



HAL
open science

La chromoblastomycose en Guyane : épidémiologie et évolution des pratiques depuis 1950

Thibaut Muller

► **To cite this version:**

Thibaut Muller. La chromoblastomycose en Guyane : épidémiologie et évolution des pratiques depuis 1950. Dermatologie. 2019. dumas-03210294

HAL Id: dumas-03210294

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03210294>

Submitted on 18 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2019

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2019ANTI0383

« La Chromoblastomycose en Guyane : épidémiologie et évolution des pratiques depuis 1950 »

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
Des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le Mardi 16 avril 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

MULLER THIBAUT

A Nice (06)

Examineurs de la thèse :	Mr NACHER Mathieu	Professeur /Président du Jury
	Mr COUPPIE Pierre	Professeur/Directeur de thèse
	Mme PIERRE-DEMAR Magalie	Professeur
	Mme DUFLO Suzy	Professeur
	Mme CORDEL Nadège	Docteur en médecine
	Mr BLAIZOT Romain	Docteur en médecine



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie et vénéréologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Michel CARLES	Anesthésie Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89

Professeur de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Maître de conférences des Université de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	Médecine générale Ruelle de la colline Section Dupré 97141 VIEUX FORT Tel : 05 90 80 84 05

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
Franck MASSE	Médecine générale Maison de Santé de Ducos 1 Place Asselin de Beauville 97224 DUCOS Tel :

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
BUTORI Pauline	Ophthalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DUDOUIT Sylvain	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DURTETTE Charlotte	Médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
HENNO Florent	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux (Suite)	
PARSEMAIN Aurélie	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60

PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
ROLLE Amélie	Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie et Mycologie CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale

BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES (au 31/08/2019)

Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

Remerciements

A monsieur le Professeur Mathieu NACHER

Pour avoir accepté sans hésiter de présider le jury de cette thèse, malgré la sollicitation évidente dont vous faites l'objet. Vous me faites l'honneur de prendre le temps de juger mon travail et je vous en remercie.

A mon directeur de thèse, monsieur le Professeur Pierre COUPPIE

Je vous remercie d'avoir pris le temps de relire et de superviser la réalisation de ce travail, en m'apportant vos précieux conseils. Merci également de m'avoir accueilli dans votre service et transmis le goût de la dermatologie tropicale, avec le calme et la sympathie qui vous caractérisent.

A mesdames le Professeur Magalie PIERRE-DEMAR et le Professeur Suzy DUFLO

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, en apportant une expérience différente et indispensable. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

A madame le Docteur Nadège CORDEL

Pour votre aide et votre soutien dans ma pratique actuelle et future. Merci d'avoir accepté d'intégrer le jury de cette thèse et d'y apporter votre expérience.

A monsieur le Docteur Romain BLAIZOT

Pour ta sympathie, ta réactivité, et le temps passé à m'aider dans la réalisation de ce travail en m'apportant entre autres les données manquantes. Merci pour tes remarques et tes conseils avisés.

Aux dermatologues côtoyés lors de ma formation aux Antilles - Guyane : *Docteur Quist, Docteur Baubion, Docteur Amazan, Docteur Delaigue, Docteur Dufour, Docteur Sainte Marie et Docteur Musson*

Merci de votre temps et de votre accessibilité permanente. Vous m'avez conforté dans mon amour de la dermatologie et de la région.

Aux dermatologues du service de Dermatologie de Bordeaux : *Professeur Beylot-Barry, Professeur Boralevi, Professeur Taieb, Professeur Doutré, Professeur Seneschal, Docteur Milpied, Docteur Cogrel, Docteur Léauté-Labreze, Docteur Morice-Picard, Docteur Pham-Ledard, Docteur Dutriaux, Docteur Prey, Emilie Gérard, Anne-Sophie Dutkiewicz, Anne-Sophie Darrigade*

Merci de votre accueil et des connaissances que vous m'avez apporté. Je suis conscient de la chance que j'ai eu d'avoir pu accéder à cette expérience.

A mes co-internes. Pour m'avoir souvent permis de rire et d'oublier les contraintes ...

A Marion et Tom,

Mes deux amours. Ceux qui me permettent de me lever et me coucher chaque jour avec le sourire.

A mes parents et ma famille,

Toujours présents, et qui m'ont donné la stabilité et la sérénité pour choisir ce que je voulais faire de ma vie.

A mes amis, proches ou loin, qui rythment le quotidien et le rendent plus léger.

Table des matières

INTRODUCTION	10
RAPPELS SUR LA CHROMOBLASTOMYCOSE.....	11
Définition et épidémiologie.....	11
Historique	12
Microbiologie et pathogénie	13
Aspects cliniques	16
Examens diagnostics.....	16
Traitements	18
PARTIE 1 : A PROPOS DE 5 CAS DE CHROMOBLASTOMYCOSE EN GUYANE	19
Introduction.....	19
Patient n° 1	19
Patient n° 2	20
Patient n° 3	21
Patient n° 4	22
Patient n° 5 : illustration des difficultés diagnostiques.....	23
Discussion	25
Conclusion	28
PARTIE 2 : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DES CAS GUYANAIS DE CHROMOBLASTOMYCOSE DEPUIS 1950	29
Introduction.....	29
Matériels et Méthodes.....	29
Résultats	31
Population et caractéristiques démographiques	31
Présentation clinique.....	36
Examens diagnostics et paracliniques.....	38
Traitements reçus.....	41
Evolution et complications	46
Discussion	47
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES.....	61
RESUME	65

INTRODUCTION

La chromoblastomycose (CBM) ou chromomycose est une infection fongique profonde de la peau secondaire à l'inoculation de spores issues d'un champignon noir présent dans les régions tropicales et semi tropicales. La pénétration de l'agent pathogène dans l'hôte humain induit une réaction inflammatoire intense granulomateuse et une prolifération des tissus cutanés responsable d'une symptomatologie bruyante, caractérisée par un aspect verruqueux et bourgeonnant, affichant, parfois douloureux ou occasionnant des limitations fonctionnelles. Il s'agit d'une maladie rare, sans déclaration obligatoire, considérée par certains auteurs comme une maladie tropicale négligée bien qu'elle ne figure pas sur la liste des NTDs (neglected tropical diseases) de l'OMS (1). Dans la littérature, on trouve de nombreux cas rapportés et de petites séries, ainsi que plusieurs études épidémiologiques notamment en Asie (Japon et Chine), à Madagascar et en Amérique latine (Brésil et Mexique) (2–4). Une fois suspecté, le diagnostic est relativement aisé, reposant sur une clinique compatible en zone endémique et des examens paracliniques simples. Cependant, il existe fréquemment un retard de prise en charge avec des lésions anciennes et déjà sévères au moment du diagnostic. De plus, la durée d'évolution de la maladie est corrélée à une plus grande résistance aux traitements. Ceux-ci doivent donc être prolongés, avec un risque élevé de rechute à l'arrêt. Il n'existe pas d'études contrôlées randomisées évaluant l'efficacité des traitements et les recommandations sont basées sur l'avis d'experts issus de méta-analyses de ces publications (1,5). L'objectif de cette thèse est l'étude de la CBM en Guyane Française. Après un rappel général sur la pathologie, la première partie vise à décrire les 4 derniers cas diagnostiqués et non publiés afin d'illustrer les données connues et les pièges diagnostiques. La seconde partie est une étude rétrospective monocentrique de l'ensemble des cas de CBM sur le territoire depuis 1950 et la description de l'évolution épidémiologique, des techniques diagnostiques et des traitements au cours de cette période.

RAPPELS SUR LA CHROMOBLASTOMYCOSE

Définition et épidémiologie

La CBM est une infection fongique profonde ou mycose profonde secondaire à l'inoculation de spores issues de champignons dématiés¹. Il s'agit de la plus prévalente des infections fongiques profondes mais également de la plus fréquente des infections à champignon noir (4), dont les deux espèces principalement en cause sont *Fonsecaea pedrosoi* et *Cladophialophora carrionii* (6). La pénétration est transcutanée suite à une blessure par des végétaux (restes de plantes, épines, écorce) ou des sols contaminés (déchets toxiques des mines, sols souillés par l'huile ou les hydrocarbures) (7), et touche surtout les membres inférieurs, parfois supérieurs ou le tronc. Il n'y a généralement pas de souvenir du traumatisme initial. Les patients sont souvent des hommes (sex ratio de 4:1 à 17:1 selon les études) (8,9), ce qui pourrait s'expliquer par un rôle protecteur des hormones féminines et notamment la progestérone comme le suggèrent certaines études *in vitro* (10). Ce sont essentiellement des patients adultes de plus de 40 ans, avec une activité loisir ou professionnelle dite « à risque » : agriculteur, cultivateur, travail ou loisir en forêt (8). Il s'agit de patients immunocompétents, au contraire d'autres mycoses profondes comme les phaeohyphomycoses qui touchent plutôt les immunodéprimés (1). Selon une étude brésilienne (11), il pourrait exister une susceptibilité génétique chez les patients porteurs de l'HLA-A29. L'incidence annuelle estimée varie entre 1/6800 à Madagascar et 1/8 625 000 aux Etats Unis (2), mais l'absence de déclaration obligatoire rend difficile l'évaluation précise de ces données et de la répartition de la maladie (figure n°1). Elle est rare en Amérique du nord mais largement endémique au Mexique, avec 95.8% de cas identifiés à *F. pedrosoi* (12). Dans le reste de l'Amérique centrale, de l'Amérique du sud et la Caraïbe, les cas décrits sont également surtout dus à *F. pedrosoi* dans les régions des forêts tropicales humides (1). En Asie et en Océanie, les zones de plus forte incidence sont le Japon (incidence annuelle à 1/416 000), la Chine (notamment la région de Shandong) et l'Australie. La CBM est endémique dans le reste de l'Asie avec des cas régulièrement rapportés. En Afrique, Madagascar a la plus forte incidence mondiale avec 1323 cas rapportés entre 1955 et 1995 (13). Le reste du continent Africain est probablement sous représenté car les cas y sont moins rapportés. Enfin, en Europe, les cas sont essentiellement d'importation.

¹ Dématié = champignon noir ; espèce fongique contenant de la mélanine dans sa paroi, pigmenté en brun-noir.

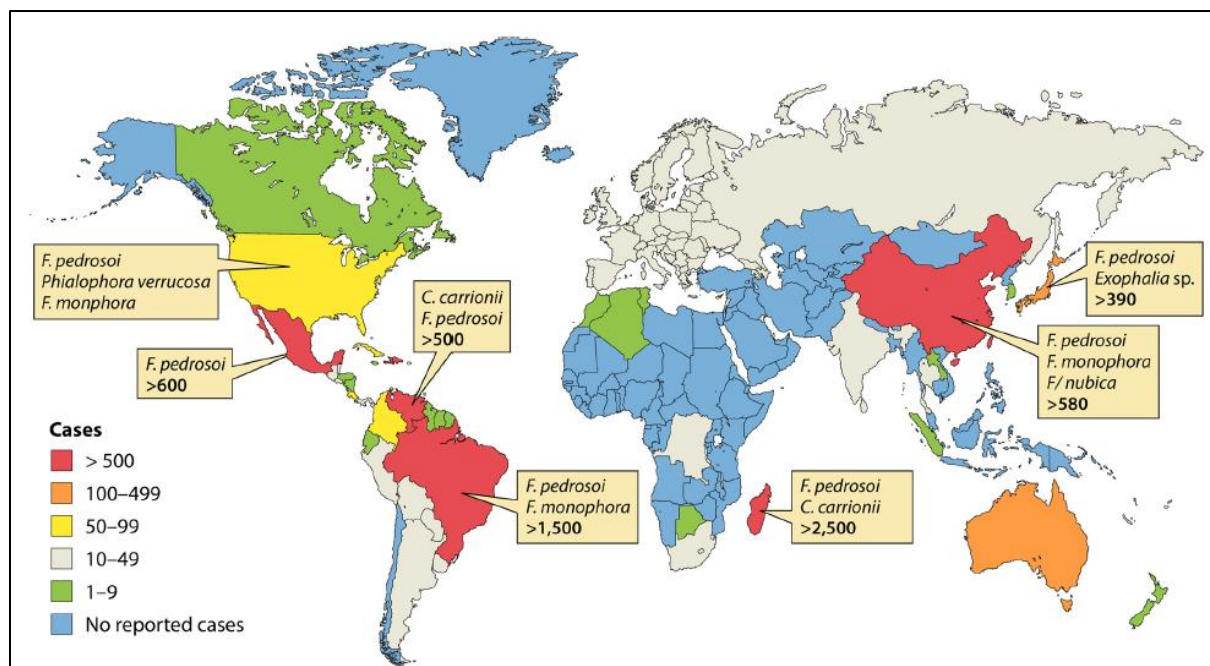


Figure 1. Répartition des cas rapportés de chromoblastomycose.

Source : Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):233–76.

Historique

Au début du XXe siècle, des cas de mycétomes² décrits à Madagascar par Bruas et Fontoynt (en 1903 et 1909), avaient des caractéristiques cliniques et épidémiologiques pouvant correspondre à des CBM (14). De la même manière, en 1904, Guiteras décrivait à Cuba un cas semblable à la CBM, nommé localement « chapa » (15). Les premières recherches sur la maladie datent de 1911 au Brésil, quand Pedroso et Gomes observaient plusieurs cas de dermatose verruqueuse chez 4 patients brésiliens (16). L'analyse des biopsies cutanées trouvait des cellules pigmentées sphériques, correspondants aux cellules fumagoïdes³ décrites actuellement. La mise en culture montrait des colonies fongiques pigmentées, identifiées par la suite comme *Phialophora verrucosa*, un des principaux agents de la maladie. Les prélèvements étaient envoyés à Paris pour identification précise mais les cas ne furent publiés qu'en 1920, retardés par la première guerre mondiale en Europe.

Ainsi, les premiers cas publiés dans la littérature datent de 1914 par le brésilien Maximilliano Willibaldo Rudolph (17). Il rapportait 6 patients présentant des lésions bourgeonnantes des membres inférieurs, avec mise en évidence de deux cultures fongiques noires et floconneuses, dont les

² Infection fongique profonde sous la forme de pseudotumeur inflammatoire du tissu sous cutané

³ Pathognomoniques de la maladie. Autre nom donné pour désigner les cellules fumagoïdes : cellules muriformes, corps sclérotiques ou de Medlar, cellules méristématiques ou en châtaigne.

caractéristiques microscopiques sont celles communément décrites pour *Fonsecaea pedrosoi*. En 1915, le premier cas nord-américain était rapporté chez un patient italien vivant à Boston et présentant un placard verruqueux violacé de la fesse droite dont l'analyse histopathologique trouvait des cellules fumagoïdes, et dont l'espèce isolée était *Phialophora verrucosa* (18). C'est en 1936 dans une étude sur les données microbiologiques de la CBM que l'argentin Pablo Negroni créa le genre *Fonsecaea* et valida l'espèce principale *F. pedrosoi* proposée par Brumpt (19).

Un grand nombre d'appellations différentes ont été utilisées au cours du temps pour désigner cette pathologie. En 1922, Terra et al. la nommèrent pour la première fois chromoblastomycose (20). Ce terme suggérait une multiplication de levures⁴ dans les tissus humains, ce qui ne correspondait pas à l'observation des cellules fumagoïdes septées (qui ne sont pas des levures). Ainsi, en 1935, Moore et Almeida la renommèrent « chromomycose » (21). En 1974, Ajello et al. introduisirent le terme « phaeohyphomycose » pour définir les infections fongiques profondes différentes des CBM sur le plan clinique et histologique (22). Finalement, lors de l'établissement de la dernière nomenclature des infections fongiques en 1992 par l'International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), le terme « chromoblastomycose » fut retenu car il s'agissait du terme employé lors de la description initiale de la pathologie et parce que le terme « chromomycose » était trop générique, proche des phaeohyphomycoses (23).

Microbiologie et pathogénie

La CBM appartient à l'ordre des *Chaetothyriales* dont les deux genres les plus fréquents sont *Fonsecaea* et *Cladophialophora*. Il existe 5 espèces pathogènes principales : *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa* et *Exophiala dermatitidis*. L'espèce la plus représentée dans les régions tropicales humides est *F. pedrosoi*, tandis que *C. carrionii* est le plus souvent mise en évidence dans les régions semi arides (3).

Les études environnementales et phylogénétiques supposent qu'il existe des espèces plutôt saprophytes dans le milieu extérieur (ex *F. erecta*), des espèces pathogènes dans les tissus des patients (ex *F. pedrosoi*) et des espèces retrouvées dans les deux (ex *F. monophora*) (1,7,24,25). Les espèces pathogènes ne sont que rarement retrouvées dans l'environnement. A ce jour, ce phénomène reste inexpliqué. Une hypothèse avancée est la cohabitation des différentes espèces dans des micro-habitats proches et que les méthodes d'extraction de champignons dans l'environnement ne permettent pas bien de déceler les formes pathogènes. Certains auteurs

⁴ Blastomycète correspond à une classe des Deuteromycotina qui regroupe les levures imparfaites.

évoquent une capacité d'adaptation génique et pathogénique après pénétration dans l'hôte humain. Il a également été observé la présence d'enzymes de dégradations à la fois des substrats végétaux et mammifères dans certaines espèces de *Cladophialophora*, témoin de la dualité de leur mode de vie et pouvant permettre le transfert du végétal à l'homme lors de l'inoculation. Cependant, aucune hypothèse n'explique totalement l'absence de ces espèces dans l'environnement.

D'autres éléments sont mal compris, notamment la différence de potentiel invasif entre les espèces. Les études génomiques récentes (7,24) ont montré une répétition de domaines spécifiques associés à la production d'enzymes et de transporteurs plus importante dans les espèces pathogènes que dans les saprophytes. La sur-représentation de ces domaines géniques⁵ induirait les mécanismes de virulence et de résistance des espèces pathogènes en permettant de multiples stratégies de survie par mise en jeu de cascades enzymatiques variées. Il existe encore des protéines dont la fonction est inconnue et dont l'étude poussée pourrait permettre une meilleure compréhension des voies de signalisation impliquées dans l'adaptation évolutive des champignons chez l'homme.

