



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°27

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2014

par

Mlle VERQUERA Marie-Alix

Née le 14 avril 1989

A Paris XVIème

LA CHROMOBLASTOMYCOSE A MADAGASCAR

JURY

M. BOIRON Patrick, Professeur des Universités

M. CHAZAL Jean, Professeur des Universités, Doyen de la faculté de médecine de
Clermont-Ferrand

M. ESTERRE Philippe, Chargé de Recherche, Institut Pasteur

Mme RODRIGUEZ-NAVA Veronica, Maître de Conférences des Universités

M. BLAHA Didier, Maître de Conférences des Universités

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur Patrick Boiron,

Pour m'avoir guidée dans ce travail et fait l'honneur de présider ce jury.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur Jean Chazal,

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury,

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur Philippe Esterre,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Madame Veronica Rodriguez-Nava,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur Didier Blaha,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A maman,

Qui a toujours été près de moi pour m'encourager et me soutenir au cours de mes études,

Merci pour ta présence et ton amour

A mes grands-parents,

Pour votre amour et votre soutien

A toute ma famille

A Jean,

Pour ton aide précieuse

A mes amis,

Pour tous ces bons moments passés ensemble

A tous ceux qui me sont chers

A toi Jean,

Pour ton amour, ton soutien, ta générosité et ta patience

Avec tout mon amour.

Table des matières

INTRODUCTION	- 13 -
1 HISTORIQUE	- 14 -
2 NOMENCLATURE	- 15 -
3 EPIDEMIOLOGIE	- 16 -
3.1 AGENTS ETIOLOGIQUES	- 16 -
3.1.1 <i>Cellule fumagoïde</i>	- 17 -
3.1.2 <i>Description des espèces fongiques étiologiques à Madagascar</i>	- 18 -
3.1.2.1 <i>Fonsecaea pedrosoi</i>	- 19 -
3.1.2.1.1 Morphologie des colonies	- 20 -
3.1.2.1.2 Aspect microscopique des colonies.....	- 20 -
3.1.2.2 <i>Cladosporium carrionii</i>	- 23 -
3.1.2.2.1 Morphologie des colonies	- 23 -
3.1.2.2.2 Aspect microscopique des colonies.....	- 23 -
3.2 MODE DE CONTAMINATION ET POUVOIR PATHOGENE	- 25 -
3.3 HOTE.....	- 26 -
3.3.1 <i>Profession</i>	- 26 -
3.3.2 <i>Sexe</i>	- 27 -
3.3.3 <i>Age</i>	- 28 -
3.3.4 <i>Ethnie</i>	- 29 -
3.3.5 <i>Prédisposition individuelle</i>	- 29 -
3.4 REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA CHROMOBLASTOMYCOSE.....	- 30 -
4 CLINIQUE	- 34 -
4.1 LESION ELEMENTAIRE.....	- 34 -
4.2 LESIONS EVOLUEES.....	- 35 -
4.3 DISSEMINATION	- 38 -
4.4 COMPLICATIONS	- 38 -
5 DIAGNOSTIC	- 40 -
5.1 ELEMENTS EPIDEMIOLOGIQUES ET ANAMNESE	- 40 -
5.2 DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE	- 40 -
	- 10 -

5.3	EXAMEN DIRECT.....	- 41 -
5.4	CULTURE MYCOLOGIQUE	- 42 -
5.5	DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE	- 43 -
5.6	DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE.....	- 44 -
5.7	IMMUNOPATHOLOGIE.....	- 46 -
5.8	BIOLOGIE MOLECULAIRE	- 46 -
6	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	- 47 -
6.1	MYCOSES.....	- 47 -
6.1.1	<i>Mycétome</i>	- 47 -
6.1.2	<i>Sporotrichose</i>	- 49 -
6.1.3	<i>Phaeohyphomycoses</i>	- 50 -
6.2	INFECTIONS BACTERIENNES	- 51 -
6.2.1	<i>Lèpre lépromateuse</i>	- 51 -
6.2.2	<i>Tuberculose cutanée</i>	- 52 -
6.2.3	<i>Pian</i>	- 58 -
7	TRAITEMENT.....	- 59 -
7.1	EVOLUTION DES TRAITEMENTS	- 59 -
7.2	PROPHYLAXIE.....	- 61 -
7.3	METHODES PHYSIQUES	- 61 -
7.3.1	<i>Chirurgie standard</i>	- 61 -
7.3.2	<i>Thermothérapie</i>	- 64 -
7.3.3	<i>Cryothérapie</i>	- 64 -
7.4	TRAITEMENT MEDICAL	- 66 -
7.4.1	<i>5-fluorocytosine (5-FC)</i>	- 66 -
7.4.2	<i>Thiabendazole</i>	- 67 -
7.4.3	<i>Amphotéricine B</i>	- 68 -
7.4.4	<i>Kétoconazole</i>	- 69 -
7.4.5	<i>Itraconazole</i>	- 70 -
7.4.6	<i>Fluconazole</i>	- 73 -
7.4.7	<i>Posaconazole</i>	- 74 -
7.4.8	<i>Terbinafine</i>	- 76 -
7.4.9	<i>Anticorps humain liant la mélanine</i>	- 78 -

7.4.10	<i>Solution saturée d'iode de potassium</i>	- 79 -
7.5	ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES	- 79 -
7.6	CONCLUSION SUR LES TRAITEMENTS	- 79 -
	CONCLUSIONS	- 80 -
	BIBLIOGRAPHIE	- 82 -
	REFERENCES INTERNET	- 92 -

Introduction

La chromoblastomycose est une infection chronique de la peau et des tissus sous-cutanés, d'évolution lente, rencontrée essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales. Madagascar fait partie des pays les plus touchés par la chromoblastomycose. Les foyers endémiques se situent principalement au Nord-Est et dans le Sud de l'île.

Elle se contracte par pénétration dans le derme d'un champignon pigmenté appartenant au groupe des *Dematiaceae*. Celui-ci se développe in situ sous une forme parasitaire caractéristique : la cellule fumagoïde.

L'infection chez l'homme se produit suite à un traumatisme provoqué par un végétal ou des débris de bois contenant ces agents pathogènes. Elle se contracte essentiellement au niveau des membres inférieurs, lors d'une activité agricole.

L'aspect clinique se présente sous forme de lésions au niveau des membres inférieurs. L'évolution est chronique sur plusieurs années et peut aboutir à des formes déformantes et invalidantes.

La mise en culture et l'étude des fructifications permettent de déterminer l'agent responsable. Des traitements existent, cependant le traitement de la chromoblastomycose reste difficile, du fait de la résistance des agents étiologiques et des faibles moyens dont disposent les populations atteintes par cette pathologie.

De ce fait, la chromoblastomycose représente un réel problème de santé publique chez ces populations malgaches, pour qui le diagnostic est tardif et qui ont peu de moyens pour suivre le traitement de façon optimale.

1 Historique

La première observation de chromoblastomycose a été faite par Pedroso à Sao Paulo, au Brésil, en 1911, mais les premières cultures de champignon isolé ont été faites par Brumpt en 1913 (Brumpt, 1949). Pour certains auteurs, Rudolf au Brésil en 1914 aurait été le premier à décrire la clinique de l'affection (Rudolph, 1914); pour d'autres, il s'agirait de Fontoynt et Roton à Madagascar en 1914 (Brygoo, 1965). Cependant, Medlar et Lane ont publié la première observation clinique avec l'isolement d'un champignon, *Phialophora verrucosa*, à Boston aux Etats-Unis d'Amérique (USA) en 1915 (Rippon, 1982). En 1920, Pedroso a décrit quatre cas brésiliens dont celui déjà mentionné et dont Brumpt avait conservé le champignon qu'il appelait *Hormodendrum pedrosoi*, actuellement connu sous le nom de *Fonsecaea pedrosoi*.

En 1922, Terra *et al* ont défini la pathologie comme étant une dermatite verruqueuse causée par un champignon coloré (Terra *et al.*, 1922). Ils ont introduit le terme de chromoblastomycose : « chromo » pour la couleur foncée et « blasto » pour leur similitude avec les levures.

Le premier cas en dehors du continent américain a été décrit à l'Institut Pasteur d'Algérie en 1927 (Montpellier *et al.*, 1927) ; et quelques années après, une série de 129 cas, documentée sur quatre ans, a été publiée à Madagascar. En 1934, Kano a décrit le premier cas de chromoblastomycose au Japon, dû à *Hormiscium dermatitidis* maintenant connu sous le nom de *Wangiella dermatitidis* (Kano, 1988). Puis en 1946, Simon a observé une espèce fongique en Australie et en Afrique du Sud connue sous le nom de *Cladosporium carrionii* (Simson, 1946). En 1972, Borelli a décrit un autre agent de la chromoblastomycose, *Arotheca aquaspersa*, qui a été classé plus tard dans le genre *Rhinocladiella* (Borelli, 1972) (Schell, 1983).

2 Nomenclature

Un grand nombre de noms a été utilisé en référence à cette pathologie (Kenane Nadia, 1999) : blastomycose noire, chromomycose, dermatite verruqueuse, chromoblastomycose cutanée, dermatite verruqueuse chromomycosique, dermatite verruqueuse blastomycosique, maladie de Pedroso, maladie de Fonseca.

De nos jours, le nom officiel est chromoblastomycose : « chromo » pour la couleur foncée et « blasto » pour leur similitude avec les levures (Terra *et al.*, 1922).

3 Epidémiologie

3.1 Agents étiologiques

Les agents étiologiques responsables de la chromoblastomycose appartiennent au règne des *Eumycotina* (champignons vrais), à la division des « *Fungi imperfecti* » ou « champignons imparfaits » car la reproduction sexuée n'est pas connue ou généralement absente.

Ils sont rassemblés dans le phylum des Deuteromycotina, dans la classe des Hyphomycètes (mycélium septé), dans l'ordre des Moniliales et dans la famille des Herpotrichiellaceae ou des Dematiaceae (mycélium mélanisé) selon les auteurs (Moulinier, 2003).

La couleur foncée de ces champignons est due à un pigment dérivé de la mélanine, la dihydroxynaphtalène mélanine. La production de ces pigments semble contribuer à la pathogénicité des champignons (Polak, 1990). Il a été démontré que la mélanine de *Fonsecaea pedrosi* est une structure fongique immunologiquement active qui active les réponses humorales et cellulaires (Alviano *et al.*, 2004).

Ce sont des champignons dimorphiques présentant deux morphologies différentes selon leur développement :

- la cellule fumagoïde, une forme parasitaire caractéristique retrouvée au niveau sous-cutané,
- une forme mycélienne, colorée en brun ou noir lors de la mise en culture, d'où le nom « champignons noirs » ou « dématiés » qui leur est aussi donné.

3.1.1 Cellule fumagoïde

Les cellules fumagoïdes, ou corps de Medlar, ou cellules sclérotiales, représentent la forme parasitaire des agents de chromoblastomycose. Cette forme est retrouvée in vivo dans les lésions des patients et dans certains végétaux. Ces cellules (figure 1) sont caractéristiques de la chromoblastomycose. Elles sont arrondies à paroi épaisse, brune, mesurant 7 à 15 μm de diamètre, entourées d'une membrane à double contour. Elles sont groupées ou isolées, parfois dotées d'un septum médian. Elles se reproduisent par division plutôt que par bourgeonnement. Lors de la multiplication, les cellules s'allongent et produisent la première cloison à travers le plus petit diamètre puis se séparent. Des divisions cellulaires dans d'autres plans précèdent souvent la séparation des cellules, ce qui conduit à une forme pluricellulaire transitoire. La séparation des cellules divisées crée généralement des grappes de trois ou quatre cellules.



Figure 1 : cellules fumagoïdes retrouvées après grattage superficiel d'une lésion squameuse et éclaircissement dans de la potasse à 30 % (X 1 000)
(Esterre *et al.*, 1996)

Huit agents étiologiques peuvent être rencontrés. Il s'agit de :

- *Fonsecaeeae pedrosoi*
- *Cladosporium carrionii*
- *Phialophora verrucosa*
- *Fonsecaeeae compacta*
- *Rhinocladiella aquaspersa*
- *Exophiala spinifera*
- *Wangiella dermatitidis*
- *Cladophialophora (Taeniolella) boppi*

3.1.2 Description des espèces fongiques étiologiques à Madagascar

A Madagascar, une carte de l'île a été établie permettant d'associer la répartition des deux espèces présentes à deux variétés de climats très distincts (Andrianariso *et al.*, 2007) :

- *Fonsecaeeae pedrosoi* dans la zone de forêt tropicale humide, domaines de l'Est et du Sambarino avec une température moyenne de 25 °C et des précipitations de plus de 2500 mm (prévalence 1/4000).
- *Cladosporium carrionii* dans le désert épineux, semi-aride, domaines du Sud-Est et du Sud-Ouest, avec une température moyenne supérieure à 25 °C et des précipitations inférieures à 600 mm (prévalence de 1/2500).

La relation entre l'espèce de l'agent pathogène et le climat est évidente, car les zones climatiques et la répartition des agents ne se chevauchent pas.

Sur 170 cas isolés et confirmés par histopathologie, 61,8 % des cas étaient attribués à *Fonsecaea pedrosoi* et 38,2 % à *Cladophialophora carrionii*. Les espèces *Phialophora verrucosa* et *Wangiella dermatitidis* ont été identifiées sur un échantillon en 1986 et deux échantillons en 1987 (Esterre *et al.*, 1995).

3.1.2.1 *Fonsecaea pedrosoi*

Les synonymes du champignon *Fonsecaea pedrosoi* sont (Noel, 2002) :

- *Hormodendrum pedrosoi*, Brumpt, 1922
- *Acrotheca pedrosoi*, Fonseca et Leao, 1923
- *Hormodendrum algeriensis*, Montpellier et Catanei, 1927
- *Trichosporium pedrosianum*, Ota, 1928
- *Trichosporium pedrosoi*, Langeron, 1929
- *Hormodendrum rossicum*, Meriin, 1930
- *Gomphianaria pedrosoi*, Dodge, 1935
- *Botrytoïdes monomorpha*, Moore et Almeida, 1936
- *Hormodendroids pedrosoi*, Moore et Almeida, 1936
- *Phiaoconidiophora guggenheimia*, Moore et Almeida, 1936
- *Hormodendrum japonicum*, Takahashi, 1937
- *Phialophora pedrosoi*, Emmons, 1944

Les synonymes de *Fonsecaea pedrosoi* s'étendent sur au moins neuf genres différents, ce qui reflète les difficultés pour classer ce champignon. Les principales raisons de ces confusions sont la grande variation de couleur des colonies, de vitesse de croissance, des caractéristiques des colonies et les multiples modes de formation des conidies selon les cas étudiés et le milieu de culture utilisé.

3.1.2.1.1 Morphologie des colonies

Les variations morphologiques des colonies sont très nombreuses. C'est pourquoi, l'examen macroscopique des espèces est peu utile pour caractériser l'espèce.

Fonsecaea pedrosoi se développe lentement sur la plupart des milieux de culture. Les colonies sont brunes, noires-olives (figure 2). Certaines colonies peuvent avoir une surface « zonée », les autres présentent une surface plane à l'aspect de velours avec ou sans sillons radiaux superficiels. La température optimale de croissance est d'environ 30 °C.



Figure 2 : culture de *Fonsecaea pedrosoi* (Ameen, 2009)

3.1.2.1.2 Aspect microscopique des colonies

Au microscope, des filaments mycéliens bruns, septés, ramifiés sont observés (figure 3). Ils présentent de nombreux conidiophores et des phialides. Bien qu'il existe trois types de sporulations, la plupart des souches produisent une sporulation de type *Cladosporium* ou de type *Rhinocladiella*.



Figure 3 : *Fonsecaea pedrosoi* (X1000) (référence Internet 1)

La sporulation de type *Cladosporium* produite par *Fonsecaea pedrosoi* est caractérisée par de très courtes chaînes de spores formées par bourgeonnements successifs. Ces spores se détachent facilement du conidiophore lorsque l'on ajoute quelques gouttes de solution servant à l'examen microscopique. La taille des conidies est de 3 à 6 μm de longueur sur 1,5 à 3 μm de largeur. Elles sont elliptiques ou ovales et disposées en chaînes ramifiées.

