

■ Le dossier – Pathologies d'importation

Ulcère de Buruli, leishmanioses cutanées du Nouveau Monde et mycoses rares d'Amazonie

RÉSUMÉ : L'Amazonie est une région du monde qui se caractérise par son climat équatorial, chaud et humide. En plus des maladies ubiquitaires, on observe la présence de risques infectieux spécifiques, notamment dermatologiques ou associés à des manifestations cutanées. On retient en particulier les infections par les arboviroses, les infections par des mycobactéries atypiques comme la lèpre ou l'ulcère de Buruli, les infections parasitaires comme la leishmaniose du Nouveau Monde et les infections mycologiques rares comme la paracoccidioïdomycose, la lobomycose, la chromomycose et l'histoplasmosse.



**A. VALOIS^{1,2}, J. DESTOOP²,
M. BOURNE-WATRIN², C. LAMOUREUX²,
A. DUPONT², R. BLAIZOT², P. COUPPIE²**

¹Service de Dermatologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne,
TOULON.

²Service de Dermatologie,
Centre hospitalier de CAYENNE (Guyane française).

■ L'ulcère de Buruli

Il s'agit d'une maladie tropicale négligée due à une infection par *Mycobacterium ulcerans*. Cette mycobactérie a été découverte en Australie en 1948. C'est la troisième infection à mycobactérie chez l'immunocompétent en termes de fréquence après la tuberculose et la lèpre.

1. Généralités

Il s'agit d'une mycobactériose atypique environnementale (pas de réservoir humain). *M. ulcerans* sécrète une toxine qui lui procure sa virulence : la mycolactone. Cette dernière entraîne une nécrose dermohypodermique froide et lente qui est généralement non douloureuse sauf en cas de surinfection ou d'infection étendue. Son nom vient d'une région d'Afrique localisée en Ouganda où les premiers cas auraient été décrits fin XIX^e siècle par un explorateur anglais. Suite à son inscription par l'OMS comme maladie tropicale négligée et la constitution d'un groupe de travail en 1998, de nombreux travaux ont été publiés [1].

Des cas ont été signalés dans au moins 33 pays situés dans des régions au climat tropical, subtropical ou tempéré d'Afrique, d'Amérique du Sud et du Pacifique occidental. Les principaux foyers rapportés se situent en Afrique de l'Ouest (Bénin, Côte d'Ivoire, Ghana...), en Australie et en Amérique du Sud [2]. C'est en Guyane que l'on retrouve l'incidence la plus élevée du continent sud-américain (3,49 cas/100 000 habitants/an sur la période de 1969-2013) [3].

La transmission est liée à un environnement hydrotellurique : eau douce stagnante, marécageuse et sol généralement granitique, riche en métaux lourds. La transmission humaine est mal connue mais serait due à une inoculation par voie transcutanée favorisée par une lésion préexistante ou une effraction cutanée. La morsure de punaises d'eau a été incriminée comme hypothèse de transmission pour certains cas [4]. La bactérie n'est pas présente libre dans l'eau mais sur le biofilm des plantes et dans la chaîne alimentaire des insectes. Les facteurs de risque d'infection en zone

Le dossier – Pathologies d'importation

d'endémie sont de vivre ou de travailler à proximité d'étendues d'eau douce (marais, rivières, zones inondables), de pratiquer des activités de loisir, chasser ou pêcher en rivière [5], de recevoir des soins de plaie déficients et de ne pas porter de vêtements couvrants [6-7].

2. La clinique

En Afrique, l'infection touche principalement des enfants de moins de 15 ans (70 % des cas). À l'inverse, en Amérique du Sud et en Australie, ce sont plutôt les adultes qui sont infectés. Il n'y a pas de différence en fonction du sexe ni de l'ethnie. Les lésions sont principalement localisées sur les membres inférieurs mais peuvent également toucher les membres supérieurs [8]. La lésion est unique dans plus de 90 % des cas.

L'infection débute généralement par une phase pré-ulcéralive qui se manifeste par une papule puis un nodule non inflammatoire ou une plaque. Des formes œdémateuses sont décrites lors d'une atteinte circonscrite d'un membre. Puis se développe la phase ulcéralive, provoquée par la mycolactone, avec un ulcère à bords décollés, indolore, chronique, sans altération de l'état général ni adénopathie (**fig. 1**). Une atteinte osseuse par contiguïté ou à distance du foyer cutané est décrite en Afrique. Cela se manifeste par une ostéomyélite, une ostéite ou une ostéoarthrite.



Fig. 1 : Ulcère de Buruli avec décollement des berges. Coll. P. Couppié.

