

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julie ANEZO

Présentée et soutenue publiquement le 13 janvier 2009

La Sporotrichose :
cas autochtones en Nouvelle-Calédonie

Président : M. Patrice LE PAPE, Professeur de
Parasitologie

Membres du jury : M. Fabrice PAGNIEZ, Maître de
Conférences de Parasitologie
Mlle Jacqueline PHAM, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
I - <u>GÉNÉRALITÉ SUR LES CHAMPIGNONS</u>	7
A. Généralités	8
B. Les mycoses	10
1) Adaptation du champignon	10
a) Nutrition	10
b) Adaptation aux défenses de l'hôte	10
c) Adaptation au milieu humain	11
2) Réaction de l'hôte	11
a) La barrière cutanée	11
b) Les muqueuses	12
c) Le système immunitaire	12
C. Traitements	15
II - <u>Sporothrix schenckii</u>	16
A. Généralités	17
1) Classification	17
2) Habitat	17
3) Mode de contamination	18
4) Biologie	21
5) Epidémiologie	25
B. Clinique	29
1) Signes cliniques	29
a) Incubation	29

b) Adaptation	29
c) Prolifération	30
d) Dissémination	32
2) Les quatre formes principales de sporotrichose	34
a) Forme lymphangitique gommeuse systématisée	34
b) Forme cutanée fixe	34
c) Forme pulmonaire	35
d) Forme sanguine	35
3) Evolution	35
C. Diagnostic	36
1) Diagnostic	36
2) Histopathologie	40
3) Diagnostic différentiel	43
a) Forme cutanée fixe	43
b) Forme cutanée lymphangitique	46
c) Forme pulmonaire	47
D. Traitement et prophylaxie	50
1) Traitements	50
a) Iodure de potassium	51
b) Amphotéricine B : FUNGIZONE®	53
c) Antifongiques imidazolés	56
1. itraconazole : SPORANOX®	58
2. fluconazole : TRIFLUCAN®	61
d) Terbinafine : LAMISIL®	63
e) Echinocandines	65
2) Hyperthermie	70
a) Forme lymphocutanée	70
b) Forme ostéoarticulaire	70
c) Forme pulmonaire	70
3) Prophylaxie	72
III - <u>CAS CLINIQUES</u>	73

Mme T. Pétroni	74
Mme H. Aimée	76
M. P. Louis	80
CONCLUSION	85
TABLE DES MATIERES	87
BIBLIOGRAPHIE	89

INTRODUCTION

Les champignons sont des espèces très répandues sur toute la surface de la Terre. Ils ont une très bonne résistance aux climats humides et chauds. De plus, on peut les retrouver dans le milieu marin ce qui montre une réelle omniprésence.

Leur grand inconvénient est qu'ils sont hétérotrophes, ils ont donc besoin d'un support qui leur fournit des éléments nutritionnels essentiels (matières en décomposition, les sols, l'organisme humain , ...).

En revanche, leur atout primordial est leur mode de reproduction qui leur permet de se développer à grande échelle. En effet, ils produisent un très grand nombre de spores, relativement bien résistantes, qui s'étendent pour la survie de leur espèce.

Ils sont représentés par deux grandes formes : les macromycètes et les micromycètes. Dans cette thèse, nous nous intéresserons principalement aux micromycètes. En effet, ce sont eux qui peuvent entraîner des mycoses par parasitisme. Les mycoses sont des pathologies qui peuvent toucher les Hommes et les animaux. Elles se situent au niveau cutané ou plus en profondeur dans différents organes (yeux, viscères, poumons...) ce que nous évoquerons tout au long de cette thèse.

Lors de cette étude, nous verrons, dans une première partie, de voir les champignons dans un aspect général.

Ensuite, nous détaillerons plus particulièrement une espèce : *Sporothrix schenckii*. Nous observerons, en outre, son habitat, sa biologie, son épidémiologie, la clinique qu'il entraîne, sa méthode de diagnostic, mais aussi ses traitements.

Et enfin, pour corréler toutes ces généralités, nous étudierons trois cas cliniques qui m'ont été fournis par une dermatologue de l'hôpital de Nouméa. En effet, j'ai eu l'occasion de faire mon stage de 6^{ème} année de pharmacie d'officine en Nouvelle-Calédonie, ce qui m'a permis de

connaître la sporotrichose qui est un maladie assez répandue là-bas contrairement à la France métropolitaine où elle n'existe quasiment pas.

I - GÉNÉRALITES SUR LES CHAMPIGNONS :

A. Généralités :

Les champignons sont aussi appelés mycètes. Ceux sont des eucaryotes, uni ou pluricellulaires et hétérotrophes. Ils se nourrissent par absorption. Ils sont très résistants dans le milieu extérieur grâce à leurs parois riches en chitine. L'inconvénient de ces champignons est qu'ils sont immobiles. Pour compenser cette tare, ils produisent un très grand nombre de spores, ce qui leur permet de s'étendre.

Il existe des macromycètes mais aussi des micromycètes.

Les macromycètes sont, comme leur nom l'indique, visibles à l'œil nu. Ce sont ceux que l'on retrouve dans les jardins ou les forêts et qui sont plus ou moins comestibles.

En outre, les micromycètes ne sont pas visibles individuellement à l'œil nu. Lorsque ces derniers se regroupent en grand nombre, ils deviennent visibles et c'est ce que l'on appelle habituellement les « moisissures ».

Les mycètes sont surtout des espèces souterraines, qui se développent dans toute la biosphère.

Leur mode de nutrition est l'hétérotrophie. C'est à dire qu'ils ont besoin d'autres organismes pour fabriquer des nutriments (carbone, azote, sels minéraux, etc...). En effet ils ne sont pas dotés de chlorophylle donc ne peuvent être autotrophes. C'est pour cela qu'on les retrouve sur des organismes morts ou en décomposition.

Leur reproduction est sexuée ou non. Ils peuvent produire des millions de spores. Leur nombre est dépendant des régions où on les trouve. En effet, leur reproduction est optimale en régions humides et tropicales, ainsi que l'été en zones plus tempérées. Ce mode de reproduction leur permet de s'étendre sur toute la surface de la Terre ainsi qu'au niveau marin.

Leur rapport aux espèces animales ou végétales peut se faire de différentes manières. En effet ils peuvent être : saprophytes, parasites, commensaux ou en symbiose. Lorsqu'ils sont parasites, des Hommes ou des animaux, ils entraînent des maladies appelées mycoses. Dans ce cas, les maladies sont dues soit au parasitisme proprement dit ou alors aux toxines que les champignons peuvent libérer.

Leur nombre est estimé à environ 69 000 espèces mais des études ont montré qu'il y en aurait vingt fois plus. Des analyses ont permis de déterminer que dans un gramme de terre il y en aurait presque 100 000. Or lors de ces études on remarque qu'il y en a peu qui sont déjà connues (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999).

B. Les mycoses :

L'être humain développe des mycoses lorsqu'un champignon en est parasite. Le mycète peut s'introduire dans son organisme de différentes manières : par inhalation, ingestion ou après un traumatisme cutané. Fort heureusement, seulement peu d'espèces réussissent à s'adapter au corps humain et engendrer des pathologies. Les Deutéromycètes en font partie et sont les plus pathogènes.

En règle générale, les champignons ne se développent que très rarement chez les individus sains et en bonne santé. Par contre, les gens fragiles ou malades sont de meilleurs hôtes. Dans ce cas, le champignon a une plus grande aisance à adhérer, coloniser et surtout pénétrer dans l'organisme de son hôte. Puis il se multiplie et réussit facilement à survivre.

1) Adaptation du champignon :

a) Nutrition :

Leur nutrition fait partie des choses essentielles à leur adaptation. Seul le fer a été identifié comme élément primordial. De ce fait, quelques espèces, comme *Candida albicans*, produisent des sidérophores, qui captent les atomes de fer à partir des protéines de l'hôte.