La sporulation de type *Rhinocladiella* (figure 4) se réalise selon un mode sympodial : les colonies naissent par bourgeonnement à partir du conidiophore qui continue sa croissance latéralement en zig-zag. Les colonies sont brunes et unicellulaires. A partir de ces conidies, des conidies secondaires peuvent se former au niveau de la partie apicale des conidies primaires. En pratique, toutes les colonies de *Fonsecaea pedrosoi* produisent des phialides en forme de bouteille avec des collerettes distinctes qui caractérisent le genre *Phialophora*. Cependant, ces phialides restent peu nombreuses et ont tendance à disparaître lors de la culture. Il faut savoir que la sporulation de type *Phialophora* (figure 5) s'observe plus facilement sur un milieu appelé « cornmeal agar ». Quelquefois, un même conidiophore présente les deux modes de sporulation : *Phialophora* et *Cladosporium* ; ce qui confirme le fait que ces types de sporulations soient proches.



Figure 4 : sporulation de type *Rhinocladia* (Esterre, 2005)



Figure 5 : sporulation de type *Phialophora* (Esterre, 2005)



Figure 6 : *Fonsecaea pedrosoi* : aspect en culture montrant les formes denticulées caractéristiques (X 400) (Esterre *et al.*, 2003)

3.1.2.2 *Cladosporium carrionii*

Les synonymes du champignon *Cladosporium carrionii* sont (Trejos, 1954) :

- *Fonsecaea pedrosoi* var. *cladosporium*, Simson, 1946
- *Fonsecaea cladosporium*, Powell, 1952
- *Cladophialophora ajelloi*, Borelli, 1980
- *Cladophialophora carrionii*, De Hoog, Kwon-Chung et McGinnis, 1995

3.1.2.2.1 Morphologie des colonies

Sur milieu de Sabouraud, les colonies de *Cladosporium carrionii* poussent lentement et mesurent de 3 à 4 cm de diamètre après 4 semaines d'incubation à 25 °C. La température optimale de croissance est de 30 °C. Les colonies sont de couleur gris olive foncées ou presque noires et leur surface est plane, d'aspect pulvérulent. Elles peuvent également se développer sur des milieux de culture à l'extrait de malt ou de pomme de terre.

3.1.2.2.2 Aspect microscopique des colonies

Cladosporium carrionii (figure 7) produit de longues chaînes ramifiées de conidies à partir du conidiophore ou à partir de l'extrémité de l'hyphe. Les conidies sont ovales ou en forme de citron. Lorsqu'elles proviennent d'une même chaîne, les conidies sont très homogènes par leur taille et leur forme. Elles mesurent de 2 à 7 µm de long et de 1,5 à 4 µm de large.

La plupart des colonies produisent aussi des phialoconidies lorsque celles-ci poussent sur milieu Lactrimel. Elles sont hyalines, lisses, subglobuleuses à elliptiques de 2 à 3 µm de long et de 1,5 à 2 µm de large. Elles s'accumulent à l'extrémité des phialides. Certaines conidies se transforment en phialides par lyse de la partie supérieure de leur membrane. La partie inférieure de la membrane devient une collerette et des phialoconidies sont produites. La formation de phialoconidies et l'incapacité à assimiler la gélatine sont deux caractéristiques de *Cladosporium carrionii* qui le distinguent des espèces saprophytes de *Cladosporium*.

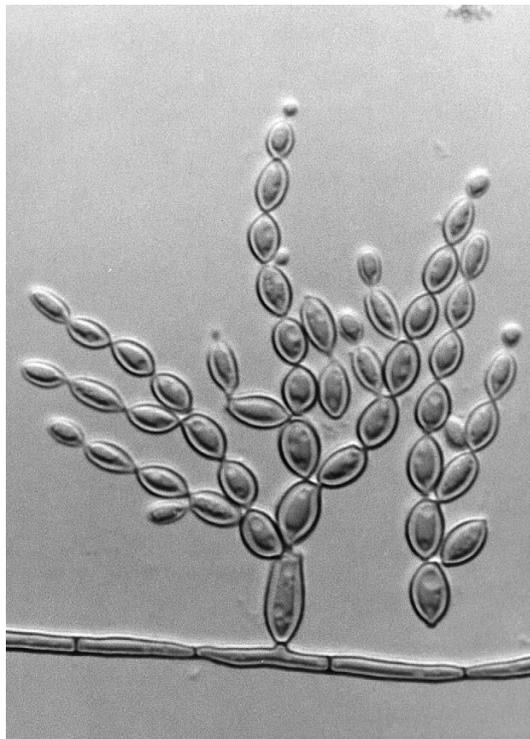


Figure 7 : conidies de *Cladosporium carrionii* (Esterre, 2005)

3.2 Mode de contamination et pouvoir pathogène

L'homme est contaminé par la terre, le bois et les matériaux végétaux contenant les agents pathogènes. La progression de la maladie étant lente (Rubin *et al.*, 1991), il est souvent difficile de retrouver les circonstances exactes de la contamination. Le patient se souvient rarement de l'apparition des premières lésions. La transmission est directe. Le plus souvent, le développement de la pathologie est dû à une plaie ouverte, souillée, négligée ou une piqûre (écharde de bois, bambou, plantes épineuses). En effet, chez un jeune malade malgache, une épine a même été retrouvée dans la lésion (Coulanges *et al.* 1981).

Dans la région du Nord-Est de Madagascar (région d'Andapa), où la prévalence est de 1/4000, la contamination se fait au cours de la coupe de bois. Dans la région Sud (région de Fort-Dauphin), où la prévalence est de 1/2500, la contamination est liée aux épines des cactus et à la formation de charbon de bois.

Le pouvoir pathogène varie selon l'hôte et l'espèce en cause. L'organisme se défend contre l'infection fongique par deux types de réactions :

- une réaction locale inflammatoire non spécifique, le nodule mycotique : le champignon entraîne un afflux de polynucléaires neutrophiles et de cellules histiocytaïres qui se transforment en cellules géantes épithéloïdes.
- une réaction spécifique : chez l'hôte, le champignon entraîne une réponse immunitaire. La présence d'anticorps circulant dans le sérum et la mise en évidence sur les coupes histologiques d'une réaction lymphocytaire, témoignent de la réponse à médiation humorale.

3.3 Hôte

Une étude transversale, descriptive a été réalisée dans l'Unité de Soins, de Formation et de Recherche (USFR) de Dermatologie et Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Antananarivo, sur une période de 41 mois allant de janvier 2002 à mai 2005 (Rakotondravelo *et al.*, 2005). Etaient inclus dans l'étude tous les dossiers médicaux ayant un diagnostic de chromomycose. Les cas sans preuve mycologique n'étaient pas inclus. Les paramètres d'étude étaient épidémiologiques et cliniques. L'objectif de cette étude est de préciser les caractéristiques épidémio-cliniques de la chromomycose au CHU d'Antananarivo.

3.3.1 Profession

La plupart des malades ont un faible revenu et sont des travailleurs ruraux en contact avec le bois. Il s'agit souvent de fermiers ou bûcherons, marchant pieds nus, ce qui explique l'atteinte des pieds et des jambes dans $\frac{3}{4}$ des cas.

Dans cette étude, trois patients étaient des cultivateurs, et cinq patients provenaient d'un milieu rural des hauts plateaux de Madagascar (figure 8).

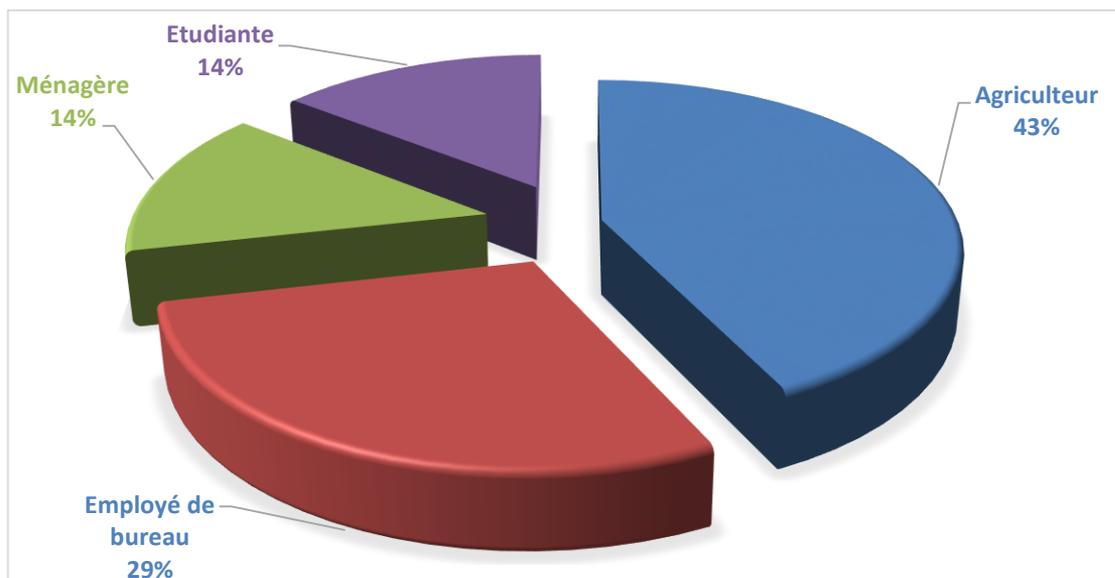


Figure 8 : répartition selon la profession (Rakotondravelo *et al.*, 2005)

3.3.2 Sexe

La chromoblastomycose montre une forte prédominance chez les hommes. Minotto a conclu à une prépondérance de la maladie chez les hommes à 78 % et Pretelt a évalué celle-ci à 82 %. Cette prédominance masculine ne peut s'expliquer par des activités différentes chez les deux sexes. En effet, à Madagascar, les femmes ont autant d'activités rurales que les hommes et elles ne sont pas mieux protégées contre les traumatismes.

Des recherches ont ainsi été menées pour explorer le possible rôle des hormones sexuelles comme facteur protecteur ou facteur de risque de la maladie. Hernandez-Hernandez *et al.* ont démontré que la progestérone et la testostérone auraient un effet inhibiteur sur le développement de *F. pedrosoi*, *C. carrionii* et *P. verrucosa* in vitro. Il existe donc un facteur hormono-dépendant masculin favorisant la multiplication de la chromoblastomycose.

Dans l'étude menée au CHU d'Antananarivo (Rakotondravelo *et al.*, 2005), le sex-ratio homme/femme était de 2,5/1 (figure 9).

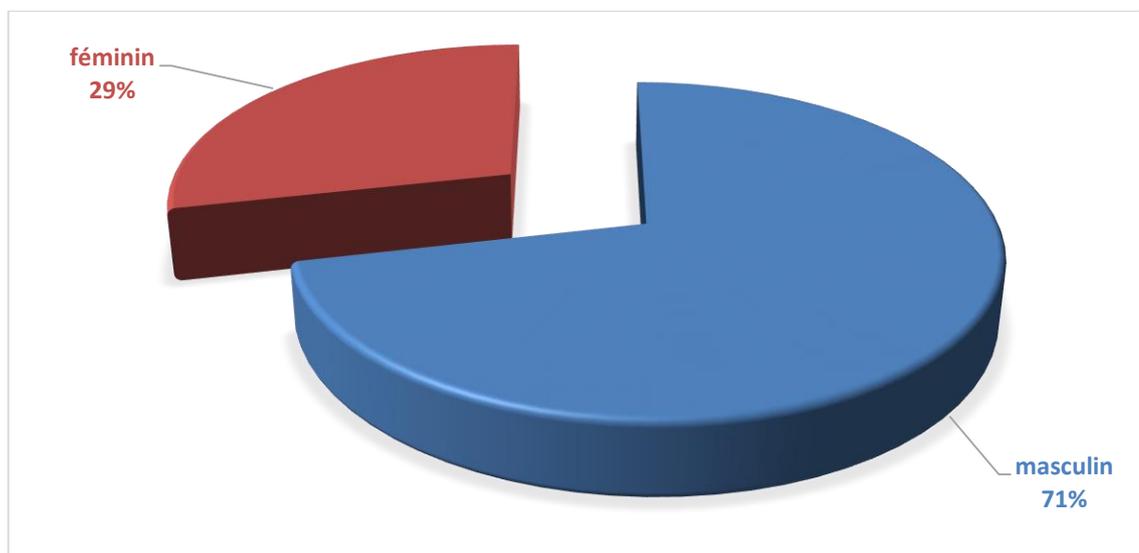


Figure 9 : répartition des patients selon le sexe (Rakotondravelo *et al.*, 2005)

3.3.3 Age

La chromoblastomycose peut atteindre des patients de tous les âges, mais la maladie est rarement décrite avant l'adolescence. Il s'agit principalement d'une maladie qui atteint les adultes et la fréquence maximale se situe entre 30 et 60 ans, du fait qu'il s'agisse d'une pathologie chronique qui évolue lentement. Celle-ci peut être contractée pendant l'enfance ou pendant l'apprentissage du métier à l'adolescence.

Dans l'étude menée au CHU d'Antananarivo (Rakotondravelo *et al.*, 2005), l'âge moyen des patients était de 41,85 ans avec des extrêmes allant de 12 à 76 ans (figure 10).

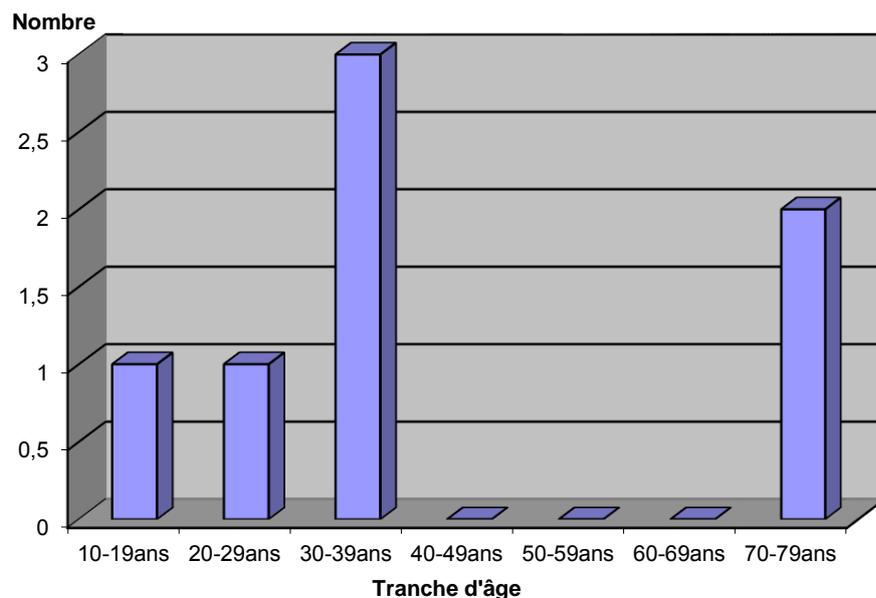


Figure 10 : répartition des patients selon l'âge (Rakotondravelo *et al.*, 2005)

3.3.4 **Ethnie**

Il n'existe pas de prédominance ethnique pour cette maladie.

3.3.5 **Prédisposition individuelle**

Seules quelques personnes, pratiquant cependant la même profession et vivant dans les mêmes conditions climatiques, sont atteintes de chromoblastomycose. Il existe donc une prédisposition individuelle. La diminution des défenses immunitaires d'un sujet favorise l'apparition et le développement de l'agent pathogène. La maladie est souvent décrite chez des patients déjà immunodéprimés après une transplantation rénale ou après une corticothérapie. Il faut noter une étroite relation entre une pathologie maligne et l'apparition d'une chromoblastomycose.

3.4 Répartition géographique de la chromoblastomycose

La chromoblastomycose a été diagnostiquée sur tous les continents mais la plupart des cas s'observent dans les régions tropicales et subtropicales de l'Amérique et de l'Afrique, Madagascar étant la première zone d'endémie au monde (Esterre *et al.*, 2007) (figure 11).

L'affection est connue depuis le début du siècle à Madagascar avec les premières descriptions cliniques en 1914 par Fontoynot et Roton et le premier isolement en 1944 par Harant et Huttel. De 1955 à 1995, 1300 cas ont été confirmés et il n'y a eu aucun autre équivalent au niveau mondial. La prévalence nationale a pu être évaluée à 1 pour 8400 habitants en 1978 et de 1 pour 8800 habitants en 1990 (Coulanges *et al.*, 1981).

Deux principales espèces fongiques ont été isolées des lésions de chromoblastomycose :

- *Fonsecaea pedrosoi* au nord et à l'est du pays
- *Cladosporium carrionii* dans le sud.