L'évolution est torpide entraînant des cicatrices importantes, des raideurs articulaires, des rétractions tendineuses, des amputations et des énucléations. Il semblerait que la vaccination par le BCG soit un facteur protecteur [9].

3. Le diagnostic

Pour poser le diagnostic, il est nécessaire de tenir compte du contexte épidémiologique, de la clinique et des examens en laboratoire.

L'examen direct coloré au Ziehl permet de mettre en évidence des bacilles acido-alcool-résistants extracellulaires. Le prélèvement se fait soit par un frottis (écouvillon ou bistouri lorsque c'est ulcéré), soit par une ponction à l'aiguille fine lorsque les lésions sont fermées. Il est positif dans environ 50 % des cas.

La culture sur milieu de Löwenstein est possible soit sur une biopsie sur une zone qui commence à décoller, soit sur un frottis. Elle est optimale à 30° sur milieu de Löwenstein en 6 à 12 semaines. Elle est positive dans moins de 20 % des cas.

La PCR est faite sur une biopsie cutanée dans un tube sec le plus souvent, mais elle peut être réalisée sur une ponction à l'aiguille fine. Elle est positive dans plus de 70 % des cas. C'est la technique la plus sensible d'autant plus qu'on fait plusieurs biopsies.

L'examen anatomopathologique sur biopsie cutanée montre une nécrose à éosinophile massive dermohypodermique avec présence de BAAR extracellulaires à la coloration de Ziehl dans

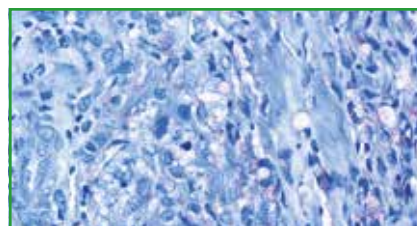


Fig. 2 : Présence de BAAR en coloration de Ziehl d'une biopsie d'un ulcère de Buruli. Coll. K. Drak Alsibai.

50 % des cas permettant de poser le diagnostic (**fig. 2**).

4. Le traitement [10]

Le traitement est resté longtemps non codifié. Initialement, la chirurgie était recommandée mais avec un flou technique. Les marges de résection étaient empiriques entre 2 et 4 cm. La chirurgie pouvait être complétée d'une thermothérapie, la mycobactérie étant sensible à la chaleur. Le traitement médicamenteux est recommandé depuis 2004. Il comprenait initialement une association de streptomycine et de rifampicine. Depuis 2011, pour les cas survenant en Guyane, le traitement recommandé par l'OMS repose sur l'association de rifampicine (10 mg/kg/j) et de clarithromycine (7,5 mg/kg 2x/j) pour une durée de 8 semaines [11].

Des réactions paradoxales sont observées au début du traitement. Elles se manifestent par une aggravation (apparition d'une ulcération ou augmentation de taille de l'ulcération) au début du traitement antibiotique. La rifampicine étant bactéricide, il y a une destruction de la mycobactérie et donc l'arrêt de production de la mycolactone. Cette dernière inhibant les réactions inflammatoires, il va y avoir une réaction inflammatoire au début du traitement, entraînant une extension transitoire de la nécrose [12].

5. La prévention

La prévention consiste en l'éducation des personnels de santé et de la population pour un diagnostic précoce, la vaccination BCG et la kinésithérapie pour éviter les raideurs associées aux cicatrices.

La leishmaniose cutanée du Nouveau Monde

La leishmaniose du Nouveau Monde est une infection liée aux parasites du genre *Leishmania* survenant sur le continent

américain et qui peut entraîner deux maladies selon les espèces :

– la leishmaniose cutanéomuqueuse ou cutanée stricte sans manifestation systémique ;

– la leishmaniose viscérale, une maladie systémique qui associe la triade clinique : fièvre, splénomégalie et pâleur. Elle touche préférentiellement les immunodéprimés. Elle est présente au Brésil.

1. Généralités

C'est en 1901 que William Leishman découvre le parasite en Inde chez un patient décédé d'une leishmaniose viscérale. Actuellement, de nombreuses espèces sont décrites mais elles ne sont pas toutes pathogènes pour l'homme.

Le cycle est similaire quelle que soit l'espèce. Cependant, il existe une spécificité des espèces de *Leishmania* à la fois pour des espèces de mammifères réservoirs et pour les espèces de phlébotomes vecteurs. Ainsi, *Leishmania guyanensis-Lutzomyia umbratilis* (une espèce de phlébotome)-le paresseux à deux doigts (*Choloepus didactylus*) forme le principal complexe pathogène de la leishmaniose cutanée en Guyane. Le parasite est présent sous forme amastigote dans le réservoir et promastigote dans l'intestin du phlébotome. La transmission se fait lors d'un repas sanguin.