Certains éléments de pathogénèse sont tout de même élucidés. D'abord, le caractère hydrophobe des cellules fongiques permet l'adhérence aux tissus de l'hôte et la transition vers la structure fumagoïde après pénétration transcutanée (26). Ces cellules fumagoïdes ne sont retrouvées dans aucune autre mycose profonde et sont disposées en 2 à 4 cellules agrégées présentant des septas transversaux ou longitudinaux. Leur architecture particulière composée essentiellement de matériel cellulaire (lipides et glycoprotéines) et de peu d'organelles, leur permet en outre de progresser dans l'organisme, mais leur confère également des propriétés uniques de résistance aux traitements. De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs inducteurs de la transition entre les différentes formes du champignon, afin de les reproduire *in vitro* et de permettre l'étude de l'efficacité des traitements antifongiques. En effet, la forme fumagoïde observée dans les prélèvements de patients n'existe habituellement pas dans l'environnement. La transition des formes de reproduction (conidie⁶) ou des formes saprophytes (mycélium⁷) vers la forme pathogène (fumagoïde) chez une même espèce a été rapportée dans plusieurs études (26). Elle nécessite des conditions de température, d'acidité du milieu et de concentration calcique bien spécifiques ainsi que l'ajout de propranolol (figure n°2). En contexte infectieux, l'induction par le facteur d'activation plaquettaire (PAF) semble jouer un rôle primordial. Malgré l'apport de ces données et l'amélioration permanente des connaissances sur le sujet, la difficulté d'induction *in vitro* de la transition vers la forme

⁵ Dont les domaines alcool-deshydrogénase (ALDH), FMOs (flaving-containing monooxygénase), glyoxal, caspases, HSP (heat-shock proteins), biosynthèse et transport des sidérophores

⁶ Conidie = spore, levure

⁷ Mycélium = ensemble des hyphes ou filaments formant le champignon

fumagoïde réduit les possibilités d'études physiologiques et thérapeutique sur ces formes dans des conditions proches de celles *in vivo*.

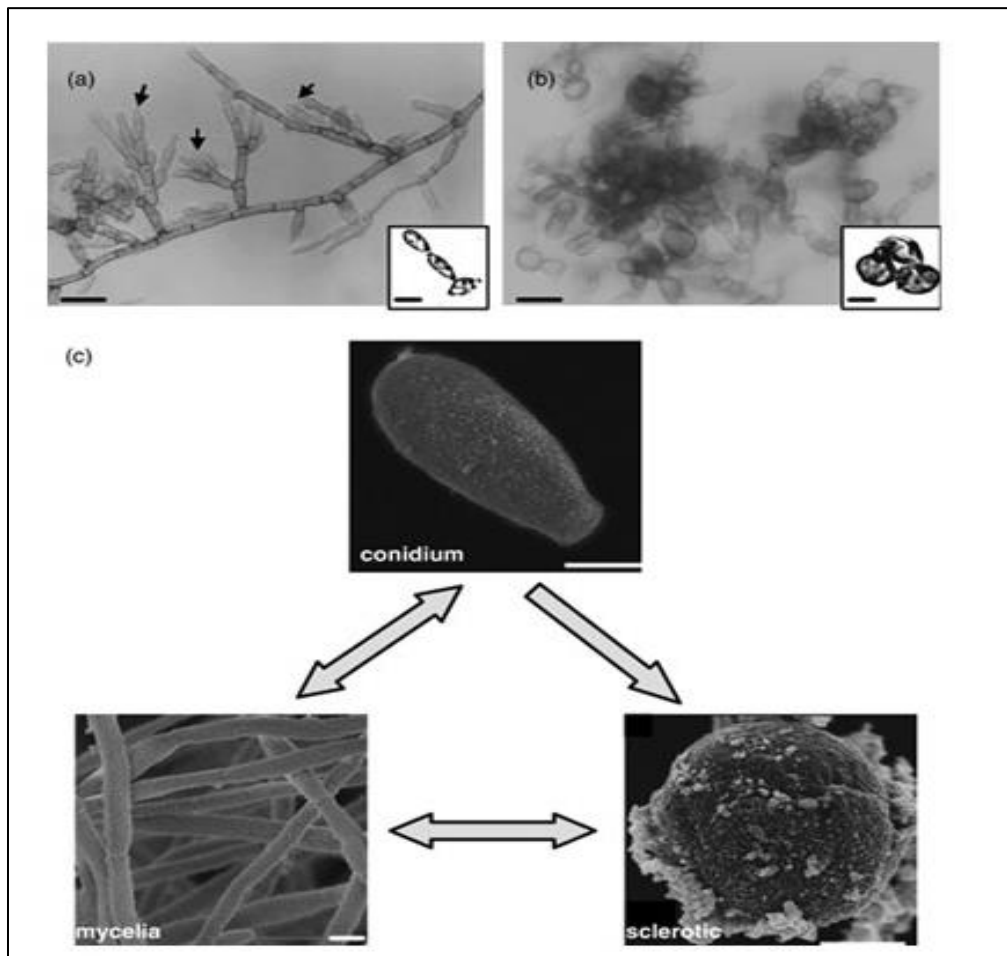


Figure 2. Morphologie de *F. pedrosoi* en lumière (a, b) et en microscopie électronique (c).

Source : Santos ALS, Palmeira VF, Rozental S, Kneipp LF, Nimrichter L, Alviano DS, et al. *Biology and pathogenesis of Fonsecaea pedrosoi*, the major etiologic agent of chromoblastomycosis. *FEMS Microbiol Rev.* 2007 Sep 1;31(5):570–91

Parmi les autres facteurs de pathogénèse, la présence de mélanine dans les parois cellulaires explique d'abord la pigmentation brun-noir et participe à la virulence par son rôle protecteur : protection contre les enzymes protéolytiques et les dérivés oxygénés et nitrogénés, inhibition de la phagocytose et protection contre la réponse immunitaire cellulaire (26). D'autres caractéristiques semblent participer à la résistance et la virulence, mais les phénomènes sont mal compris ; parmi eux on peut citer : la structure glyco-protéique spécifique des cellules fongiques, le rôle du céramide monohexoside (CMH) dans la membrane et les parois cellulaires ou celui des protéines de phosphorylation et des inhibiteurs peptidiques (1). Enfin, la symptomatologie est directement liée à la réaction de l'hôte immunocompétent, mettant en jeu la réponse immunitaire cellulaire et macrophagique, avec pour conséquence la formation d'un infiltrat inflammatoire dense granulomateux, de micro-abcès et une prolifération cellulaire cutanée.

Aspects cliniques

Les lésions se développent au point d'inoculation avec une possibilité d'extension horizontale régionale par contiguïté et, rarement, à distance ou vers les organes profonds, probablement plus par le grattage que par diffusion lymphatique (1). L'incubation est variable et dure quelques semaines à quelques mois. La lésion initiale est une papule kératosique, parfois en plaque ou nodulaire, pouvant évoluer vers des lésions pseudo tumorales ou végétantes, avec quelquefois un lymphœdème associé. Asymptomatique au début de l'évolution, elle devient ensuite prurigineuse voire douloureuse, ce qui pousse le patient à consulter. On peut observer des points noirs ou « black dots » à la surface de la lésion correspondant à la migration trans-épidermique d'éléments fongiques pigmentés et de débris cellulaires. Sans traitement, l'évolution est chronique vers des lésions de grande taille polymorphes et douloureuses, allant jusqu'à la fibrose tissulaire avec rétractions cutanées, tendineuses ou éléphantiasis (27). Les autres complications possibles sont la surinfection bactérienne des lésions et l'atteinte d'organes profonds qui reste cependant rare, au contraire du mycétome ou de la sporotrichose où l'extension verticale vers les tissus sous cutanés est habituelle. La transformation en carcinome épidermoïde est exceptionnelle (27), favorisée par l'ulcération et la surinfection chronique des lésions. Le diagnostic n'est pas toujours aisé car l'aspect est parfois trompeur et peut orienter vers d'autres diagnostics (autre mycose profonde, mycobactérie, leishmaniose cutanée). En zone tropicale, de nombreuses pathologies peuvent donner des lésions semblables (annexe 1). Les éléments en faveur du diagnostic en cas de doute sont (1) : patient en zone d'endémie tropicale ; loisirs ou travail en extérieur ; traumatisme initial rapporté ; lésion des extrémités ; papule, nodule ou plaque verruqueuse ou kératosique ou lésion en chou-fleur ou cicatricielle ; présence de « black dots » ; prurit à un stade avancé ; évolution lente de la maladie. Une classification clinique de sévérité de la maladie existe, initialement décrite par Carrión (28) et modifiée dans les publications au cours du temps. La forme légère est une lésion unique de petite taille (< 5cm), la forme modérée est composée d'une ou plusieurs lésions de taille intermédiaire (moins de 15cm) touchant au maximum deux zones adjacentes, la forme sévère correspond à des lésions de grande taille (> 15cm) ou touchant plusieurs zones anatomiques différentes. Elle devrait être systématiquement utilisée afin de mieux classer les patients et de permettre l'évaluation des meilleurs traitements selon la sévérité clinique.

Examens diagnostics

Il existe la plupart du temps un retard diagnostique lié au fait que la pathologie est rare et peu connue, que les lésions sont chroniques, peu symptomatiques au début avec un traumatisme cutané

méconnu. Le diagnostic peut être effectué par étalement sur lames de squames obtenues par grattage de la lésion. L'examen direct après digestion à la potasse (KOH) montre les cellules fumagoïdes pathognomoniques de l'affection ; ce sont des cellules rondes ou polyédrales, de 5 à 12 µm, septées, à parois pigmentées longitudinales ou transverses.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée. La sensibilité de ces examens est augmentée si le prélèvement est réalisé sur les zones de « black dots ». L'analyse histologique met en évidence une hyperplasie épidermique avec papillomatose, un infiltrat inflammatoire granulomateux avec micro abcès à polynucléaires neutrophiles (PNN), une sclérose du derme lorsque les lésions sont anciennes et la présence de corps fumagoïdes libres ou à l'intérieur des cellules géantes ou des micro abcès. La coloration utilisée est l'hématoxyline-éosine (HE) et les éléments fongiques peuvent être mieux vus avec la coloration de Gomori Grocott ou Fontana Masson (dans le cas où ces éléments sont rares) (1). Dans une étude sur 26 patients (29), les signes histologiques les plus fréquents étaient la présence d'un granulome organisé (88%), une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse avec élimination trans-épidermique de matériel fongique (88%) et une fibrose (81%).

D'autre part, l'analyse mycologique permet la mise en culture et l'identification morphologique de l'espèce en cause. Les cultures poussent lentement (jusqu'à 6 semaines) (1), et montrent des champignons noirs pigmentés dont l'aspect est floconneux ou velouté, excepté pour les espèces du genre *Exophiala* qui sont des levures pigmentées à un stade précoce. L'identification est faite sur l'aspect micro-morphologique mais peut être établie plus précisément par séquençage ADN (25). De nouvelles techniques d'identification par spectrométrie de masse sont actuellement étudiées, notamment la spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight). Elle permet, par la recherche de protéines spécifiques d'espèce au sein d'une culture positive, d'établir un diagnostic d'espèce beaucoup plus précis que les seuls critères morphologiques, notamment sur des espèces rares, avec un coût peu important une fois la machine obtenue. La spectrométrie MALDI-TOF nécessite néanmoins l'existence d'une base de données de spectres protéiques fiables et peut être complétée par le séquençage génomique. Dans une étude portant sur l'identification de 89 échantillons d'espèces du genre *Exophiala* (30), cette technique a permis l'identification rapide et efficace d'une large proportion d'espèces cliniquement pertinentes. Il n'y a pas de place pour les tests sérologiques en pratique courante, cependant ils pourraient avoir un intérêt séro-épidémiologique ; en effet dans une étude brésilienne les auteurs ont rapportés une très bonne sensibilité (72 à 97%) et spécificité (proche de 100%) de l'immunoélectrophorèse et de l'immunoblot (31).

Traitements

A ce jour, aucun traitement n'a fait la preuve formelle de son efficacité et il n'existe aucune étude contrôlée randomisée. Les recommandations sont issues d'avis d'experts basés sur des séries de petite taille et des cas isolés. La première difficulté est d'évaluer la sensibilité *in vitro* aux antifongiques des espèces de la CBM puisque les spores et hyphae⁸ ne prennent pas spontanément la forme fumagoïde *in vitro*. Les études sont donc à interpréter prudemment. Elles suggèrent une sensibilité de la quasi-totalité des espèces du genre *Fonsecaea* (qui est largement le plus fréquent) à l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'isavuconazole et la terbinafine, et une résistance au fluconazole, à l'amphotéricine B et à la flucytosine (1,32).

Lorsque la lésion est de petite taille, récente et accessible, le traitement de référence est la chirurgie, permettant le plus souvent une guérison définitive. Pour les lésions modérées à sévères, la chirurgie devient difficile et le traitement de référence repose sur les antifongiques systémiques seuls ou en association (33), bien que ces formes soient souvent réfractaires. Dans ces cas-là, les molécules les plus utilisées et les plus efficaces semblent être l'itraconazole et la terbinafine seules ou en association, le posaconazole et l'association itraconazole et flucytosine (1,33,34). La durée du traitement varie de quelques mois à 2 ans, et le risque de récurrence après un traitement bien conduit est important. Il semble que l'association de 2 antifongiques oraux soit bénéfique, notamment pour les cas réfractaires à la monothérapie. L'association avec un traitement physique tel que la cryothérapie, la thermothérapie, le laser CO2 non sélectif et la photothérapie dynamique pourrait également apporter un bénéfice (1,33). En effet, leur action synergique par nécrose des tissus lésés et stimulation de la réaction inflammatoire peut augmenter les chances de guérison. Le premier traitement physique utilisé est la cryothérapie, appliqué sur des lésions de petite taille ou de manière séquentielle sur les plaques plus larges, pendant des durées de 30s à 4min, avec un risque de séquelles rétractiles. L'efficacité en association aux antifongiques est rapportée mais nécessite l'assiduité et la persévérance du patient et du clinicien. Malgré ces nombreuses possibilités thérapeutiques, les formes modérées et sévères ont de faibles chances de guérison car il existe de nombreux facteurs ayant un rôle dans la résistance au traitement (annexe 2).

⁸ Hyphae ou filament

PARTIE 1 : A PROPOS DE 5 CAS DE CHROMOBLASTOMYCOSE EN GUYANE

Introduction

Le dernier cas publié de CBM en Guyane remonte à 2001 (35). Depuis cette date, 5 nouveaux cas ont été diagnostiqués et pris en charge dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Cayenne, dont 4 bien documentés qui font l'objet de cette présentation. Un cas annexe, illustrant les difficultés diagnostiques pouvant être rencontrées, est également détaillé.

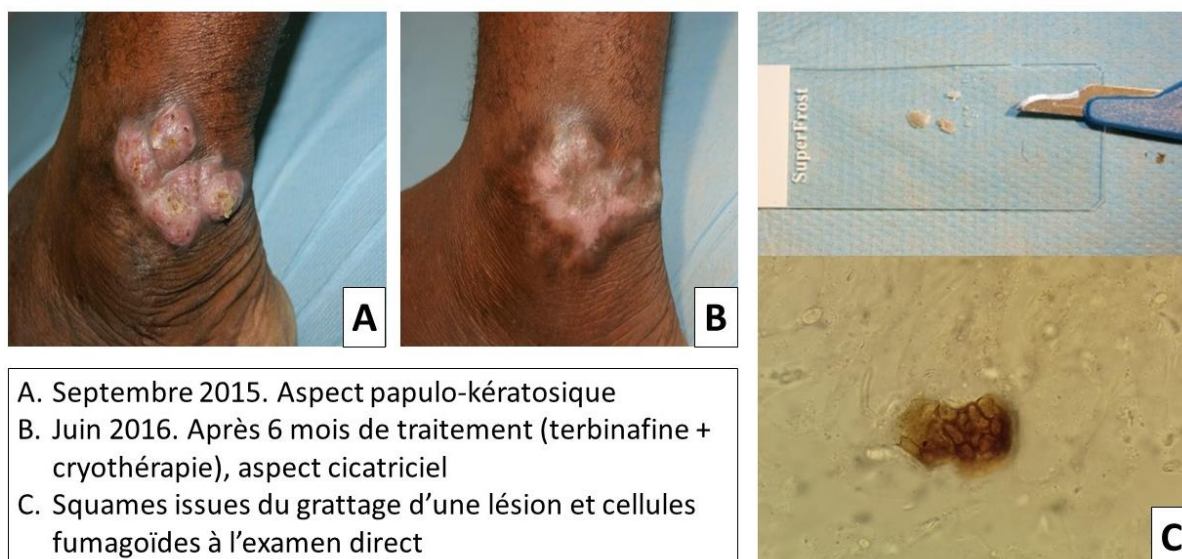
Patient n° 1

Il s'agissait d'un homme de 56 ans, Haïtien vivant à Kourou⁹, cultivateur. Il était reçu en consultation en août 2010 pour une lésion bourgeonnante de la malléole externe du pied gauche, sensible, évoluant depuis 9 mois, mesurant 3 x 3 cm, avec micro-ulcérations superficielles. Il avait été préalablement traité par antifongiques locaux et antibiotiques dans l'hypothèse d'abord d'un dermatophyte puis d'un ecthyma, sans succès. L'analyse histologique de la biopsie cutanée montrait une réaction granulomateuse du derme avec des cellules géantes contenant des cellules fumagoïdes, ainsi qu'une fibrose du derme en profondeur. L'examen direct mycologique du prélèvement était négatif mais la culture identifiait l'espèce *Fonsecaea pedrosoi*. Il était introduit un traitement par terbinafine 500mg par jour, avec une bonne tolérance et une efficacité clinique constatée à 1 mois. Cependant le patient était perdu de vue après 4 mois de traitement.

Il était revu en décembre 2012 pour récurrence de la lésion 1 an plus tôt (1 an après l'arrêt de la terbinafine). La biopsie montrait un aspect identique et le traitement par terbinafine 500mg par jour était repris en janvier 2013, et permettait une amélioration partielle. L'examen direct de squames était positif au cours du suivi et un traitement par itraconazole 200mg/j était ajouté au traitement précédent. Au bout d'un an, le grattage et les biopsies étaient toujours positives malgré l'amélioration clinique lente. On augmentait la posologie de la terbinafine à 750mg/j et on associait un traitement physique par cryothérapie. L'amélioration se poursuivait mais le patient était de nouveau perdu de vue en octobre 2014, après 22 mois de traitement.

Il était de nouveau suivi dans le service en septembre 2015 à la suite d'une aggravation locale, le traitement était repris par terbinafine 750mg/j puis 1000mg/j avec des séances de cryothérapie tous les 15 jours, permettant une très lente amélioration clinique. Il était perdu de vue une troisième fois en juin 2017.

⁹ Ville du littoral Guyanais dans la région des Savanes, 4^e ville la plus peuplée du territoire, connue pour la présence du centre spatial guyanais (CSG).