Les espèces *Phialophora verrucosa* et *Wangiella dermatitidis* n'ont été que rarement isolées. Ces champignons vivent à l'état saprophyte dans la nature, sous forme filamenteuse ; ils ont pu être isolés de bois mort, d'épines ou du sol.

Selon Esterre *et al.*, en 1996, des cas ont été rapportés dans toute l'île à l'exception de la région d'Antananarivo, bien que la prévalence y soit importante. Le principal foyer est localisé dans le nord (la région d'Andapa) et l'autre dans le sud (dans le Taolagnaro-Manambaro) (figure 12). La forêt verdoyante de la côte est et la région du nord sont caractérisées par une canopée basse sans les arbres typiques des forêts tropicales de l'Amérique du Sud et de l'Afrique. Les racines imposantes, les bambous et les palmiers sont très représentés. Les groupes ethniques présents sur ces terres (les Betsimisaraka et les Tsimihety) pratiquent l'abattage des arbres et la déforestation.

La densité de population dans la région d'Andapa a augmenté : elle était de 58 habitants /km² dans les années 1970 et elles atteignaient les 80 habitants/km² en 1995.

La majorité des cas observés dans cette région correspond à des bûcherons (60,6 % des cas isolés). *Fonsecaea pedrosoi* est souvent isolé et l'épine de la plante de *Solanum macrocarpum* est traditionnellement incriminée dans la transmission de la maladie (Esterre *et al.*, 1992).

Unique à Madagascar, l'écosystème du sud avec ses fourrés, est associé à la fois, à ses fortes pluies et à ses températures très élevées. Ce désert épineux est peuplé de façon éparse (moins de 5 habitants/km²) par des membres des groupes ethniques des Antanosy et des Antandroy, qui souffrent d'un taux relativement élevé de chromoblastomycose (comptant seulement 5 % de la population de Madagascar, ils représentent plus du tiers des cas confirmés). *Cladophialophora carrionii* est le seul agent fongique identifié dans cette région désertique.

L'incidence moyenne annuelle a été calculée à 1/ 200 000 habitants, mais la prévalence locale est quelquefois très élevée, posant un réel problème de santé publique pour les systèmes de soins locaux un peu « dépassés ». Dans le nord, la prévalence de l'infection à *Fonsecaea pedrosoi* était de un cas sur 9200 habitants. Dans le désert épineux, la prévalence de l'infection à *Cladophialophora. carrionii* était de un cas sur 1920 habitants, passant à un cas sur 480 habitants dans le secteur d'Ambovombe.

La maladie est clairement reliée aux traditions de déforestation (50 % de la forêt humide a disparu entre 1950 et 1985) et de fabrication du charbon de bois. En effet, la maladie est le plus souvent liée à une activité de coupe de bois, d'arbres en forêts humides dans les foyers du nord et de l'est et d'épineux dans le sud.

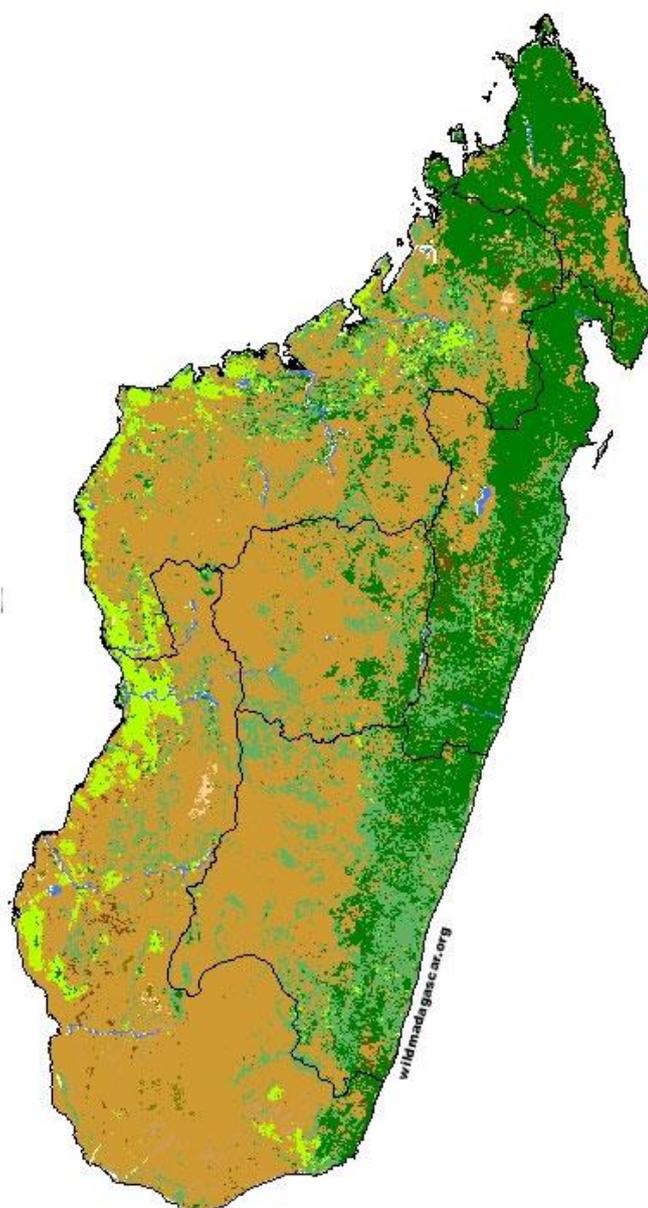


Figure 11 : végétation de Madagascar. En vert, la forêt verdoyante et en beige, la savane (référence Internet 2)

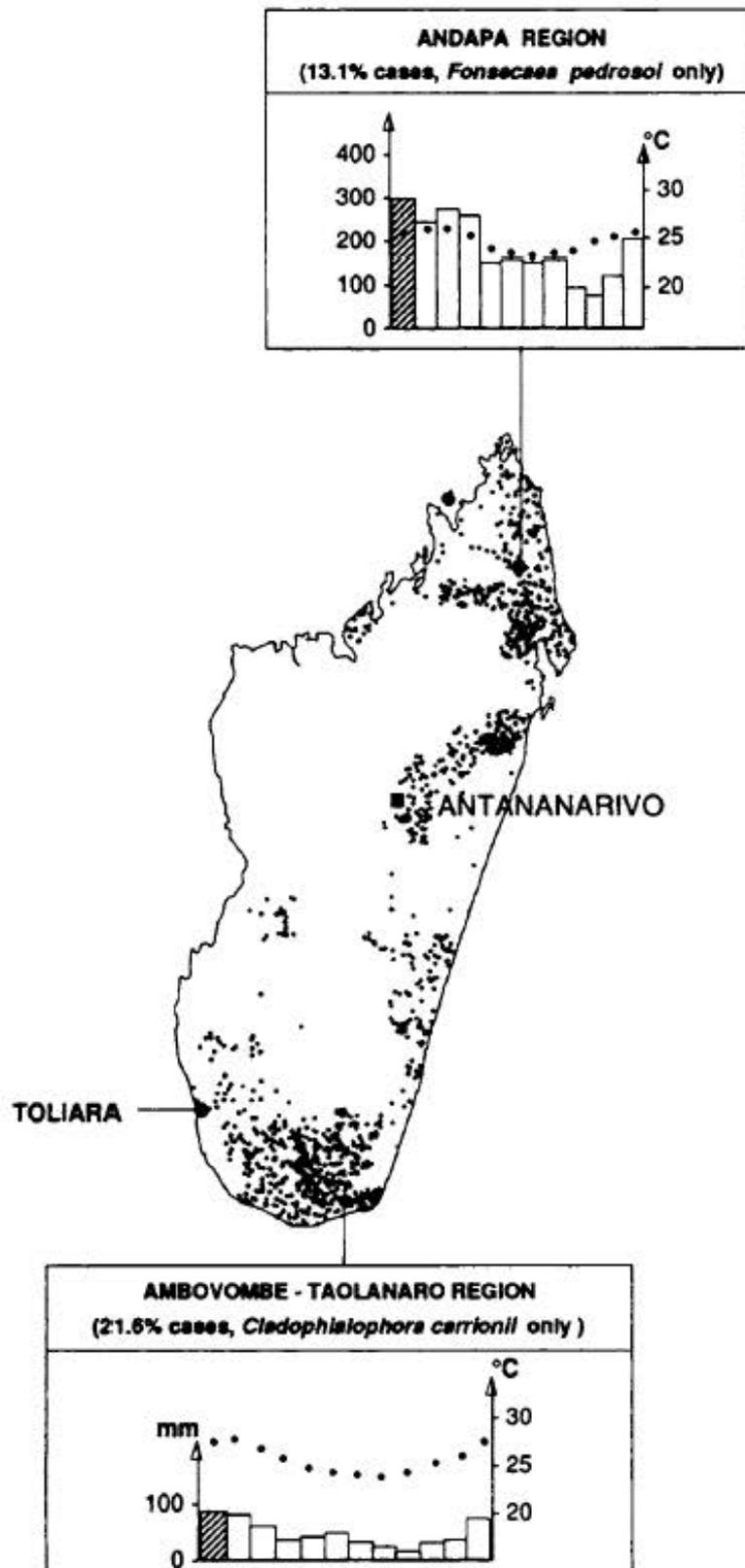


Figure 12 : régions endémiques de la chromoblastomycose à Madagascar
(Esterre *et al.*, 1996)

4 Clinique

La chromoblastomycose présente des aspects cliniques très différents qui permettent d'expliquer les confusions fréquentes avec d'autres pathologies et le retard au diagnostic (Yeguez-Rodriguez *et al.*, 1992).

4.1 Lésion élémentaire

La chromoblastomycose est une mycose profonde localisée qui affecte rarement l'état général du patient mais peut évoluer vers des lésions déformantes et invalidantes (Chabasse *et al.*, 1999). Elle s'étend surtout en superficie plutôt qu'en profondeur puisque le champignon n'envahit pas directement les muscles ou les os.

L'inoculation se fait après un traumatisme avec des végétaux ou des débris de bois. Le traumatisme initial passe souvent inaperçu. En quelques jours se développe une papule rougeâtre qui se transforme en pustule, finissant par s'ulcérer et présenter l'aspect d'un nodule squameux ou verruqueux (figure 13). Cette papule est prurigineuse et douloureuse et évolue lentement de manière polymorphe sur la peau ou dans les tissus sous-cutanés. Les lésions sont généralement uniques, unilatérales et asymétriques. Elles peuvent s'étendre de quelques millimètres ou affecter le membre entier. Aucun cas de guérison spontanée n'a été rapporté. La tendance à l'ulcération et à l'induration est caractéristique et la symptomatologie comprend un prurit et une hypersensibilité à la pression. Les lésions se développent généralement sur les zones découvertes du corps, plus susceptibles aux traumatismes causés par les végétaux.

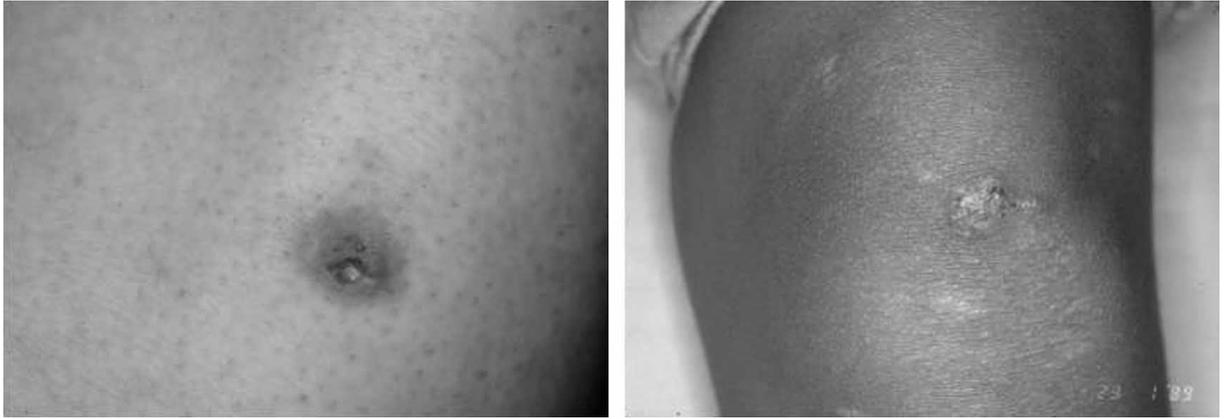


Figure 13: lésions initiales de chromoblastomycose: une biopsie de papule érythémateuse sur une cuisse, trois mois après la pénétration (à gauche) et une ulcération papuleuse squameuse sur un genou, après 6 mois d'évolution (à droite) (Queiroz-Telles *et al.* 2009)

4.2 Lésions évoluées

L'évolution des lésions est lente et chronique. Elles se propagent de manière centrifuge sur le membre atteint, sans qu'existe une relation entre l'ancienneté des lésions et leur étendue ni leur multiplicité. Dans les cas avancés, plusieurs aspects sont observés (Chabasse *et al.*, 1999) (figure 14) :

- des formes pseudotumorales (figure 15), caractérisées par des lésions bourgeonnantes, framboisiformes, de couleur grisâtre à rosée. Elles peuvent prendre un aspect en chou-fleur
- des nodules isolés ou multiples (figure 16); ils sont de consistance molle, de couleur violacée et ressemblent à de grosses verrues d'allure tumorale
- des formes en nappes ou en plaques : certaines lésions sont circonscrites et dessinent une « carte de géographie » avec une guérison apparente au centre. D'autres se présentent comme des placards érythémateux, squameux, d'aspect psoriasiforme, infiltrés ou verruqueux.



Figure 14 : les cinq types de chromoblastomycoses, selon Carrion, 1950. (A) nodulaire, (B) tumorale, (C) cicatricielle, (D) plaque et (E) verruqueuse (Queiroz-Telles *et al.*, 2009)



Figure 15 : forme tumorale, lésions bourgeonnantes, aspect en "chou-fleur" verruqueux (Esterre P. 2003)



Figure 16 : nodules dermoépidermiques (Esterre P. 2003)



Figure 17 : lésion évoluée de chromoblastomycose (Rapelanoro Rabenja, 2013)



Figure 18 : lésion évoluée de chromoblastomycose (Rapelanoro Rabenja, 2013)



Figure 19 : lésion évoluée de chromoblastomycose (Rapelanoro Rabenja, 2013)



Figure 20 : lésion évoluée de chromoblastomycose (Rapelanoro Rabenja, 2013)

4.3 Dissémination

La propagation de la chromoblastomycose peut se faire selon trois modes :

- l'extension qui se fait de proche en proche. Des lésions satellites vont apparaître à proximité de la lésion initiale. Ceci peut être dû à l'auto-inoculation par le grattage, qui permet la progression des lésions.
- la dissémination par voie lymphatique qui peut être responsable de forme généralisée. Les travaux de Kakoti en 1957 et Bopp en 1959 ont permis d'isoler des souches pathogènes à partir de ganglions.
- la dissémination par voie hématogène a été pensée par Azulay en 1967. Chez un patient atteint de chromoblastomycose diffuse, il observe des localisations fongiques hypodermiques sans atteinte dermique ni épidermique. Il en conclut qu'il existe une dissémination endogène par inoculation. Cependant, aucun agent n'a pu être mis en évidence dans le sang.

4.4 Complications

Les complications de la chromoblastomycose incluent des dégénérescences carcinomateuses, des éléphantiasis des extrémités (du type filariose lymphatique) et des infections secondaires. Ces infections secondaires peuvent être malodorantes dues au développement de bactéries, elles peuvent provoquer des démangeaisons plus intenses et donner des lymphoadénopathies locales. Les transformations cancéreuses sont extrêmement rares.

Des formations nodulaires en relief ou pseudotumorales ont été décrites. Certains présentent un aspect en chou-fleur et d'autres ressemblent à des végétations papillomateuses, caractéristiques des lésions des membres inférieurs. D'autres formes cliniques moins fréquentes existent, comme des formes pédiculées.

La plupart des lésions présentent des zones de cicatrisation centrale spontanée. Ces zones s'observent généralement à partir de l'un des bords, laissant une superficie décolorée, lisse ou légèrement desquamée. Au niveau des autres bords de la lésion, l'activité et l'avancement des lésions sont augmentés, localisant la lésion à plusieurs centimètres de son origine. Des cicatrisations chéloïdes se développent fréquemment au niveau des plis, provoquant des déformations et limitant la mobilité du membre atteint. La lymphostase par fibrose peut donner un aspect éléphantiasique au niveau des membres inférieurs quand la durée d'évolution est longue.

