l'ancien monde, une mycobactériose (lèpre lépromateuse, tuberculose orificielle, mycobactérie environnementale), une tréponémose (syphilis tertiaire, bégel, pian), un lymphome (surtout de type Burkitt associé à Epstein Barr virus), un carcinome (épidermoïde ou plus volontiers verruqueux induit par un papillomavirus), une maladie de Kaposi, ou une rhinosporidiose. Un rhinosclérome doit être évoqué de principe car sa prise en charge passe par l'antibiothérapie. Il s'agit d'une affection granulomateuse chronique extensive du rhinopharynx due à *Klebsiella rhinoscleromatis*. Débutant initialement par une rhinite



Figure 5 - Conidiobolomycose exubérante en «museau d'hip - Figure 6 - Murcomycose simulant une néoplasie, un lupus vorax tuberculeux ou encore une leishmaniose muqueuse (Coll IMTSSA).



Figure 6 - Murcomycose simulant une néoplasie, un lupus vorax tuberculeux ou encore une leishmaniose muqueuse (Coll IMTSSA).

mucopurulente, elle comporte ensuite des nodules érythémateux, durs et lisses qui envahissent les orifices nasaux, la lèvre supérieure et le massif nasal qui s'hypertrophie en masse. Le palais, les sinus (maxillaires) puis progressivement le larynx, la trachée, les trompes d'Eustache sont envahies, puis les bronches, aboutissant sur plusieurs années au décès par asphyxie et surinfections.

La rhinosporidiose se traduit par des polypes mous, d'aspect papillomateux, verruqueux, de couleur rose à pourpre avec parfois un piqueté blanchâtre (correspondant aux spores). Ils sont volontiers hémorragiques, prédominant au rhino-pharynx mais peuvent aussi concerner les conjonctives, les lèvres, les oreilles et même les organes génitaux ou le rectum. Les épistaxis sont fréquents et volontiers révélateurs. Les formes disséminées sont exceptionnelles.

La mucormycose concerne de façon privilégiée le massif rhino-orbitaire avec parfois une extension cérébrale car le champignon se caractérise par une grande affinité pour les parois vasculaires où il entraîne des thromboses. Il envahit de proche en proche les sinus, l'orbite puis les lobes frontaux cérébraux. Cette affection est associée à une forte létalité (plus de 85% en cas d'atteinte cérébrale ou méningée), intéressant principalement les malades immunodéprimés (Sida, hémopathies) et les diabétiques mal équilibrés. L'apparition de lésions nécro-

tiques dans la région orbito-nasale dans un contexte de fièvre avec altération de l'état général et accompagnées de signes ophtalmiques puis neurologiques, a fortiori chez l'immuno-déprimé ou dans le cadre d'une décompensation diabétique sur le mode acido-cétosique, doit faire évoquer le diagnostic. Des atteintes broncho-pulmonaires et intestinales sont possibles.

La lobomycose (ou blastomycose chéloïdienne) est une affection purement cutanée, chronique et indolente qui se traduit par une papule lentement extensive simulant une chéloïde. Elle prédomine aux membres et à la région céphalique. De multiples localisations par probable dissémination lymphatique peuvent être observées.

La paracoccidioidomycose est plus polymorphe et multiviscérale. Dans plus d'un tiers des cas, elle est asymptomatique. La manifestation clinique la plus fréquente est pulmonaire, sur un mode chronique et se traduit par une toux volontiers subfébrile avec altération de l'état général et de grandes opacités sur la radiographie pulmonaire qui correspondent à des granulomes. La forme disséminée concerne le larynx et les amygdales, les ganglions lymphatiques, la peau, avec une prédominance à la face et au tronc où l'on observe des papulo-pustules d'évolution nécrotique, des lésions nodulaires végétantes ou des placards infiltrés, ainsi que les muqueuses (stomatite ulcéro-végétante, granulomatose labiale, conjonctivite, ulcérations anales). La rate, le foie, l'intestin, les surrénales, le cœur, les os et l'appareil génito-urinaire peuvent être touchés. Il existe des localisations méningées. La forme aiguë est plus exceptionnelle et survient plus volontiers sur terrain immunodéprimé, sa létalité atteint les 25%.