Dans le monde, il existe trois grands foyers de leishmaniose cutanée : au Moyen-Orient, au Maghreb et en Amérique du Sud. En Amérique du Sud, une complication possible est l'atteinte de la muqueuse nasale. Elle survient sur tout le continent en dehors des régions en altitude [13]. En Guyane française, on recense environ 150-200 cas/an pour 300 000 habitants, avec un pic des cas au début de la saison des pluies. On note cependant des variations annuelles [14]. Il s'agit d'une maladie tropicale négligée relativement fréquente. Les 5 espèces présentes en Guyane française sont *Leishmania guyanensis* (85 % des infections), *L. braziliensis* (10 %), *L. amazoniensis*, *L. lainsoni* et *L. naiffi*.

2. La clinique

La présentation typique est un ulcère dans 85 % des cas avec des bords surélevés peu douloureux pouvant s'associer à plusieurs lésions suivant le trajet lymphatique (**fig. 3**). Cette lymphangite froide peut s'accompagner de nodules. L'ulcère est généralement propre. Il y a également les formes nodulaires ou sèches. La leishmaniose cutanée se surinfecte rarement car le parasite fabrique des peptides antibactériens.

La forme muqueuse touche 1 % des cas en Guyane contrairement au reste de l'Amérique du Sud où cela est plus fréquent. Elle est plus fréquente avec *L. braziliensis* mais cela est également possible avec *L. guyanensis* et *L. amazoniensis*. Dans le monde, 90 % des cas surviennent au Brésil, au Pérou et en Bolivie. Un examen ORL est indispensable pour tous les patients infectés par *L. braziliensis*. L'atteinte muqueuse non traitée peut entraîner une destruction complète de la pyramide nasale. La découverte d'une lésion muqueuse ne modifie pas le traitement mais permet un suivi de la guérison.

La forme diffuse est rare en Guyane. Elle est due à *L. amazoniensis*. Elle se manifeste par des nodules anergiques diffus sans ulcération qui ressemblent à une lèpre

lépromateuse. Il n'y a pas de localisation muqueuse. Cette forme est due à un déficit de l'immunité cellulaire qui entraîne une charge parasitaire importante. Elle est chronique et résistante au traitement.

La forme disséminée est définie par la présence de plus de 10 lésions sur au moins deux zones du corps différentes. Cela touche préférentiellement les adultes jeunes et les patients VIH. Les lésions sont souvent ulcérées, nécrotiques avec des atteintes muqueuses mais il y a une faible charge parasitaire. Elles ont une bonne réponse au traitement.

3. Le diagnostic [15]

Le diagnostic microbiologique est recherché par l'examen direct d'un frottis du bord de l'ulcération apposé sur lame coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui est l'examen le plus simple et le plus rapide. La sensibilité est un peu supérieure à 50 % avec une bonne spécificité qui dépend du médecin faisant le prélèvement et du biologiste faisant la lecture. Il montre la présence de corps de Leishman dans les macrophages (**fig. 4**). Ces derniers sont également visibles à l'examen anatomopathologique.

La culture à 27 °C d'une biopsie cutanée sur un milieu à base de sérum de veau fœtal est possible à partir d'une biopsie cutanée et présente une sensibilité de l'ordre de 60-70 %. Les leishmanies sont visibles après une culture mais son interprétation peut être limitée par des contaminations bactériennes et fongiques



Fig. 3 : Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde à *L. guyanensis*. Coll. J. Destoop.

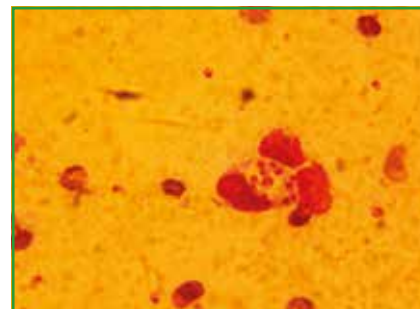


Fig. 4 : Corps de Leishman dans un macrophage au frottis cutané. Coll. P. Couppié.

Le dossier – Pathologies d'importation

fréquentes. Le résultat définitif n'est disponible qu'après 1 à 3 semaines. S'il est positif, il est possible de réaliser une PCR ou un MALDI-TOF (spectrométrie de masse) qui permettront de faire un diagnostic d'espèce. La PCR peut également être faite à partir d'écouvillons secs. C'est la technique la plus sensible même en cas de contamination. La conservation est plus facile. Le résultat est rendu en une journée pour la positivité et le diagnostic d'espèce est possible en 10 jours avec le séquençage [16].