Des déformations très importantes des membres sont observées dans les cas avancés, avec une sclérose des doigts, une perte des constituants du stratum corneum et une gêne fonctionnelle importante. La surinfection bactérienne de ces lésions est fréquente et peut parfois masquer le tableau clinique classique ou le compliquer.

Malgré la chronicité, les multiples traumatismes et les surinfections bactériennes, la transformation maligne de la chromoblastomycose est rare. Coulanges et Locheron rapportent 4 cas de dégénérescence maligne sur une étude de 910 cas. Sur une douzaine de cas cités dans la littérature, sept ont été diagnostiqués à Madagascar. Le délai d'évolution avant la transformation cancéreuse n'est pas défini et certaines chromoblastomycoses d'évolution très longue ne dégénèrent pas. Il semble que le pouvoir pathogène de *C. carrionii* soit plus élevé avec une tendance supérieure à la transformation en carcinome épidermoïde différencié (Esterre *et al.*, 1997).

5 Diagnostic

5.1 Eléments épidémiologiques et anamnèse

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de rechercher les données suivantes (Esterre *et al.*, 2003) :

- l'origine géographique du malade et le lieu présumé du traumatisme (séjour en zone tropicale prolongé)
- le mode de vie (milieu rural, marche pieds nus)
- la localisation des lésions aux parties du corps exposées à un éventuel traumatisme végétal
- l'aspect quelquefois caractéristique des lésions (formes verruqueuses ou en chou-fleur), unilatérales ou asymétriques.

5.2 Diagnostic mycologique

Dans les lésions dues à la chromoblastomycose, les champignons se retrouvent (Masclin *et al.*, 2001) :

- dans les squames et les croûtes qui sont obtenus par grattage à la périphérie des lésions (le champignon présentant un développement centrifuge) à l'aide du bistouri et de la pince après désinfection soigneuse à l'alcool.
- dans le pus, les sérosités ou les lésions suintantes.
- dans des tissus de biopsies ou de prélèvements chirurgicaux.

5.3 Examen direct

Après éclaircissement du prélèvement à la potasse à 10 %, l'examen direct se réalise entre lame et lamelle, au microscope optique au grossissement $\times 40$. Des corps dématiés, corpuscules bruns, sphériques à paroi épaisse de 5 à 12 μm de diamètre et pouvant être septés, sont observés. Ils sont isolés ou parfois en chaînette ou en grappe. Ils correspondent aux cellules fumagoïdes caractéristiques de la chromoblastomycose.

Dans le cas de biopsies, la coloration Hématéine-Eosine-Safran (HES) montre la présence des cellules fumagoïdes libres ou à l'intérieur de cellules géantes, au sein d'une réaction inflammatoire (figure 21).

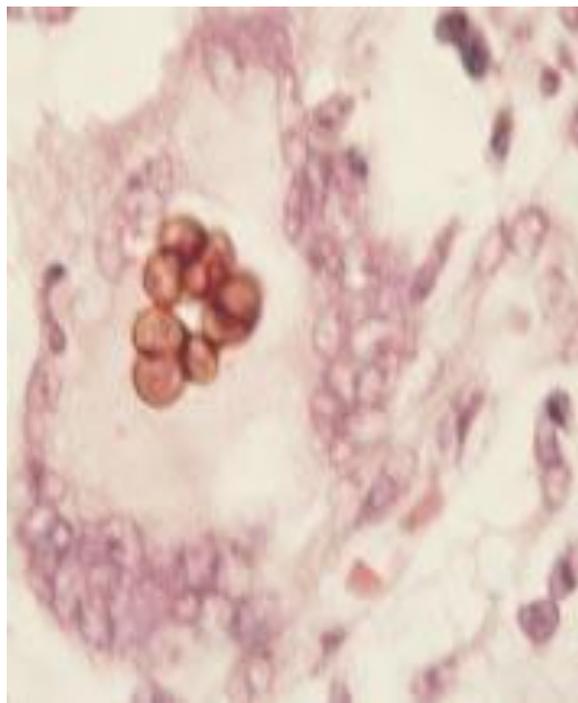


Figure 21 : cellules fumagoïdes à l'intérieur de cellules géantes, coloration à HES ($\times 400$) (Esterre *et al.*, 2003)

5.4 Culture mycologique

Les squames et les produits de grattage sont déposés sur la pente de la gélose. Le pus est réparti à la surface du milieu. Le matériel biopsique doit être découpé en petits morceaux de 3 à 5 mm et enfoncé dans la gélose. La mise en culture des prélèvements peut se faire sur différents milieux :

- moût de bière
- gélose de Sabouraud glucosée, additionnée de chloramphénicol et d'actidione (ou cycloheximine) pour éliminer d'éventuelles souillures.

Le tube est préférable à la boîte de Pétri. Il doit être muni d'un bouchon à vis hermétique qui permet un meilleur confinement de la culture en évitant sa déshydratation et les risques de contamination. La gélose est laissée à température ambiante (entre 20 et 30 °C). Les tubes sont conservés 4 à 6 semaines, du fait du lent développement des colonies.

L'aspect des colonies ne permet pas de différencier les différents agents. Une colonie sombre apparaît en quelques semaines. Elle passe par des teintes brunes, vert foncé, noires, dont la surface est parfois surélevée et forme des plis concentriques. Un fin duvet peut secondairement la recouvrir, d'abord clair puis plus foncé. Le revers du tube est noir avec parfois la formation de halos moins foncés. L'aspect microscopique peut être précisé en effilochant la culture à l'aide de l'écouvillon en coton ou en appuyant un morceau de scotch tenu avec la pince et placé sur une goutte de bleu de lactophénol entre lame et lamelle. L'observation se fait x 40 en faisant varier la réfringence grâce au condenseur du microscope. Ainsi, l'étude de la structure des appareils conidiens permet de différencier les espèces car elles présentent toutes des modes de fructifications caractéristiques.

Cladosporium carrionii présente des filaments mycéliens avec une paroi épaisse et une couleur foncée. Les conidiophores sont allongés et se distinguent bien des autres filaments. Ils portent à leur apex des conidies allongées, ovales, aux extrémités pointues et disposées en chaînettes. Les hyphes de *Fonsecaea pedrosoi* sont semblables à ceux de *Cladosporium carrionii*. Les conidiophores s'allongent et ont tendance à s'enfiler à leur extrémité. Ils portent plusieurs assises de conidies de forme ovoïde d'environ 10 sur 3 µm.

5.5 Diagnostic anatomopathologique

Le prélèvement est une biopsie cutanée ou une biopsie profonde sous-cutanée. En l'absence d'une culture positive, le diagnostic de chromoblastomycose peut être établi histologiquement. Le prélèvement biopsique est placé dans du formol à 10 % ou dans du liquide de Bouin. Il est possible de réaliser des colorations à l'HES, à l'acide périodique réactif de Schiff (PAS) ou au Gomori Grocott.

Ces biopsies cutanées montrent une hyperplasie épidermique pseudo-carcinomateuse associée à une réaction granulomateuse épithéloïde gigantocellulaire. Au sein de la réaction granulomateuse (souvent dans le cytoplasme des cellules géantes), sont retrouvés des éléments fongiques, ovoïdes ou ronds mesurant de 5 à 12 µm spontanément colorés en brun et à paroi colorée en brun plus foncé.

L'épiderme montre régulièrement une hyperplasie pseudoépithéliomateuse, avec hyperkératose orthokératosique, hyperacanthose et papillomatose, et des microabcès à polynucléaires neutrophiles. La structure en cocarde typique du nodule mycotique se présente ainsi (Esterre *et al.*, 1991) :

- au centre, une zone de nécrose pouvant contenir des cellules sclérotiques et toujours riches en polynucléaires neutrophiles ;

- celle-ci est entourée par une zone granulomateuse gigantocellulaire, riche en macrophages activés, souvent transformés en cellules épithéloïdes et en cellules géantes de type Langhans (Esterre *et al.* 1994, 1993)
- puis une zone de fibrose diffuse ou nodulaire.

5.6 Diagnostic immunologique

Ont été successivement testées : l'intradermoréaction avec un exoantigène de *Fonsecaea pedrosoi*, l'immunofluorescence et l'immunoprécipitation. Une technique immuno-enzymatique de type Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) a été mise au point à Madagascar, démontrant l'existence de porteurs sains en zone d'endémie, et récemment validée par une technique plus spécifique d'immunoempreinte (Esterre *et al.*, 1991).

L'intradermoréaction a été mise au point par Fernandez-Baquero en 1959 avec un extrait aqueux de culture de *F. pedrosoi* chauffé à 120 °C. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV qui permet la mise en évidence des sujets ayant été en contact avec le champignon. Elle reste peu utilisée puisqu'elle ne permet pas d'identifier l'espèce en cause.

Puis, en 1970, les techniques d'immunofluorescence ont été utilisées pour permettre la reconnaissance rapide et le dépistage des anticorps fongiques circulants, principalement dans les chromoblastomycoses expérimentales à *F. pedrosoi* et *C. carrionii*. Ce titre d'anticorps est relié à la sévérité de la maladie et diminue avec le traitement.

Le diagnostic par technique ELISA a été développé à l'Institut Pasteur de Madagascar, en 1997. Elle utilise deux antigènes :

- un antigène *Phialophora* provenant d'un pool de souches de *Fonsecaeeae pedrosoi* de référence
- un antigène *Cladosporium*.

L'ELISA semble permettre un bon diagnostic de l'infection (sensibilité et spécificité supérieures à 85 %, et valeur prédictive positive voisine de 95 %). L'existence d'individus mauvais répondeurs, en matière d'anticorps spécifique, est un phénomène surtout observé avec les malades infectés par *Cladosporium carrionii*. Pour *Fonsecaeeae pedrosoi*, un diagnostic rapide est possible jusqu'au niveau spécifique. Ceci a permis de mettre en évidence l'existence d'infections asymptomatiques (6,2 % de l'échantillon en population générale). L'ELISA est reproductible, fiable et permet de réaliser un diagnostic biologique de la chromoblastomycose, même lorsque la culture d'agents pathogènes est impossible (Esterre *et al.* 1997).

Ces techniques immunologiques ont l'avantage d'être simples, rapides, sensibles, spécifiques et sans traumatisme pour le patient. Elles permettent d'établir un diagnostic fiable et d'aider au suivi de l'efficacité du traitement (Romero *et al.* 1996).

5.7 Immunopathologie

Les mécanismes de l'immunité dans la chromoblastomycose, comprenant la réponse cellulaire et la réponse humorale, ne sont pas très bien connus. Quelques études ont démontré l'importance de la réponse cellulaire immune dans l'interaction hôte-agent pathogène, montrant une prédominance de la réponse cellulaire et mettant en évidence le fait que la persistance fongique in situ, soit le principal facteur responsable de la morbidité de cette mycose subcutanée.

5.8 Biologie moléculaire

Les techniques moléculaires utilisant l'amplification d'un ADN cible représentent des méthodes alternatives de diagnostic et d'identification des champignons pathogènes (Kurtzman *et al.* 1997). La détection par PCR de séquences d'ADN fongique peut être rapide, sensible et spécifique (Makimura *et al.* 1994). La majorité des champignons pathogènes présentant des caractéristiques morphologiques changeantes, l'utilisation de techniques moléculaires permet d'étudier les caractères stables et non modifiés par le milieu ambiant, comme l'ADN génomique.

Ces techniques utilisent des réactifs et des équipements coûteux que les laboratoires ont du mal à acheter à cause de leurs moyens financiers restreints. La PCR doit être réalisée dans un laboratoire réservé à cet usage qui possède une hotte à flux laminaire pour éviter toute contamination extérieure. Or, dans les zones d'endémies de Madagascar, les laboratoires de microbiologie ne disposent pas des moyens nécessaires pour installer ces équipements.

6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est important pour différencier la chromoblastomycose des autres pathologies qui lui sont proches et qui sont fréquentes dans les mêmes zones géographiques que celle-ci.

6.1 Mycoses

6.1.1 Mycétome

Les mycétomes (figure 22) sont des tumeurs inflammatoires, chroniques et polyfistulées, d'origine mycosique ou actinomycosique, renfermant des grains de formes, de couleurs et de dimensions variables (Chabasse *et al.*, 1999). Ces grains sont éliminés à l'extérieur par les fistules.

Toute une série de champignons en sont responsables, dont : *Madurella mycetomatis*, *M. grisea* et *Pseudallescheria boydii* (mycétomes fongiques), ainsi que certaines actinobactéries dont *Actinomadura madurae*, *A. pelletieri* et *Nocardia asteroides* (mycétomes actinomycosiques).

Ils sont surtout observés dans les régions tropicales et tempérées chaudes, semi-désertiques. La contamination se fait par piqûre par des épines, des outils souillés ou des insectes. Les mycétomes se retrouvent, comme pour la chromoblastomycose, chez des hommes cultivateurs ruraux qui marchent pieds nus.

Les lésions, qui siègent le plus souvent au pied et à la partie inférieure de la jambe (pied de Madura), se présentent sous forme d'une tuméfaction nodulaire indolore, avec formation, sur une durée de plusieurs années, de fistules granulomateuses multiples. En l'absence de soins, les mycétomes peuvent entraîner des déformations importantes de la partie inférieure de la jambe.



Figure 22 : mycétome (référence Internet 3)

Le diagnostic se fait grâce à l'examen direct du grain au microscope. L'examen de la culture permet l'identification de l'espèce responsable.

En présence de petites lésions localisées, la meilleure solution consiste dans leur exérèse. Les infections à mycétomes vrais (mycétomes fongiques) sont particulièrement résistantes à la chimiothérapie; on peut néanmoins essayer la griséofulvine par voie orale, à raison de 10 mg/kg/jour en une seule prise pendant une durée pouvant atteindre 4 semaines ou le kétoconazole à raison de 200-400 mg/jour pendant une durée pouvant atteindre 2 semaines, ou encore l'amphotéricine B par voie parentérale, à la dose de 0,25 - 1,0 mg/kg/jour pendant 10-14 jours. Le kétoconazole est efficace dans environ 50% des infections à *Madurella mycetomatis*. Quant aux mycétomes actinomycosiques, ils cèdent au contraire en général à un traitement de 4 à 6 mois par la dapsonne ou un sulfamide, éventuellement associés à la rifampicine ou à la streptomycine. Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine en association avec la streptomycine est aussi utilisé. Dans les cas avancés, un traitement chirurgical radical peut être indispensable.

6.1.2 Sporotrichose

La sporotrichose est une mycose sous-cutanée et lymphatique, due à *Sporothrix schenckii* qui peut se généraliser. Le champignon se développe sous forme mycélienne sur le sol et sur certains végétaux, dans les régions tempérées, chaudes et tropicales.

Les formes cutanées peuvent faire penser à la chromoblastomycose puisqu'elle touche les membres et la face. Suite à un traumatisme direct, un nodule ulcéro-bourgeonnant (figure 23), appelé chancre sporotrichosique, se forme. Des lésions nodulaires apparaissent le long du trajet lymphatique de drainage. Ces lésions cutanées en chapelet sont caractéristiques de cette maladie.



Figure 23 : lésion ulcérée de sporotrichose sur un avant-bras (référence Internet 4)

Le diagnostic des formes parasitaires est difficile à observer. Ce sont des éléments lévuriformes à aspect de cigare. La culture des prélèvements sur milieu Sabouraud à 25 °C permet d'obtenir la forme mycélienne en trois à cinq jours.

Le traitement spécifique de la sporotrichose est l'iodure de potassium à la posologie de 4 à 6 g par jour chez l'adulte pendant 3 à 4 mois. La terbinafine et surtout l'itraconazole ont été testés avec succès dans cette mycose.

6.1.3 Phaeohyphomycoses

La séparation entre chromoblastomycose et phaeohyphomycose est artificielle, créée pour définir les pôles opposés de résultats cliniques, mycologiques et histologiques d'agents pathogènes qui présentent des caractéristiques assez similaires. Beaucoup de confusions sont faites entre ces deux pathologies.

Ce sont des mycoses souvent opportunistes, cosmopolites, occasionnées par des champignons dématiés. Les phaeohyphomycètes sont souvent des champignons saprophytes retrouvés dans le sol, la terre, les végétaux. Plus de 60 espèces sont impliquées dans les lésions dues à cette pathologie comme *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* et *Cladophialophora (Xylohypha) bantiana* (Rippon 1988).