D'autres espèces ne se développent que dans des régions du corps humain qui leur apportent les nutriments essentiels. Par exemple, les espèces kératinophiles qui prolifèrent au niveau des ongles.

b) Adaptation aux défenses de l'hôte :

Pour réussir à être parasite les champignons doivent surtout résister aux défenses immunitaires de l'hôte et ceci de différentes manières :

- camouflage antigénique : certaines espèces changent la composition de leur paroi en mannoprotéines;
- action immunomodulatrice : c'est-à-dire qu'ils sécrètent des éléments riches en mannanes pour détourner le système immunitaire de l'hôte ;
- Toxines immunosuppressives ;
- Empêchent la phagocytose : soit par une capsule qui entoure la paroi (*Cryptococcus neoformans*), soit par une paroi contenant beaucoup de mélanine (*Exophiala spp.*, etc.).

c) **Adaptation au milieu humain :**

De plus, ces champignons ne sont pas dans leur environnement de prédilection lorsqu'ils sont dans un organisme humain. Ils doivent alors s'adapter à leur nouveau milieu et ceci dépend de chaque espèce. La principale différence avec leur milieu naturel est la température. Pour leur développement optimal, la température doit être d'environ 25°C, alors que celle du corps humain se situe autour de 37°C (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999).

2) **Réaction de l'hôte :**

a) **La barrière cutanée :**

La peau est naturellement une barrière pour la pénétration des champignons. En effet, le tégument cutané est relativement sec et, de plus, il se renouvelle constamment. La sécheresse n'est pas un milieu optimal pour le développement fongique. Par contre certaines espèces ont une relation commensale avec la peau (*Malassezia furfur*). Généralement, la pénétration des champignons se fait par une brèche cutanée due à un traumatisme ou une blessure.

b) Les muqueuses :

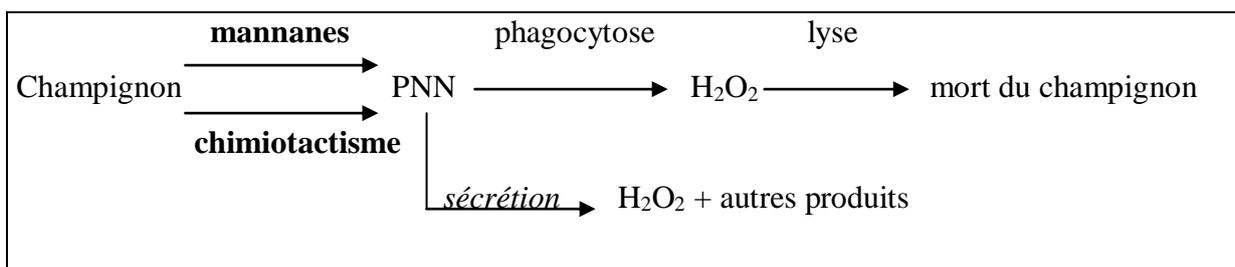
Leur grand avantage est qu'elles sécrètent des éléments fongicides. De plus chaque muqueuse présente un moyen naturel de défense. Par exemple la muqueuse gastrique est très acide, la muqueuse oculaire se nettoie grâce aux larmes et la muqueuse pulmonaire est tapissée de cils et de mucus qui aident à l'élimination d'éléments étrangers.

c) Le système immunitaire :

La réponse de l'hôte à la pénétration du champignon n'est pas spécifique mais inflammatoire. Il y a donc activation du complément, production de protéines de l'inflammation (cytokines) et présence de polynucléaires et de macrophages

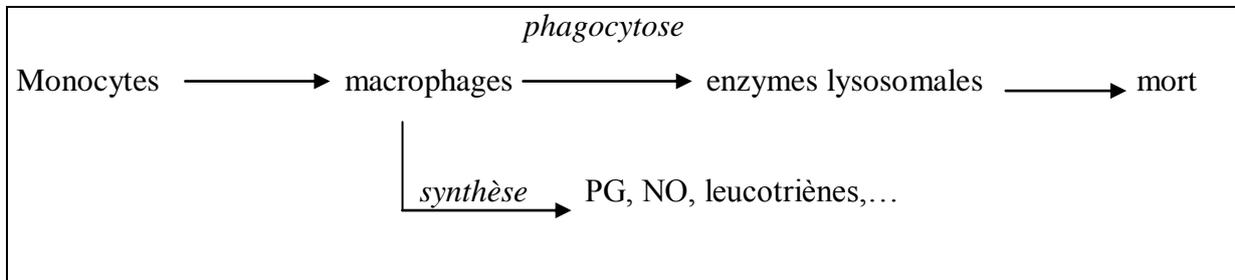
• Polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Ce sont les premiers à intervenir dans la réaction immunitaire de l'hôte. Ils sont attirés par les mannanes des champignons mais aussi par chimiotactisme grâce aux facteurs sécrétés au niveau de la zone infectée, tels que les plaquettes par exemple. Ils agissent en phagocytant et en lysant les éléments fongiques. Ils produisent des dérivés toxiques de l'oxygène (H_2O_2) qui sont, la plupart du temps, nuisibles aux champignons. Hélas, ils ne le sont pas pour les espèces dimorphiques. D'autre part, le grand avantage de ces PNN est qu'ils sont encore actifs, après qu'ils soient morts, par sécrétion de protéines qui stoppent la croissance des *Candida*. Et ceci est primordial car ils ont une durée de vie assez limitée dans le temps.



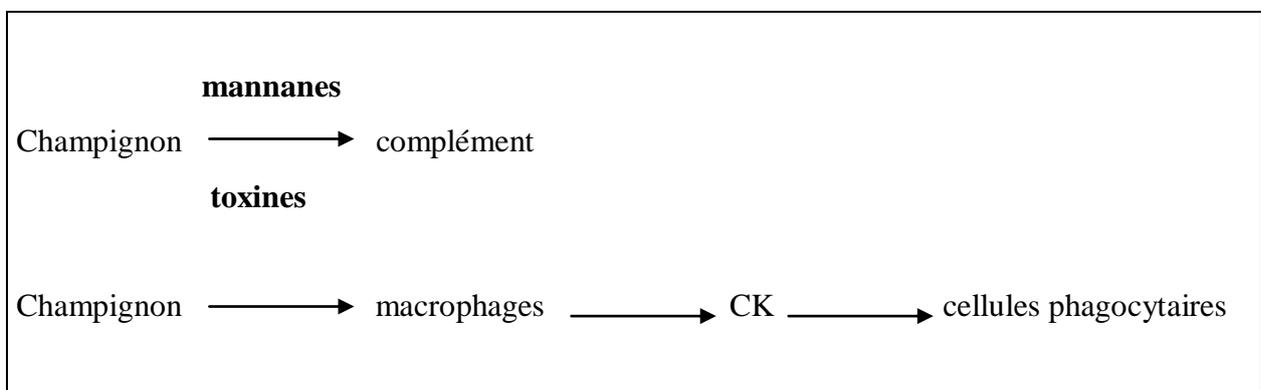
- **Monocytes et macrophages :**

Les monocytes agissent après les PNN. Ils se transforment en macrophages, qui eux ont une durée de vie relativement longue. Les macrophages phagocytent les champignons, puis les détruisent grâce à leurs enzymes lysosomales. Comme pour les PNN, les macrophages ne sont pas actifs sur toutes les espèces de champignons ni sur chaque localisation d'un même champignon (grande efficacité pour les candidoses systémiques et non pour les candidoses pulmonaires par exemple). De plus les macrophages synthétisent d'autres médiateurs comme les prostaglandines, le monoxyde d'azote, les leucotriènes, etc...