Patient 1. Photos cliniques et grattage de squames avant application de potasse (KOH)

Patient n° 2

Il s'agissait d'une femme de 69 ans, Surinamaise, vivant avec son fils à Saint Laurent du Maroni¹⁰ et agricultrice. Elle se présentait en consultation en mai 2015 pour une plaque bourgeonnante kératosique verruciforme du mollet droit, évoluant depuis 5 ans, de 12 x 10 cm de côtés. Il n'y avait pas de notion de traumatisme précédent l'apparition de la lésion. La biopsie cutanée confirmait le diagnostic de CBM, sans signe de malignité. La culture mycologique identifiait l'espèce *Fonsecaea pedrosoi*. Elle recevait un traitement par terbinafine 250 mg/j pendant 1 mois, augmenté à 500mg/j devant la stabilité clinique, puis était perdue de vue.

Elle revenait à la consultation de dermatologie de l'Ouest Guyanais 3 ans plus tard (en juillet 2018), à la suite d'une errance diagnostique et thérapeutique. En effet, un traitement chirurgical avec greffe cutanée avait été pratiqué et la patiente était adressée pour retard de cicatrisation sur la zone de prise de greffe (cuisse droite). L'aspect clinique de la jambe droite était toujours typique mais franchement aggravé avec majoration de la plaque papulo-kératosique et présence de micro-ulcération et de « black dots ». Une nouvelle biopsie confirmait le diagnostic et le traitement par terbinafine 500mg/j était repris et toujours en cours.

¹⁰ Principale ville de la région de l'Ouest Guyanais, frontalière avec le Suriname.



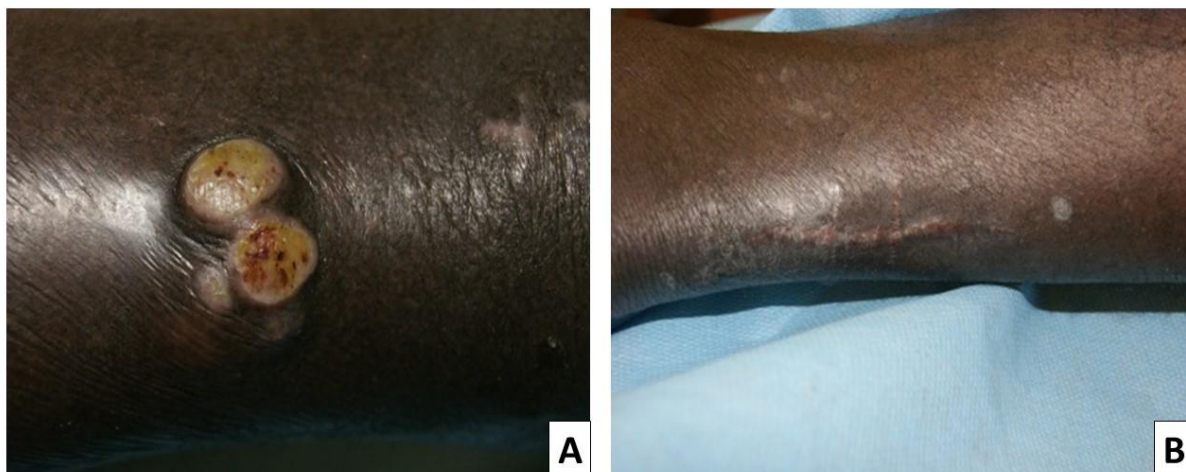
Plaque de la jambe droite à bordure papuleuse avec zones kératosiques, zones ulcérées et « black dots »

Patient 2. Photo clinique, septembre 2018.

Patient n° 3

C'était un homme Haïtien de 68 ans, vivant dans la région de Cayenne¹¹ et ancien maçon. Il était vu en consultation en mai 2015 pour deux tuméfactions nodulaires douloureuses, suintantes et prurigineuses de la face postérieure de la cheville droite, évoluant depuis 2 mois. Elles mesuraient 3 x 2 cm et 1 x 1 cm. L'interrogatoire ne permettait pas de trouver un traumatisme initial, ni séjour en forêt précédent le début des troubles, mais le patient rapportait une activité régulière de jardinage pieds nus. L'histologie mettait en évidence la présence de cellules fumagoïdes dans les cellules géantes multinucléées du derme. L'examen mycologique était négatif au direct et en culture mais celle-ci était ininterprétable (prélèvement sanglant et culture envahi par des bactéries). Le traitement consistait en une chirurgie d'exérèse en septembre 2015, avec des suites opératoires simples et l'absence de récurrence à ce jour.

¹¹ Chef-lieu de Guyane, région du Centre littoral.

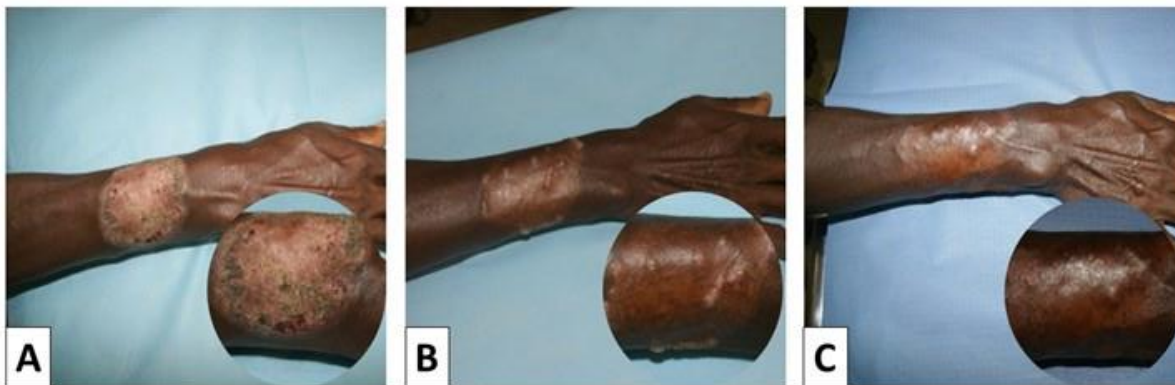


A. Mai 2015. Deux tuméfactions nodulaires centimétriques suintantes et sensibles.
 B. Novembre 2015. Aspect post chirurgical, absence de récurrence locale.

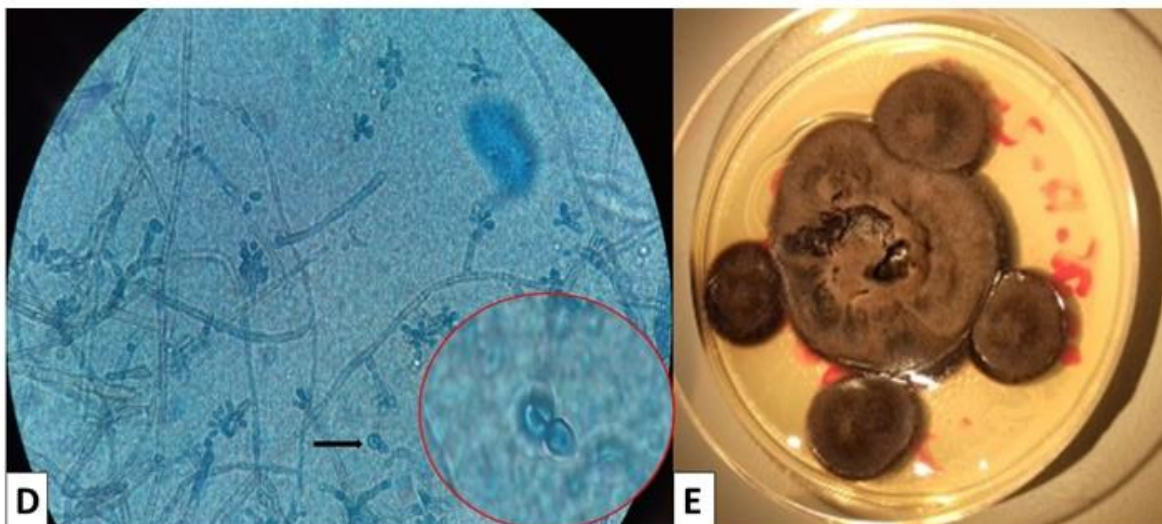
Patient 3. Photos cliniques pré et post chirurgicales.

Patient n° 4

C'était un patient de 60ans, Haïtien, vivant dans la région de Cayenne, cultivateur de banane. Il consultait dans le service de Dermatologie en mai 2017 pour une plaque verruqueuse de 5 x 8 cm de l'avant-bras droit avec bordure papuleuse, asymptomatique, apparue 5 ans auparavant et d'évolution lentement centrifuge. L'analyse anatomo-pathologique de la biopsie montrait la présence de granulomes tuberculoïdes sans nécrose associés à des cellules géantes multinucléées et quelques spores dans les zones de micro abcès superficiels. L'analyse mycologique confirmait le diagnostic, trouvant des cellules fumagoïdes à l'examen direct et la culture identifiait *Fonsecaea pedrosoi*. Le traitement était débuté par terbinafine 500mg/j, majoré à 750 mg/j après 5 mois de traitement devant une bonne tolérance et la persistance de zones infiltrées et kératosiques. Un mois plus tard, on associait un traitement physique ponctuel par cryothérapie. On notait une période d'aggravation clinique à la suite d'un problème de délivrance du médicament pendant laquelle le patient prenait une dose insuffisante de terbinafine à 250mg/j. A ce jour, le patient est quasiment guéri et toujours en cours de traitement (actuellement à 14 mois de traitement), avec quelques zones actives résiduelles.



A. Juillet 2017. Plaque verruqueuse à bordure papuleuse, avant mise en route du traitement
 B. Janvier 2018. Amélioration clinique après 5 mois de terbinafine 500mg/j, persistance de zones infiltrées et kératosiques
 C. Septembre 2018. Poursuite de l'amélioration clinique sous terbinafine 750mg/j et avec cryothérapie séquentielle depuis 6 mois



D. Examen direct après digestion à la potasse d'un fragment de biopsie cutanée à l'état frais. Mise en évidence de filaments mycéliens et de cellules fumagoïdes (flèche) sous la forme de cellules agglomérées et septées
 E. Culture d'un champignon noir pigmenté correspondant à l'espèce *Fonsecaea pedrosoi*

Patient 4. Photos cliniques montrant l'évolution favorable sous traitement. Examens mycologiques : cellules fumagoïdes à l'examen direct et champignon noir pigmenté en culture.

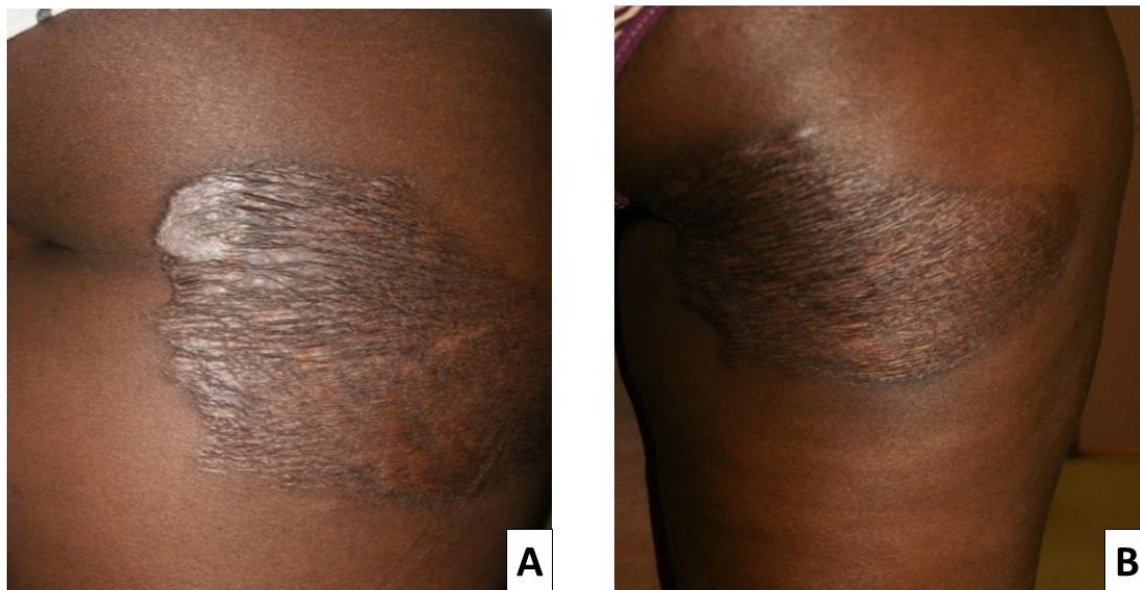
Patient n° 5 : illustration des difficultés diagnostiques

Il s'agissait d'une jeune patiente Haïtienne de 18 ans, arrivée en Guyane 2 ans plus tôt. Lorsqu'elle consultait en septembre 2007, elle présentait une lésion chronique prurigineuse de la fesse droite, hyperkératosique dans sa partie supérieure, apparue peu de temps après la naissance et sans traumatisme à l'interrogatoire. La biopsie cutanée montrait un granulome superficiel légèrement suppuratif avec élimination trans-épidermique de matériel en faveur d'une CBM sans cellule

fumagoïde ni élément fongique mis en évidence. Elle était envoyée pour relecture à l'Institut Pasteur de Paris qui confirmait le diagnostic de mycose probable bien qu'aucun élément fongique n'ait été vu. L'examen direct mycologique et la culture étaient négatifs. Un traitement par terbinafine 500mg/j était introduit et bien toléré. Le traitement ne permettait aucune amélioration à 6 mois et était changé pour de l'itraconazole initialement en pulse-thérapie (400mg/j pendant 1 semaine par mois) pendant 1 mois, puis en à la posologie conventionnelle de 200mg/j. Il n'y avait toujours pas d'amélioration 3 mois plus tard et la patiente était perdue de vue.

Elle reprenait contact 2 ans plus tard (en août 2010) pour persistance de cette lésion de la fesse droite devenue douloureuse. La biopsie cutanée décrivait la présence d'un granulome palissadique nécrosant du derme probablement d'origine infectieuse mais les colorations par le PAS (periodic acid schiff), Ziehl-Neelsen, Gomori-Grocott et Gram étaient négatives. L'examen mycologique direct et la culture étaient toujours négatifs. On proposait alors un traitement physique par cryothérapie 2 fois par mois, et la patiente était de nouveau perdue de vue après la 7^e séance. Elle sera également revue deux fois en 2014 mais avec rupture de suivi rapide.

Elle était de nouveau prise en charge 3 ans plus tard (en février 2017), une nouvelle biopsie d'une zone active papuleuse en bordure montrait un infiltrat polymicrobien d'origine infectieuse probable sans identification de l'agent pathogène. Une fois encore, l'analyse mycologique était négative. Un traitement était réalisé par exérèse chirurgicale partielle en fuseau de la partie supérieure active. L'histologie montrait un infiltrat granulomateux et plasmocytaire probablement infectieux mais les colorations (PAS et Gomori-Grocott) étaient négatives. L'envoi d'une partie du prélèvement pour recherche de bactéries et mycobactéries permettait enfin de redresser le diagnostic : la culture mycobactérie revenait positive à *Mycobacterium tuberculosis*. On concluait donc à une tuberculose cutanée et un traitement par trithérapie anti-tuberculeuse (rifampicine 600mg/j, pyrazinamide 1.5g/j et ethambutol 1.5g/j) pendant 3 mois suivi d'une bithérapie (rifampicine 600mg/j et ethambutol 1.5g/j) pendant 6 mois était instauré en octobre 2017. Le traitement était stoppé après 7 mois devant la guérison clinique (disparition des zones papuleuses, du prurit et des douleurs) et la perturbation du bilan ophtalmologique. Lors du suivi en septembre 2018 à 3 mois de l'arrêt des traitements, elle était toujours en rémission clinique avec un aspect cicatriciel asymptomatique.



A. Février 2017. Plaque chronique kératosique et papuleuse dans sa portion supérieure, prurigineuse et douloureuse, avant mise sous traitement
 B. Avril 2018. Aspect cicatriciel après 7 mois de traitement anti tuberculeux.

Patient 5. Photos cliniques avant et après traitement anti-tuberculeux.

Discussion

Ces quatre cas cliniques illustrent parfaitement les principales caractéristiques cliniques, paracliniques et épidémiologiques de la CBM. Les lésions sont situées sur les membres, chez des patients adultes ayant souvent une profession à risque. Celles-ci sont papulo-kératosiques, nodulaires ou en plaques, peu symptomatiques initialement et pouvant devenir prurigineuses et douloureuses. Leur évolution est chronique, sans possibilité de guérison spontanée.

Il existe dans tous les cas un retard diagnostique avec des signes évoluant parfois depuis plusieurs années, secondaire au caractère asymptomatique des lésions et la méconnaissance de la maladie par les professionnels de santé. Le caractère aspécifique avec peu de signes associés peut entraîner des errances diagnostiques, comme c'était le cas pour notre premier patient, traité inefficacement pour une suspicion de dermatophyte puis d'ecthyma, dont tous les prélèvements microbiologiques superficiels étaient négatifs. Il faut également noter la connaissance limitée de la pathologie par les médecins non dermatologues, comme le montre l'expérience obtenue avec la patiente n°2 ayant subi un traitement chirurgical avec lambeau de recouvrement non adaptée à la maladie sous-jacente.

Un autre élément favorisant le retard diagnostique est la multiplicité des diagnostics différentiels, dont l'aspect clinique et histologique est parfois trompeur y compris pour le dermatologue entraîné,

comme le montre le cas de la patiente n°5. L'histoire, l'aspect clinique ainsi que les signes histologiques aspécifiques ont conduit au diagnostic erroné de CBM et à des traitements prolongés inadaptés. Un élément important dans cette observation est l'absence de mise en évidence de cellules fumagoïdes à l'anatomo-pathologie et à l'examen direct mycologique, ainsi que la négativité des cultures mycologiques, ce qui est inhabituel et doit alerter le clinicien. En dehors de ce cas précis, la CBM se présente le plus souvent comme un nodule ou une plaque kératosique ou squameuse, et il n'est pas toujours observé de « black dots ». On peut donc évoquer devant cet aspect en zone tropicale : une leishmaniose cutanée, certaines mycobactéries (*Mycobacterium marinum* et *tuberculosis*), la syphilis tertiaire cutanée focale, d'autres mycoses profondes (lobomycose et sporotrichose en priorité) ou encore des diagnostics plus rares comme l'hamartome folliculaire porokératosique (figure n°3) (36–40).