Ce sont des infestions sporadiques, cosmopolites, qui atteignent des individus sains ou immunodéprimés ; et peuvent aussi toucher des espèces animales. Les champignons provoquant les phaeohyphomycoses possèdent en commun la capacité de produire à l'intérieur de leurs filaments un pigment brun, la mélanine (Sidrim *et al.*, 1999).

La contamination se fait suite à un traumatisme ou une blessure d'origine tellurique. Au niveau clinique, une zone centrale de nécrose kystique est entourée par un processus granulomateux épithéloïde, avec des cellules géantes, polynucléées, des lymphocytes et des plasmocytes.

Le diagnostic repose sur l'examen direct, la culture et l'histopathologie. La morphologie de ces champignons dans les tissus est caractérisée par la présence de filaments septés de 3 à 5 µm de diamètre, souvent irréguliers, accompagnés de formes plus ou moins arrondies de plus grande taille. La présence de mélanine dans la paroi du mycélium est mise en évidence par coloration HES. A la différence de la chromoblastomycose, il n'y a pas de cellules fumagoïdes dans les tissus. La culture des produits pathologiques permet de confirmer et de préciser le diagnostic d'espèce.

Le traitement des phaeohyphomycoses repose sur l'exérèse chirurgicale des lésions. Les imidazolés sont utilisés pour traiter les formes systémiques ou cutanées étendues.

6.2 Infections bactériennes

6.2.1 Lèpre lépromateuse

La lèpre ou maladie de Hansen est une affection chronique de la peau, affectant les nerfs périphériques et la muqueuse des voies aériennes supérieures, provoquée par la bactérie *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen. Sa gravité est due à des invalidités chez les patients non traités ou traités tardivement (Bourée 1994)

Il existe trois formes principales : la lèpre lépromateuse, la lèpre tuberculoïde, la lèpre instable ou « border line ».

La seule qui peut être confondue avec la chromoblastomycose est la lèpre lépromateuse. Elle est présente dans les régions intertropicales. Elle se transmet par les postillons d'un lépreux contagieux, par la mise en contact de mucosités de lépreux avec des plaies cutanées ou par l'intermédiaire d'objets souillés. L'incubation est longue. Il s'agit d'une atteinte cutanée avec des macules hyperchromiques discrètes, à contours flous (figure 24). Puis apparaissent des lésions typiques de la forme lépromateuse, les lépromes, qui sont des papules luisantes nodulaires, pouvant être confondues avec les nodules de chromoblastomycose.



Figure 24 : plaques infiltrées de lèpre lépromateuse (référence Internet 5)

Le diagnostic est réalisé par la recherche de *Mycobacterium leprae* dans le produit pathologique ou par intradermoréaction à la lépromine.

Plusieurs molécules telles que la rifampicine, la dapsonne, la clofazimine sont utilisées pour éviter les résistances.

6.2.2 Tuberculose cutanée

La tuberculose cutanée est due au bacille *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Il s'agit de la principale cause de décès d'origine infectieuse au monde. Elle se rencontre dans les pays tropicaux.

La contamination s'effectue par une blessure infectante ou par contamination orale et la localisation est cutanée au niveau des membres inférieurs, de la face, et sur les muqueuses orales et génitales.

Les différents aspects cliniques sont :

- la primo-infection tuberculeuse cutanée est rare par rapport à la primo-infection tuberculeuse pulmonaire. La primo-infection tuberculeuse cutanée se voit particulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant et prédomine aux membres inférieurs, à la face et aux muqueuses orales et génitales (figure 25). Elle résulte d'une blessure infectante, d'une contamination orale (baiser, lait contaminé). L'incubation est de l'ordre de deux semaines. L'aspect clinique est celui d'une petite érosion ou d'une petite ulcération (chancre d'inoculation) à bord décollés s'accompagnant d'une lymphangite avec adénopathie satellite pouvant fistuliser et prendre un aspect torpide. L'évolution du chancre se fait vers la guérison spontanée mais les complications restent possibles : érythème noueux, méningite, ostéomyélite, miliaire....



Figure 25 : abcès ulcéré (référence Internet 6)

- les scrofulodermes (écrouelles, figure 26) sont des nodules sous-cutanés, profonds situés en regard des zones ganglionnaires et des régions ostéo-articulaires (cou, aines, aisselles) qui se ramollissent et se fistulisent à la peau pour donner des ulcérations d'évolution torpide riches en Bacille de Koch (BK). Ces ulcérations finissent par donner des lésions atropho-cicatricielles, des brides rétractiles, des ponts fibreux, des languettes.



Figure 26 : écrouelles (référence Internet 7)

- les gommes tuberculeuses se voient chez les enfants dénutris et sur des terrains immuno-déprimés. La tuberculose gommeuse résulte d'une dissémination hémotogène du BK à partir d'un foyer tuberculeux préexistant et réalise des nodules dermohypodermiques bien limités, indolores, fermes qui finissent par se ramollir et fistuliser à la peau ou au niveau d'une muqueuse. Les lésions prédominent aux membres inférieurs. Le BK peut être mis en évidence dans les granulomes tuberculoïdes qui comportent une importante caséification.
- la tuberculose ulcéreuse orificielle se voit au niveau de la bouche, autour de l'anus ou du méat et dans la région vulvaire. Elle résulte de l'extension à la peau péri-orificielle ou à la muqueuse, d'un foyer tuberculeux profond, pulmonaire, laryngé, digestif ou urinaire. Les lésions sont à type d'ulcérations à bords irréguliers et décollés, à fond fibrino-purulent, granuleux pouvant comporter un semis de grains jaunâtres, une polyadénopathie satellite inflammatoire accompagne les lésions. Les lésions génitales et anales ont une tendance végétante et verruqueuse.

- la miliaire cutanée est une forme très rare de tuberculose cutanée. Elle se voit chez des enfants miséreux, chez les patients immuno-déprimés (Syndrome de l'Immuno-Déficiences Acquis) et aux âges extrêmes de la vie (nourrissons, vieillards). Elle résulte d'une dissémination hématogène à la peau à partir d'un foyer pulmonaire ou viscéral, ou lors d'une primo-infection tuberculeuse. Elle se manifeste par des lésions cutanéomuqueuses polymorphes très profuses et très graves : papules diffuses pouvant être érythémato-violines, pustuleuses ou purpuriques, parfois coalescentes, le tout dans un tableau d'altération massive de l'état général : fièvre et localisation multiviscérale (méningée, hépatosplénique, médullaire...). L'intradermo-réaction se négative signant l'immunodépression et l'évolution de cette forme de tuberculose est souvent fatale malgré un traitement bien conduit.
- la tuberculose verruqueuse (figure 27) est une tuberculose de réinfection. Elle résulte de la réinoculation du bacille de Koch chez un sujet antérieurement sensibilisé, soit par auto-inoculation à partir d'un foyer tuberculeux soit lors d'un contact professionnel ou accidentel (vétérinaire, boucher...). La tuberculose verruqueuse siège habituellement aux extrémités (avant-bras, mains, pieds) mais aussi sur les fesses. Les lésions sont faites d'une ou de plusieurs plaques verruqueuses, papillomateuses, à surface fissuraire, inflammatoires d'où la pression fait sourdre du pus. La lymphangite et l'adénite sont inconstantes. L'histologie montre une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse avec un granulome tuberculoïde en profondeur. L'Intra Dermo Réaction (IDR) est fortement positive mais le BK n'est retrouvé que dans un tiers des cas. Le diagnostic différentiel se pose avec la verrue vulgaire, la leishmaniose, la pyodermite végétante et le carcinome spinocellulaire.



Figure 27 : tuberculose verruqueuse (référence Internet 8)

- le lupus tuberculeux ou vulgaire (figure 28) est également une tuberculose de réinfection. Le lupus tuberculeux se voit chez des sujets ayant déjà fait une tuberculose. Il débute par des taches rouges ou jaunâtres qui confluent pour former des nappes à surface plane ou légèrement saillante, parsemées de petites élevures arrondies de couleur jaunâtre, de consistance molle visibles à la vitro-pression : les lupomes. Les plaques et les nappes continuent d'évoluer de façon excentrique ; alors que le centre devient atrophique, scléreux, la bordure reste active, serpentineuse riche en lupomes.



Figure 28 : lupus tuberculeux (référence Internet 9)

Le diagnostic se fait par recherche du BK dans les prélèvements, la culture ou l'intradermoréaction à la tuberculine. Le traitement repose sur une quadrithérapie selon des protocoles proches du traitement de la tuberculose pulmonaire : rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide.

6.2.3 Pian

Le pian (figure 29) est une infection causée par *Treponema pertenu*. Cette pathologie est répandue sous les tropiques surtout en zone forestières chaudes et humides. La contamination se fait probablement par contact cutané. Elle touche les enfants. Le pian évolue en trois stades :

- primaire : il s'agit du chancre planique, une ulcération prurigineuse de 3 à 5 cm, recouverte d'une membrane diptéroïde, non indurée. Les lésions sont très contagieuses par les parties découvertes sur les jambes.
- secondaire : il se traduit par la présence de deux types de lésions : les pianomes, végétations cutanées arrondies, fendillées aux mains et aux pieds, douloureux ; et les pianides, lésions squameuses sèches, papuleuses, circonscrites ou psoriasiformes.
- tertiaire : se traduit par des ostéites douloureuses avec des géodes, au bout de plusieurs années.



Figure 29 : pian (référence Internet 10)

Le diagnostic est réalisé par la recherche des tréponèmes dans le chancre et les pianomes ou par sérologie. Le traitement médical utilise la pénicilline.

7 Traitement

La chromoblastomycose est difficile à traiter et de nombreux traitements ont été essayés pour sa prise en charge. Au cours des dernières décennies, plusieurs schémas thérapeutiques ont été utilisés mais la plupart se sont révélés de faible efficacité. Contrairement à certaines infections mycologiques qui possèdent un véritable protocole thérapeutique, la chromoblastomycose ne dispose d'aucun schéma thérapeutique permettant la prise en charge dès les premiers symptômes.

Le succès du traitement dépend de l'agent responsable, du stade de la maladie et du traitement entrepris. Parmi ces traitements, il existe des méthodes chimiques avec les traitements médicamenteux; et des méthodes physiques. En effet, la résolution spontanée de cette maladie est rare.

7.1 Evolution des traitements

A Madagascar, beaucoup de traitements ont été utilisés. Autrefois, des produits caustiques issus des pharmacopées locales, comme le latex d'une euphorbe (Famamtamboay), et un mélange d'ananas sauvage, de cendre et de pétrole, étaient employés. Des essais avec des fortes doses d'iodure de potassium associé à de la terramycine ou des infiltrations locales d'amphotéricine B, conduisaient à une amélioration clinique (Brygoo, 1960). Plus tard, le diméthyl dithiocarbamate de zinc (Carbazinc®) a été essayé associé à la chirurgie dans l'hôpital d'Antalaha (Le Quellec *et al.*, 1966). Il a été démontré actif aussi bien sur les souches de *Cladospodium carionnii* que sur *Phialophora pedrosoi* (Dodin *et al.*, 1965).

Le traitement de la chromomycose reste délicat, non seulement à cause de l'efficacité limitée à long terme des antifongiques classiques (à l'exception, notable, de la terbinafine), mais aussi en raison de l'impossibilité pour la plupart des malades de prendre en charge le traitement. Il est possible d'utiliser, en fonction des moyens locaux, de la disponibilité d'antifongiques et de l'étendue et de l'ancienneté des lésions :

- pour les lésions récentes (moins de 1 an d'évolution) et uniques, une exérèse chirurgicale complète, ou une thermothérapie (voire une cryothérapie), associées à un traitement médical avec la terbinafine (à simple ou double dose) ;
- pour les lésions étendues et multiples, le traitement médical sera proposé avec du thiabendazole, du 5-FC, du kétoconazole, de l'itraconazole, de la terbinafine.

L'anatomopathologie peut cependant continuer à montrer, même après guérison clinique, une architecture tissulaire anormale avec réaction granulomateuse persistante, mais doit être considérée comme favorable à partir du moment où ne s'observent plus de cellules sclérotiques in situ (Esterre *et al.*, 1996). Enfin il faut accepter la persistance de la fibrose dermique, même si de spectaculaires régressions sous terbinafine ont pu être observées à Madagascar. En zones d'endémie, les méthodes chirurgicales évoquées plus haut peuvent donner des résultats significatifs tout en permettant la réinsertion rapide du patient.

7.2 Prophylaxie

La prophylaxie reste totalement illusoire, étant donné la persistance d'un «réservoir» végétal inaccessible auquel sont quotidiennement confrontés les malades. Seule l'amélioration des capacités diagnostiques, associée à l'éducation sanitaire, peut amener les patients à consulter précocement, dès l'apparition des lésions. Celles-ci sont d'autant plus facilement traitables qu'elles sont récentes et non disséminées. Cependant, il ne faut pas oublier le contexte économique difficile de Madagascar.

7.3 Méthodes physiques

7.3.1 Chirurgie standard

La chirurgie avec exérèse totale, suivie ou non d'une greffe de peau, peut être proposée en cas de lésion unique bien circonscrite. Elle devient indispensable en cas de transformation cancéreuse. L'excision désigne l'élimination de la lésion par voie chirurgicale à l'aide d'un scalpel.

La chirurgie standard avec des curetages et une électro-dessication devrait être recommandée pour les petites lésions et celles bien circonscrites. L'électrodessication et le curetage consistent à assécher les cellules kératosiques au moyen d'un courant électrique, puis à les gratter avec une curette. Ces interventions se font sous anesthésie locale. Il est à noter qu'elles peuvent induire une dissémination par voie lymphatique (Bonifaz *et al.*, 2004).

La chirurgie micrographique selon Mohs avec une surveillance histopathologique offre certains avantages dans le cas de lésions limitées (Pavlidakey *et al.*, 1986). Cette technique est destinée à traiter des formes graves de carcinomes cutanés. En associant une analyse microscopique et topographique de la totalité de la pièce d'excision, elle permet une réduction des marges d'exérèse tout en assurant une excision complète de la lésion (Salomon *et al.*, 2006).

Au début de l'intervention, la tumeur est délimitée cliniquement avec la plus grande précision possible, puis excisée avec une marge de 1 à 2 mm et incisée sur un point de la pièce en général à 12 heures. Cette incision permet de conserver l'orientation de la pièce tout au long des manipulations. Les bords de la pièce sont colorés avec trois à quatre couleurs différentes sur 360 degrés par la personne qui va effectuer les coupes, en partant du repère fait par le chirurgien (figure 30). La pièce est alors placée sur un support de cryosection et congelée dans le cryomicrotome, puis coupée tangentiellement à la surface cutanée en partant de la profondeur (derme ou hypoderme) et en remontant vers la superficie (épiderme). Une coupe, de 4 à 6 microns d'épaisseur, est prélevée tous les 100 à 300 µm, puis fixée et colorée.

A la fin, selon l'épaisseur du prélèvement de cinq à plus d'une vingtaine de coupes par pièce sont observées au microscope par le chirurgien.

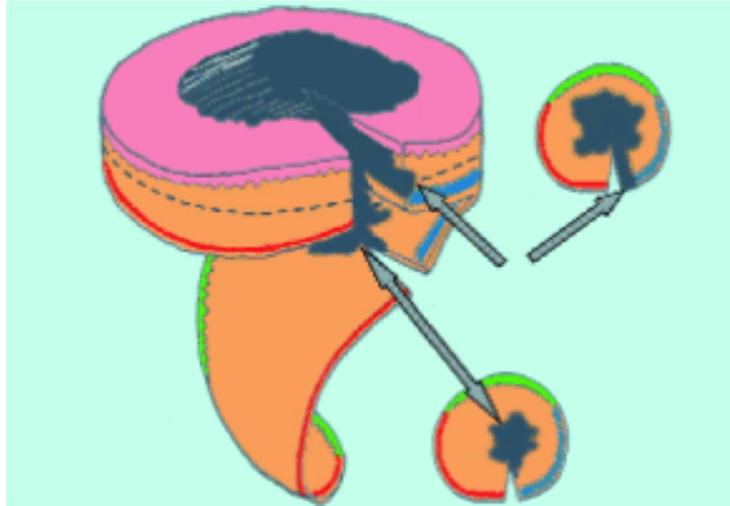


Figure 30 : pièce coupée horizontalement de la profondeur à la surface. Les flèches indiquent les zones de carcinome résiduel qui seront vues sur les coupes congelées et localisées à partir du code couleur. L'exérèse est incomplète en profondeur et à proximité de l'incision d'orientation. (Salomon *et al.*, 2006)

Cette technique de section horizontale et en série permet de visualiser la totalité de la profondeur et des bords de la pièce d'exérèse, et d'apprécier l'aspect tridimensionnel de la tumeur. La préparation des coupes puis leur analyse histologique durent environ 30 à 45 minutes selon la taille du spécimen. Lorsque la tumeur a été excisée incomplètement, on peut localiser les boyaux tumoraux grâce au code de couleurs, et repérer la zone devant être réexcisée. Les prélèvements ultérieurs seront analysés de la même façon jusqu'à obtenir du tissu sain tant en profondeur que sur les bords. La reconstruction sera alors effectuée selon la technique chirurgicale la plus appropriée.