- **Complément, cytokines et autres médiateurs :**

Comme les PNN, le complément agit très rapidement, grâce aux mannanes ou aux toxines libérées par le champignon. De plus, le fait que les macrophages soient activés, induit la production de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α), qui elles-mêmes entraînent l'activation de cellules phagocytaires.



- **Immunité humorale :**

Les anticorps sont représentés par les immunoglobulines, mais leur action n'est pas très efficace en cas d'infection fongique.

- **Immunité cellulaire :**

Cette immunité fait intervenir les lymphocytes T CD4⁺. Les macrophages, après phagocytose, présentent les antigènes des champignons. Les lymphocytes s'activent alors, et produisent des IL-2 et des interférons γ . Ensuite, ces INF activent les macrophages (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999).



C. Traitements :

Il n'y a que quelques années que des traitements efficaces contre les mycoses ont été trouvés. Avant, les patients étaient traités essentiellement avec de l'iodure de potassium, ou encore par épilation ou rayons X pour les teignes. Aujourd'hui la plupart des mycoses sont très bien traitées à l'exception de quelques localisations profondes qui sont plus dures à soigner du fait de leurs emplacements difficiles à atteindre par ces molécules. Les traitements actuels ont un rôle fongistatique plus que fongicide. De plus, il faut tenir compte que certains champignons se développent à cause de traitements médicamenteux qui favorisent leur installation (exemple des corticoïdes) ou encore lorsque le système immunitaire de l'hôte est déficient.

L'un des traitements le plus ancien, par voie générale, est l'iodure de potassium (1903), il est encore utilisé aujourd'hui pour traiter la sporotrichose. Il y a aussi des dérivés iodés (polyvinylpyrrolidone), des produits soufrés (pyrithione) et des acides organiques (salicylique) utilisés pour les formes superficielles.

Depuis les années cinquante, beaucoup de progrès ont été fait dans ce domaine. Il existe les antifongiques naturels (polyènes : amphotéricine B, griséofulvine) et ceux de synthèse (dérivés azolés, 5-fluorocytosine, terbinafine, iodure de potassium).

Le plus important est que tous les antifongiques doivent traverser la paroi des champignons pour être actifs.

D'autre part, il existe des antifongiques topiques, qui sont plus ou moins associés à des antibiotiques. Ils se présentent sous forme de gel, crème, poudre, ovules, ...

(Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999)

II - Sporothrix schenckii :

A. Généralités :

1) Classification :

Classiquement : Hyphomycète, Deutéromycète, Moniliaceae, rattachés aujourd'hui à la classe des Ascomycètes de l'ordre des Ophiostomatales.

Cette maladie est synonyme de « syndrome du jardinier », « maladie des éleveurs de roses » et « Christmas tree disease ».

2) Habitat :

Sporothrix schenckii est une espèce cosmopolite. Ce champignon vit dans les sols comme saprophyte des végétaux et de divers épineux.

Le chat peut être un vecteur, en effet quelques cas de transmission par morsure ou par griffure à l'Homme ont été rapportés.

Son foyer principal se situe dans les régions tropicales ou sub-tropicales.

En France, on le retrouve en Alsace et en Corse sur des fragments de bois d'eucalyptus et de conifère.

3) Mode de contamination :

La sporotrichose est souvent relevée en milieu rural car les personnes concernées sont, en particulier, celles qui évoluent de part leur activité professionnelle, dans un environnement naturel (ex : fermiers, jardiniers, horticulteurs). En effet, les réservoirs de ce champignon sont le sol, les matières végétales en décomposition comme les légumes, les fleurs, le bois ou la paille. Ce champignon peut survivre pendant plusieurs mois ou années dans le sol, les végétaux, les bois, etc.

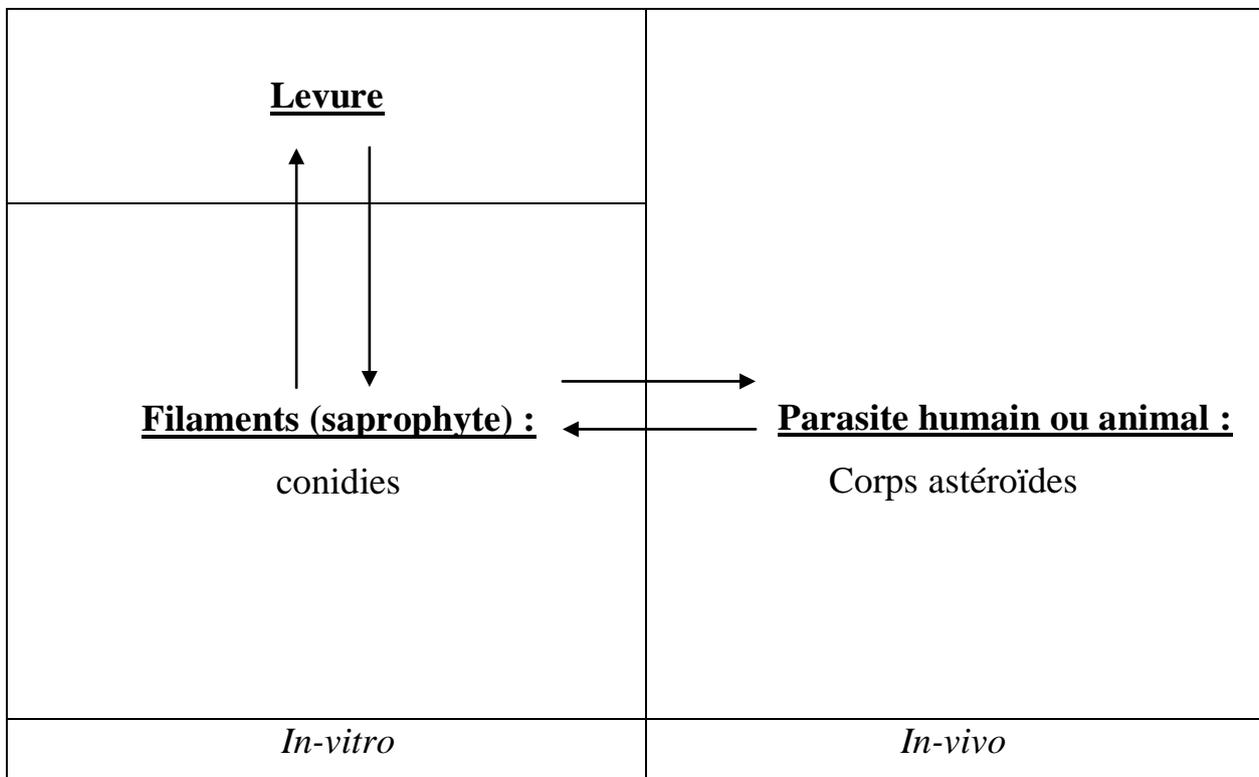


Figure 1 : Cycle de Sporothrix schenckii

La contagion se fait par le contact de ces éléments contaminés au niveau de la peau à travers des blessures cutanées. Il y a introduction du mycète à travers la peau par une piqûre d'arête ou d'épine, lors de la manipulation de mousses ou aussi par des échardes de bois. Les épidémies peuvent se développer chez les enfants ou les adultes qui sont en contact avec des ballots de foin.

La forme pulmonaire serait due à l'inhalation de conidies ou à la dissémination hématogène ou encore par les deux phénomènes en même temps.

Il y a aussi quelques cas de transmission par les piqûres d'insectes ou par des morsures d'animaux (Gentilini, 1993).

En ce qui concerne les cas cliniques étudiés dans cette thèse et qui proviennent de Nouvelle-Calédonie, on peut remarquer que ce ne sont que des formes cutanées et en particuliers sur des zones du corps découvertes. Ceci peut nous faire penser à une contamination par piqûres de végétaux.