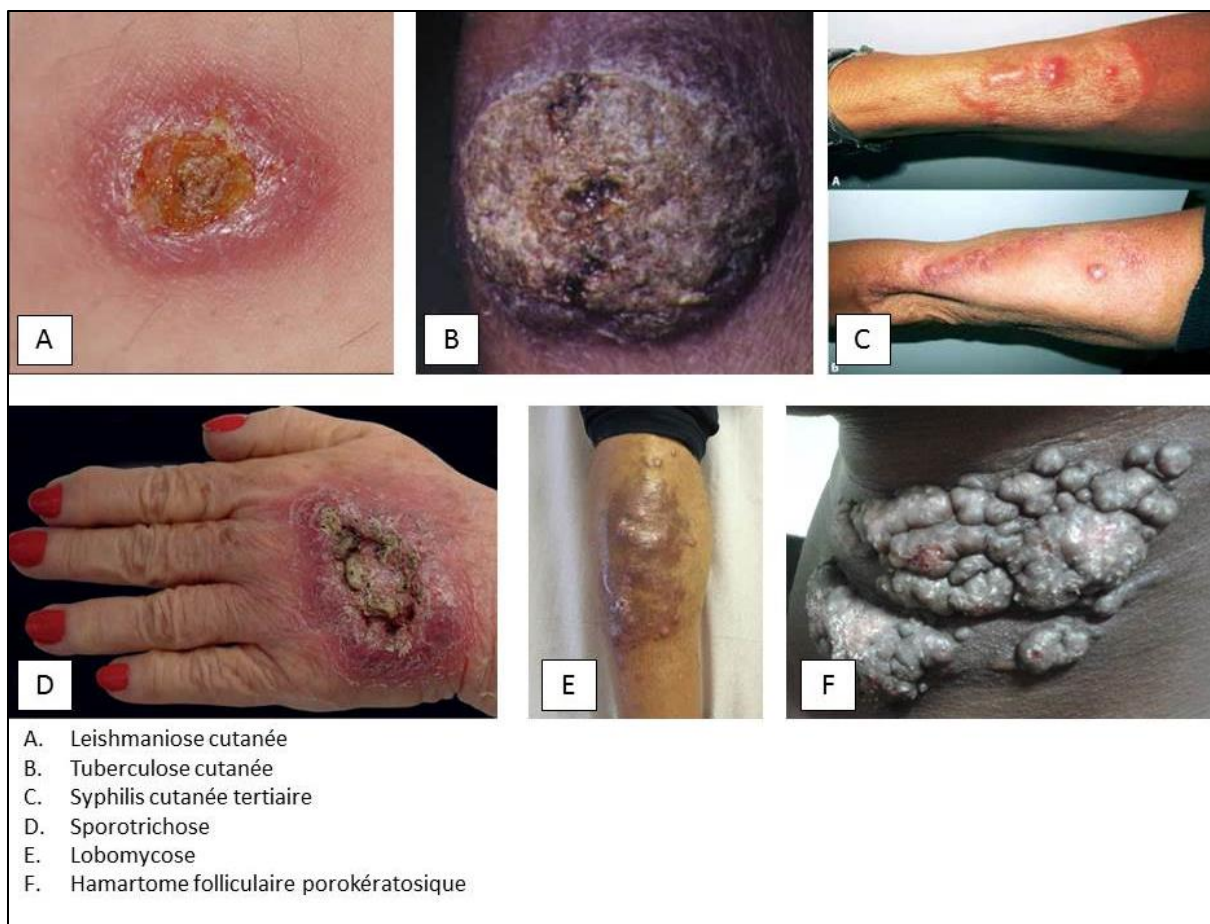


Figure 3. Diagnostics différentiels de la chromoblastomycose en zone tropicale (liste non exhaustive).

Sources :

- A. Buffet PA, Rosenthal É, Gangneux J-P, Lightburne E, Couppié P, Morizot G, et al. Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Médicale*. 2011 Feb;40(2):173–84.
- B. Tuberculose cutanée [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. Available from: http://www.uvt.rnu.tn/resources-uv/cours/atlas_dermato/atlas/tbcFin.htm
- C. Bittencourt M de JS, Brito AC de, Nascimento BAM, Carvalho AH, Drago MG. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2016 Aug;91(4):528–30
- D. Orofino-Costa R, Macedo PM de, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017 Oct;92(5):606–20
- E. Beltrame A, Danesi P, Farina C, Orza P, Perandin F, Zanardello C, et al. Case Report: Molecular Confirmation of Lobomycosis in an Italian Traveler Acquired in the Amazon Region of Venezuela. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Dec 6;97(6):1757–60.
- F. Source Pr P. Couppié

On note chez la plupart des patients une rupture au cours du suivi avec une ou plusieurs périodes où ils sont perdus de vue. On peut expliquer cela par la lassitude ressentie au cours de traitements prolongés, parfois en association (jusqu'à 4 comprimés par jour). Le suivi peut être contraignant, nécessitant de nombreux allers-retours pour la surveillance clinique et biologique, chez des patients travaillant essentiellement en milieu rural et dans une région où l'accès aux soins reste difficile. De plus, malgré un profil de tolérance très correct (hormis quelques cas d'ulcérations lors des séances de cryothérapie), l'efficacité est en général modeste et lente.

Le traitement indiqué en première intention est la chirurgie pour les lésions légères, ayant permis la guérison du patient n°3. Dans les autres cas, nous avons utilisé des traitements antifongiques par voie systémique, avec des résultats variables, semblant plus efficaces à des doses élevées, comme le souligne les rechutes cliniques du patient n°4 lors des périodes où la posologie de Terbinafine était abaissée à 250mg/j. Ces éléments thérapeutiques seront repris dans la discussion de la seconde partie. Il est cependant important de noter l'aggravation de la patiente n°2 suite à une chirurgie avec prise de greffe, comme cela a été montré dans plusieurs études (1) avec risque de dissémination après un tel geste.

Conclusion

Nous avons présenté dans cette première partie les 4 derniers cas de CBM diagnostiqués et traités dans le service de Dermatologie et Vénérologie du Centre Hospitalier André Rosemond (CHAR) de Cayenne. Ces observations montrent la difficulté diagnostique et de prise en charge de ces patients qui nécessitent un suivi au long cours avec des traitements prolongés et parfois inadaptés, d'efficacité modeste, occasionnant de nombreux perdus de vue.

PARTIE 2 : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DES CAS GUYANAIS DE CHROMOBLASTOMYCOSE DEPUIS 1950

Introduction

La CBM est une maladie rare des zones tropicales et semi-tropicales, avec environ 1 nouveau cas tous les 3 ans en Guyane Française. Les connaissances sur la pathologie et l'épidémiologie sont de plus en plus exhaustives ; la confirmation diagnostique est aisée mais la prise en charge très difficile. La Guyane est un territoire unique par sa diversité culturelle liée aux mouvements migratoires, sa position géographique et géopolitique et sa biodiversité. Il existe plusieurs publications de cas cliniques et petites séries sur cette pathologie en Guyane mais aucune étude observationnelle sur une longue période. L'objectif de notre étude est la description épidémiologique de la CBM en Guyane française et l'analyse de l'évolution des pratiques diagnostiques et thérapeutiques entre 1950 et 2018.

Matériels et Méthodes

Notre travail était une étude épidémiologique rétrospective et monocentrique au centre hospitalier André Rosemond (CHAR) de Cayenne (Guyane) entre 1950 et 2018.

Les patients inclus correspondaient à l'ensemble des cas de CBM prouvés par la présence de cellules fumagoïdes sur au moins un examen diagnostique, dans le service de dermatologie et vénérologie du CHAR et lors des consultations trimestrielles en communes (Saint Georges de l'Oyapock et Saint Laurent du Maroni), sur la période choisie. Nous réalisons le recueil de l'ensemble des données disponibles par l'analyse des dossiers médicaux papiers du service et des résultats d'examens paracliniques.

Nous analysons les données démographiques, les caractéristiques cliniques, les résultats des examens paracliniques histologiques et microbiologiques, les traitements utilisés et l'évolution.

Un grade de sévérité proposé par Queiroz-Telles et Al. (issu de la classification de Carrión) (1,28) était utilisé pour établir le niveau de sévérité clinique de la maladie. Pour rappel, la CBM était légère (plaque unique ou nodule de moins de 5cm), modérée (une ou plusieurs lésion nodulaires, plaque ou verruqueuse de moins de 15cm d'une ou deux zones adjacentes) ou sévère (lésion de grande taille ou plusieurs zones non adjacentes). Pour les calculs statistiques et l'évaluation des taux de

corrélation, l'ancienneté des lésions était divisée en 3 groupes homogènes : lésions récentes (moins d'un an), semi-récentes (1 à 5 ans) et anciennes (plus de 5 ans).

Lors de la consultation initiale, il était parfois effectué un test diagnostique rapide par l'examen direct au microscope de squames issues du grattage d'une lésion suspecte. Le test était considéré positif lorsqu'il était visualisé des cellules fumagoïdes après digestion à potasse KOH. Il était parfois réalisé plusieurs fois au cours de la prise en charge d'un même patient, lors des suspicions de récurrences ou après une période de perte de vue.

Les données concernant les traitements et l'évolution étaient disponibles pour 14 des 21 patients. La liste des thérapeutiques utilisées est décrite dans le tableau n°1.

Les critères d'efficacité des traitements étaient l'efficacité supérieure à 50% et la guérison clinique. L'efficacité supérieure à 50% correspondait à une amélioration significative décrite malgré la persistance d'une lésion active et/ou la positivité des examens de suivi (examen direct du grattage de squames et/ou biopsie cutanée). La guérison clinique était définie par l'absence de lésion active résiduelle et de symptomatologie associée, avec des examens de suivi négatifs lorsqu'ils étaient pratiqués. Nous n'utilisons pas le critère de guérison proposé par Queiroz et al. car celui-ci nécessitait un recul de 2 ans, ce qui n'était le cas chez quasiment aucun de nos patients. Par ailleurs, afin d'évaluer l'efficacité des traitements selon leur durée, celle-ci était divisée en trois groupes semblables : traitement court (moins de 2 mois), traitement intermédiaire (2 à 4 mois) et traitement long (plus de 4 mois).

5 Fluorocytosine (5-FC)	La 5 fluorocytosine ou flucytosine est un antimycosique à usage topique ou systémique, analogue fluoré de la cytosine avec un effet fongistatique chez l'homme
Miconazole	Antimycosique imidazolé utilisé fréquemment en crème ou lotion pour les infections fongiques superficielles
Terbinafine	Antifongique à usage local et systémique large spectre, de la famille des allylamines et d'action fongicide par accumulation intracellulaire de squalène
Itraconazole	Dérivé triazolé à usage systémique dont l'activité <i>in vitro</i> a été démontrée contre les agents responsables des CBM
Thiabendazole	Produit fongicide utilisé surtout dans le traitement des moisissures de l'environnement, comme vermifuge et en médecine vétérinaire. Il n'a pas l'AMM chez l'homme en France
Iodure de potassium	Utilisé principalement pour prévenir l'accumulation d'iode radioactif dans la thyroïde en cas d'exposition dangereuse. Il a également une activité antifongique, notamment décrite dans la sporotrichose

Tableau 1. Liste des traitements utilisés dans notre étude

Résultats

Population et caractéristiques démographiques

Nous avons recueilli 21 patients sur une période de 68 ans correspondant à environ 1 nouveau patient tous les 3 ans. Les caractéristiques démographiques étaient recueillies pour tous les patients (tableau n°2). L'incidence cumulée moyenne par périodes de 10 ans était calculée et montrait un pic d'incidence dans les années 1960 et 1970 à 1.02 et 1.27 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, respectivement (figure n°4). L'incidence cumulée moyenne sur l'ensemble de la période (1950 à 2019) et sur l'ensemble du territoire était de 0.47 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. L'incidence cumulée moyenne sur l'ensemble de la période par région¹² montrait un pic d'incidence dans la région de l'Est Guyanais avec un taux atteignant 3.32 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (figure n°5).

Il y avait 18 hommes et 3 femmes (ratio 6 : 1). L'âge moyen était de 57 ans pour les hommes, 70 ans pour les femmes et 59 ans tous sexes confondus (figure n°6). Des professions « à risque » de

¹² Les régions sont découpées comme suit : Centre littoral (Cayenne, Macouria, Matoury, Montsinery, Remire, Roura), Communauté des Savanes (Iracoubo, Kourou, Saint Elie, Sinnamary), Communauté de l'Est Guyanais (Camopi, Ouanary, Regina, Saint-georges) et Communauté de l'Ouest Guyanais (Apatou, Awala-yalimapo, Grand-santi, Mana, Maripasoula, Papaïchton, Saint Laurent, Saül)

contamination (cultivateur, agriculteur, jardinier, forestier) étaient présentes chez 14 des 16 patients pour lesquels celle-ci était connue, soit la quasi-totalité (87%), autant chez les hommes que chez les femmes. On connaissait l'origine ethnique de 13 patients. Il s'agissait de créoles guyanais pour la moitié d'entre eux (7/13 soit 54%), 3 étaient haïtiens (23%), 2 étaient surinamais et 1 était d'origine brésilienne. A partir des années 2000, les patients étaient tous d'origine étrangère (3 haïtiens et 2 surinamais), immigrés en Guyane quelques années auparavant.

Les lieux de contamination présumés (correspondant aux lieux de vie et d'activité professionnelle des patients) étaient variables, répartis sur l'ensemble du territoire et notamment les zones côtières et près des grands fleuves, ce qui correspondait aux zones les plus habitées (figure n°7).

L'ancienneté des lésions était en moyenne de 5 ans et 7 mois avant la première consultation. Ce délai avait tendance à diminuer avec le temps (figure n°8).

Patient n°	Sexe	Date du diagnostic	Age au diagnostic	Profession	Origine ethnique	Lieu de contamination probable	Ancienneté des lésions
1	M	1955	NC	NC	NC	NC	NC
2	M	1962	69	NC	NC	Oyapock	10 ans
3	M	1962	NC	NC	NC	Acarouany	NC
4	F	1969	71	NC	NC	Saint Georges	20 ans
5	M	1969	64	Cultivateur	NC	Saint Georges	10 ans
6	M	1970	69	Cultivateur	Créole	Kaw	20 ans
7	M	1971	49	Cultivateur	NC	Roura	NC
8	M	1972	46	Forestier	Brésilien	Fourgassié	1 an
9	M	1972	43	Agriculteur	Créole	Roura	3 ans
10	M	1972	51	Cultivateur	Créole	Macouria	10 ans
11	M	1973	57	Orpailleur	NC	Saül	5 ans
12	M	1976	53	Cultivateur	NC	Kourou	3 mois
13	M	1982	60	Cariste, ancien orpailleur	Créole	Kourou	5 mois
14	M	1987	65	Jardinier, agriculteur	Créole	Kourou	10 ans
15	M	1990	52	Manutentionnaire	Créole	Matoury, Roura	1 an
16	F	1997	70	Agricultrice	Créole	Saint Georges	3 mois
17	M	2001	55	NC	Surinamaïse	Matoury	3 mois
18	M	2009	56	Cultivateur	Haïtien	Kourou	9 mois
19	F	2014	69	Agricultrice	Surinamaïse	St Laurent du Maroni	4 ans
20	M	2015	68	Maçon	Haïtien	Cayenne	2 mois
21	M	2017	60	Cultivateur de banane	Haïtien	Cayenne	5 ans

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des 21 patients de l'étude.

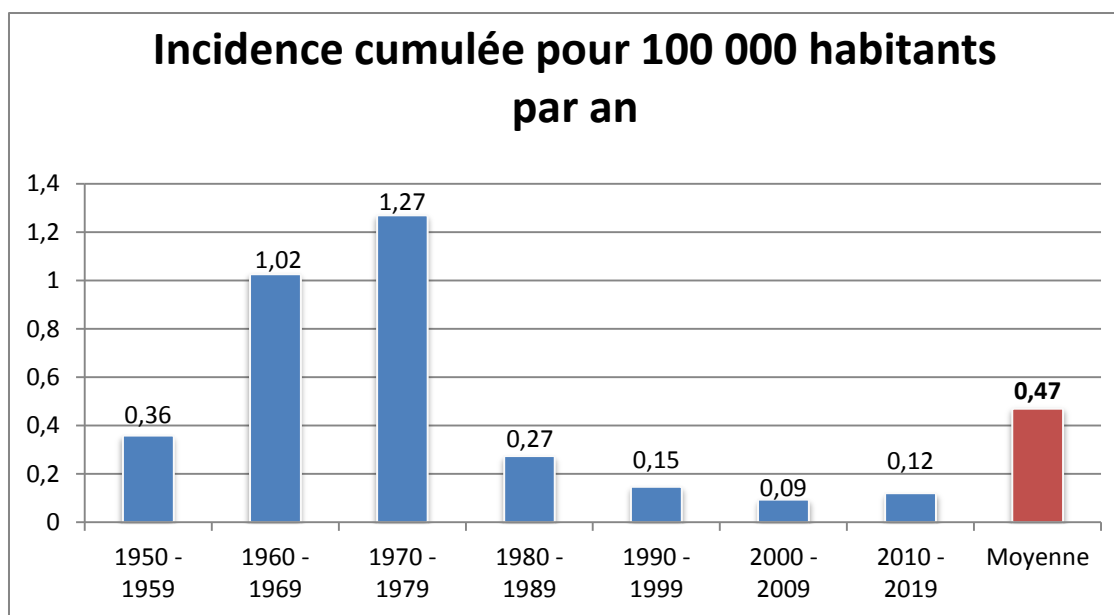


Figure 4. Incidence cumulée pour 100 000 habitants par an de la CBM sur l'ensemble du territoire de la Guyane entre 1950 et 2019, par tranches de 10 ans.

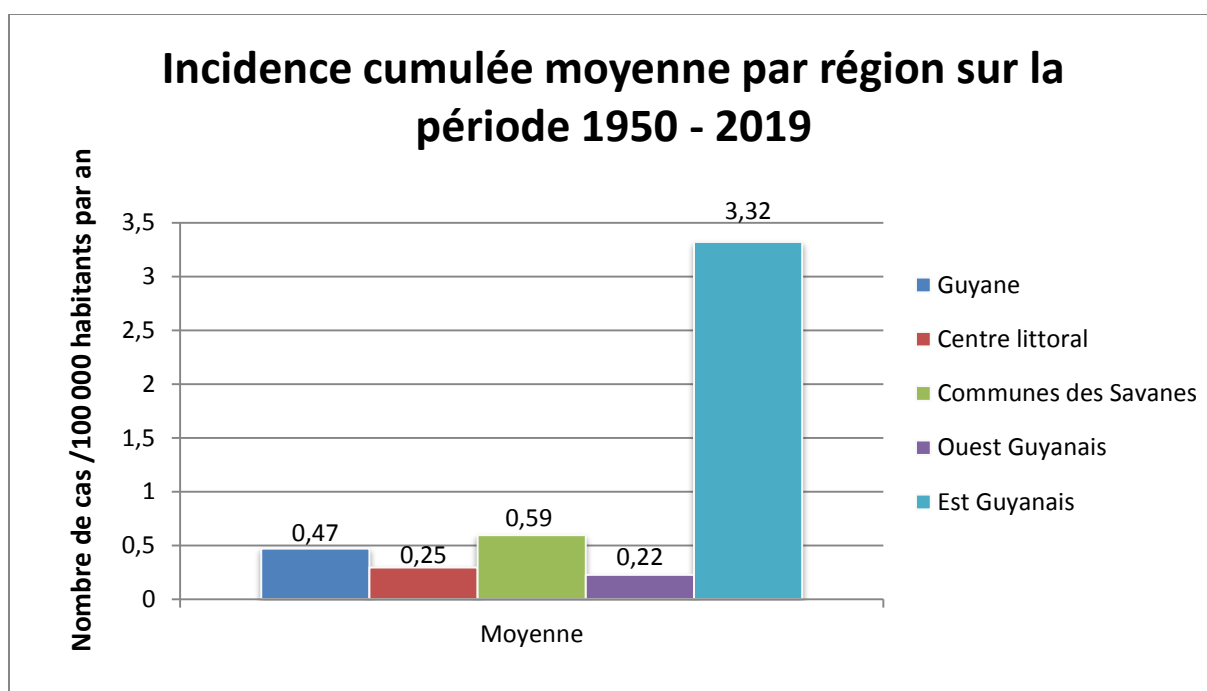


Figure 5. Incidence cumulée moyenne sur la période 1950 – 2019, par région, pour 100 000 habitants par an.