4. Le traitement [17]

Compte tenu du nombre élevé d'atteintes muqueuses en Amérique du Sud, les traitements systémiques sont privilégiés par rapport aux traitements locaux. Le choix de la molécule dépend du diagnostic d'espèce.

>>> Pour *L. guyanensis*, le traitement de première intention est le diisétionate de pentamidine à la posologie de 4 mg/kg IV avec 3 injections à 48 h d'intervalle. Il est également possible de proposer une dose unique en intramusculaire à la posologie de 7 mg/kg. Une réévaluation est nécessaire à 1 mois. Si la guérison est partielle, il peut être discuté la réalisation d'une deuxième cure ou de poursuivre uniquement une surveillance. S'il n'y a aucune amélioration, il est nécessaire d'administrer le traitement des *L. braziliensis*.

>>> Pour *L. braziliensis*, le traitement de première intention est l'amphotéricine B liposomale par voie intraveineuse à la posologie de 20 mg/kg à administrer sur 4 ou 5 jours. En cas d'inefficacité, il est possible de proposer soit un traitement par miltefosine à la posologie de 50 mg 3 fois par jour *per os* pendant 28 jours mais ce traitement est en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), soit la méglumine antimoniate 75 mg/kg/j pendant 21 jours en intramusculaire [18].

>>> Les infections à *L. naiffi* étant plus bénignes, l'abstention thérapeutique peut être proposée ou un traitement par diisétionate de pentamidine.

>>> Pour *L. amazoniensis*, il est préconisé un traitement soit par diisétionate de pentamidine, soit par amphotéricine B liposomale.

■ Les mycoses rares d'Amazonie

1. La paracoccidioïdomycose ou blastomycose sud-américaine [19]

Elle est due à deux champignons du genre *Paracoccidioides* : *Paracoccidioides brasiliensis* et *Paracoccidioides lutzii*. Le premier cas a été décrit en 1955. Elle survient surtout en Amérique du Sud et centrale mais avec 80 % des cas mondiaux au Brésil. Entre 1980 et 1995, elle a provoqué plus de 3 000 décès.

>>> Généralités

Le *Paracoccidioides* est un champignon thermodimorphique qui se présente sous forme filamenteuse, végétative dans le milieu extérieur et sous forme de levure, parasitaire dans les lésions humaines ou animales. Son habitat naturel est le sol de zones forestières et humides et les plantations agricoles. Son principal réservoir connu est le tatou à neuf bandes. L'homme se contamine par voie aérienne par inhalation de spores lors de la manipulation de la terre. Cela touche surtout les agriculteurs, les gens du BTP et les orpailleurs. La forme filamenteuse va se transformer dans le poumon en cellules lévuriformes à partir des macrophages alvéolaires.

Comme dans la tuberculose, il existe le plus souvent une latence de plusieurs années avant que se développe la forme la plus fréquente de la maladie qui survient alors sur un mode chronique (90 %). Une forme plus aiguë est possible, surtout chez les enfants. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

>>> La clinique

La forme chronique évolue pendant plusieurs mois et, en l'absence de lésions



Fig. 5 : Paracoccidioidomycose. Coll. P. Couppié.

cutanéomuqueuses, le diagnostic de tuberculose est évoqué en premier lieu [20]. Une association entre la paracoccidioidomycose et la tuberculose est présente dans 10 à 15 % des cas. L'atteinte est disséminée avec un tropisme pulmonaire qui se manifeste par de la toux, une dyspnée, une hémoptysie, des adénopathies superficielles et profondes souvent de taille importante et des lésions cutanées et muqueuses. Le tropisme des lésions muqueuses est surtout labio-bucco-pharyngo-laryngé sous forme d'ulcérations chroniques parfois végétantes. L'atteinte cutanée peut se manifester par des lésions ulcérées, végétantes, nodulaires, kératosiques prédominant à la face, au cou et aux extrémités (fig. 5). Les manifestations cutanées sont associées à un tableau systémique avec de la fièvre.