La blastomycose nord-américaine se traduit également par une atteinte pulmonaire de même expression avec, sur la radiographie pulmonaire, d'importants infiltrats ou des nodules excavés simulant une tuberculose ou un cancer. La forme disséminée, plus rare, concerne les mêmes organes avec volontiers des abcès cutanés ou épидidymaires. Chez le sujet immunodéprimé, on peut observer un tableau de miliaire pulmonaire puis une atteinte multiviscérale.

Diagnostic au laboratoire

Dans un but de simplification, nous ne décrivons que les aspects caractéristiques des basidiobolomycoses, conidiobolomycoses, paracoccidioidomycoses et blastomycoses nord américaines (voir les références pour les autres agents pathogènes).

Matériel

Microscope optique avec objectif x40 sans immersion, lames de verre et lamelles, pipette Pasteur, oese, récipient stérile à fermeture hermétique pour envoi des souches, pots stériles pour biopsies, ciseau à tissu stérile, lame de bistouri stérile, vaccino-style, curette de Brocq, matériel à biopsies, méthanol, gélose en tube à vis type agar-glucose-peptone (Sabouraud) sans cycloheximide, gélose au sang. Des petites seringues (héparine) sont utiles pour l'aspiration du pus. Pour les prélèvements contaminés, utilisation de géloses additionnées d'antibiotiques (chloramphénicol). Solution de KOH à 10 %, solution de calcofluor (si microscope à fluorescence). Colorants Giemsa, Gram, PAS, HES, Wright, Gomori Grocott. Solution de bleu de méthylène. Incubateur à 22°C et à 37°C en atmosphère humide.

Prélèvement

Pour les zygomycoses, le prélèvement de choix est la biopsie des lésions. Pour les blastomycoses, on utilisera le pus prélevé des lésions, les crachats ou sécrétions prélevées par endoscopie ou lavages broncho-alvéolaires. Il est parfois utile de plonger les biopsies dans une goutte de solution de potasse avant l'examen direct. Dans tous les cas, l'interrogatoire sera détaillé : voyage récent, profession, notion de traumatisme, même minime, loisirs...

Examen direct

Zygomycoses : *B. ranarum* révèle des hyphes mycéliens non cloisonnés et plutôt larges (15 µ). Les hyphes de *C. coronatus* font de 8 à 20 µ. La présence d'un infiltrat éosinophile est très évocateur.

Blastomycose : *B. dermatitidis* se présente sous forme d'une levure ovoïde ou sphérique de 8 à 15 µ. Sa paroi est épaisse et réfringente donnant une image en double contour au microscope. Un bourgeon polaire est souvent réuni à la cellule mère. *P. brasiliensis* révèle des levures arrondies de 2 à 10 µ mais pouvant parfois atteindre des tailles de 50 µ. L'image caractéristique est la présence de bourgeonnements multiples.

Culture

Zygomycoses : *B. ranarum* cultive préférentiellement entre 15 et 25 °C. Rapidement apparaissent des colonies plates, glabres, qui se recouvrent de duvet avec tendance à devenir plissées au centre. Leur couleur est blanche beige à revers chamois. L'examen microscopique retrouve les filaments non septés avec des conidiophores courts peu ramifiés et des macroconidies globuleuses (30 µ). *C. coronatus* à une croissance rapide à 37 °C. Les colonies sont plates et glabres devenant poudreuses avec l'âge. La couleur est blanche brunâtre à revers chamois. L'examen microscopique retrouve, là aussi, les filaments peu cloisonnés et des conidiophores cylindriques avec des macroconidies solitaires et lisses de 40 µ.