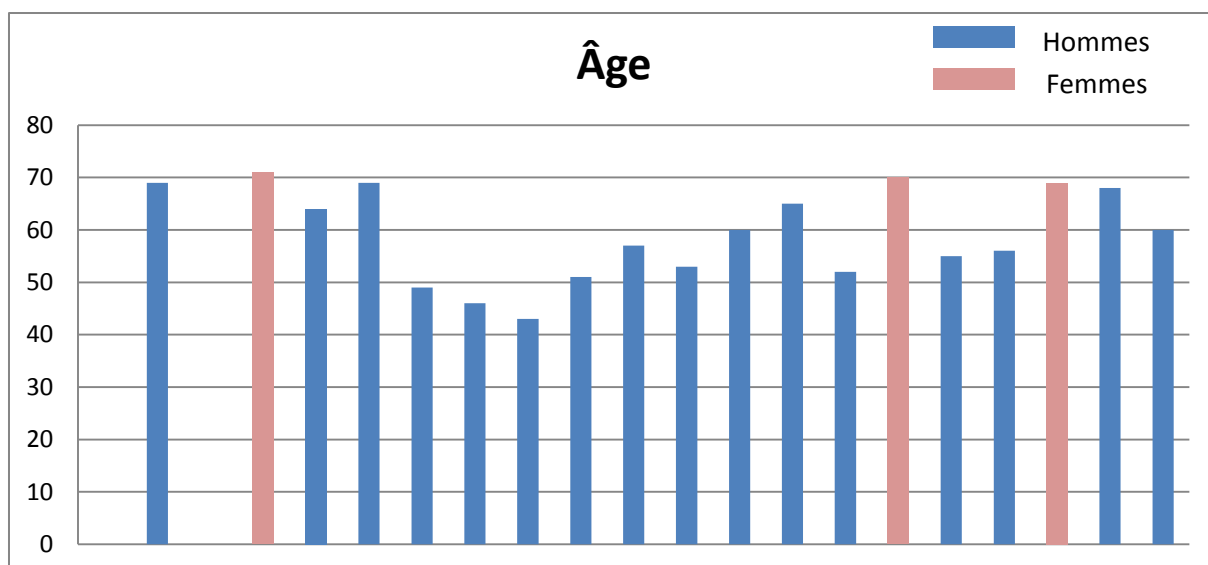


Figure 6. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

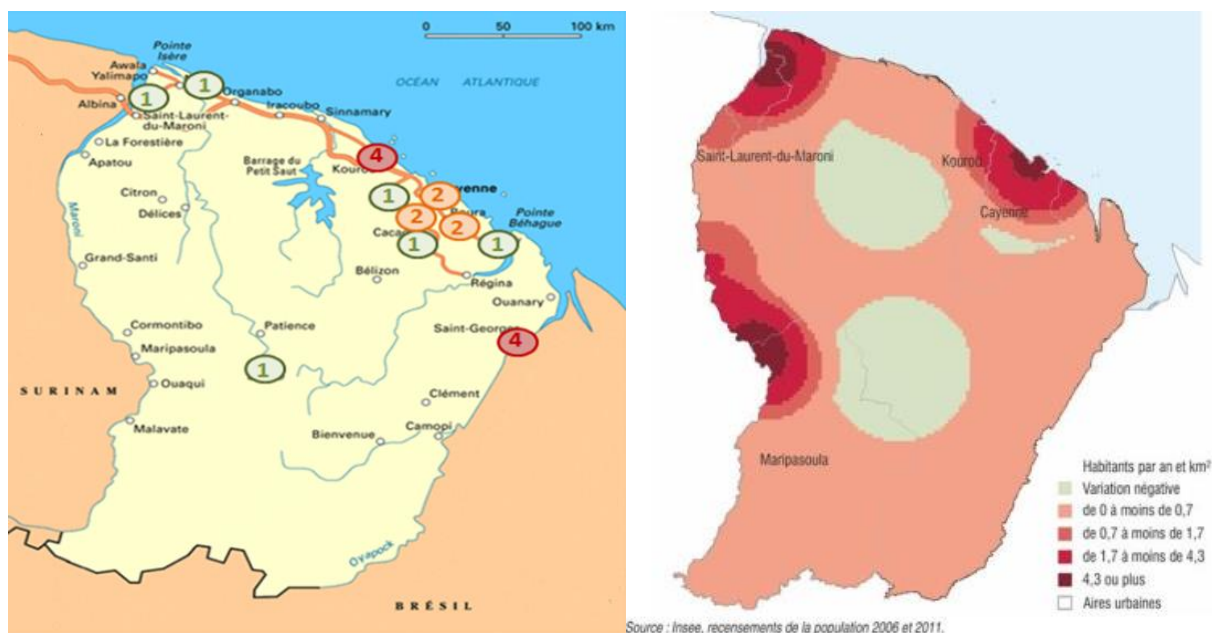


Figure 7. A gauche : nombre de nouveaux cas de CBM par ville depuis 1950. A droite : densité de population en 2006 et 2011. Source : IGN-Insee 2015

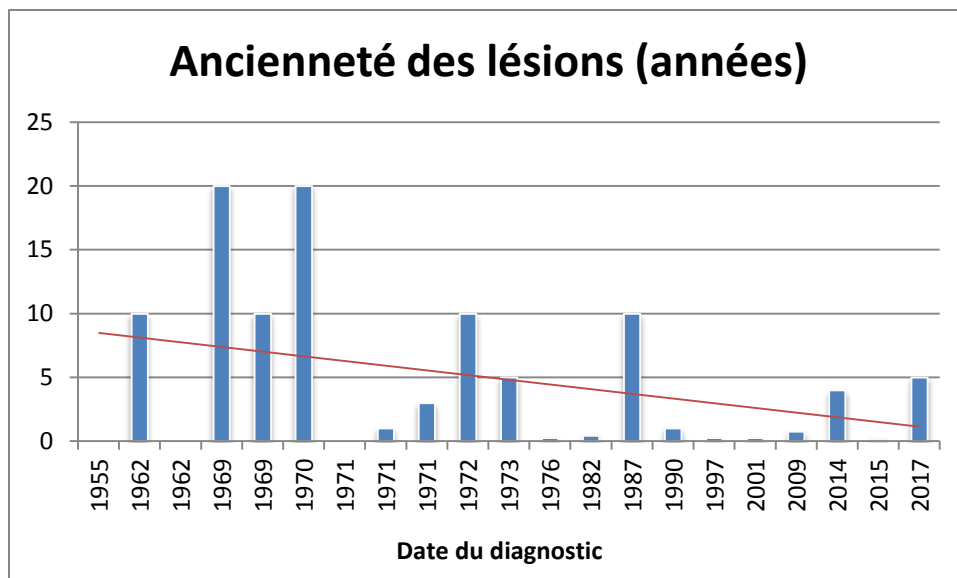


Figure 8. Ancienneté des lésions en années selon la date du diagnostic. La courbe rouge est la courbe de tendance linéaire.

Présentation clinique

La présentation clinique des patients de notre étude était classique avec des lésions variées en plaques ou en nodules, kératosiques ou végétantes, le plus souvent uniques (14 patients sur 21 soit 66%) et de sévérité intermédiaire (57% des cas). Il y avait des signes associés chez 6 des 14 patients pour lesquels cette donnée était connue (43%) ; il s'agissait de prurit pour 3 d'entre eux, de douleurs pour 3 autres et d'une limitation fonctionnelle pour le dernier (tableau n°3 et figure n°9).

La quasi-totalité des lésions se trouvaient sur un membre, avec une prédominance sur le membre inférieur (17 patients sur 21 soit 81%) et à la partie distale. Il existait une corrélation importante entre l'ancienneté des lésions et la sévérité de la maladie lors du diagnostic : plus les lésions étaient anciennes, plus elles étaient sévères (coefficient $r = 0.796$; IC95% = [0.65 ; 0.89], $p < 0.001$).

Patient	Topographie des lésions	Unique ou multiple	Aspect clinique	Signes associés	Sévérité
1	Cuisse	Unique	Macule squameuse	NC	NC
2	Pied	Multiple	Verrucosités en chou-fleur	NC	NC
3	Genou	Unique	Lésion irrégulière en partie dépigmentée	NC	NC
4	Genou	Unique	Vaste placard polycyclique avec squames, cicatrice dépigmentée et brides cicatricielles	NC	NC
5	Poignet	Unique	Placard ovalaire en relief à bordure taillée en pic	NC	NC
6	Genou	Unique	Vaste placard polycyclique recouvert de squames ostracées jaunâtres	Prurit	Sévère
7	Jambe	Unique	Lésion ulcéro-végétante avec bordure en plateau et pustulation miliaire	NC	NC
8	Genou	Multiple	Placards érythémato-squameux syphiloïdes avec zone cicatricielle atrophique	Non	Modérée
9	Main et coude	Multiple	Placard infiltré et végétant de la face postérieure du majeur droit de 8cm avec lésion kératosique et végétante de 10cm du coude droit	Limitation fonctionnelle	Sévère
10	Jambe et scrotum	Multiple	Lésions multiples de la jambe et du scrotum avec éléphantiasis	Non	Sévère
11	Genou	Unique	Placard squamo-crouteux végétant à bords nets	Douleur	Modérée
12	Poignet	Unique	Placard érythémato-squameux bowenoïde	NC	NC
13	Jambe	Unique	Large placard rose-violacé verruqueux et squameux, infiltré, bowenoïde, indolore, prurigineux de 10x6 cm et points noirs	Prurit	Modérée
14	Mollet	Multiple	Placards végétants x4	Non	Sévère
15	Genou	Unique	Lésion végétante avec zones atrophiques, halo érythémateux et points noirs	Non	Modérée
16	Genou	Unique	Nodule kératosique	Non	Légère
17	Avant-bras	Unique	Papulo-nodule squameux de 1cm à disposition annulaire	Non	Légère
18	Cheville	Multiple	Plaque de 3x3 cm, sensible, bourgeonnante avec micro ulcérations superficielles et une lésion à distance	Douleur	Modérée
19	Jambe	Unique	Plaque bourgeonnante, kératosique, verruciforme du mollet de 12x10 cm	Non	Modérée
20	Cheville	Multiple	2 nodules (3x2cm et 1cm) de la cheville droite, suintantes, douloureuses et prurigineuses	Douleur et prurit	Modérée
21	Avant-bras	Unique	Plaque verruqueuse 5,5x8cm bien limitée avec bourrelet périphérique	Non	Modérée

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des 21 patients

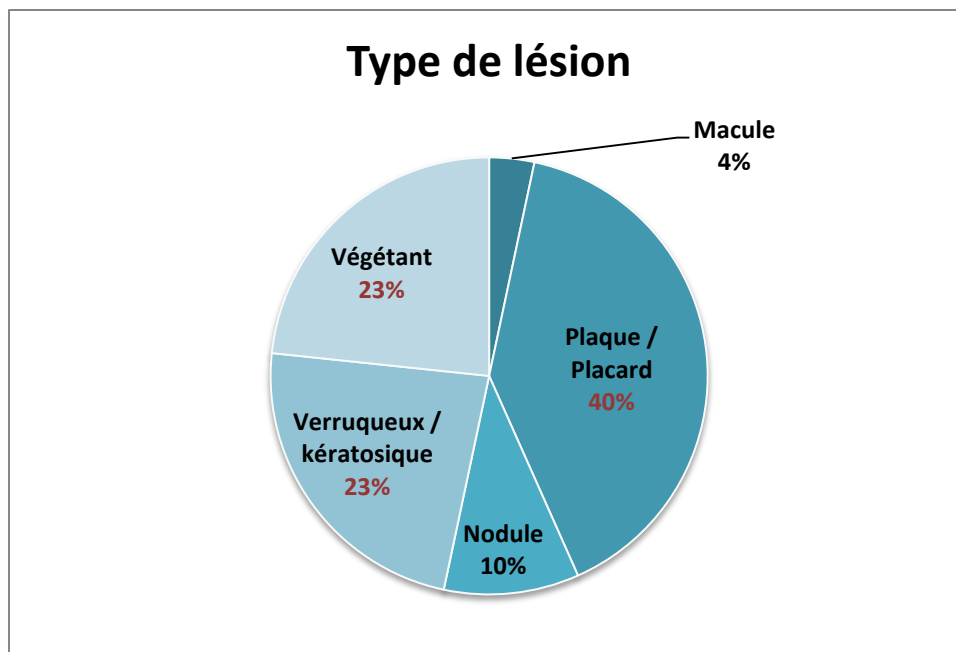


Figure 9. Proportions des différents types de lésions retrouvées

Examens diagnostics et paracliniques

L'examen direct de squames était réalisé pour le diagnostic initial ou des récides à 16 reprises et concernait 9 patients. Lorsqu'il était rapporté, il était toujours positif, et la maladie était confirmée par la suite par la biopsie cutanée dans 100% des cas (16 cas pour 16 frottis positifs). Ce même examen était également effectué pour 6 patients au cours du suivi (pour certains d'entre eux, plusieurs tests étaient réalisés lors des différentes phases de suivi). Sur les 9 tests rapportés négatifs lors du suivi, tous étaient corrélés à une guérison clinique, mais seulement 2 étaient associés à une absence de récide à distance, ce qui donnait une valeur prédictive négative de la récide faible à 22.2 %.

Le diagnostic de certitude était établi par l'analyse histologique de la biopsie cutanée par coloration standard HES. Des colorations spéciales étaient réalisées à partir du patient n° 14 (1989) par le PAS, Gomori-Grocott et également Ziehl-Neelsen et May-Grünwald-Giemsa (MGG). Auparavant, elles n'étaient pas mentionnées dans les comptes rendus disponibles. Le résultat histo-pathologique était disponible pour 13 patients et permettaient le diagnostic dans 100% des cas suite au premier prélèvement. On observait dans tous les cas la présence de cellules fumaçoïdes, libres dans les tissus et les micro-abcès ou intracellulaires dans les cellules géantes multi-nucléées. L'autre élément le plus souvent mis en évidence était la présence d'un granulome, le plus souvent tuberculoïde dans le derme. Les autres caractéristiques étaient la présence de micro-abcès de l'épiderme ou du derme superficiel et une fibrose ou sclérose du derme (tableau n°4). Parfois, la biopsie était renouvelée au

cours du suivi, mais n'apportait pas d'éléments supplémentaires ; elle permettait de confirmer l'aspect clinique évolutif ou en rémission.

L'analyse mycologique par examen direct et culture du prélèvement cutané était réalisé à 11 reprises chez nos patients (1 fois au diagnostic pour 9 d'entre eux et 2 fois au cours du suivi d'un 10^e patient). Cet examen était contributif dans 91% (10 cas /11), un seul cas ne permettant pas de confirmer le diagnostic (examen direct négatif et culture ininterprétable envahie par des bactéries). L'examen direct était positif et trouvait des cellules fumagoïdes dans seulement 4 cas sur 11 (36%). En revanche, les cultures poussaient et permettaient l'identification de l'espèce en cause dans 91% des cas (10 cas / 11). L'espèce observée chez tous nos patients était *Fonsecaea pedrosoi* ou *Phialophora pedrosoi*, correspondant à la même espèce (tableau n°4).

Patient N°	Histologie	Mycologie
1	NC	NC
2	NC	NC
3	NC	NC
4	NC	NC
5	NC	NC
6	Cellules fumagoïdes dans les cellules géantes de l'infiltrat dermique, sclérose du derme	Examen direct négatif / Culture : <i>Phialophora pedrosoi</i>
7	NC	NC
8	Hyperplasie épidermique avec micro-abcès, granulomes tuberculoïdes du derme, aspect cicatriciel, corps fumagoïdes dans les micro-abcès intra épithéliaux	Examen direct : présence de cellules fumagoïdes / Culture : <i>Phialophora pedrosoi</i>
9	Granulome inflammatoire avec cellules géantes multinucléées et cellules fumagoïdes	Examen direct : présence de cellules fumagoïdes / Culture : <i>Phialophora pedrosoi</i>
10	Cellules fumagoïdes dans un granulome polymorphe	Examen direct négatif / Culture : <i>Fonsecaea pedrosoi</i>
11	Cellules fumagoïdes	NC
12	NC	NC
13	Abcès et granulomes avec cellules fumagoïdes	Examen direct négatif / Culture : <i>Fonsecaea pedrosoi</i>
14	Hyperplasie pseudo épithéliomateuse, infiltrat dermique granulomateux avec cellules géantes et micro-abcès, cellules fumagoïdes dans les micro-abcès et les cellules géantes	Examen direct négatif / Culture : <i>Fonsecaea pedrosoi</i>
15	Hyperplasie et papillomatose, nodules granulomateux du derme papillaire, abcès intra épidermiques, cellules fumagoïdes	NC
16	Cellules fumagoïdes	NC
17	Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire contenant des corps fumagoïdes	NC
18	Réaction granulomateuse du derme avec cellules géantes contenant des cellules fumagoïdes et fibrose du derme en profondeur	<u>Aout 2010</u> : examen direct négatif et culture positive à <i>Fonsecaea pedrosoi</i> ; <u>Janvier 2014</u> : examen direct : cellules fumagoïdes et culture positive à <i>Fonsecaea pedrosoi</i>
19	CBM sans précision	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
20	Cellules fumagoïdes dans les cellules géantes multinucléées du derme	Examen direct négatif / Culture envahi par des bactéries (prélèvement sanglant)
21	Spoires dans les zones de micro abcès, granulomes tuberculoïdes sans nécrose avec cellules géantes multinucléées	Examen direct : cellules fumagoïdes / Culture : <i>Fonsecaea pedrosoi</i>

Tableau 4. Résultats histologiques et mycologiques des biopsies cutanées

Traitements reçus

Les traitements utilisés dans notre étude étaient variés et les données étaient disponibles pour 14 des 21 patients (tableau n°5 et n°6). Les patients recevaient environ 3 lignes de traitement au cours de leur suivi (2.8 en moyenne par patient). Il s'agissait d'associations de traitement dans 1 cas sur 3.