La forme aiguë ou subaiguë évolue sur quelques semaines. Cela touche surtout les adultes jeunes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans. Le patient développe une altération de l'état général brutale avec un amaigrissement et de la fièvre. À l'examen clinique, on note une adénomégalie, une hépatosplénomégalie, une atteinte cutanée et muqueuse et une atteinte multiviscérale (hépatique, digestive, surrénalienne, osseuse...). Dans les formes avec atteintes cutanéomuqueuses, le diagnostic différentiel avec la leishmaniose cutanéomuqueuse se pose. Deux grandes différences cependant : dans la leishmaniose avec atteinte muqueuse, les lésions débutent généralement à la cloison nasale et il n'y a pas

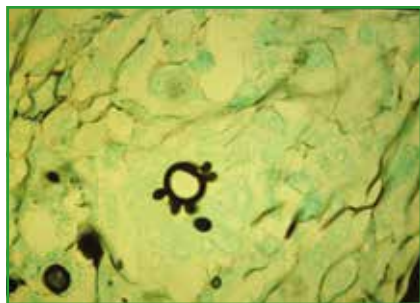


Fig. 6 : Cellule en roue de timonier, coloration au Gomori-Grocott. Coll. P. Couppié.

d'atteinte systémique, donc pas de fièvre et pas d'amaigrissement.

>>> Le diagnostic

Il est nécessaire de faire un prélèvement sur la zone atteinte. L'examen direct réalisé sur un frottis en MGG montre un aspect de levure réfringente à type de bourgeonnement en "oreilles de Mickey" ou en "roue de timonier" (**fig. 6**). L'aspect est pathognomonique. Cela est également visible en histologie. La culture est difficile et peu spécifique. La PCR est possible.

>>> Le traitement

Le traitement de première ligne est l'itraconazole 200 mg ou l'amphotéricine B liposomale pour les formes sévères. Une corticothérapie peut être indiquée en cas d'inflammation lors d'une atteinte cérébrale ou ganglionnaire. Le traitement de deuxième ligne est le cotrimoxazole. La durée de traitement est d'environ 1 an. Il faut contrôler la consommation de tabac et d'alcool qui sont statistiquement associés à un risque de récurrence.

2. La lobomycose [21]

La lobomycose est une infection fongique due à *Lacazia loboi*. Le premier cas a été décrit par Jorge Lobo au Brésil en 1931. Depuis, 550 cas ont été publiés dans le monde avec une augmentation progressive du nombre de cas. La lobomycose est présente dans les aires forestières humides d'Amérique latine.

Le cycle fongique est mal connu. On ne connaît pas le réservoir ni le vecteur. Il semblerait qu'il y ait un lien avec l'environnement, notamment aquatique. Il y a probablement une effraction cutanée antérieure. Les facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge moyen de 18 ans, la profession exposée aux milieux forestiers et aquatiques. L'incubation est de plusieurs mois à années. Longtemps considéré comme une algue, la biologie moléculaire a démontré qu'il s'agissait d'un champignon proche phylogénétiquement de *Paracoccidioides*.

>>> La clinique

La forme la plus fréquente est la forme pseudo-chéloïdienne (**fig. 7**) qui peut être prurigineuse mais qui est le plus souvent indolore. Il est possible qu'il y ait une adénopathie associée. Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (32 %), les oreilles (25 %) et les membres supérieurs (22 %). Il n'y a pas d'atteinte systémique. Plus rarement, il existe des formes atypiques qui peuvent être verruformes, ulcéraires, gommeuses ou infiltratives.

>>> Le diagnostic

Le diagnostic est fait à partir d'un frottis ou d'une biopsie cutanée. L'examen direct avec ou sans coloration et/ou l'examen anatomopathologique établissent le diagnostic en mettant en évidence de grosses levures d'une dizaine de microns disposées en chaînettes reliées par des ponts. La culture n'est pas possible. La



Fig. 7 : Lobomycose du coude. Coll. J. Destoop.

PCR à partir de la biopsie permet aussi d'établir le diagnostic. En histologie, les éléments lévuriformes sont bien colorés par la coloration de Gomori-Grocott.

>>> Le traitement

Il y a peu de données. Le traitement chirurgical est le plus efficace mais il peut être délabrant. Des cas d'efficacité de traitement par itraconazole, posaconazole et voriconazole sont ponctuellement décrits [22]. Récemment, une série brésilienne a montré une relative efficacité des multithérapies antilépreuses (clofazimine, dapsone et rifampicine) [23].

3. La chromomycose ou chromoblastomycose [24]

La chromomycose est une infection due à des champignons dématés du sol appartenant à deux genres : *Fonsecaea* et *Cladophiala*. La répartition géographique se situe dans les zones tropicales humides notamment à Madagascar mais également en Afrique de l'Ouest, en Amérique du Sud et au Japon. La chromomycose survient dans les zones rurales. Il s'agit d'une contamination par inoculation à la suite d'un traumatisme avec des végétaux, ce qui explique qu'elle touche principalement des agriculteurs. L'incubation est longue, plus d'un mois.