Blastomycose : *B. dermatitidis* cultive sur gélose Sabouraud mais aussi sur gélose au sang. La présence d'antibiotiques est utile pour les échantillons contaminés. Les tubes doivent être conservés entre 4 et 8 semaines, en ambiance humide pour éviter le dessèchement des géloses. A 25°C la croissance est lente avec présence d'un mycélium blanc dont l'examen microscopique montre des hyphes septés et des conidies à parois lisses de 2 à 10 µ. A ce stade il est difficile de différencier ce champignon de la forme filamenteuse d'*H. capsulatum*. A 37°C après repiquage des colonies, on obtient la forme levure dont la colonie est plissée et d'aspect glabre. L'examen microscopique retrouve les levures décrites plus haut.

La culture de *P. brasiliensis* suit les mêmes recommandations. La culture à 25°C donne un thalle filamenteux de croissance lente dont l'aspect est variable du blanc floconneux au brun cireux. L'examen microscopique révèle des conidies d'aspect variable : piniformes, arthroconidies. A 37°C, on observe un mélange d'hyphes mycéliens et de levures dont certaines ont des bourgeons multiples.

Diagnostic histologique

Le diagnostic anatomopathologique suit une démarche commune. Le prélèvement adressé au laboratoire d'anatomie pathologique, le plus habituellement un fragment cutané, est fixé dans du formol tamponné à 10%. Puis après un temps de fixation suffisant, généralement 24 heures, les colorations trichromiques usuelles (hémateïne éosine safran ou H.E.S) suffisent à assurer le diagnostic. On peut s'aider de colorations habituelles en pathologie infectieuse (Gomori Grocott ou encore le P.A.S.) mais ces dernières n'apporteront pas d'information particulière ni spécifique dans les cas présents.

La lésion histologique est celle d'un granulome inflammatoire, de siège cutané ou sous cutané le plus habituellement dans les basidiobolomycoses. Celui-ci est centré sur les filaments mycéliens de 8 à 12 µm de diamètre, vu en section, pour *Basidiobolus ranarum* ou des fragments d'hyphes mycéliens de 8 à 20 µm pour *Conidiobolus coronatus*. Les agents pathogènes apparaissent entourés d'un halo éosinophile (décrit également comme un manchon) (Fig. 7) très caractéristique et connu sous le terme de phénomène de «SplendoreHoepli». Cet aspect serait lié à la présence de dépôts de complexes immuns.

La réaction inflammatoire granulomateuse est polymorphe, associant, lymphocytes, histiocytes et polynucléaires. Les cellules géantes sont non exceptionnelles, formant alors des micro abcès en s'associant aux polynucléaires (Fig. 8).

Cette réaction inflammatoire cellulaire peut s'accompagner d'une fibrose d'intensité variable, parfois extensive comme dans le cas des conidiobolomycoses.

Dans le cas des rhinosporidioses à *Rhinosporidium seeberi*, le diagnostic histologique repose sur l'examen des lésions nasales (polypes) ou des conduits auditifs. Dans les tissus, on met facilement en évidence les sphérules (ou sporanges) de 10 à 500 µm de diamètre, à paroi épaisse, contenant des endospores de 6 à 9 µm de diamètre. La réaction inflammatoire est ici moins marquée.

Enfin, dans le cas des mucormycoses à *Rhizopus oryzae* l'apport de l'anatomie pathologique demeure très relatif et la culture sur milieux appropriés fait le diagnostic.