La chirurgie microscopique selon Mohs est contre-indiquée lorsque le patient est non collaborant, trop âgé ou handicapé pour supporter des interventions itératives sur une journée. Le coût de la chirurgie microscopique selon Mohs est plus élevé que pour une excision chirurgicale traditionnelle mais si l'on prend en compte le risque de réintervention ou le recours à des prélèvements extemporanés, cette technique est probablement compétitive en terme de coûts de revient lorsque l'indication est adéquate.

7.3.2 **Thermothérapie**

Les champignons tels *Fonsecaea pedrosoi* sont sensibles aux températures élevées. L'absence de croissance de ce champignon, à une température supérieure à 40 °C, a été démontrée in vitro et en clinique dans plusieurs cas (Queiroz-Telles *et al.*, 2009). La peau supporte une température supérieure à 43 °C sur une longue période sans être brûlée. Dans quatre cas traités successivement par thermothérapie, Tagami *et al.* ont utilisé deux sources de chaleur : une poche de benzène et une poche type « chauffelette ». Dans un des cas, une couverture chauffante électrique a été utilisée. Les auteurs ont rapporté que de bons résultats étaient obtenus après 2 à 12 mois (environ 3 mois) de traitement.

L'avantage de ce type de thérapie réside dans son faible coût et la possibilité de l'utiliser sur des surfaces peu ou très étendues.

Il est important de signaler que la chaleur humide utilisée sous forme de bains de chaleur pour traiter la sporotrichose n'est pas utile pour traiter la chromoblastomycose. En effet, cette méthode accentuerait la dissémination de la maladie.

7.3.3 **Cryothérapie**

La cryothérapie consiste en l'emploi d'une substance très froide, comme l'azote liquide, pour geler et tuer les cellules cutanées qui constituent la lésion kératosique. L'azote liquide s'applique à l'aide d'un vaporisateur ou d'un coton-tige.

La cryothérapie est la méthode physique qui rapporte les meilleurs résultats lorsqu'elle est utilisée en association avec des agents systémiques antifongiques (Kullavanijaya *et al.*, 1995).

Auparavant, des séries de cas étaient traités par une application de nitrogène liquide en l'appliquant avec des écouvillons de coton. Cependant, l'utilisation d'un spray facilite l'application et donne de meilleurs résultats (Bonifaz *et al.*, 1997). Pendant 15 ans, sur 22 cas, Castro *et al.* ont rapporté une guérison mycologique et clinique dans 40,9 % des cas. Il est recommandé de faire six à sept cures de cryothérapie pour obtenir de bons résultats (Bonifaz *et al.*, 1997) (Castro *et al.*, 2003).

La cryothérapie devrait être un traitement individualisé selon la localisation et l'extension des lésions. Elle est recommandée pour traiter les petites lésions. Les principaux effets secondaires de l'azote liquide sont une douleur locale, et la formation de cloques et de croûtes comme une surinfection bactérienne. L'hypopigmentation résiduelle à l'inflammation durant la phase de guérison apparaît secondairement à la destruction des mélanocytes pendant le processus de refroidissement.

La cryothérapie doit être combinée aux traitements chimiques. En effet, même dans le cas de petites lésions, une dose croissante d'antifongique, comme l'itraconazole ou la terbinafine, est recommandée au moins un mois avant la cryothérapie (Bonifaz *et al.*, 2001).

7.4 Traitement médical

7.4.1 5-fluorocytosine (5-FC)

Dans les années 1960, l'utilisation du 5-FC (Ancotil®) (figure 31) a marqué un développement important dans le traitement de la chromoblastomycose. Dans les années 1980, il s'agissait de la seule molécule de choix et son utilisation, à la fois, en monothérapie et en association, a présenté des résultats variables. La dose recommandée était de 100 à 150 mg/kg/jour pendant 6 mois à un an. La solution de la 5-FC à 10 % devait être appliquée deux fois par jour et devait être recouverte d'un bandage. Les doses excédant 10 g/jour permettaient une amélioration clinique notable et dans certains cas, une guérison totale (mais pas définitive) en quelques mois.

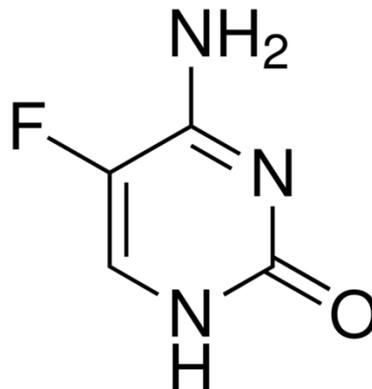


Figure 31 : formule de la 5-FC

Il a été démontré plus tard, chez les patients présentant des lésions très évoluées, que l'effet du médicament n'était pas conservé après quelques mois, malgré les augmentations de dosage (Bonifaz *et al.*, 2004). De plus, *Fonsecaea pedrosoi* est capable de développer une résistance in vitro au 5-FC. La 5-FC a été combiné à d'autres molécules comme l'iodure de potassium ou l'amphotéricine B, ce qui a permis de diminuer cette résistance.

Les meilleurs résultats ont été décrits en Guyane par Pradinaud chez des patients recevant de l'itraconazole en plus du 5-FC (Pradinaud *et al.* 1999). La 5-FC est facilement administrée per os et entraîne une nette amélioration clinique (dans 40 à 70 % des cas, à raison de 100 mg/kg/jour pendant 6 mois à 5 ans).

Des réactions secondaires (du type photosensibilité) ainsi que des phénomènes de résistance sont de plus en plus fréquemment cités justifiant l'association avec un autre antifongique. Bon nombre de cas apparemment guéris par l'association 5-FC-thiabendazole présentent des rechutes par la suite.

7.4.2 Thiabendazole

Le thiabendazole (Mintezolt®) (figure 32) a été testé avec une certaine efficacité (25 à 50 % d'améliorations cliniques après 6 à 22 mois de traitement), avec une posologie de 25 mg/kg. Mais sa toxicité hépatique en prise prolongée limite son emploi dans cette pathologie fongique (Tuffanelli *et al.*, 1990) sans parler des rechutes fréquentes.

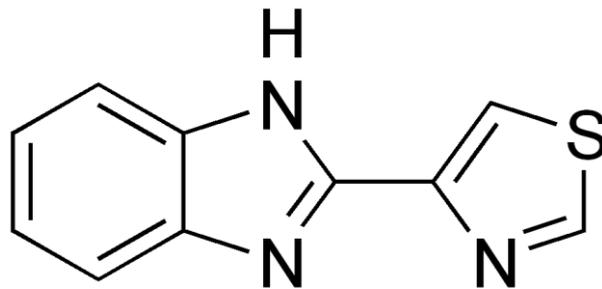


Figure 32 : formule du thiabendazole

7.4.3 Amphotéricine B

L'amphotéricine B (Fungizone®) (figure 33) utilisée seule semble inefficace et responsable de nombreux effets secondaires.

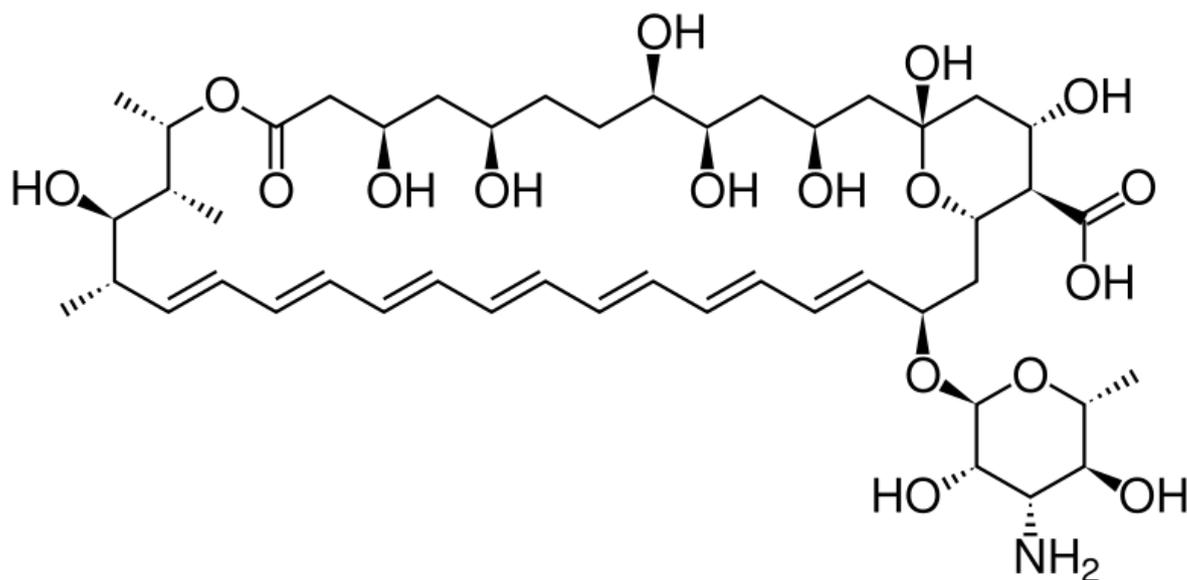


Figure 33 : formule de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B par voie intraveineuse a été bénéfique dans certains cas isolés. Elle entraîne fréquemment des néphrotoxicités. La dose initiale est de 0,1 à 0,25 mg/kg/jour. Si la toxicité se développe, la prise ne se fera pas tous les jours ou la dose sera diminuée.

Une action synergique apparaît lors de la combinaison de l'amphotéricine B au 5-fluorouracile. Il est courant d'injecter 50 mg d'amphotéricine B par voie intraveineuse certains jours, et de prendre 70 à 100 mg/kg/jour de 5-fluorouracile par voie orale.

7.4.4 Kétoconazole

Le kétoconazole (Nizoral®) (figure34), utilisé à la dose de 200 à 400 mg/jour en deux prises jusqu'à 24 mois d'affilée, n'a jamais donné de résultats supérieurs à ceux de la 5-FC (Tuffanelli *et al.*, 1990). De plus son hépatotoxicité et ses nombreux effets secondaires limitent son usage (Pedroso *et al.*, 1920).

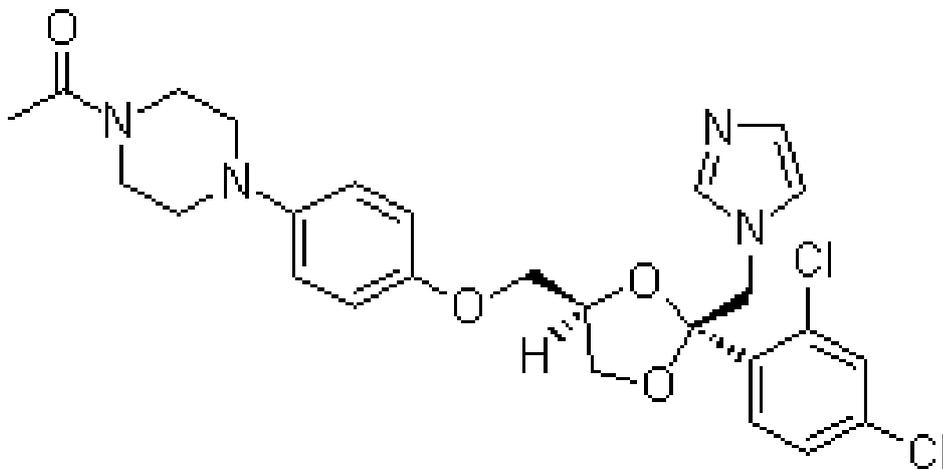


Figure 34 : figure du kétoconazole

7.4.5 Itraconazole

L'itraconazole (Sporanox®) (figure 35) est un agent antifongique triazolé qui ralentit la croissance des cellules fongiques en inhibant le cytochrome P450 dépendant de la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane cellulaire fongique. Il est très bien résorbé après administration orale grâce à sa grande lipophilie. Il se concentre de manière majoritaire dans la peau (rapport tissu/plasma de 3 à 10,5) et les taux thérapeutiques persistent 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement (Esterre *et al.*, 2003).

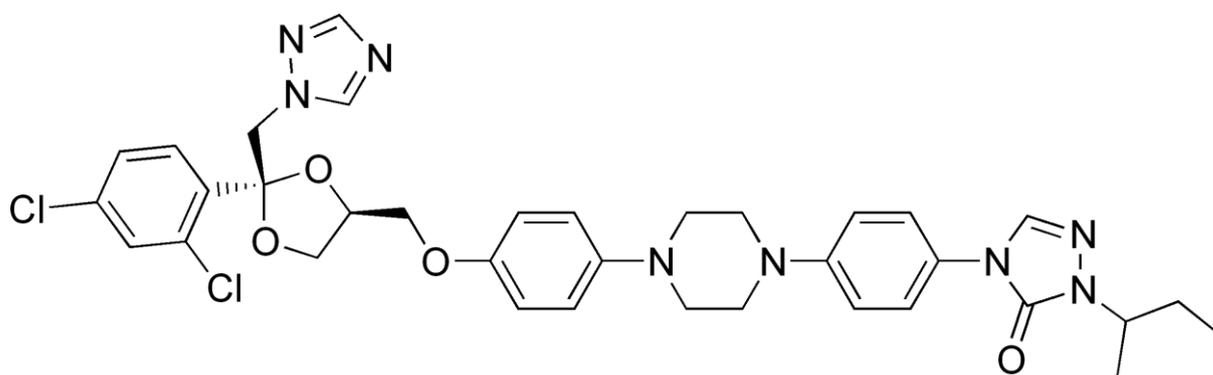


Figure 35 : formule de l'itraconazole

A Madagascar, après 8 mois de traitement à la dose de 200 mg/jour, la négativation mycologique a été obtenue dans 70 % des cas pour *Cladospirium carrionii* et dans 33 % des cas pour *Fonsecaea pedrosoi*. Des phénomènes de résistance ont été signalés (Poirriez *et al.* 2000).

Une étude de Queiroz-Telles *et al.* a montré en 2009 que chez trente patients brésiliens traités avec de l'itraconazole à une dose de 200 à 400 mg/jour, huit patients avec des formes moyennement avancées de la maladie, avaient été guéris au niveau clinique et au niveau de l'examen mycologique au bout de 10,9 mois. Une réponse similaire a été observée au bout de 12,9 mois de traitement en continu, chez 11 des 12 patients présentant des formes modérées, soit 91 %. Parmi les neuf patients présentant des lésions sévères, quatre d'entre eux, soit 44 %, ont eu une réponse clinique et mycologique après 30 mois de traitement et le reste des patients montraient des résultats significatifs en termes d'amélioration.

Une étude a été menée au Sri Lanka (Ranthilaka *et al.*, 2009) (figure 36), pour évaluer l'efficacité de l'itraconazole par voie orale à 400 mg par jour pendant 7 jours sur un mois, associé à la cryothérapie avec l'azote liquide. La cryothérapie était réalisée toutes les deux semaines (pour éviter les douleurs et les œdèmes) et l'action de congélation était maintenue jusqu'à ce qu'une marge blanche se forme autour du site, après 30 secondes à 2 minutes. Le traitement était douloureux cependant l'anesthésie locale n'était pas réalisée mais des antalgiques étaient ingérés 30 minutes avant l'intervention. L'efficacité du traitement a été interprétée selon la réponse clinique et la réponse mycologique, chez trois patients. Chez le premier patient, la guérison a été obtenue au bout de 12 mois de traitement et 9 mois d'itraconazole pulse, chez le deuxième au bout de 11 mois et 10 mois d'itraconazole pulse et chez le troisième au bout 12 mois et de 20 pulses d'itraconazole.