>>> La clinique

Classiquement, la lésion initiale se manifeste par une plaque squameuse, kératosique, lentement extensive et indolore (**fig. 8**). Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (80 % des cas) et les membres supérieurs (20 %). L'infection débute au site d'inoculation du champignon dans la peau, favorisée par une effraction cutanée d'origine végétale, puis évolue progressivement avec une augmentation de taille de la lésion initiale, et dans les années suivantes possiblement une dissémination cutanée, une ulcération, une surinfection.

Le dossier – Pathologies d'importation



Fig. 8 : Chromomycose récidivante de la cheville. Coll. P. Couppié.

tion puis des cicatrices atrophiques. Une transformation maligne peut survenir au-delà de 10 ans d'évolution.

>>> Le diagnostic

L'examen direct des squames épaissies éclaircies par du chlorure de potassium ou l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée mettent en évidence des cellules fumagoïdes. Ce sont des cellules fongiques naturellement brunes car le champignon synthétise une mélanine qui lui est spécifique. En culture, les colonies ont un aspect noir. Le diagnostic d'espèce est facilité par le MALDI-TOF. L'histologie retrouve des spores intraépidermiques et du granulome dermique contenant des spores.

>>> Le traitement

Le traitement chirurgical est recommandé pour les formes modérées (lésion unique ou de petite taille) : exérèse avec des marges de 5 mm. En deuxième intention ou dans les formes plus étendues, il est préconisé de traiter par un antifongique systémique : en première intention soit la terbinafine (250 à 1 000 mg/j), soit l'itraconazole (200 à 400 mg/j). L'alternative est un traitement par flucytosine (100 à 200 mg/j) ou une association d'itraconazole et flucytosine, ou itraconazole et terbinafine. À tous les stades, il est recommandé d'y associer un traitement physique comme la cryothérapie, une thermothérapie, un traitement par laser CO₂ ou de la photothérapie dynamique. Le traitement doit être prolongé pendant au moins 6 à 12 mois.

4. L'histoplasmose

Comme la paracoccidioïdomycose, l'histoplasmose est due à un champignon dimorphique (forme filamenteuse dans le sol infestant et forme de levure dans le corps humain). Il existe deux variétés différentes d'histoplasmose :

- la première est prédominante sur le continent américain et est due à *H. capsulatum* var. *capsulatum* ;
- la seconde, très rare, concerne l'Afrique et est due à *H. capsulatum* var. *duboisii*.

H. capsulatum var. *capsulatum* est retrouvé dans le sol enrichi par les déjections aviaires ou de chauves-souris des régions d'endémie. L'infestation se fait par inhalation d'aérosols chargés des microsporidies issues des fructifications de la forme mycélienne environnementale. Il n'y a pas de contamination interhumaine ou *via* les animaux.

>>> Généralités

La première description a été rapportée en 1906 au Panama par Darling. Il s'agissait d'une infection généralisée avec mise en évidence au microscope de "protozoaires" dans les prélèvements hépatiques, spléniques et ganglionnaires d'un homme décédé d'une forme disséminée de la maladie. Avant les années 1930, il y a peu de cas décrits. Le champignon est isolé pour la première fois en culture en 1934 par Monbreun sur une description autopsique. Les régions d'endémie sont les États-Unis (États du Centre, du Nord et de l'Est), l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie) [25].

>>> La clinique

Chez l'immunocompétent en cas d'exposition faible, la primo-infection peut être, bien que rarement, pauci-symptomatique. La découverte est souvent fortuite sur des anomalies à la radiographie pulmonaire. Un traitement n'est indiqué qu'en cas de rare dissémination. En cas

d'exposition forte (dans une grotte ou dans un poulailler), cela peut entraîner une pneumopathie aiguë avec un syndrome pseudo-grippal. La radiographie thoracique montre alors de multiples foyers alvéolaires. Le traitement n'est préconisé qu'en cas de forme sévère.

Chez les patients porteurs de pathologie pulmonaire chronique, le tableau est similaire à celui de la tuberculose avec des exacerbations de la toux et des hémoptysies. Il y a généralement une douleur thoracique avec une asthénie mais sans syndrome inflammatoire [26]. La radiographie thoracique montre un épaississement pleural et une caverne de l'apex mais sans adénopathie médiastinale.

En cas d'immunodéficience généralisée, surtout de déficit de l'immunité cellulaire (VIH, anti-TNF, hémopathies), on observe une histoplasmose disséminée due à une dissémination. La présentation est proche de celle d'une tuberculose disséminée mais certains éléments permettent de les distinguer [27]. À l'examen clinique, les patients peuvent présenter à des degrés divers une fièvre, une altération de l'état général, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie et des cytopénies. La radiographie pulmonaire retrouve une miliaire et des polyadénopathies.