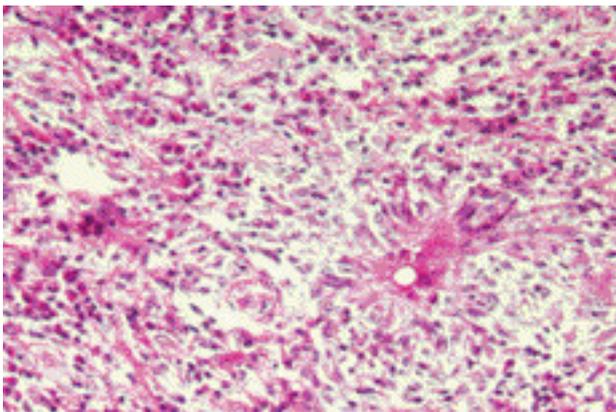


Figure 7 - Phénomène de Splendore Hoepli et granulome inflammatoire autour d'un filament mycélien vu en coupe de basidiobolus ranarum (HESx100) (Coll Pr. P.Gros - Val de Grâce).

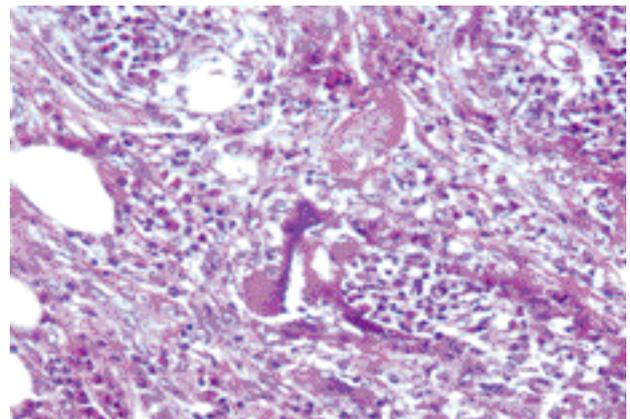


Figure 8 - Photo 2 micro-abcès avec cellule géantes et polynucléaires (HESx200) (collection Pr. P.Gros - Val de Grâce).

Envoi aux laboratoires spécialisés

L'identification précise fera souvent appel aux laboratoires spécialisés : Centre National de Référence des Mycoses et des Antifongiques (CNRMA), Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15 • Tel : 01 45 68 83 55 / 83 54 • E-mail : bdupont@pasteur.fr

La réglementation du transport des matières infectieuses doit être respectée (triple emballage/noms 6.2 ONU) avec fiche de renseignements cliniques et épidémiologiques et l'identification de l'expéditeur. Le pays d'origine et l'activité du patient sont ici importants à préciser. On utilise un tube à vis avec milieu de Sabouraud.

Traitement

Le traitement des zygomycoses et des blastomycoses disséminées comporte classiquement de l'amphotéricine B (dose cumulée 2g) idéalement sous forme liposomale ou bien un antifongique imidazolé (itraconazole, fluconazole, kétoconazole...);

La réduction chirurgicale se discute dans les formes très localisées en association avec le traitement systémique. Pour la lobomycose, l'excision chirurgicale est le seul traitement efficace ■

Remerciements • Les auteurs remercient le Pr. Gros, le Dr Marrot, le Dr Normand, le Pr Saint André et l'IMTSSA qui ont participé à l'iconographie de cet article.