Lorsqu'on s'intéressait à l'ensemble des traitements tous types confondus, la durée moyenne était de 127 jours (de 10 jours à 1 an), soit plus de 4 mois. Dans 61% des cas on obtenait une amélioration clinique d'au moins 50%. Une guérison clinique était rapportée dans presque 1 cas sur 3 (31.7%) ; cependant plus de la moitié de ces guérisons récidivaient (7 cas sur 13), avec un délai moyen de 13 mois. On ne disposait d'aucune information concernant l'efficacité dans 7.5% des cas (perdu de vue ou manque d'informations dans le dossier médical).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité, de guérison clinique ou de taux de récurrence selon la sévérité initiale de la maladie ou l'ancienneté des lésions. L'efficacité supérieure à 50% était significativement plus importante lorsque le traitement était long (supérieur à 4 mois) par rapport à un traitement court inférieur à 2 mois ($p = 0.025$).

Le profil de tolérance était globalement bon, avec un seul cas d'arrêt de traitement lié à une mauvaise tolérance clinique (patient traité par thiabendazole).

Traitements généraux

5 Fluorocytosine oral (ou flucytosine)

Il s'agissait du traitement le plus utilisé dans notre étude (9 cures chez 5 patients de 1970 à 1982) et également le plus souvent proposé en première intention (pour 4 des 14 patients dont les données étaient disponibles). La posologie variait de 9 à 28 cp/j (4.5 à 14g/j) sur une durée moyenne de 70 jours.

Les taux d'efficacité et de guérison étaient meilleurs dans les formes modérées (75% et 50% respectivement) que dans les formes sévères (40% et 20% respectivement). Malheureusement, tous les cas récidivaient dans un délai variant de 6 mois à 11 ans.

Itraconazole

L'itraconazole était prescrit à 4 reprises chez 3 patients ayant une forme sévère, de 1971 à 1987. La durée moyenne de traitement était presque d'un an (360 jours). La posologie variait de 100 à 400mg/j.

Dans 3 cas sur 4, il y avait une amélioration d'au moins 50% et dans 2 cas sur 4 il était observé une guérison clinique. Une des deux guérisons était définitive, l'autre récidivait 18 mois plus tard.

Terbinafine oral

Il s'agissait du second traitement général le plus utilisé (6 cures chez 4 patients) et du deuxième le plus souvent utilisé en première intention. Il était utilisé plus récemment, de 2001 à 2017, prescrit initialement à 1cp de 250mg par jour, avec augmentation progressive jusqu'à 4cp par jour.

La durée moyenne de traitement était de 30 jours pour les formes légères, sans efficacité rapportée mais la patiente concernée était perdue de vue.

Pour les formes modérées, le traitement était de presque 4 mois en moyenne (112 jours), avec 75% d'efficacité mais sans guérison clinique. Dans ce dernier groupe, une patiente était également perdue de vue et le traitement ne pouvait être évalué.

Thiabendazole

Dans notre série, ce traitement a été utilisé deux fois en 1971 et 1972, à la posologie de 3cp par jour.

Le premier patient était traité pour une forme modérée pendant 50 jours, avec guérison clinique, bonne tolérance et absence de récurrence à distance.

Le second était traité pendant 5 mois et demi pour une forme sévère, sans efficacité et avec mauvaise tolérance clinique (bouffées de chaleur).

Autres traitements généraux

Les autres traitements par voie systémique utilisés étaient l'iodure de potassium à la posologie de 1g/j pendant 10jours en 1971 et le miconazole en perfusion de 200 à 600mg/j pendant 2 mois en 1972. Ils étaient proposés à un seul patient chacun, dans des formes sévères de la maladie, sans efficacité.

Traitements locaux

5 Fluorocytosine (5-FC) topique

Ce traitement était utilisé en 1970 chez un de nos patients ayant une forme sévère, pendant 30 jours, sans efficacité.

Miconazole intra-lésionnel

Un autre patient avec forme sévère recevait ce traitement en 1971 en injections hebdomadaires intra lésionnelles (15 points d'injection), sans efficacité.

Chirurgie

La prise en charge chirurgicale était pratiquée chez 2 de nos patients, en 1997 et 2015. Il s'agissait de patients ayant des lésions de petite taille, nodulaire unique ou multiples agglomérées (une forme légère et une modérée). Dans les deux cas, les lésions évoluaient depuis peu de temps, 2 et 3 mois respectivement.

Il s'agissait pour chacun du traitement de première intention, permettant une guérison clinique sans récurrence à distance.

Traitement physique

Un patient en 2015 avec une forme modérée était traité par cryothérapie seule tous les 15 jours pendant 4 mois, sans efficacité notable et nécessitant l'association ultérieure à d'autres traitements.

Associations de traitements

5-FC et Itraconazole

Il s'agissait de l'association la plus souvent utilisée, à 6 reprises chez 5 patients, de 1971 à 1990. La posologie du 5-FC variait de 12 à 24cp/j et l'itraconazole était associé à la dose de 200 à 400mg/j.

Dans les formes modérées (3 cures), la durée moyenne de traitement était de 68 jours, permettant une amélioration de plus de 50 % pour 2 cas (nous ne disposons d'aucune information pour le 3^e), avec guérison clinique obtenue pour un patient. Malheureusement, celui-ci récidivait 3 mois plus tard.

Dans les formes sévères, la durée du traitement était de presque 3 mois, avec 100% d'efficacité et 66% de guérison clinique, sans récurrence.

Autres associations

Les autres associations de traitements étaient plus anecdotiques.

L'association de terbinafine 500mg/j et d'itraconazole 100mg/j pendant 8 mois chez un patient avec forme modérée en 2009 permettait une amélioration significative sans guérison. L'association secondaire à une cryothérapie séquentielle (1 application toutes les 2 à 4 semaines) avait peu d'effets bénéfiques supplémentaires au prix d'effets secondaires post cryothérapie (ulcération des zones traitées).

Le traitement physique par cryothérapie séquentielle était également utilisé en association à la terbinafine 750 mg/j chez deux patients ayant des formes modérées en 2016 et 2018, avec amélioration clinique notable dans les deux cas. Un patient était perdu de vue, l'autre toujours en cours de traitement et quasiment guéri sur le plan clinique.

L'association 5-FC oral 15cp/j et 5-FC topique avait été proposé à deux reprises chez un patient avec forme sévère en 1971, pendant 2 mois et 41 jours, respectivement. Cela permettait une guérison clinique lors de la première cure avec récurrence 1 mois plus tard. La seconde cure était inefficace.

En 1970, une trithérapie par Isoniazide 450 puis 30mg/j, Sulfaméthoxy-pyridazine (Sultirene®) 500mg/j et infiltrations hebdomadaires de fungizone (10 à 15mg par injection) était essayé pour le traitement d'une forme sévère, pendant 3 mois au total. Cela permettait la guérison clinique du patient, qui récidivait 2 mois plus tard.

Traitement	5-FC		Terbinafine	Itraconazole	Thiabendazole	Iodure de potassium	Miconazole		Cryothérapie	Chirurgie					
	Oral	Topique					Perfusion	Intra-lésionnel							
Stade de sévérité	2	3	3	1	2	3	2	3	3	3	3	2	1	2	
Nb de patients	3	2	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	
Nb de cure	4	5	1	2	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	
Durée moyenne (jours)	52,5	90	30	30	112,5	360	50	165	10	60	NC	120	NC	NC	
Efficacité au moins 50%	Nombre	3	2	0	0	3	3	1	0	0	0	0	0	1	1
	%	75	40	0	0	75	75	100	0	0	0	0	0	100	100
Guérison clinique	Nombre	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	1
	%	50	20	0	0	0	50	100	0	0	0	0	0	100	100
Récidive après guérison	Nombre	2	1	NC	NC	NC	1	0	0	NC	NC	NC	NC	0	0
	%	100	100	NC	NC	NC	50	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0	0
	Délai (mois)	68,5	9	NC	NC	NC	18	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Tableau 5. Traitements utilisés en monothérapie dans notre étude. Stade de sévérités de la maladie : 1 pour léger, 2 pour modéré, 3 pour sévère

Traitement		5-FC oral + topique	5FC + Itraconazole		Terbinafine + Itraconazole	Terbinafine + Itraconazole + Cryothérapie	Terbinafine + Cryothérapie	Isoniazide + SULTIRENE + Infiltrations
Stade de sévérité		3	2	3	2	2	2	3
Nb de patients		1	2	3	1	1	2	1
Nb de cure		2	3	3	1	1	2	1
Durée moyenne (jours)		50,5	68	86,6667	240	270	315	90
Efficacité au moins 50%	Nombre	1	2	3	1	1	2	1
	%	50	66	100	100	100	100	100
Guérison clinique	Nombre	1	1	2	0	0	0	1
	%	50	33	66	0	0	0	100
Récidive après guérison	Nombre	1	1	0	NC	NC	NC	1
	%	100	100	0	NC	NC	NC	100
	Délai (mois)	1	3	NC	NC	NC	NC	2

Tableau 6. Traitements utilisés en association dans notre étude. Stade de sévérités de la maladie : 1 pour léger, 2 pour modéré, 3 pour sévère

Evolution et complications

Le suivi en cours de traitement était discontinu et comportait au moins une période de perte de vue pour la moitié des patients pour lesquels ces données étaient disponibles (7 sur 14), dont certains à plusieurs reprises. Ces périodes de rupture de suivi duraient quelques mois à plusieurs années. La durée totale moyenne de suivi (entre la première consultation et la dernière venue) était de 6 ans et 2 mois.

Les complications étaient rares. Il s'agissait d'un cas de carcinome épidermoïde sur une lésion de CBM ulcérée chronique de la jambe avec atteinte osseuse chez un patient, dont le traitement curatif avait nécessité l'amputation du membre atteint. Les autres complications étaient peu sévères, il s'agissait d'un lymphœdème du membre inférieur et de colonisations bactériennes sans signe d'infection des parties molles (ne nécessitant pas d'antibiothérapie orale).

Finalement, parmi ces 14 patients dont le suivi était connu, 6 patients étaient définitivement guéris (43%), 6 étaient perdus de vue et 2 sont toujours en cours de traitement ou de suivi rapproché.

Discussion

Notre étude comporte plusieurs limites et biais devant amener à la prudence dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients diagnostiqués pour certains il y a plus de cinquante ans. Cela occasionnait un biais d'information évident dans le recueil des données, d'autant que les dossiers médicaux étaient sur support papier et que la qualité et l'exhaustivité des informations étaient variables. De plus, la présence d'un grand nombre de perdus de vue au cours du suivi favorisaient les erreurs et les manques dans le recueil. Enfin, la faible puissance de l'étude liée au faible effectif de notre série, bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, doit entrer en compte dans l'analyse des différents résultats obtenus.

La population composant notre étude était parfaitement cohérente avec les données de la littérature : il s'agissait d'adultes, plus souvent des hommes (ratio 6 : 1), ayant des professions essentiellement tournées vers l'agriculture et le travail en extérieur (1). L'analyse de l'incidence cumulée au cours du temps montrait un pic de diagnostic autour des années 1960 et 1970, probablement en rapport avec un intérêt particulier pour cette pathologie et une meilleure connaissance de celle-ci à une époque où étaient publiés plusieurs articles sur des cas isolés et de petites séries, notamment la publication de Pradinaud R. sur le traitement par 5-FC de 6 cas de CBM en Guyane (41). Au total sur la période étudiée, l'incidence cumulée de la maladie sur le territoire guyanais était de 0.47 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an soit environ 1 cas pour 212 765 patients ce qui reste bien inférieur aux données constatées à Madagascar où l'incidence est la plus forte (1/6800). Ce taux est également inférieur à celui du Brésil, seconde zone de plus forte incidence de la maladie avec environ 6 cas par an, mais est supérieur au Japon, premier en terme d'incidence en Asie, qui compte environ 1 cas pour 416 000 habitants. Cependant ces données restent essentiellement des estimations, car la CBM ne relève pas d'une déclaration systématique (1).

L'origine ethnique des patients était variée, représentative de la mixité culturelle du territoire. Il s'agissait principalement de créoles jusque dans les années 2000 (hormis un patient brésilien en 1971), puis de patients étrangers immigrés à partir de cette date (3 haïtiens et 2 surinamais). Cette différence peut s'expliquer par les mouvements migratoires en Guyane et notamment la dernière vague d'immigration à partir de la 2^e moitié du XX^e siècle en provenance des pays frontaliers (Brésil et Suriname) et d'Haïti (figure n°10). L'amélioration de la qualité de vie de ces populations immigrées

au cours du temps et le meilleur accès aux soins (et donc aux consultations médicales) pourraient également participer à ce phénomène. Enfin, il n'y avait aucun Amérindien dans notre série, l'éloignement géographique et culturel pouvant en être les principaux facteurs. Dans les études des autres pays d'Amérique du sud (Brésil et Mexique) (8,9,12), il n'est pas mentionné l'origine des patients et aucun cas Amérindien n'est spécifiquement rapporté dans la littérature. L'hypothèse d'une résistance particulière de cette population est peu probable du fait de la répartition mondiale homogène de la maladie dans les pays tropicaux d'Asie, d'Amérique et à Madagascar.

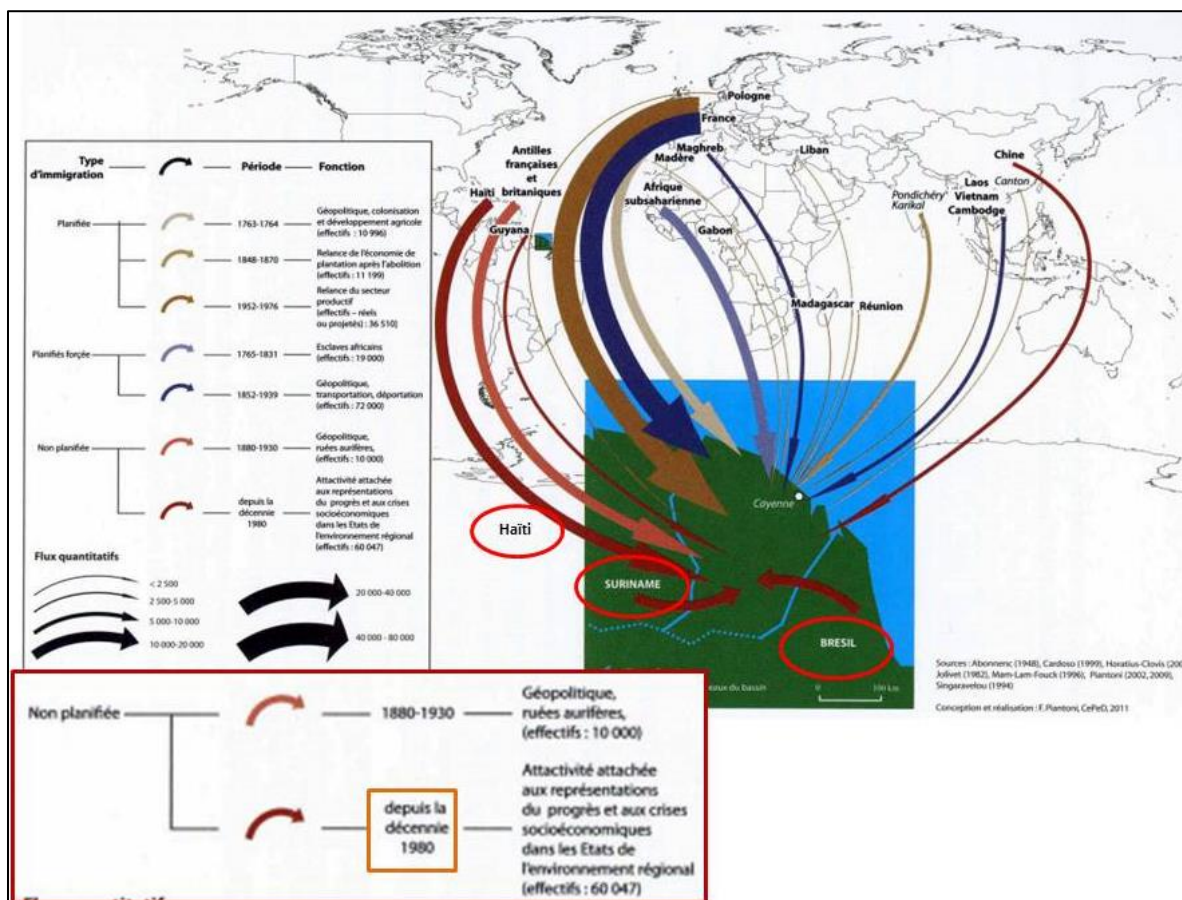


Figure 10. Immigration en Guyane depuis le XVIIIe siècle. Les flèches rouges correspondent aux derniers mouvements migratoires depuis la décennie 1980 en provenance du Brésil, du Suriname et d'Haïti.

Source : Abonnenc (1948), Cardoso (1999), Horatius-Clovis (2009), Jolivet (1982), Mam-Lam-Fouch (1996), Piantoni (2002, 2009), Singaravelou (1994). Conception et réalisation F. Piantoni, CePeD, 2011.

Les lieux de contamination présumés étaient répartis sur l'ensemble du territoire, et suivaient dans l'ensemble la répartition géographique des populations en Guyane, notamment dans les grandes villes (Cayenne et son agglomération, Kourou, Saint Laurent du Maroni) et le long du littoral. La

répartition préférentielle près des villes pourrait être favorisée par l'activité industrielle ; en effet Vicente et al. ont montré une plus grande densité des espèces de CBM dans les zones où les sols sont riches en hydrocarbures et dans les bois traités par des pesticides (notamment le creosote) (7). Il n'y avait pas de cas diagnostiqué en provenance de la région de Maripasoula, ce qui pourrait être favorisé par la difficulté d'accès aux soins de ces populations (absence de route jusqu'au littoral) et la faible fréquence des consultations dermatologiques sur place (environ 4 consultations par an pour la région de l'Ouest Guyanais). A l'inverse, il apparaissait que la région de l'Est Guyanais et notamment la ville de Saint Georges de l'Oyapock semble être un foyer particulier avec un taux d'incidence cumulée sur la période presque 10 fois supérieur au reste de la Guyane. Il pourrait s'agir d'un foyer spécifique lié à une plus grande densité environnementale du champignon ou encore à l'immigration brésilienne frontalière et donc l'ajout de cas d'importations. Cependant, l'absence de données précises sur la répartition des espèces dématées sur le territoire guyanais et l'absence de cas brésiliens (ou de patronyme évocateur d'une origine brésilienne) parmi nos patients diagnostiqués dans cette région ne corroborent pas ces hypothèses.