Une étude rétrospective sur 30 ans chez les patients avec une rétrovirose et infectés par l'histoplasmose en Guyane française a montré que les principaux symptômes sont la fièvre (89 %), des symptômes abdominaux (70 %), des adénopathies (65 %) et des symptômes pulmonaires (48 %) [28]. Les signes cutanés surviennent plus rarement, dans 9 % des cas. Au bilan biologique, il y a généralement une cytolysé hépatique (avec des ASAT > ALAT) et une cholestase, une anémie avec des stigmates de syndrome d'activation macrophagique. Au scanner thoracique, les présentations les plus fréquentes sont des syndromes nodulaires ou interstitiels dont le princi-



Fig. 9 : Histoplasmose dissiminée associée à une rétrovirose. Coll. P. Couppié.

pal diagnostic différentiel est la miliaire tuberculeuse.

Chez l'immunocompétent, les complications pulmonaires et médiastinales après la guérison primaire sont liées à une inflammation non contrôlée. L'histoplasmose constitue ainsi un mode de cicatrisation bénigne des lésions médiastinales et thoraciques sous forme de calcifications pouvant faire suspecter un cancer. La médiastinite granulomateuse peut entraîner une sténose ou une compression des vaisseaux ou des bronches et se compliquer de fibrose médiastinale.

L'histoplasmose cutanée est polymorphe (**fig. 9**) et survient à un stade avancé du sida [29]. Les manifestations cutanées surviennent sur le visage dans 88 % des cas, sur le tronc dans 63 % et sur les membres dans 44 %. Le tableau le plus fréquent comporte des papulo-nodules disséminés. Il peut y avoir également des lésions orales (érosion hémorragique, plaque ulcéro-végétante) [30].

>>> Le diagnostic

Le diagnostic microbiologique standard repose sur la mise en évidence à l'examen direct et en anatomopathologie d'histoplasmes sous forme de levures dans les prélèvements (lavage broncho-alvéolaire, hémoculture fongique, biopsie cutanée, myélogramme, etc.). L'examen direct en coloration standard, au MGG ou au PAS montre des petites levures de 3 à 4 microns, bordées en périphérie d'une pseudo-capsule, qui

peuvent être intra- ou extra-macrophagiques. La culture est réalisée sur milieu de Sabouraud à 25-30 °C et peut prendre jusqu'à 6 semaines pour se positiver. Hautement contagieuse pour le personnel de laboratoire (forme filamenteuse), elle doit être faite sous hotte de sécurité dans les laboratoires agréés.

Les résultats de l'examen anatomopathologique dépendent de l'expérience de l'anatomopathologiste. Ils peuvent retrouver une vascularite avec infiltrat lymphocytaire et macrophagique, un granulome épithélioïde géantocellulaire avec ou sans nécrose centrale et une lyse des macrophages. Les moyens de diagnostic indirects peuvent donner des faux positifs et des faux négatifs. Il y a la sérologie qui se positive en 4-6 semaines chez l'immunocompétent mais qui reste généralement négative chez l'immunodéprimé, les tests antigéniques et la PCR. Actuellement se développe un test antigénique urinaire rapide dont la sensibilité et la spécificité supérieures sont à 90 % dans les formes disséminées. Les réactions peuvent croiser avec les autres mycoses endémiques.

>>> Le traitement

Les formes nécessitant un traitement sont les infections sévères chez les patients immunocompétents ainsi que les infections chez les immunodéprimés, notamment les patients au stade sida. Selon le degré de sévérité, peuvent être utilisés : l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j en IV), qui est fongicide et d'action immédiate, ou l'itraconazole *per os*, qui nécessite une dizaine de jours pour atteindre les taux plasmatiques optimaux.

La prévention est complexe en pays d'endémie. Des activités soulevant de la poussière sont à risque et nécessitent le port d'un masque FFP2. L'information des voyageurs est essentielle pour éviter les activités à risque. Une prophylaxie primaire par itraconazole 200 mg/j est proposée lorsque les CD4 sont inférieurs à 150/mm³.