Certaines études ont également démontré que les facteurs de malnutrition et d'alcoolisme, souvent corrélés au niveau de vie de la population vivant sous climat tropical et en zone rurale, pourraient s'avérer être prédisposant. On peut même ajouter que le niveau de malnutrition peut être aussi important que le nombre d'exposition à l'agent pathogène (Mariat, 1968).

Les alcooliques chroniques mais surtout les jardiniers ou les personnes en contact avec la terre développent plutôt la forme pulmonaire de cette maladie. C'est pour cela que l'un des autres noms de la maladie est le « syndrome du jardinier », en effet ils inhalent les conidies (Kedes et al., 1964).

Une étude chez les personnes manipulant la terre a été effectuée et elle révèle une corrélation entre le développement des tests cutanés positifs et le temps passé dans les jardins. En moyenne après une dizaine d'années passées à travailler la terre les sujets ont un test positif (Gonzales-Ochoa et al., 1970).

Il peut y avoir des formes d'hypersensibilité sans forcément avoir de signes cliniques dans les quelques zones de forte épidémie.

On recense quelques cas d'infections transmises lors de soins effectués à certains animaux infectés (chats, chevaux) et un cas d'un enfant âgé de quelques jours qui aurait été infecté par une morsure d'un rat contaminé. Il n'existe par contre aucun vecteur.

Ensuite, tous les âges sont touchés mais il existe une prédominance chez les hommes (trois hommes pour une femme). Cette maladie reste relativement rare et se présente, le plus souvent, sous forme de cas sporadiques.

Les hôtes des formes levures sont l'humain, les chiens, les chats, les chevaux.

Pour le stock filamenteux ce sont les plantes.

La dose infectieuse est inconnue.

De plus, il existe quelques cas d'infections acquises au laboratoire lors des prélèvements ou études sur les échantillons cliniques. Ils sont au nombre de 12. Dans ce cas, elles sont principalement localisées sur la peau ou à l'œil à cause des éclaboussures de matériel dans les yeux, au grattage ou à l'injection de matériel infecté dans la peau. Lors d'essais cliniques sur les animaux qui sont alors contaminés, il peut y avoir transmission par une morsure de leur part. Il y a aussi des infections cutanées dues à la manipulation de cultures ou par nécroscopie d'animaux en l'absence d'erreur technique, aucune infection pulmonaire n'a été signalée. Les échantillons cliniques sont des liquides d'aspiration des lésions, du pus, des exsudats et pour les sources environnementales se sont des sols et des végétaux. Les principaux dangers sont le contact direct des muqueuses et des lésions cutanées, l'inoculation parentérale accidentelle et la manipulation d'animaux infectés (morsures et égratignures) (Agence de la santé publique du Canada, 2001).

Il n'y a qu'un cas documenté de transmission inter-humaine.

4) **Biologie :**

Ce champignon est dimorphe.

Il ne se présentera pas sous la même forme en fonction du milieu de culture et de sa température. Il existe une forme levure et une forme filamenteuse.

- **Forme levure :**

Cette forme se développe à 37°C et sur un milieu gélosé enrichi au sang. Par contre on les retrouve très occasionnellement dans les lésions humaines, à l'inverse nombreuses dans les lésions ulcérées du chat.

Son aspect macroscopique montre sur gélose au sang incubée à 37°C des colonies de couleur crémeuse, blanche ou grisâtre.

Au microscope et après coloration au Gram, ces colonies sont composées de cellules bourgeonnantes sphériques (de 10 à 12 µm de diamètre) ou fusiformes (de 2 µm sur 3-6 µm). Les bourgeons se développent en général au niveau terminal de la cellule. Le blastopore voit sa taille augmenter progressivement et lorsqu'il a atteint une taille convenable il se sépare de la cellule-mère pour se multiplier à son tour (Thibaut, 1972).

- Forme filamenteuse :

Cette forme se développe à 25°C sur un milieu de Sabouraud. Sa croissance est assez rapide (environ cinq jours).

Cette forme est membraneuse, adhérente, plus ou moins plissée. Son aspect est lisse, glabre et humide, parfois il peut être duveteux avec des mèches filamenteuses. Sa couleur varie du blanc crémeux au noir mais peut aussi être jaunâtre ou brune. On distingue des replis rayonnant vers le centre et des zones noires. Quelquefois toute la colonie peut être noire (Thibaut, 1972).

La forme filamenteuse microscopique est caractérisée par des mycéliums cloisonnés fins. Les filaments se ramifient en formant des conidiophores qui se dressent à angle droit. A l'extrémité de ces conidiophores on trouve des conidies ovoïdes (de 2-3µm de diamètres) que l'on définit en rosette. Lorsque ces conidies se détachent, elles laissent une marque que l'on assimile à une cicatrice. Quelquefois des conidies se développent directement le long du filament, dans ce cas on dit qu'elles se disposent en « acladium ».



Figure 2 : Représentation de couleur crémeuse (DiSalvo, 2008).



Figure 3 : Colonie lisse et noire (Doctorfungus corporation, 2000).

5) Épidémiologie :

Si ce champignon est répandu sur tous les continents, les cas d'infection se situent surtout dans des régions tropicales et subtropicales.

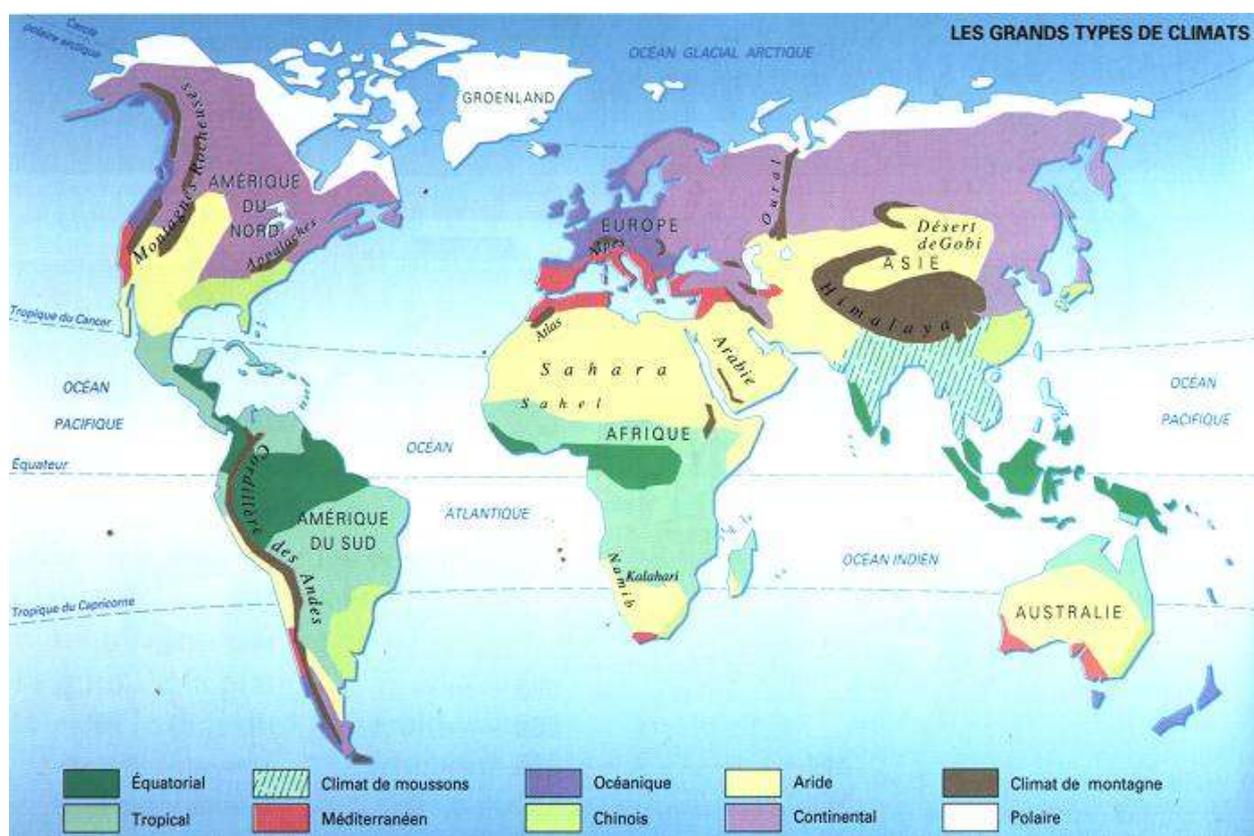


Figure 4 : Carte des différents climats au niveau mondial.