A l'instar de ce qui est habituellement décrit dans la littérature, il y avait un retard diagnostic important avec des lésions souvent très anciennes lors de la première consultation, en moyenne 5 ans et 7 mois. Ce délai s'explique par plusieurs phénomènes. D'abord des causes externes à la maladie et notamment l'éloignement des patients ayant un accès difficile aux structures de soins chez des patients souvent de niveau socio-économique modeste. D'autre part, les causes inhérentes à la pathologie sont la multiplicité des diagnostics différentiels et la rareté de la maladie, l'évolution lente, insidieuse et initialement asymptomatique des lésions chez des patients ayant des professions et des activités d'extérieur occasionnant de nombreuses blessures des membres. Un élément notable était la réduction de l'ancienneté des lésions (au moment du diagnostic) au cours du temps, témoin d'un meilleur accès aux soins favorisé par le développement socio-économique Guyanais au cours du XXe siècle, d'une meilleure orientation dans le parcours de soins et d'une meilleure connaissance de la maladie par les professionnels de santé.

L'aspect clinique était conforme à la description de la maladie dans la littérature, avec une prédominance sur les membres inférieurs, secondaire au développement du champignon à partir du point d'inoculation, avec une extension horizontale par contiguïté. Il s'agissait de lésions nodulaires en plaque kératosiques, verruqueuses ou végétantes, le plus souvent uniques, avec parfois des « black dots ». Cet aspect clinique en zone d'endémie permet d'évoquer rapidement le diagnostic pour un clinicien habitué, cependant il existe de nombreux diagnostics différentiels rendant celui-ci plus difficile, comme nous l'avons développé dans la première partie.

Chez un certain nombre de nos patients était réalisé le test de diagnostic rapide par grattage des lésions. Ce test a plusieurs avantages : sa rapidité, sa simplicité, sa reproductibilité, son faible coût et son excellente valeur prédictive positive dans notre étude puisque 100% des tests positifs lors de la première consultation étaient associés à la confirmation diagnostique par la biopsie cutanée. Cependant, il faudra rester prudent sur ces résultats qui peuvent être surestimés car les données n'étaient pas exhaustives sur cet examen, et seuls des résultats positifs (lors de la consultation initiale) étaient mentionnés dans les dossiers médicaux ; aucun cas décrivant un examen négatif n'étant rapporté. Cependant, ces chiffres sont compatibles avec ceux de la littérature (1) qui rapportent une sensibilité de 90 à 100%. Ses inconvénients sont la nécessité de disposer du matériel nécessaire en consultation (microscope, lame, lamelle, potasse), l'allongement du temps de consultation (nécessaire à la recherche des cellules fumagoïdes) et la faible valeur prédictive négative de récurrence au cours du suivi (22.2%), avec un taux de récurrence important malgré la négativité de l'examen en contexte de guérison clinique apparente. Ainsi, dans notre expérience cet examen semble être toujours utile au diagnostic mais ne devrait plus faire partie du suivi des patients.

L'analyse histologique de la biopsie cutanée reste l'examen de première importance pour le diagnostic. La confirmation diagnostique est aisée en histologie, avec plusieurs signes évocateurs et un signe pathognomonique (observation des corps fumagoïdes). Dans notre étude, l'analyse anatomo-pathologique avait une rentabilité de 100% pour le diagnostic initial ; nous avons exclu la patiente décrite dans la première partie (patiente n°5), dont le diagnostic initial de CBM était erroné, et dont l'analyse histologique ne trouvait pas de corps fumagoïdes. Certains étaient de nouveau biopsiés lors du suivi mais cela restait anecdotique et les résultats étaient conformes à l'aspect clinique : présence d'une CBM active lorsque les lésions étaient toujours papuleuses, infiltrées ou lors des rechutes et absence de signes histologique lorsque l'aspect clinique était celui d'une guérison. La biopsie cutanée reste donc la référence pour le diagnostic, mais semble également peu intéressante pour le suivi, bien que notre étude apporte peu d'éléments sur ce point.

L'analyse mycologique est l'autre examen indispensable. Bien que le rendement de l'examen direct soit peu important dans notre étude, la culture était rentable dans 91% des cas et permettait de documenter l'espèce en cause, ce qui est un des points centraux de l'amélioration des connaissances dans la pathologie. Il est établi que les espèces responsables des CBM varient selon l'environnement et le climat ; cela avait été montré à Madagascar avec la présence préférentielle de *F. pedrosoi* dans les zones de forêts tropicales humides tandis que *C. carrionii* était le plus souvent en cause dans les zones désertiques semi-arides (13). Dans notre étude, tous les cas documentés étaient liés à l'espèce *Fonsecaea pedrosoi*, ce qui est compatible avec l'étude citée précédemment car la Guyane est couverte à plus de 95% par une forêt tropicale humide. Cependant, la région des Savanes, plus sèche,

pourrait comporter des espèces différentes, mais aucune étude n'existe sur ce sujet. Ainsi, sur le sol guyanais, l'espèce prédominante voire exclusive semble être *Fonsecaea pedrosoi*. L'identification d'espèce doit être systématiquement effectuée car elle permet de compléter les données épidémiologiques et de biodiversité mais permet également l'évaluation de l'efficacité des traitements selon l'espèce. En effet certaines études *in vitro* trouvent une moindre sensibilité aux antifongiques des espèces du genre *Fonsecaea* par rapport au *Cladophialophora* (42) mais les données sont insuffisantes pour évaluer si ces résultats se confirment *in vivo*.

Concernant la prise en charge thérapeutique, une revue récente de la littérature établit une synthèse des données disponibles (5). Il n'y a pas de place dans la stratégie pour les traitements locaux seuls, ce que confirmait notre étude puisqu'ils n'ont montré aucune efficacité lorsqu'ils étaient utilisés.

La prise en charge chirurgicale par exérèse en limites saines doit toujours être proposée en première intention lorsque cela est possible, car elle permet la guérison le plus souvent sans, notamment pour les formes légères. Cependant, le retard diagnostique rend souvent impossible une telle prise en charge car l'ancienneté des lésions est corrélée à la sévérité. Dans notre étude, la chirurgie était effectivement pratiquée chez deux patients ayant consulté précocement et présentant une forme légère ou modérée, permettant une guérison sans récurrence après le geste.

Dans les formes modérées à sévères, les antifongiques généraux semblent devoir être proposés en priorité bien qu'ils présentent des résultats variables dans les études. Les traitements sont souvent prolongés avec un bon profil de tolérance. Il n'est pas établi de stratégie en cas d'échec à une molécule notamment l'intérêt d'en changer ou de préférer une association thérapeutique. Les plus utilisées actuellement sont l'itraconazole, la terbinafine et le posaconazole. Ce dernier est rapporté efficace en 2^e ligne, à des doses de 800mg/j, ce qui n'a pas pu être évalué chez nos patients car jamais utilisé. Une étude récente sur la susceptibilité *in vitro* des espèces du genre *Fonsecaea* montre les meilleurs résultats avec la terbinafine, le voriconazole et l'association amphotéricine B et flucytosine (43).

L'itraconazole est souvent proposé en première ligne. La posologie varie de 200 à 400mg/j selon les études, sur plusieurs mois (8 à 36 mois) avec une efficacité variable de 15 à 80% permettant une guérison clinique et une négativation des examens microbiologiques pour les formes légères à modérées. Dans notre série, les résultats étaient comparables mais pour des formes sévères, avec un taux d'efficacité à 75% et de guérison à 50% aux mêmes posologies, sur une durée moyenne de traitement de 1 an. Une alternative proposée dans certains cas consiste en un traitement séquentiel (400mg/j 1 semaine par mois) mais cela n'avait pas été essayé pour nos patients. Une étude non contrôlée sur 14 patients (44) trouve une bonne efficacité contre *C. carrionii* (guérison apparente chez

8 patients sur 9) mais peu contre *F. pedrosoi* (2 patients sur 5). Enfin, l'itraconazole présente un bon profil de tolérance, nécessitant des contrôles biologiques hépatiques et une surveillance des potentielles interactions médicamenteuses.

La terbinafine, utilisée à des doses de 250 à 500mg par jour pendant plusieurs mois, avait 66% d'efficacité contre *F. pedrosoi* dans une étude non contrôlée (45). Dans notre série, ce traitement était utilisé récemment depuis les années 2000. L'efficacité était modeste, avec 75% d'efficacité dans les formes modérées mais aucune dans les formes légères. Aucune guérison clinique n'était obtenue. Cependant, il est à noter d'une part que deux patients étaient perdus de vue (aucune donnée d'efficacité disponible) et d'autre part que les durées de traitements variaient de 1 à 6 mois ce qui est bien inférieur aux durées de traitement rapportées dans la littérature (plusieurs mois à plusieurs années). La tolérance clinico-biologique était également très bonne, conformément aux autres études.

La flucytosine orale en monothérapie était un des traitements les plus souvent utilisés dans notre étude, surtout à la fin du XXe siècle (dernier patient en 1982), bien qu'il ait toujours l'AMM dans le traitement des CBM à ce jour. Il était efficace surtout dans les formes modérées permettant l'amélioration clinique dans 75% des cas et la guérison dans 50% des cas, sur des périodes relativement courtes de 1 à 3 mois. Il semblait moins efficace dans les formes sévères. Parmi les causes pouvant expliquer l'arrêt de son utilisation dans le service, on peut d'abord évoquer les difficultés liées à la prise du traitement au long cours, dont la posologie varie de 9 à 28 cp de 500mg par jour, ce qui diminue l'observance chez un grand nombre de patients. De plus, les effets indésirables gastro-intestinaux non sévères mais fréquents et la grande fréquence des récurrences à distance le rendaient moins intéressant. Nos résultats sont contradictoires avec plusieurs études *in vitro*, notamment la plus récente en 2018 où Coelho et al. suggèrent une résistance des espèces de *Fonsecaea* à la flucytosine, récupérée par l'association avec l'amphotéricine B. Il faut les interpréter avec prudence ; d'une part ces études ne sont pas réalisées sur des cellules fumagoïdes (présentent uniquement *in vivo*), d'autre part des variations génétiques entre les souches du Brésil et de la Guyane influant ces résistances sont possibles (43).

Les autres traitements en monothérapie sont plus anecdotiques, on pourra mentionner l'efficacité du thiabendazole chez un patient isolé avec forme modérée, mais l'absence totale d'efficacité avec mauvaise tolérance chez le second patient est peu en faveur de l'utilisation de cette molécule. L'iodure de potassium et le miconazole en perfusion n'ont pas montré d'efficacité et étaient trop peu représentés pour être correctement évalués.

Dans la littérature il existe plusieurs études sur les associations de plusieurs antifongiques (notamment itraconazole et terbinafine, parfois en alternance) ou d'antifongiques avec des traitements physiques, avec de bons résultats. Dans notre étude, l'association 5-FC et itraconazole était la plus souvent utilisée jusque dans les années 1990, avec les meilleurs résultats notamment dans les formes sévères (100% d'efficacité et 66% de guérison clinique) et peu de récurrences (33% tous grades de sévérité confondus). Les inconvénients liés à la prise de 5-FC étaient les mêmes que pour le traitement en monothérapie, et la durée de traitement était de moins de 3 mois. Il n'y avait pas plus d'effets indésirables avec l'association qu'avec les traitements seuls. L'association itraconazole et terbinafine était difficile à évaluer car ne concernait qu'un patient dans notre série, avec une efficacité objective mais ne permettant pas la guérison clinique.

Les traitements physiques par cryothérapie, chaleur, rayonnement ne semblent pas avoir de place en monothérapie mais plutôt en association aux traitements systémiques pour en améliorer l'efficacité et raccourcir la durée de traitement. Concernant la cryothérapie, les résultats sont modestes dans la littérature comme dans notre étude, seul ou en association, avec un risque d'effets secondaires locaux.

A la lumière de ces observations et en accord avec les résultats présentés dans la littérature, il nous semble licite de proposer un algorithme de prise en charge en fonction du stade de sévérité de la maladie (algorithme de traitement, figure n°11). Pour les formes légères à modérées, la chirurgie doit être proposée en première intention si elle est possible, avec une marge de 0.5cm et allant jusqu'à l'hypoderme. Dans les formes modérées, les antifongiques systémiques sont nécessaires, d'abord en monothérapie. La terbinafine peut être proposée mais doit être utilisée pendant une durée suffisante de plusieurs mois et l'itraconazole apparaît efficace dans plusieurs publications. La flucytosine orale, souvent efficace dans les formes modérées peut être proposée en seconde intention après discussion avec le patient pour améliorer l'observance ; ce traitement ayant l'avantage d'avoir une durée plus restreinte. Enfin dans les formes sévères, l'itraconazole seul ou en association au 5-FC ou à la terbinafine semblent les traitements les plus efficaces, avec peu de récurrences. L'avantage des associations est de réduire la durée du traitement, l'itraconazole en monothérapie étant efficace mais sur des périodes prolongées de plusieurs mois ou années. L'association itraconazole et terbinafine en particulier, semble prometteuse et nécessite d'être plus largement essayée dans ces formes chroniques difficiles. Enfin, le voriconazole mériterait d'être plus largement proposé (la posologie reste à définir) car fait preuve d'une bonne efficacité *in vitro* sur toutes les espèces du genre *Fonsecaea*. Dans tous les cas, malgré un profil de tolérance très bon, ces traitements nécessitent des surveillances biologiques (et notamment hépatiques) rapprochées,

surtout au cours des associations. A tous les stades de traitement, les traitements physiques peuvent être utilisés de manière concomitante pour améliorer l'efficacité et réduire la durée.

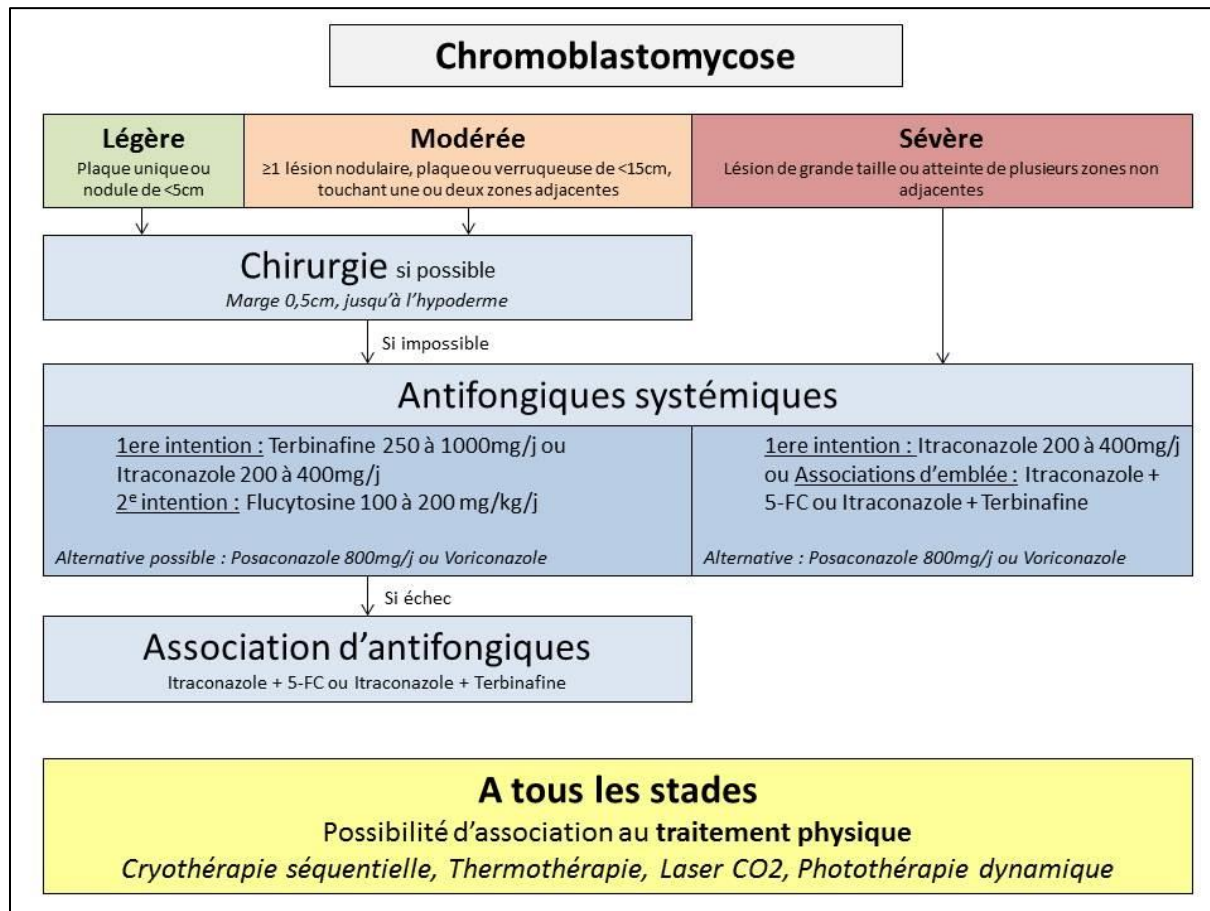


Figure 11. Algorithme de traitement proposé selon le stade de sévérité, à la lumière des données de la littérature et des résultats de notre étude

Malgré de nombreuses possibilités thérapeutiques disponibles sous des formes galéniques variées, le traitement est actuellement peu efficace dans la CBM. De futures études sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de nos patients. Il a été suggéré que la résistance particulière de ces mycoses résidait dans leur architecture fumagoïde très particulière, non retrouvée dans l'environnement et permettant leur survie dans un milieu extrême qu'est l'hôte humain. Plusieurs facteurs de résistance ont été suggérés (architecture spécifique, hydrophobicité, parois mélanisés ...) et l'étude poussée de ces phénomènes pourrait donner des pistes thérapeutiques (26). Il est à noter également que les inhibiteurs de protéases (inhibiteur de l'aspartyl-protéase) utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH semblent avoir une activité inhibitrice sur la pathogénie de *F. pedrosoi* et pourraient également être une piste thérapeutique intéressante (46).