BIBLIOGRAPHIE

1. CONVERSE PJ, NUERMBERGER EL, ALMEIDA DV *et al.* Treating Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): from surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife? *Future Microbiol*, 2011; 6:1185-1198.
2. World Health Organization, 2021a. Buruli ulcer—number of new reported cases global health observatory data repository. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)).
3. DOUINE M, GOZLAN R, NACHER M *et al.* Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer) in French Guiana, South America, 1969-2013: an epidemiological study. *Lancet Planet Health*, 2017;1: e65-e73.
4. MULETA AJ, LAPPAN R, STINEAR TP *et al.* Understanding the transmission of Mycobacterium ulcerans: A step towards controlling Buruli ulcer. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021;15:e0009678.
5. ELGUERO E, BROUTIN H, NACHER M *et al.* Environment risk factors of Buruli ulcer. A case-control study in French Guiana. In: Second International Conference on Buruli Ulcer, Cotonou, Benin, March 30–April 3, 2009
6. JACOBSEN KH, PADGETT JJ. Risk factors for Mycobacterium ulcerans infection. *Int J Infect Dis*, 2010;14:e677-681.
7. LANDIER J, BOISIER P, FOTSO PIAM F *et al.* Adequate wound care and use of bed nets as protective factors against Buruli Ulcer: results from a case control study in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011;5:e1392.
8. MORRIS A, GOZLAN R, MARION E *et al.* First detection of Mycobacterium ulcerans DNA in environmental samples from South America. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014;8:e2660.
9. ISHWARLALL TZ, OKPEKU M, ADENIYI AA *et al.* The search for a Buruli Ulcer vaccine and the effectiveness of the Bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Acta Trop*, 2022;228:106323.
10. YOTSU RR, RICHARDSON M, ISHII N. Drugs fortreating Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans disease). *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;8:CD012118.
11. World Health Organization, 2021b. Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection), World Health Organisation.
12. SAMBOURG E, DUFOUR J, EDOUARD S *et al.* Réponses et réactions paradoxales au cours du traitement médicamenteux de l'infection à Mycobacterium ulcerans

Le dossier – Pathologies d'importation

- (ulcère de Buruli). Quatre observations en Guyane française. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:413-418.
13. HERRERA G, BARRAGÁN N, LUNA N *et al*. An interactive database of Leishmania species distribution in the Americas. *Sci Data*, 2020;7:110.
 14. LOISEAU R, NABET C, SIMON S *et al*. American cutaneous leishmaniasis in French Guiana: an epidemiological update and study of environmental risk factors. *Int J Dermatol*, 2019;58:1323-1328.
 15. ESPIR TT, GUERREIRO TS, NAIFF MDE F *et al*. Evaluation of different diagnostic methods of American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Amazon. *Exp Parasitol*, 2016;167:1-6.
 16. VEASEY JV, ZAMPIERI RA, LELLIS RF *et al*. Identification of Leishmania species by high-resolution DNA dissociation in cases of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*, 2020;95:459-468.
 17. PINART M, RUEDA JR, ROMERO GAS *et al*. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;8: CD004834.
 18. SENCHYNA A, SIMON S, Cissé H *et al*. American cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a retrospective comparison between liposomal amphotericin B and meglumine antimoniate. *Br J Dermatol*, 2020;183:389-391.
 19. SHIKANAI-YASUDA MA, PÔNCIO MENDES R, LOPES COLOMBO A *et al*. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017;50:715-740.
 20. GUERY R, MERAT C, BLANCHET D *et al*. Coinfection with tuberculosis and paracoccidioidomycosis in French Guiana: a common misdiagnosis. *Int J Dermatol*, 2015;54:e436-439.
 21. FLORIAN MC, RODRIGUES DA, DE MENDONÇA SBM *et al*. Epidemiologic and Clinical Kaiabi Indians, Brazil, 1965-2019. *Emerg Infect Dis*, 2020;26:930-936.
 22. PASQUALOTTO AC, JASKULSKI FILHO SD *et al*. Posaconazole for lobomycosis. *Braz J Infect Dis*, 2021;25:101576.
 23. GONÇALVES FG, ROSA PS, DE FARIAS FERNANDES BELONE A *et al*. Multidrug Therapy for Leprosy Can Cure Patients with Lobomycosis in Acre State, Brazil: A Proof of Therapy Study. *Am J Trop Med Hyg*, 2020;104:634-639.
 24. DE BRITO AC, BITTENCOURT MJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*, 2018;93:495-506.
 25. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Histoplasmoses [Internet]. Université médicale virtuelle francophone; 2016 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasmoses/site/html/>
 26. KENNEDY CC, LIMPER AH. Redefining the Clinical Spectrum of Chronic Pulmonary Histoplasmosis. *Medicine*, 2007;86:252-258.
 27. ADENIS A, NACHER M, HANF M *et al*. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg*, 2014;90:216-223.
 28. COUPPIÉ P, HERCEG K, BOURNE-WATRIN M *et al*. The Broad Clinical Spectrum of Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A 30 Years' Experience in French Guiana. *J Fungi (Basel)*, 2019;5:115.
 29. COUPPIÉ P, AZNAR C, CARME B *et al*. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis*, 2006;19:443-449.
 30. COUPPIÉ P, CLYTI E, NACHER M *et al*. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol*, 2002;41:571-576.

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