Figure 36 : (a) patient fermier de 52 ans avec des lésions sur la cheville droite
(b) patient après neuf mois de traitement par itraconazole (Ranthilaka *et al.*,
2009)

L'itraconazole est recommandé à une dose de 200 à 400 mg/jour, selon la sévérité de la lésion. Il est utilisé à la même dose que le kétoconazole, est beaucoup mieux toléré et peut être avantageusement associé à la 5-FC (Bolzinger *et al.*, 1991). Son utilisation n'est pas encore recommandée de manière systématique dans cette mycose (Tanuma *et al.*, 2000).

7.4.6 Fluconazole

Le fluconazole (Triflucan®) (figure 37) oral a été testé avec un certain succès seul ou en association avec de l'iodure de potassium (expérience indienne), sans recul suffisant pour lors.

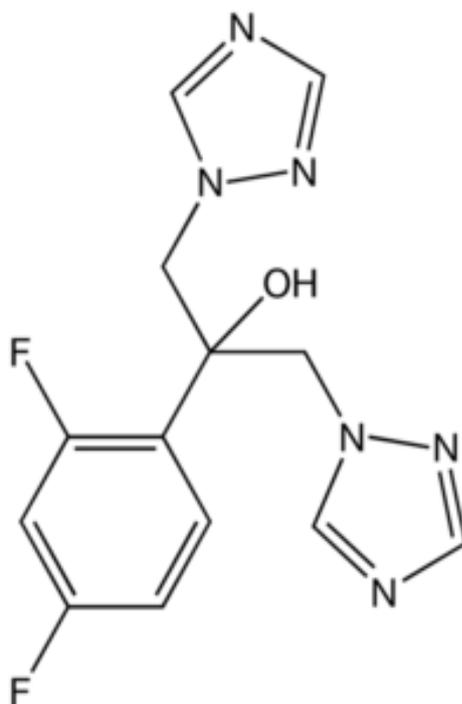


Figure 37: formule du fluconazole

7.4.7 Posaconazole

Le posaconazole (Noxafil®) (figure 38) a une bonne activité antifongique sur un large spectre de champignons, incluant les champignons noirs, et peut être utilisé chez les patients présentant des mycoses systémiques sévères.

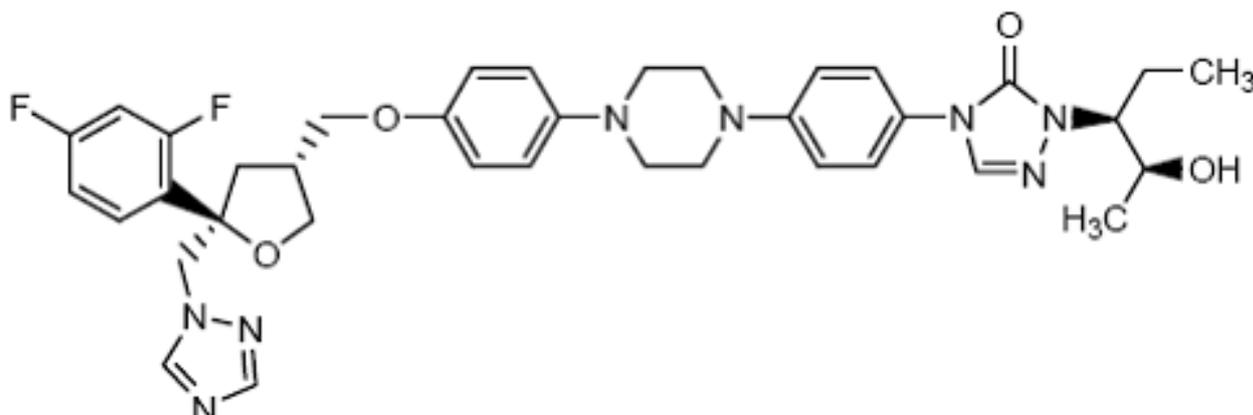


Figure 38: formule du posaconazole

Une étude (figure 39) a été menée sur un modèle de souris infectées par *Fonsecaea pedrosoi* (Calvo *et al.*, 2011). Elles ont reçues pendant 4 semaines des doses de posaconazole à 10 ou 20 mg/kg/jour, avec une dose de voriconazole à 10 ou 20 mg/kg/jour, ou avec une dose d'itraconazole à 25 ou 50 mg/kg/jour, ou avec une dose de terbinafine à 150 ou 250 mg/kg/jour. Les interprétations de la guérison ont été évaluées par rapport à la taille des lésions, aux études histopathologiques et par des cultures de tissus excisés.

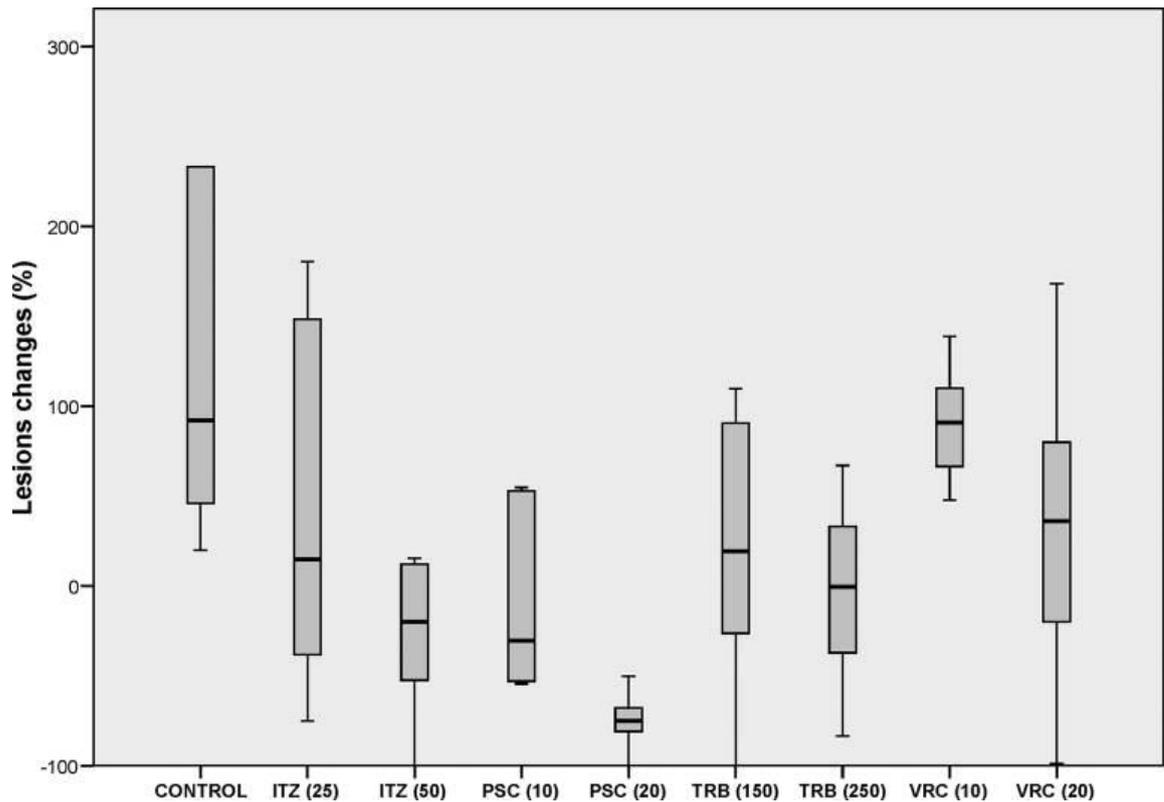


Figure 39 : diagramme représentant les différentes de taille des lésions sur les souris atteintes par *Fonsecaea pedrosoi*, traitées par itraconazole, posaconazole ou voriconazole à différents dosages (Calvo *et al.*, 2011)

Le posaconazole a ici été plus efficace que les autres traitements en réduisant la taille des lésions et le pourcentage de culture positive du tissu infecté. L'itraconazole reste le traitement le plus communément employé pour traiter la chromoblatomycose. La terbinafine est la meilleure option pour le traitement de cette maladie grâce à sa bonne efficacité et sa bonne tolérance. Le voriconazole est, quant à lui, efficace mais peu étudié.

7.4.8 Terbinafine

La terbinafine (Lamisil®) (figure 40) est une allylamine fongicide active sur de nombreux dermatophytes, les champignons dimorphiques et les levures. Son mode d'action consiste à bloquer la squalène époxidase, ce complexe membranaire de la cellule fongique. Elle présente ainsi une action fongistatique, par arrêt de la croissance cellulaire due à une déficience en ergostérol mais aussi une action fongicide, par rupture des membranes fongiques due à l'accumulation de squalène intracellulaire (Esterre *et al.*, 2003).

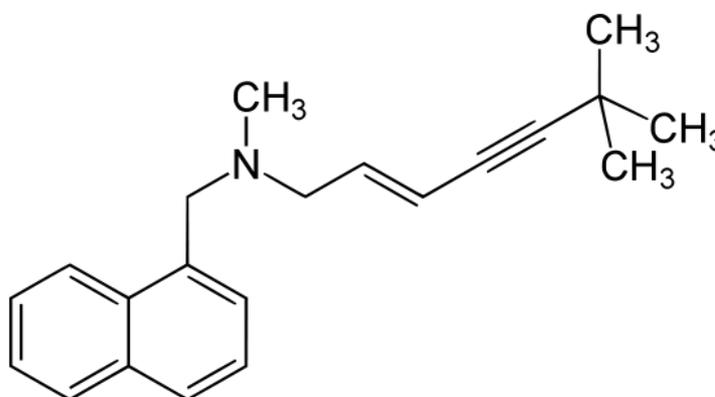


Figure 40 : formule de la terbinafine

Une étude a été organisée en 1994-1996, dans deux centres hospitaliers malgaches, dans les deux régions endémiques de la maladie :

- à Andapa dans le nord où seule l'espèce *Fonsecaea pedrosoi* est présente
- à Manamabaro, près d'Ambovombe dans le sud, où seule *Cladospodium carrionii* est présente.

Quarante-deux patients étaient inclus et traités avec 500 mg de terbinafine par jour pendant 6 mois à 1 an (Esterre *et al.*, 1997). L'amélioration des lésions a été spectaculaire avec une disparition des surinfections bactériennes, des oedèmes et des éléphantiasis après deux à six mois de traitement. Une efficacité de 85 % a été observée, sans effet secondaire significatif ni rechute après deux ans de suivi. Les infections à *Cladosporium carionnii* répondaient mieux au traitement que celles dues à *Fonsecaea pedrosoi*, pour lesquelles il est alors nécessaire de prolonger le traitement d'au moins six mois.

Face à ce progrès thérapeutique, Novartis Pharma s'est engagé avec l'Institut Pasteur de Madagascar à fournir des traitements gratuits pour ces populations défavorisées qui n'ont pas les moyens de se traiter sur une longue période (Esterre *et al.* 2003). Cette étude humanitaire a concerné sept centres de référence en zones endémiques recensant 150 malades atteints de chromoblastomycose et accessibles au corps médical. 42000 comprimés de Lamisil® ont été envoyés en mars 1997, pour traiter ces malades pendant 6 mois. Puis 55000 comprimés ont de nouveau été envoyés en juillet 1997. Il est à noter que l'efficacité globale était diminuée, ceci probablement du fait que la durée du traitement ait été plus courte et que le transfert de responsabilités aux paramédicaux ait été mal réalisé.

D'autres résultats (Ricard-Blum *et al.*, 1998) ont été trouvés en étudiant le métabolisme de la matrice extra-cellulaire et sa réticulation, les métabolites étant dosés dans le sérum. En effet, les niveaux de collagène de type III et la partie N-terminale du propeptide sont corrélés à la taille de la lésion après 4 mois et après 12 mois de traitement par la terbinafine. Après 4 mois de traitement, la pyroline urinaire était supérieure chez les patients dont la taille de la lésion était réduite de plus de la moitié, et le hyaluronane sérique était plus faible chez les patients qui avaient des lésions actives depuis moins de 5 ans. Le traitement a donc augmenté les réticulations des pyridinolines et des pentosides mais a réduit le contenu du collagène. En plus de son activité fongicide, la terbinafine agirait donc *in vivo* comme une molécule antifibrotique.

La terbinafine a fait la preuve d'une certaine efficacité dans les expériences japonaises à 250 mg/jour (Tanuma *et al.*, 2000) et surtout malgaches à 500 mg/jour, voire 1 g/jour (Esterre *et al.*, 1996), y compris dans des cas chroniques résistants aux autres antifongiques et en incluant des critères mycologiques et histologiques de guérison (Esterre *et al.*, 1998).

Elle peut être associée éventuellement à la cautérisation (comme à Madagascar) ou à la thermothérapie (comme au Japon), voire combinée à l'itraconazole en cas d'échec (Gupta, *et al.*, 2002).

La terbinafine est la molécule présentant les meilleurs résultats tant en terme d'efficacité que d'innocuité, compte-tenu de son activité fongicide et du fait qu'elle n'implique pas le cytochrome P450, permettant ainsi un minimum d'interactions médicamenteuses. Elle présente quelques effets secondaires comme des problèmes digestifs mineurs et des réactions cutanées limitées en début de traitement. Elle peut être considérée comme le traitement de référence, et son coût est cinq fois moins élevé que l'association 5-FC-itraconazole.

7.4.9 **Anticorps humain liant la mélanine**

L'anticorps humain liant la mélanine inhibe la prolifération des conidies et donc les cellules sclérotiques. Le mécanisme n'est pas encore connu. Cependant, lier cet anticorps à la surface des cellules pourrait altérer les fonctions des molécules impliquées. Ces résultats impliquent que la mélanine de *Fonsecaea pedrosoi* ait une structure immunologiquement active qui active les réponses bénéfiques humorales et cellulaires.

7.4.10 Solution saturée d'iodure de potassium

Une dose maximale de 400 mg trois fois par jour peut être utilisée. Le traitement est relativement peu cher, ce qu'il est utile de noter dans les pays en voie de développement.

7.5 Associations médicamenteuses

Les associations médicamenteuses augmentent les chances de guérison mais engendrent également plus d'effets indésirables. La combinaison la plus largement utilisée dans le passé était le 5-FC/amphotéricine B et le 5-FC/itraconazole. A l'avenir d'autres combinaisons associant des azoles récents (posaconazole et voriconazole) et allylamines pourront être testées.

7.6 Conclusion sur les traitements

Le traitement devrait être poursuivi jusqu'à la guérison, c'est-à-dire, après environ 7 mois de thérapie. Les rechutes sont cependant fréquentes principalement pour les lésions étendues.

De nouveaux moyens tels que des médicaments, des vaccins, des associations médicamenteuses sont nécessaires pour progresser dans le traitement de la chromoblastomycose. Actuellement, seulement les petites lésions peuvent être guéries.

Conclusions

THESE SOUTENUE PAR : Mlle VERQUERA Marie-Alix

La chromoblastomycose est endémique à Madagascar, notamment dans la forêt verdoyante du Nord-Est et dans le désert épineux du Sud de l'île. Cette mycose cutanée et sous-cutanée se contracte par pénétration dans le derme d'un champignon, suite à un traumatisme provoqué par un végétal ou des débris de bois. Les hommes entre 30 et 60 ans sont les plus touchés du fait de leurs activités agricoles (fermiers, bûcherons, cultivateurs).

Les champignons mis en cause sont des espèces pigmentées appartenant à la famille des Dématiacées, principalement *Fonsecaea pedrosi* et *Cladosporium carrionii*. L'organisme se défend contre cette infection fongique en réalisant une réaction locale inflammatoire non spécifique et une réponse spécifique, immunitaire, à dominante cellulaire.

L'aspect clinique de la maladie se présente sous forme de lésions au niveau des membres inférieurs majoritairement. Au début, une papule rougeâtre prurigineuse apparaît puis elle se transforme en nodules, en lésions bourgeonnantes ou en plaques. La dissémination des champignons se fait par extension, par voie lymphatique ou par voie hématogène. L'évolution est chronique sur plusieurs années et peut aboutir à des formes déformantes et invalidantes, comme des dégénérescences carcinomateuses, des filarioses lymphatiques ou des infections secondaires.