Les plus grandes zones d'endémies sont l'Amérique latine, l'Afrique du Sud et le Japon.

Hors de ces zones d'endémie, il existe aussi d'autres régions touchées telles que l'Europe et les USA. Quelques cas en France et en Europe ont été observés au début du XX^{ème} siècle. Aujourd'hui les seules zones endémiques, en milieu tempéré, se trouvent en Afrique du sud et au Japon.

En 1943, en Amérique du Nord, la plus grande épidémie de Sporotrichose a touché plus de quinze états et environ 84 personnes. Cette épidémie c'est développée à cause de l'achat de conifères qui venaient du Wisconsin et, surtout, qui avaient été emballés avec de la tourbe contenant *Sporothrix schenckii* (Sharkey-Mathis et al., 1993).

Le Mexique représente la première région de prévalence de cette pathologie. La Sporotrichose est la mycose cutanée et sous-cutanée la plus importante de ce pays. Il y a aussi un grand nombre de mycètes mais ceux-ci restent quand même moins répandus. On peut comprendre cette prévalence par la végétation très forestière mais aussi par le climat humide (Perrin, 2002).

C'est en 1931 que l'on diagnostique pour la première fois un cas de Sporotrichose au Guatemala. Celle-ci était une lymphangite sporotrichosique (Morales, 1931). Quelques temps après on observe 34 cas dans un des hôpitaux du pays. De plus, on compte 86 cas rapportés de Sporotrichose depuis 1936 (Mayorga, 1970). On remarque alors que la plupart des patients ont été touchés lorsqu'ils pêchaient dans le lac d'Ayarza (Mayorga et al., 1978).

Dans les montagnes au Sud du Pérou, on a observé 238 cas entre 1986 et 1997. Plus de la moitié de ces cas ont été diagnostiqués chez des enfants de moins de 14 ans et surtout la majorité avait des lésions au niveau du visage. Cette mycose se retrouve plus particulièrement dans les zones rurales, sur les hauteurs du Pérou (Pappas et Tellez, 2000).

Au Brésil, avant 1931, on a observé environ 200 cas de Sporotrichose mais depuis le nombre a bien augmenté. En effet plus de 100 personnes ont été admises à l'hôpital, depuis 1970, pour une Sporotrichose systémique (Ochoa, 1970).

C'est en Afrique du Sud et plus précisément à Johannesburg, que l'épidémie la plus importante d'Afrique Noire s'est développée. On estime à 3000 le nombre de patients touchés par cette maladie en 2 ans. Ces personnes étaient des travailleurs de la mine qui auraient été infectés par le bois de construction des mines lui-même infecté par *Sporothrix schenckii* (Hajjeh et al., 1997). En 1963, plus de 3300 cas ont été répertoriés, dont 5 d'entre eux présentaient une forme pulmonaire après une atteinte cutanée (Lurie, 1963).

Au Japon, la Sporotrichose est l'une des plus fréquente mycose cutanée, mais celle-ci n'est observée que depuis 1940 (Fukushino, 1984). Son nombre s'accroît depuis 1945. Par contre pour Urabe et al. il y a eu 22 cas entre 1918 et 1939, et ils estiment à 500 le nombre de cas entre 1945 et 1968. De plus, ils dégagent de cette étude que l'augmentation est due à une prise en charge médicale plus importante (Urabe et al., 1968). Une troisième étude dans ce pays, montre que parmi les 150 cas observés en 1969, environ 15% étaient des enfants de moins de 10 ans (Kusuhara et al., 1969).

En Thaïlande on ne répertorie que quelque cas sporadiques (Kwangstith et al., 1990).

En ce qui concerne l'Europe, il n'existe que quelques cas observés. En effet on ne compte qu'environ 113 cas depuis 1963 (Alberici, Parties, 1989). De plus, on remarque que plus de 50% des cas se trouvent en Italie. Une étude a montré que pour les 58 cas d'Italie, entre 1963 et 1992, 73,7% se situe à Apulia (Meneghini et al., 1978). Par contre on ne connaît pas les raisons de cette localisation.

Cette thèse va faire l'étude de *Sporothrix schenckii* essentiellement en Nouvelle-Calédonie, car c'est une région tropicale et un territoire français. J'ai eu l'occasion de faire mon stage de 6^{ème} année à Nouméa, ce qui m'a permis d'être en contact avec des dermatologues et le biologiste de l'institut pasteur.



Figure 5 : Représentation géographique de la sporotrichose (Delorme, Robert, 1997)

B. Clinique :

1) Signes Cliniques :

Cette mycose touche en général la peau, et le plus souvent un membre. Au début la lésion est sous forme de nodule, ensuite les ganglions lymphatiques, qui drainent la région, deviennent fermes, côtelés et forment une série de nodules qui peuvent s'ulcérer. Ces lésions peuvent aussi se disséminer et causer des arthrites, une méningite, une pneumonie ou d'autres infections viscérales dans de rares cas. Il existe très peu de cas mortels.

Les localisations principales étant les extrémités supérieures, les mains plus que les pieds, mais aussi les jambes. Chez les enfants, cela se situe surtout au niveau du visage.

Les signes cliniques peuvent se différencier en quatre phases.

a) Incubation :

La phase d'incubation peut durer de quelques jours à un mois. Cela varie en fonction des lésions engendrées et de l'état de santé du patient. On peut donc dire que dans un premier temps la maladie commence par un stade infra clinique. En effet, il n'y a pas de signe clinique.

b) Adaptation :

Durant cette phase les malades ressentent surtout une sensation d'inconfort et une gêne au niveau du point d'inoculation. La lésion gonfle légèrement mais ne mesure que quelques millimètres de diamètre, elle est ferme, élastique et sans douleur. Ensuite, elle grossit pour faire quelques centimètres de diamètre. A ce moment là on parle de nodule. Celui-ci est dur, insensible et mobile. La douleur reste légère. Cette phase peut durer plusieurs semaines. Les lésions disparaissent transitoirement pour revenir et persister un certain nombre d'année (Mohri, 1984).

c) **Prolifération :**

La lésion est maintenant appelée gomme. Ce sont des lésions inflammatoires subaiguës. Elles sont infectieuses et se ramollissent. (Degos, 1981). En quelques jours, le nodule devient ulcéro-bourgeonnant, on parle alors de chancre sporotrichosique.

Les chancres sporotrichosiques correspondent aux lésions qui se décolorent du rose au violet et qui, quelquefois, deviennent noires. Celles-ci se fixent sous la peau et se nécrosent. Elles induisent des adénopathies locales ou régionales.

Ensuite, en 15 à 20 jours, les lésions se retrouvent le long du trajet lymphatique. Leur aspect est dit en chapelet. De plus les ganglions satellites s'hypertrophient et suppurent.

Certains aspects atypiques sont répertoriés. Dans ces conditions, il n'y a pas de prolifération et la lésion reste uniquement au point d'inoculation. Il y a alors des plaques infiltrées, ulcéreuses.

Le pronostic vital n'est pas engagé dans ces atteintes cutanées, on répertorie même quelques cas de guérison spontanée.