Des critères de guérison étaient proposés par Queiroz et al. (1) et comprenaient : la résolution clinique pendant 3 à 4 mois avec disparition des symptômes, des examens directs et des analyses

histologiques et mycologiques de biopsie cutanée négatives pendant 3 mois. Après l'arrêt du traitement, ils proposaient un suivi périodique clinique et la répétition des examens paracliniques pendant au moins 2 ans. Le suivi prolongé après guérison paraît indispensable dans cette pathologie à risque de récurrence et dont les traitements sont d'efficacité variable. Le taux de récurrence était de 43% dans une étude rétrospective sur 100 patients (9) et de 54% (7 cas sur 13) dans la nôtre. En pratique, ce suivi semble difficile à mettre en place chez des patients souvent perdus de vue en cours de traitement et déjà suivi depuis plusieurs années (plus de 6 ans en moyenne dans notre étude), et ayant une lassitude évidente de la prise en charge médicale. De plus, dans notre série, les examens de suivi (examen direct et biopsie cutanée) semblaient avoir peu d'intérêt car leur négativité ne prévenait pas la récurrence même plusieurs années après (jusqu'à 9 ans pour un patient), mais nous avons peu de données sur le sujet.

Les ruptures de suivis fréquents (un tiers des patients dans notre série) exposent au risque de mauvaise tolérance des traitements par défaut de contrôles biologiques réguliers, de perte d'efficacité (sans modification ou intensification thérapeutique) et de récurrences parfois plus sévères que la présentation initiale. Ce phénomène rend difficile l'évaluation des traitements dans une pathologie déjà rare dont il est difficile de suivre de grandes cohortes. Les perdus de vue ont pour cause la durée de la prise en charge et l'efficacité modeste de traitements longs et contraignants. Ils sont les témoins d'une perte de confiance dans la relation médecin – patient, qu'il convient d'essayer de minimiser par l'éducation du patient et par des explications adaptées sur les bénéfices attendus de la prise en charge.

Enfin, la prévention est primordiale, dans cette pathologie rare difficile à traiter dont le facteur causal est bien connu et évitable. La prévention primaire est basée sur l'information des populations locales vivant en zones d'endémie et sur le port d'une protection vestimentaire adaptée (vêtements longs, chaussures et gants) pour les travailleurs en extérieur. Les préventions secondaires et tertiaires reposent sur une meilleure connaissance de la maladie par l'ensemble des professionnels de santé vivant en zone tropicale et sur le suivi au long cours et l'éducation du patient sur les signes faisant suspecter une récurrence afin de proposer un traitement à un stade précoce.

CONCLUSION

La chromoblastomycose est une pathologie rare et bien connue des pays tropicaux dont le principal enjeu est le diagnostic à un stade précoce, élément primordial dans la prise en charge afin de proposer un traitement efficace et dont la durée est réduite. En effet, la sévérité des lésions est directement corrélée à l'ancienneté des lésions, et les formes sévères sont difficile à traiter car

souvent réfractaires au traitement, et ce même aux associations thérapeutiques prolongées. Un intérêt certain à mieux identifier et mieux traiter la CBM est la réduction du nombre et des durées de traitements, permettant de réduire le risque iatrogène pour nos patients et le coût pour le système de santé. La diminution de la durée des traitements et du suivi permettrait également une meilleure adhésion des patients à la prise en charge avec moins de perdus de vue, qui sont à l'origine de parcours parfois chaotiques, de retard dans le diagnostic des récives et de pertes de données pour l'étude de l'efficacité des traitements. Aujourd'hui, les connaissances sur la chromoblastomycose sont de plus en plus exhaustives, mais l'étude des traitements est rendue difficile par l'impossibilité de recréer *in vitro* l'architecture et les conditions de résistance des cellules fumagoïdes présentes dans les tissus de l'hôte humain. Des études prospectives ne semblent envisageables que dans les zones où la maladie est bien connue, les espèces bien documentées et où l'incidence est la plus importante, comme sur l'île de Madagascar ou au Brésil. D'ici là, la prise en charge repose toujours sur l'avis d'experts après méta-analyse de la littérature. Ainsi, la publication détaillée des cas de CBM par les cliniciens confrontés à la pathologie au quotidien reste indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):233–76.
2. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobón A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2011 Apr 1;49(3):225–36.
3. Coulanges P, Locheron P. [Chromomycosis in Madagascar. Epidemiological data on the most important reservoir currently known in the world (apropos of 891 cases diagnosed from 1955 to 1978)]. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 1981;48(1):69–95.
4. Verma S, Thakur BK, Raphael V, Thappa DM. Epidemiology of subcutaneous mycoses in northeast India: A retrospective study. *Indian J Dermatol.* 2018 Nov 1;63(6):496.
5. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis. UpToDate [Internet]. 2018; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chromoblastomycosis>
6. Lupi O, Tyring SK, McGinnis MR. Tropical dermatology: Fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Dec;53(6):931–51.
7. Vicente VA, Attili-Angelis D, Pie MR, Queiroz-Telles F, Cruz LM, Najafzadeh MJ, et al. Environmental isolation of black yeast-like fungi involved in human infection. *Stud Mycol.* 2008;61:137–44.
8. Silva JP, de Souza W, Rozental S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia.* 1998 Sep 1;143(3):171–5.
9. Minotto R, Bernardi CDV, Mallmann LF, Edelweiss MIA, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: A review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Apr 1;44(4):585–92.
10. Hernández-Hernández F, de Bievre C, Camacho-Arroyo I, Cerbon MA, Dupont B, Lopez-Martinez R. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa* in vitro and characterization of progesterone receptors. *J Med Vet Mycol.* 1995 Jul 1;33(4):235–9.
11. Tsuneto LT, Arce-Gomez B, Petzl-Erler ML, Queiroz-Telles F. HLA-A29 and genetic susceptibility to chromoblastomycosis. *J Med Vet Mycol.* 1989 May 1;27(3):181–5.
12. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica - Cromoblastomycosis en México: revisión de 603 casos en siete décadas [Internet]. [cited 2019 Mar 1]. Available from: <https://dcmq.com.mx/269-cromoblastomycosis-en-m%C3%A9xico-revisi%C3%B3n-de-603-casos-en-siete-d%C3%A9cadas.html>
13. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel ER, Pecarrere JL. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Jul;55(1):45–7.
14. Brygoo ER. La Chromoblastomycose à Madagascar. *Sem Hopitaux Organe Fonde Par Assoc Enseign Med Hopitaux Paris.* 1957 Feb 28;33(13/2):774–89.

15. Hoffmann WH. Chromoblastomycosis in Cuba. Arch Schiffs- Tropenhygiene [Internet]. 1928 [cited 2019 Mar 1];32(9). Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19292900257>
16. Pedroso A, Gomes JM. Sôbre quatro casos de dermatite verrucosa produzida pela Phialophora verrucosa. Paul Med Cir. 1920;11:53–61.
17. Rudolph M. Über die brasilianische “Figueira” (Vorläufige Mitteilung). Arch Schiffs Trop Hyg. 1914;(18):498–9.
18. Medlar EM. A cutaneous Infection caused by a new Fungus, Phialophora Verrucosa, with a Study of the Fungus. J Med Res. 1915 Jul;32(3):507–22.9.
19. Negroni P. 1936. Estudio del primer caso Argentino de cromomicosis, Fonsecaea (Negroni) pedrosoi (Brumpt) 1921. Rev Inst Bacteriol. 7:419–26.
20. Terra F, Torres M, Fonseca Filho O, Arêa Leão AE. Novo tipo de dermatite verrucosa; micose por Acrotheca com associação de leishmaniose. Bras Med. 1922;36:363–8.
21. Moore M, Almeida F. Etiologic agents of chromomycosis (chromoblastomycosis of Terra, Torres, Fonseca and Leão, 1922) of North and South America. Rev Biol Hyg. 6:94–7.
22. Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang CJK. A Case of Phaeoophomycosis Caused by a New Species of Phialophora. Mycologia. 1974;66(3):490–8.
23. Odds FC, Arai T, Disalvo AF, Evans EGV, Hay RJ, Randhawa HS, et al. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a sub-committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). J Med Vet Mycol. 1992 Jan 1;30(1):1–10.
24. Vicente VA, Weiss VA, Bombassaro A, Moreno LF, Costa FF, Raittz RT, et al. Comparative Genomics of Sibling Species of Fonsecaea Associated with Human Chromoblastomycosis. Front Microbiol [Internet]. 2017 Oct 9;8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640708/>
25. Sun J, Najafzadeh MJ, Ende AHGG van den, Vicente VA, Feng P, Xi L, et al. Molecular Characterization of Pathogenic Members of the Genus Fonsecaea Using Multilocus Analysis. PLOS ONE. 2012 août;7(8):e41512.
26. Santos ALS, Palmeira VF, Rozental S, Kneipp LF, Nimrichter L, Alviano DS, et al. Biology and pathogenesis of Fonsecaea pedrosoi , the major etiologic agent of chromoblastomycosis. FEMS Microbiol Rev. 2007 Sep 1;31(5):570–91.
27. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol. 2009 Feb 1;47(1):3–15.
28. Carrión AL. Chromoblastomycosis. Ann N Y Acad Sci. 1950;50(10):1255–82.
29. Uribe-J F, Zuluaga AI, Leon W, Restrepo A. Histopathology of chromoblastomycosis. Mycopathologia. 1989 Jan 1;105(1):1–6.
30. Borman AM, Fraser M, Szekely A, Larcombe DE, Johnson EM. Rapid Identification of Clinically Relevant Members of the Genus Exophiala by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time

- of Flight Mass Spectrometry and Description of Two Novel Species, *Exophiala campbellii* and *Exophiala lavatrina*. *J Clin Microbiol*. 2017 Apr;55(4):1162–76.
31. Vidal MSM, Castro LGM, Cavalcante SC, Lacaz CS. Highly specific and sensitive, immunoblot-detected 54 kDa antigen from *Fonsecaea pedrosoi*. *Med Mycol*. 2004 Dec 1;42(6):511–5.
 32. Daboit TC, Magagnin CM, Heidrich D, Antochevis LC, Vigolo S, Meirelles LC, et al. In vitro susceptibility of chromoblastomycosis agents to five antifungal drugs and to the combination of terbinafine and amphotericin B. *Mycoses*. 2014 Feb 1;57(2):116–20.
 33. Queiroz-Telles F, Santos DWCL. Chromoblastomycosis in the Clinical Practice. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012 Dec;6(4):312–9.
 34. Bolzinger T. Traitement de la chromomycose par l'association 5-fluorocytosine - itraconazole: à propos de quatre observations du service de dermato-vénérologie de Cayenne (Guyane française). Grenoble; 1990.
 35. Clyti E, Couppie P, Heid E, Sainte Marie D, Pradinaud R. [Keratosic knee nodule]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 Apr;128(4):549–50.
 36. Tuberculose cutanée [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. Available from: http://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/atlas_dermato/atlas/tbcFin.htm
 37. Beltrame A, Danesi P, Farina C, Orza P, Perandin F, Zanardello C, et al. Case Report: Molecular Confirmation of Lobomycosis in an Italian Traveler Acquired in the Amazon Region of Venezuela. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Dec 6;97(6):1757–60.
 38. Bittencourt M de JS, Brito AC de, Nascimento BAM, Carvalho AH, Drago MG. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2016 Aug;91(4):528–30.
 39. Buffet PA, Rosenthal É, Gangneux J-P, Lightburne E, Couppié P, Morizot G, et al. Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Médicale*. 2011 Feb;40(2):173–84.
 40. Orofino-Costa R, Macedo PM de, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017 Oct;92(5):606–20.
 41. Pradinaud R. [Letter: Treatment of 6 chromomycoses by 5 fluoro-cytosine in French Guyana]. *Nouv Presse Med*. 1974 Sep 21;3(31):1955.
 42. McGinnis MR, Pasarell L. In vitro evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi. *Med Mycol*. 1998 Jan 1;36(4):243–6.
 43. Coelho RA, Brito-Santos F, Figueiredo-Carvalho MHG, Silva JVDS, Gutierrez-Galhardo MC, do Valle ACF, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility profiles of clinical strains of *Fonsecaea* spp. isolated from patients with chromoblastomycosis in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006675.
 44. Borelli D. A Clinical Trial of Itraconazole in the Treatment of Deep Mycoses and Leishmaniasis. *Rev Infect Dis*. 1987 Jan 1;9(Supplement_1):S57–63.

45. Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarrere JL, et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol*. 1996 Jun;134 Suppl 46:33–6; discussion 40.
46. Palmeira VF, Kneipp LF, Rozental S, Alviano CS, Santos ALS. Beneficial Effects of HIV Peptidase Inhibitors on *Fonsecaea pedrosoi*: Promising Compounds to Arrest Key Fungal Biological Processes and Virulence. *PLOS ONE*. 2008 Oct 13;3(10):e3382.

ANNEXES

Type of disease, agent	Associated disease(s)
Infectious	
Fungi	Systemic mycoses, including coccidioidomycosis, blastomycosis, and paracoccidioidomycosis; implantation mycoses, including fixed sporotrichosis, eumycetoma, phaeohyphomycosis, and lacaziosis; and cutaneous mycoses, including granulomatous dermatophytosis, majocchi granuloma, and granulomatous candidiasis
Bacteria	Ecthyma, cutaneous tuberculosis, leprosy, actinomycetoma, nocardiosis, botryomycosis, tertiary syphilis, yaws, mycobacteriosis (e.g., <i>Mycobacterium marinum</i> and <i>M. fortuitum</i>)
Protozoa	Cutaneous leishmaniasis, rhinosporidiosis
Viruses	Verrucae, papillomas
Helminths	Filariasis
Noninfectious	Squamous cell carcinoma, mycosis fungoides, Bowen disease, psoriasis, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, mossy foot, and others

Annexe 1. Diagnostics différentiels de la CBM en zone tropicale.

Source : Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):233–76.

Factor	Description
Host	<p>Wrong or delayed diagnosis</p> <p>Severity of disease, where lymphedema, excessive fibrosis, hardened tissue, and low vascularization are barriers to therapeutic response; drug bioavailability at the site of infection is low</p> <p>Secondary bacterial infection and malignant transformation</p> <p>Long-duration therapy with systemic antifungal may cause noncompliance to therapy</p> <p>Individual immune response where patients with mild forms develop a Th1 response and patients with severe forms develop a Th2 response; high levels of IFN-γ and low levels of IL-10 are important for control of CBM infection</p> <p>Innate immunodeficiency, CARD9 mutation</p>
Etiological agent	<p><i>Fonsecaea</i> species infections are more difficult to treat than <i>C. carrionii</i> infections</p> <p>Treatment discontinuations may lead to fungal resistance</p> <p>Muriform cells are difficult to eradicate</p>
Antifungal agents	<p>No standardized <i>in vitro</i> tests for melanized fungi</p> <p>Muriform cells are not tested <i>in vitro</i> for antifungal drugs</p> <p>There is no animal model for CBM therapy</p> <p>Triazoles, mainly itraconazole, may present erratic absorption</p> <p>Therapeutic drug monitoring for itraconazole is usually unavailable</p> <p>Itraconazole may present several drug-drug interactions and toxicity</p> <p>Posaconazole is still an expensive drug and mostly unavailable in areas of endemicity</p> <p>There is no high-quality comparative clinical trial for this disease</p>
Other	<p>Chromoblastomycosis is an orphan and neglected disease affecting mainly low-socioeconomic groups who live in rural environments of areas of endemicity around the world</p> <p>Clinical researchers relatively neglect chromoblastomycosis</p> <p>Diseases linked to poverty likewise offer little incentive to industry to invest in developing new or better products for a market that cannot pay</p>

Annexe 2. Facteurs de résistance au traitement de la CBM.

Source : Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):233–76.

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

MULLER THIBAUT

Sujet de la thèse : La chromoblastomycose en Guyane depuis 1950 : épidémiologie et évolution des pratiques.

Thèse : Médecine – Université des Antilles et de la Guyane. Année 2019

Numéro d'identification : 2019ANTI0383

Mots clés. Chromoblastomycose, *Fonsecaea pedrosoi*, épidémiologie, Guyane française.

Introduction. La chromoblastomycose (CBM) est une mycose profonde rare des pays tropicaux et semi-tropicaux. Il existe peu d'études contrôlées et aucun essai randomisé évaluant l'efficacité des traitements.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective monocentrique sur l'ensemble des cas de CBM diagnostiqués en Guyane française entre 1950 et 2018. Les données démographiques, les caractéristiques cliniques, les examens paracliniques diagnostiques, les traitements et l'évolution étaient analysés.

Résultats. Il y avait 21 cas de CBM, 18 hommes et 3 femmes (ratio 6 : 1), l'âge moyen était 59 ans. Les lésions évoluaient en moyenne depuis 5 ans et 7 mois. Les cas étaient répartis sur l'ensemble des zones habitées du territoire, l'incidence cumulée moyenne sur la période était de 0.47 nouveau cas pour 100 000 habitants par an. 14 des 16 patients dont on connaissait la profession avaient un métier à risque (travail en extérieur). Les patients présentaient des lésions en plaques ou nodules kératosiques ou végétants, souvent uniques (14 patients sur 21) et associées à des symptômes à type de prurit, douleur ou limitation fonctionnelle dans 6 cas sur 14. La quasi-totalité des lésions étaient sur les membres et notamment les membres inférieurs et en distalité. L'ancienneté était corrélée à la sévérité des lésions (coefficient $r = 0.796$; IC95% = [0.65 ; 0.89], $p < 0.001$). Tous les examens directs après grattage positifs étaient confirmés par la biopsie cutanée. Tous les cas documentés (11 cas sur 21) étaient dus à *Fonsecaea pedrosoi*. La chirurgie permettait la guérison de deux patients. La durée moyenne des traitements systémiques était de plus de 4 mois ; il y avait 31.7% de guérison obtenue mais plus de la moitié des patients récidivaient (7 cas sur 13). Les traitements antifongiques les plus efficaces étaient l'itraconazole, la terbinafine et la flucytosine, seuls ou en association. La cryothérapie séquentielle seule ou en association apportait une amélioration partielle à 3 patients sur 4. La tolérance des traitements était très bonne. Parmi les patients suivis, la moitié étaient perdus de vue au moins une fois au cours de la prise en charge (7 patients sur 14).

Conclusion. La CBM est une pathologie aisée à diagnostiquer une fois évoquée et les traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont réalisés tôt dans l'évolution. Les traitements actuels restent cependant peu efficaces malgré une durée prolongée. Cette pathologie mérite d'être mieux connue et étudiée afin d'être mieux prise en charge.

JURY :

- Président : Pr Mathieu NACHER

- Juges : Pr Magalie PIERRE-DEMAR, Pr DUFLO Suzy, Dr CORDEL Nadège, Dr BLAIZOT Romain

- Directeur de Thèse : Pr COUPPIE Pierre