POUR EN SAVOIR PLUS

- AJELLO L, HAY RJ - Medical Mycology vol 4 TOPLEY & Wilson's microbiology and Infectious infections. 9th edition, Arnold ed, London, 1997.
- ASSALY RA, HAMMERSLEY JR, OLSON DE *et Coll* - Disseminated blastomycosis. *J Am Acad Derm atol* 2003; **48** : 123-127.
- BELHADI SE, DAOUD A, GASTLI M *et Coll* - Mucormycose rhino-orbitaire et diabète : à propos de 6 cas tunisiens. *J Mycol Med* 1997; **7**, 159-161.
- BLOTTA MH, MAMONI RL, OLIVEIRA SJ *et Coll* - Endemic regions of Paracoccidioidomycosis in Brazil : a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 390-394.
- CARRERE C, SIMON F, MONCADE F, MARTET G - A propos d'un cas de rhino-entomophthoromycose-phycomycose observé en zone sèche africaine (Somalie). *Med Trop* 1994; **54** : 239-241.
- CHAPMAN SW, BRADSHAW RW, CAMPBELL GD ET COLL. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2000; **30** : 679-683.
- DE GROOTE MA, BJERKE R, SMITH H, RHODE LV - Expanding epidemiology of blastomycosis: clinical features and investigation of 2 cases in Colorado. *Clin Infect Dis* 2000; **30** : 582-584.
- FUCHS J, MILBRADT R, PECHER SA - Lobomycosis (keloidal blastomycosis) : case reports and overview. *Cutis* 1990; **46** : 227-234.
- GOLDANI LZ, SUGAR AM - Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis* 1995; **21** : 1275-1281.
- GONZALEZ CE, RINALDI MG, SUGAR AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; **16** : 895-914.
- GUGNANI HC - A review of zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum*. *Eur J Epidemiol* 1999; **15** : 923-929.
- KRISHNAN SG, SENTAMILSELVI G, KAMALAM A *et Coll* - Entomophthoromycosis in India: a 4 year study. *Mycoses* 1998; **41** : 55-58.
- LYON GM, SMILACK JD, KOMATSU KK *et Coll* - Gastrointestinal basidiobolomycosis in Arizona: clinical and epidemiological characteristics and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; **15** : 1448-1455.
- MAHE A, HUERRE M, KEITA S *et Coll* - Basidiobolomycose traitée avec succès par l'itraconazole. *Ann Derm atol Venereol* 1996; **123** : 182-184.
- PECHER SA - Deep mycoses in latin America. *Med Trop* 1994; **54** : 411-415.
- SAINT-BLANCARD P, MACCARI F, LE GUYADEC T *et Coll* - Lobomycosis : a mycosis seldom observed in metropolitan France. *Ann Pathol* 2000; **20** : 241-244.
- SANCHEZ MR, PONGE-WILSON I, MOY JA, ROSENTHAL S - Zygomycosis and HIV infection. *J Am Acad Derm atol* 1994; **30** : 904-908.
- SANGARE A, YOBOUE P, BAMBA V *et Coll* - Basidiobolomycose, quelques aspects. A propos de 10 cas observés en 11 ans au service de dermatovénérologie du CHU de Tielchville. *Med Afr Noire* 2000; **47** : 390-393
- SELLAMI-BOUDAWARA T, GOUINAA N, CHARFEDDINE I *et Coll* - Mucormycose faciale : 3 observations. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; **103** : 369-372.
- VALLE AC, WANKE B, LAZERA MS *et Coll* - Entomophthoromycosis by *Conidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; **43** : 233-236.
- ZAFISUONA G, CERVERA P, KULLMAN B *et Coll* - Mucormycoses cérébrales. A propos de 2 cas. *Sem Hop Paris* 1987; **29** : 2369-2374.

L'INSTITUT DE MEDECINE TROPICAL DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES

IMTSSA «LE PHARO» A MARSEILLE

PREPARE SON CENTENAIRE

Il aura lieu le vendredi 16 septembre 2005

Il sera organisé après le congrès «*Medicine and health in the tropics*» regroupant les réunions des sociétés mondiales (IFTM) européennes (FESMITH) et de Société de pathologie exotique.

Cette manifestation sera organisée au Pharo à Marseille du 11 au 15 septembre 2005 à l'occasion de cet anniversaire.

Pour cette commémoration, l'IMTSSA souhaiterait rassembler tous les médecins, pharmaciens, vétérinaires... civils ou militaires, français ou étrangers qui ont suivi les enseignements du Pharo ou ont travaillé avec l'école ou l'institut.

Si tel est votre cas, vous pouvez nous faire parvenir vos coordonnées à :

IMTSSA

BP 46, 13998 MARSEILLE ARMEES

• Tel. : +33 (0) 4 91 15 01 03 • Fax : +33 (0) 4 91 59 44 77 •