- **Cas d'une atteinte en chapelet :**

Sur cette photographie, on voit très bien que les lésions suivent le trajet lymphatique. De plus les lésions sont suppurées.



Figure 6 : Nodules en chapelet et suppurés (Coskun, 2004)

d) Dissémination :

Ceci correspond à une atteinte des tissus sous-cutanés, des yeux, des muscles, des os ou des articulations. Cette atteinte est due soit à une origine cutanée ou alors à un foyer pulmonaire. Mais ceci n'arrive que chez les sujets prédisposés comme ayant un mauvais état général, une infection sous-jacente (cancer, VIH...), ou qui sont alcooliques.

L'atteinte peut s'étendre au niveau viscéral. Souvent on associe à ces lésions, d'autres lésions cutanées de localisation secondaire.

Ces formes cutanées sont représentées par des gommages (Grillot, 1996).

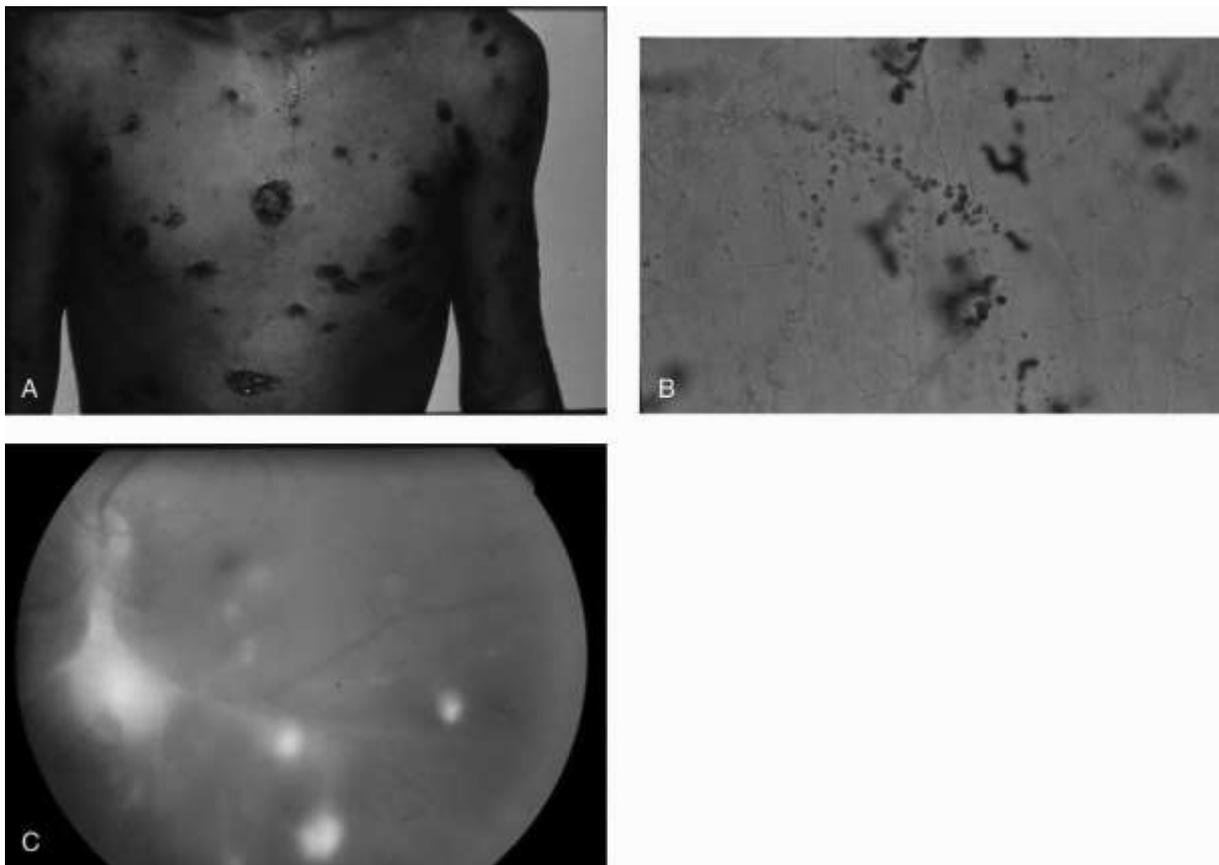
C'est la seule forme qui engendre un mauvais état général et surtout qui peut être mortelle.

- **Cas d'une atteinte disséminée :**

Ces photos proviennent d'un cas recensé au Japon. On voit bien que son atteinte cutanée est anarchique et ne respecte pas le trajet lymphatique.

Sa culture est positive à *Sporothrix schenckii*.

De plus la photographie C. montre une atteinte oculaire.



(A) lésions ulcéreuses de la peau.

(B) culture positive à *S. schenckii*.

(C) fond d'œil montrant un granulome rétinien et une opacification du corps vitreux de l'œil gauche.

Figure 7 : Exemple d'atteinte disséminée (André et al., 2003).

2) Les quatre formes principales de sporotrichose :

a) Forme lymphangitique gommeuse systématisée:

Les gommages nodulaires sont caractérisées par des lésions subaiguës de l'hypoderme, de nature infectieuse, circonscrites qui se ramollissent avec le temps (Degos 1981).

Les nodules deviennent rouges, indolores, durs. Ils se développent de bas en haut le long des chaînes lymphatiques puis dans un second temps se ramollissent et s'ulcèrent. Ils présentent alors des bords déprimés et enflammés, et guérissent parfois en laissant une cicatrice.

Cette forme disséminée entraîne un mauvais état général et peut être mortelle dans certains cas surtout chez les sujets prédisposés.

C'est la manifestation la plus répandue de l'infection à *Sporothrix schenckii*. Elle compte 75% des cas décrits (Alberno et al., 1984)

b) Forme cutanée fixe :

Cette forme est végétante ou en plaques non infiltrées. Elle reste localisée sans atteinte ganglionnaire. Les parties touchées sont généralement le visage, le cou et le tronc. Cette forme est beaucoup plus rare et surtout son pronostic est favorable, il existe même quelques cas de guérison spontanée.



Figure 8 : photographie d'une sporotrichose cutanée.(Dr Crouzat)

c) Forme pulmonaire :

Elle se développe lorsqu'il y a inhalation d'une grande quantité de spores. Dans la majorité des cas, elle est asymptomatique. En outre, quand des symptômes apparaissent, ceux-ci sont similaires à la tuberculose ou d'autres mycoses touchant les voies respiratoires (toux, dyspnée, ...).

d) Forme sanguine :

Dans ce cas, une dissémination hémotogène a lieu, entraînant la formation de multiples abcès sous-cutanés ainsi qu'une atteinte osseuse, articulaire et viscérale. Cette forme est gravissime et très rare.

3) Évolution :

Il existe quelques cas rare de guérison spontanée.

Dans la plupart des cas, les lésions prennent une forme subaiguë ou chronique, et si ce n'est pas soigné les lésions évoluent beaucoup.

En général, il y a une bonne réponse au traitement au bout de 4 à 6 mois.

Pour la forme hématologique, l'évolution est rapide et violente et le pronostic est sévère.

C. Diagnostic :

La clé du diagnostic est de suspecter cette pathologie chez les adultes dont le métier ou l'occupation essentielle est de manipuler les plantes, la paille ou le bois. Mais aussi lorsqu'un patient présente des nodules indolores se développant de façon ascendante à partir d'une blessure ou d'une ulcération.

1) Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué devant des nodules apparaissant généralement sur les parties découvertes et suivant parfois un trajet lymphatique, mais cette présentation n'est pas toujours évocatrice. Cependant, l'origine mycosique est suspectée devant la lenteur d'évolution et l'absence de germes à l'examen bactériologique. Le diagnostic est donc réalisé seulement à partir d'une biopsie effectuée par un dermatologue qui doit penser à demander une mise en culture pour recherche de mycose et pas seulement un examen histopathologique qui quoique évocateur, ne permet pas un diagnostic de certitude. Un simple écouvillonnage ou un grattage des lésions est généralement insuffisant car les lésions sont bourgeonnantes et non squameuses. Une culture des exsudats et du sang peut aussi être pratiquée si une infection généralisée est suspectée.

Ce champignon se trouve en profondeur dans la lésion cutanée, il est donc difficile de le révéler avec un simple exsudat inflammatoire. En effet, ce dernier ne contient que de rares formes ovoïdes ce qui n'est pas significatif.

Le protocole de l'analyse de la biopsie s'effectue avec un broyat sur du sable stérile de tissu pour libérer les spores. Ensuite, le broyat est récupéré puisensemencé sur un milieu de Sabouraud en strie. Ce milieu de Sabouraud est réalisé en y incorporant un antibiotique, pour inhiber le développement des bactéries commensales ou de surinfection. L'antibiotique utilisé est le chloramphénicol. On laisse incuber un échantillon à 20°C et un autre à 30°C. On relève l'aspect et le délai de pousse qui doit être rapide (< à une semaine).

En cas de diagnostic positif, l'analyse macroscopique de la culture sur un milieu de Sabouraud donne une colonie lisse, glabre, à l'aspect humide. Parfois légèrement duveteuse, elle se plisse et devient ferme. On peut trouver en surface des mèches filamenteuses. La texture varie d'une culture à une autre, ainsi que la couleur du blanc jaunâtre à noirâtre à marron.

L'analyse microscopique est obtenue à l'aide de cellophane adhésive et colorée au bleu de lactophénol. Elle révèle des filaments mycéliens septés, fins (1.5 μm), ramifiés autour de nombreuses spores ovoïdes attachées par une base étroite au filament. Elles laissent des petites cicatrices sur le filament lorsqu'elles se détachent. Il se forme, le long de ces filaments, des conidiophores dressés à angle droit, fins, de 20 à 30 μm de long. De plus au niveau distal, se trouvent des spores de formes ovoïdes qui forment des paquets et qui sont appelées conidies. Celles-ci mesurent de 3 à 5 μm , sont unicellulaires et en forme de larme. Sur certaines souches on observe des spores plus grosses que les précédentes, pigmentées, de forme conique ou biconvexe à parois plus épaisses, se formant le long des filaments disposés en « acladium ».

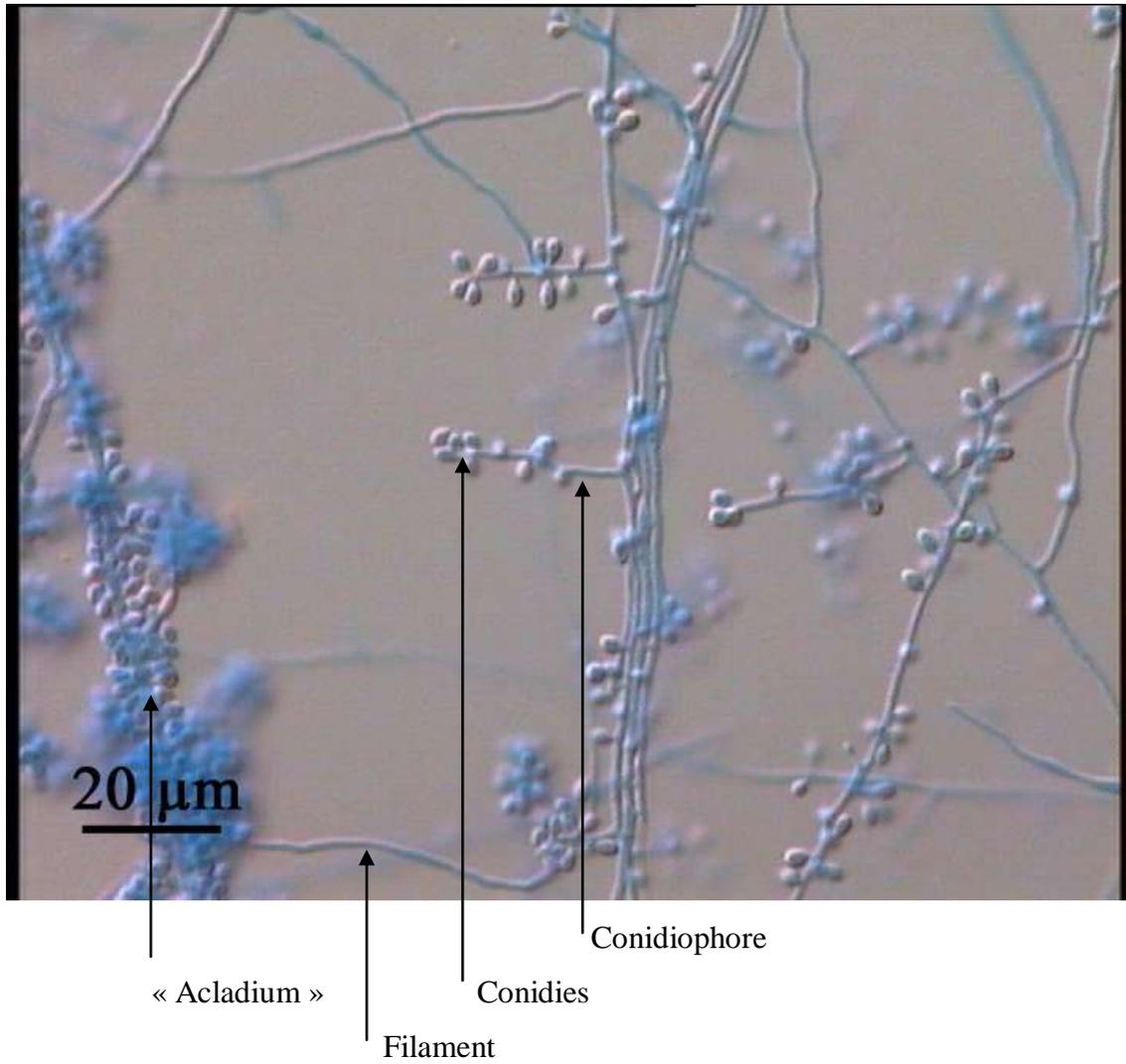


Figure 9 : Représentation microscopique de *Sporothrix schenckii* (en milieu de Sabouraud)
(Dr. GARCIA HERMOSO, 2008)