Le diagnostic s'appréhende tout d'abord par un interrogatoire et un examen clinique. Ensuite, après prélèvement d'une partie de la lésion, sont réalisés un examen direct (avec mise en évidence des cellules fumagoïdes) et une culture mycologique. Il est également possible de réaliser un diagnostic anatomopathologique et un diagnostic immunopathologique. La biologie moléculaire est un moyen pour réaliser précisément l'identification de l'espèce en cause. Cependant, cette technique est coûteuse et peu réalisée en pratique dans ces zones défavorisées. Il est important de bien différencier la chromoblastomycose des autres pathologies qui lui sont proches pour pouvoir adapter au mieux le traitement.

Le traitement de la chromoblastomycose est long et difficile car souvent le diagnostic est tardif. Différentes méthodes sont utilisées comme la chirurgie, la thérapie thermique et les traitements antifongiques. Comme nous l'avons indiqué, il n'existe pas de traitement de référence et les récurrences sont fréquentes ; cependant, la terbinafine présente les meilleurs résultats d'efficacité et d'innocuité et présente peu d'interactions médicamenteuses.

La chromoblastomycose nécessite d'autres recherches approfondies pour limiter ce problème de santé publique touchant des populations démunies qui n'ont pas accès aux traitements coûteux et qui ne peuvent assumer ce traitement long et difficile. Il faudrait sensibiliser ces populations aux risques qu'elles encourent du fait de leurs activités et leur permettre de consulter plus tôt en cas de lésions.

Le Président de la thèse,

Nom :

Signature :

1,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon

Professeure C. VINCIGUERA

Bibliographie

Alviano DS, Franzen AJ, Travassos LR, Holandino C, Rozental S, Ejzemberg R, Alviano CS, Rodrigues ML.

Melanin from *Fonsecaea pedrosoi* induces production of human antifungal antibodies and enhances the antimicrobial efficacy of phagocytes. *Infect Immun.* 2004 ; 72 : 229-237

Ameen M.

Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. *Clinical Exper Dermatol.* 2009 ; 34: 849-854

Andarianariso A.C.F, Rakotoson J, Randretsa M, Rakotondravelo S, Rakotoarimanana.D, Rakotomizao J, Aubry P.

Madagascar: La situation sanitaire dans la grande île au début du XXIe siècle. *Med Trop.* 2007; 67: 19-29

Azulay RD.

Experimental chromoblastomycosis in man. *J Invest Dermatol.* 1967; 19: 307

Bolzinger T, Pradinaud R, Sainte-Marie D.

Traitement de quatre cas de chromomycose à *F.pedrosoi* par l'association 5 FC-itraconazole. *Nouv Dermatol.* 1991 ; 10 : 462-469

Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A.

Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses.* 2001 ; 44 : 1-7

Bonifaz A, Martinez-Soto E, Carrasco-Gerard E, Peniche J.

Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 542-547

Bonifaz A, Paredes-Solis V, Saul A.

Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 ; 5: 247-254

Borelli D.

Acrotheca aquaspersa : nova species agente de cromomicosis. *Acta Cient Venez.* 1972 ; 23 : 193-196

Bourrée P.

Aide mémoire de parasitologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 1994.

Brumpt E.

Précis de parasitologie. Masson, 1949 ; 1845-1848

Brygoo ER.

Note sur les chromoblastomycoses. *Arch. Inst Pasteur Madagascar.* 1965 ; 34: 35-37

Brygoo ER, Segretain G.

Etude clinique, épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose a Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot.* 1960 ; 3: 443-475

Calvo E, Pastor EJ, Mayayo E, Hernandez P, Guarro J.

Antifungal Therapy in an Athymic Murine Model of Chromoblastomycosis by *Fonsecaea pedrosoi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 8: 3709–3713

Carod JF.

Emergent, unknown, misdiagnosed? Sporotrichosis and chromoblastomycosis in Madagascar: diagnostic algorithms *Tropical Medicine and International Health.* 2011 ; 16: 97-384

Carrion AL.

Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1950 ; 50: 1255-1282

Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS.

Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *Int J Dermatol.* 2003 ; 42 : 408-412

Chabasse D. et al.,

La chromomycose. *Mycologie médicale, Masson.* 1999 ; 230-233

Coulanges P., Locheron P.

La chromoblastomycose à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 1981 ; 48 : 69-95

Dodin A. Moreau M.

Inhibition in vitro par le diméthyl-dithiocarbamate de zinc de la germination des spores des champignons responsables de la chromomycose humaine. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 1965 ; 34

Esterre P.

Chromoblastomycosis. *Myco Med.* 2005 ; 20 : 456-366.

Esterre P, Andriantsimahavandy A, Raharisolo C.

Histoire naturelle des chromoblastomycoses à Madagascar et dans l'Océan Indien. *Bull Soc Path Exot.* 1997 ; 5 : 312-317

Esterre P, Andriatsimahavandy A, Raharisolo C.

Natural history of chromoblastomycosis in Madagascar and the Indian Ocean. *Bull Soc Pathol Exot.* 1997 ; 90; 5: 312-317

Esterre P, Andriantsimahavandy A, Estera Ramanantsoa Ramarcel, Pecarrere JL.

Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar : a review. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 ; 55:45-47

Esterre P, Chabasse D.

Chromomycose. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*. 2003 8-605-A-10, 6p

Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsihoharana M, Pecarrere JL.

Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol*. 1996 ; 134,: 33-36

Esterre P, Inzan CK, Ratsoharana M, Andriantsimahavandy A, Raharisolo C, Randrianiaina E.

A multicenter trial of terbinafine in patients with chromoblastomycosis : effects on clinical and biological criteria. *J Dermatol Treat*. 1998 ; 9: 529-534

Esterre P, Lortat-Jacob H, Sainte-Marie D, Pradinaud R, Grimaud A.

The potential role of cytokine in the immunopathology of chromomycosis. An in situ immunohistochemical study in humans. *J Mycol Med*. 1994 ; 4 : 145-148

Esterre P, Peyrol S, Sainte-Marie D, Pradinaud R, Grimaud A.

Granulomatous reaction and tissue remodeling in chromomycosis. *Virchows Arch A*. 1993 ; 422 : 285-291

Esterre P, Peyrol S, Guerret S, Sainte-Marie D, Pradinaud R, Grimaud JA.

Cell-matrix patterns in the cutaneous lesion of chromomycosis. *Pathol Res Pract*. 1992 ; 188: 894-900

Esterre P, Raharisolo C, Inzan CK, Roig P.

De la mycologie médicale tropicale à une approche de santé publique : la chromo blastomycose à Madagascar. *J. Mycol Med*. 2003 ; 13 : 133-140

Esterre P, Ratsioharana M, Roig P.

Potential use of Terbinafine in the treatment of Chromoblastomycosis. *Rev. Contemp. Pharmacother*. 1997 ; 8 : 357-361

Esterre P, Ravisse P, Peyrol S, Pradinaud R, Sainte-Marie D, Grimaud JA.
Immunopathologie de la lésion cutanée de chromomycose. *Mycol Med.*
1991 ; 1 : 201-207

Esterre P, Risteli L, Ricard-Blum S.

Immunohistochemical study of type I collagen turn-over and of matrix metalloproteinases in chromoblastomycosis before and after treatment by terbinafine. *Pathol Res Pract.* 1998 ; 194 : 847-853

Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD.

Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. *Med Mycol.*
2002 ; 40 : 529-534.

Hay R.

Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. *Br J Dermatol.* 1999 ; 141 : 36-40

Da Silva JP, Da Silva MB, Campelo SR, Salgado UI, Picanço Diniz JA, Esterre P, Rozental S, Salgado CG.

TGF- β plasma levels in chromoblastomycosis patients during itraconazole treatment. *Cytokine.* 2010 ; 51 : 202-206

Kano K.

Chromoblastomycose due to a new pathogenic organism-*Hormiscium* Kunze. *Aichi Ishikaishi.* 1988 ; 41 : 1657-1660

Kenane Nadia

La chromoblastomycose, *Th D. Pharm., Lyon 1*; 1999

Kullavanijaya P, Rojanavanich V.

Successful treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* by the combination of itraconazole and cryotherapy. *Int J Dermatol.* 1995 ; 34 : 804-807

Kurtzman CP, Ribnett CJ.

Identification and phylogeny of ascomycetous yeasts from analysis of nuclear large subunit (26S) ribosomal DNA partial sequences. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1998 ; 73 : 331-371

Laporte P.

La chromomycose dans l'île de Mayotte (Comores). *Med Trop*. 1990 ; 2 : 195-196

Le Quellec B.

Essais de fongicides dérivés du diméthyl-dithiocarbamate de zinc in vitro et in vivo dans la chromoblastomycose humaine. *Bull Soc Path Exot*. 1966 ; 59 :192-199

Makimura K, Murayanna SY , Yamaguchi H.

Detection of a wide range of medically important fungi by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*. 1994 ; 40 : 358-364

Masclin J, Morand JJ, Civatte M.

Les chromomycoses (chromoblastomycoses). *Med Trop*. 2001 ; 61 : 459-461

Montpellier J, Catanei A.

Mycose humaine due à un champignon du genre *Hormodendrum*, H. algeriensis. *Ann Dermatol Syphilol*. 1927 ; 8 : 626-635

Moulinier C.

Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie. *Editions Médicales Internationales* : Lavoisier, Paris ; 2002

Narendranath S, Sudhakar G., Mirabel RSM, Kini H, Pinto J.

Safety and efficacy of oral potassium iodide in chromoblastomycosis. *Intern. Journal of Dermatol*. 2010 ; 49 : 334-348

Noel Claire.

La chromoblastomycose, *Th D. Pharm., Lyon 1* ; 2002

Pavlidakey GP, Snow SN, Mohs FE.

Chromoblastomycosis treated by Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Onco.* 1986 ; 12 : 1073-1075.

Pedroso A, Gomes JM.

Four cases of dermatitis verrucosa produced by *Phialophora verrucosa*. *Ann Paulista Med.* 1920 ; 9 : 53

Poirriez J, Breuillard F, François N, Fruit J, Sendid B, Gross S, Dei-Cas E.

A case of chromomycosis treated by a combination of cryotherapy, shaving, oral 5-FC and oral amphotericine B. *Am J Trop Med Hyg.* 2000 ; 63 : 61-63

Polak A.

Mode of action of 5-fluorocytosine and 5-fluorouracil in dematiaceous fungi. *Sabouraudia.* 1983 ; 21 : 15-25

Pradinaud R, Bolzinger T.

Treatment of chromoblastomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999 ; 25 : 869-870

Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment *Medical Mycology.* 2009 ; 47 : 3-15

Rakotondravelo SJB, Ramarozatovo L, Andrianasolo R, Randrianasolo FMP, Rajoarifetra J, Rapelanoro Rabenja F.

Aspects épidémio-cliniques de la chromomycose au centre hospitalier universitaire d'Antananarivo. USFR de dermatologie et de Rhumatologie, CHU J.R. Befelatanana, Antananarivo, Madagascar. 2005

Ranthilaka R, Ranawaka MD, Nishan Amarasinghe MBBS, Dantha Hewage MD. Chromoblastomycosis: combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy. *Journ Dermatol.* 2009 ; 48 : 397-400

Rapelanoro Rabenja F.

Photos de l'USFR de Dermatologie et de Rhumatologie, CHU JR Befelatanana, Antananarivo, Madagascar, 2013.

Rapelanoro Rabenja F, Ralandison S, Andriamampionona T, Grojean P, Ramarozatovo LS.

Les mycoses profondes à Madagascar. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2004 ; 178

Ricard-Blum S, Hartmann DJ, Esterre P.

Monitoring of extracellular matrix metabolism and cross-linking in tissue, serum and urine of patients with chromoblastomycosis, a chronic skin fibrosis. *European Journal of Clinical Investigation.* 1998; 28: 748-754

Rippon JW.,

Medical mycology. *WB Saunders Compagny*, 1982; 246-276

Rippon JW.

The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. *WB Saunders Co.* Philadelphia. 1988.

Romero H, Guedz E, Magaldi S.

Evaluation of immunoprecipitation techniques in chromoblastomycosis. *J Mycol Med.* 1996 ; 6 : 83-87

Rubin HA, Bruce S., Rosen T., Mc Bride M.

Evidence for percutaneous inoculation as the mode of transmission for chromoblastomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25 : 951-954

Rudolph M.

Über die brasilianische « Figueira ». *Arch Schiffs Trop Hyg.* 1914 ; 18 : 498

Salomon D, Adatto M, Skaria AM.

La chirurgie micrographique selon Mohs : concept, technique et indications.
Revue Médicale Suisse. 2006 ; 63

Segretain

Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. *Maloine*, 1987

Sidrim JJC, Menezes RHO, Paixao GC, Rocha MFG, Brilhante RSN, Oliveira AMA, Diogenes MJN.

Rhinocladiella aquaspersa: limite imprécise entre chromoblastomycose et phaeohyphomycose. *J. Mycol. Med.* 1999 ; 9 : 114-118.

Simson FW.

Chromoblastomycosis : some observations on the types of diseases in South Africa. *Mycologia.* 1946 ; 38 : 432-449

Terra F.

Novo typo de dermatite verrucosa mycose por *Acrotheca* com associacao de leishmaniosa. *Braz. Med.* 1922 ; 2 : 363-368

Trejos A.

Cladosporium carrionii and the problem of Cladosporia isolated from chromoblastomycosis. *Rev Biol Trop.* 1954 ; 2: 75

Tuffanelli L, Mibum PB.

Treatment of chromoblastomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1990 ; 23 : 728-732

Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S.

Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1984 ; 10 : 615-619

Tanuma H, Hiramatsu M, Mukuai H, Abe M, Kume H, Nishiyama S.

A case of chromoblastomycosis effectively treated with terbinafine. Characteristics of chromoblastomycosis in the Kitasato region, Japan. *Mycoses*. 2000 ; 43 : 81-83

Yeguez-Rodriguez J., Richard-Yegres N., Yegres F.

Manifestaciones clinicas de la cromomicosis en Venezuela. *Med Priv*. 1993 ; 3 : 50-53

Références Internet

1. <http://microbiology.mtsinai.on.ca/mig/difungi/index.shtml> consulté le 20 septembre 2013
2. <http://www.wildmadagascar.org/> consulté le 10 janvier 2014
3. <http://www.atlas-dermato.org> consulté le 20 septembre 2013
4. <http://www.anatomicum.org> consulté le 20 septembre 2013
5. <http://www.atlas-dermato.org> consulté le 20 septembre 2013
6. <http://medecinetropicale.free.fr/>, consulté le 10 janvier 2014
7. <http://stim-dermato.tripod.com/> consulté le 10 janvier 2014
8. <http://www.atlas-dermato.org/> consulté le 10 janvier 2014
9. <http://www.atlas-dermato.org> consulté le 20 septembre 2013
10. <http://www.unmondepygmee.com> consulté le 20 septembre 2013
11. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2919f/6.2.html> consulté le 20 septembre 2013

La Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

VERQUERA Marie-Alix

La chromoblastomycose à Madagascar

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, p 92.

RESUME

La chromoblastomycose est une dermatite verruqueuse présente à Madagascar. Les champignons responsables, *Fonsecaea pedrosoi* et *Cladosporium carrionii*, pénètrent dans le derme suite à un traumatisme dû à un végétal ou des débris de bois.

Dans une première partie, nous présenterons les agents pathogènes responsables, qui se situent principalement au Nord-Est et dans le Sud de l'île. Il est à noter que les hommes sont plus touchés que les femmes du fait de leurs activités agricoles.

Dans une deuxième partie, nous décriront les lésions qui se développent sur les membres inférieurs et qui peuvent évoluer de façon chronique sur plusieurs années.

Dans une troisième partie, nous développerons les méthodes du diagnostic avec notamment la mise en évidence des cellules fumagoïdes.

Pour finir, nous citerons les nombreux traitements très coûteux et peu efficaces pour ces populations défavorisées.

MOTS CLES

Chromoblastomycose
Madagascar
Mycose cutanée
Cellules fumagoïdes

JURY

M. BOIRON Patrick, Professeur des Universités

M. CHAZAL Jean, Professeur des Universités, Doyen de la faculté de
médecine de Clermont-Ferrand

M. ESTERRE Philippe, Chargé de Recherche, Institut Pasteur

Mme RODRIGUEZ-NAVA Veronica, Maître de Conférences des Universités

M. BLAHA Didier, Maître de Conférences des Universités

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 24 mars 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

29 rue Saint Nestor, 69008 LYON