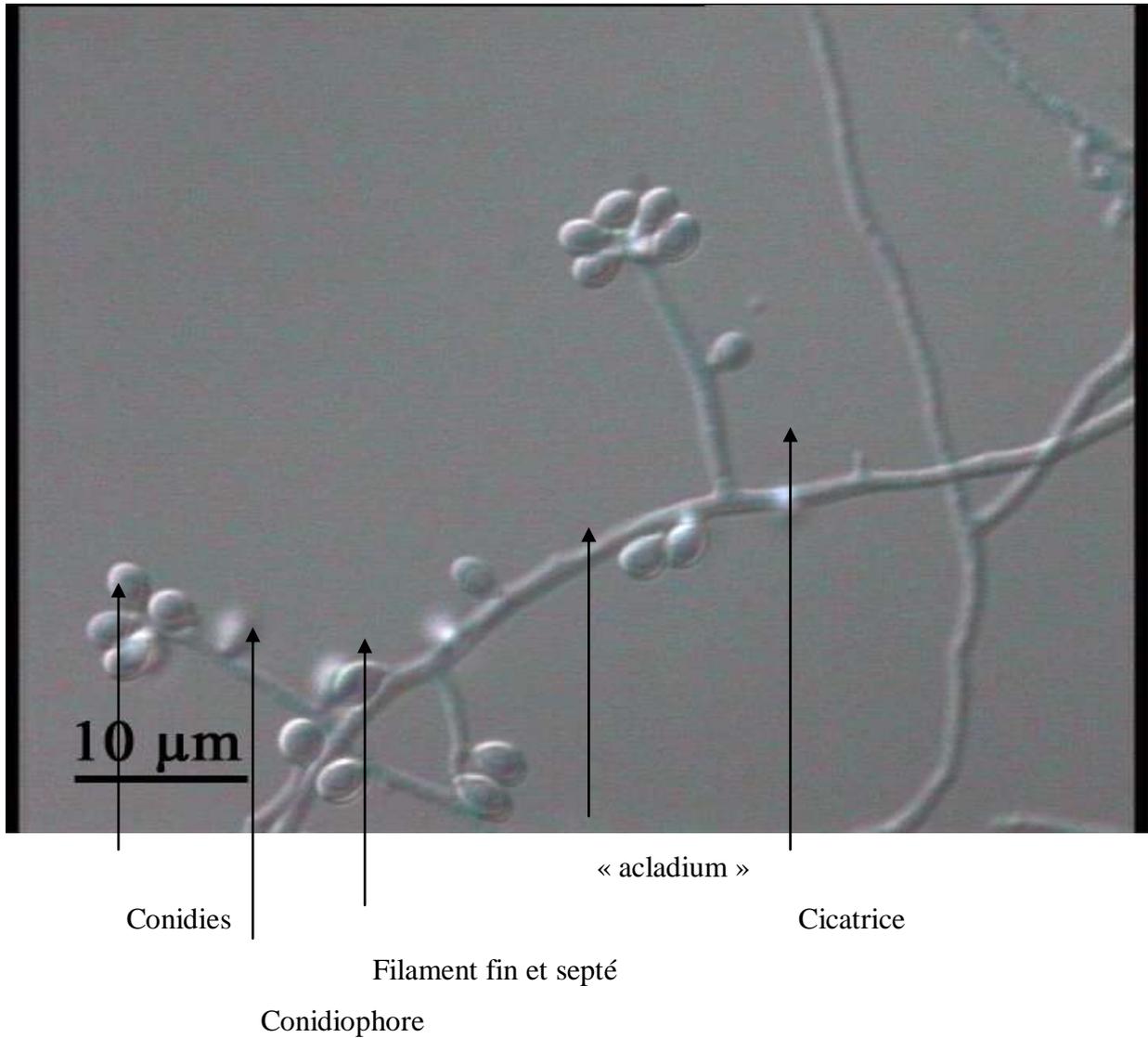


Figure 10 : Représentation microscopique de *Sporothrix schenckii* (en milieu de Sabouraud) (Dr. GARCIA HERMOSO, 2008)

2) Histopathologie :

Le champignon est retrouvé au sein des nodules avec une coloration à l'hémalum-éosine-safran (HES) ou au *periodic acid Schiff* (PAS).

En coupe colorée au HES, on détecte des corps astéroïdes qui sont typiques de *Sporothrix schenckii*. Leurs tailles varient de 5 à 30 µm. Ces corps astéroïdes sont dus à la réaction hôte-parasite dans les formes chroniques (Chabasse, Guiguen, Contet-Audonneau, 1999). De plus ils sont souvent accompagnés d'une nécrose suppurée et quelque fois recouvertes sur les frottis des lésions ulcérées. Par contre, ils ne sont pas visibles dans toutes les régions touchées mais plutôt en Afrique du sud, au Venezuela et au Japon. Ils sont moins présents aux USA ou en Amérique Centrale (Benford et Connor, 1976).

En outre, pour les formes aiguës et suppuratives, on voit plutôt les levures allongées qui peuvent être bourgeonnantes ou non. Celles-ci sont visibles par coloration au PAS ou à l'imprégnation argentique (Gomori-Grocott) (Chabasse, Guiguen, Contet-Audonneau, 1999).

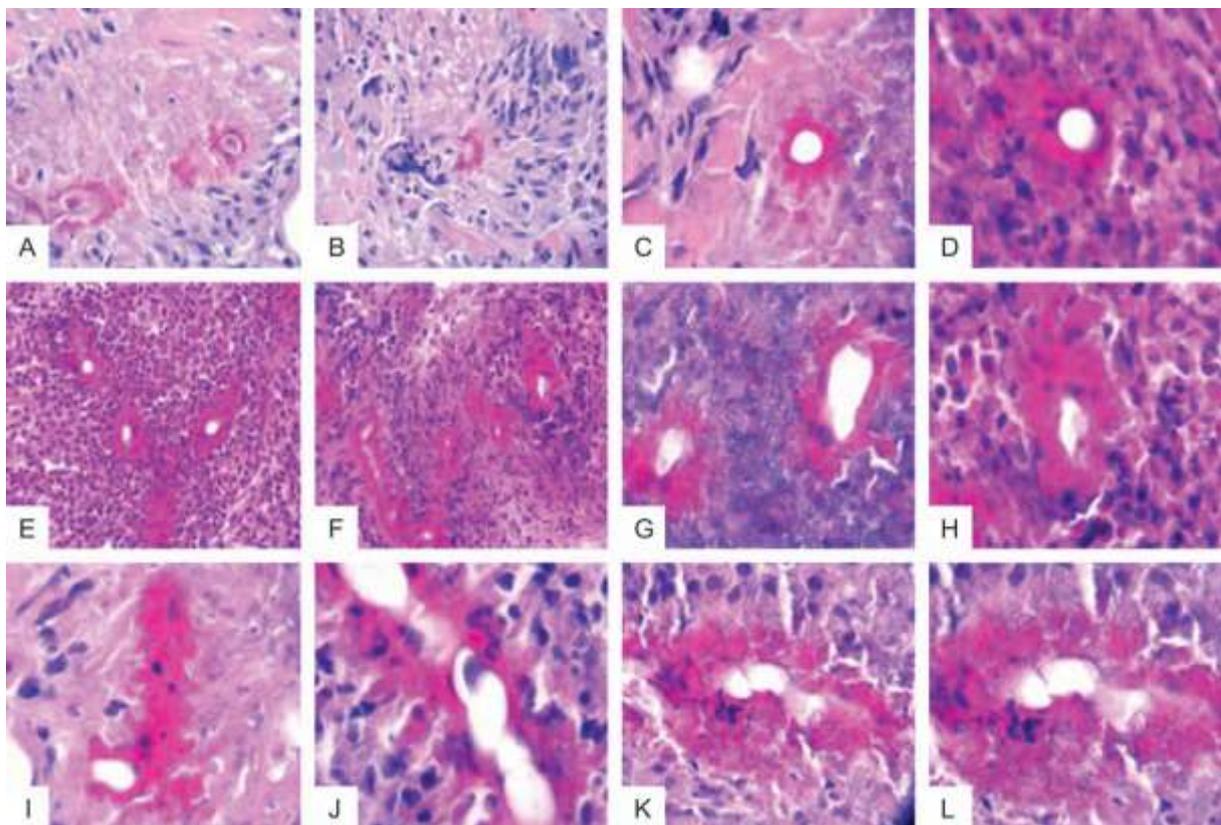
Typiquement la réaction est granulomateuse et purulente. Les chancres présentent une acanthose épidermique avec abcès.

Les gomme sont divisées en 3 zones :

- zone centrale suppurative
- zone intermédiaire avec des cellules géantes (tuberculoïdes)
- zone externe : lymphomes et plasmocytes (syphiloïdes)

Au niveau des lésions chroniques, il y a hyperplasie pseudoépithéliomateuse et une réaction cellulaire granulomateuse avec suppuration.

Il existe un phénomène de Splendore-Hoepli à la recherche de *Sporothrix schenckii* qui est significatif mais qui n'est pas spécifique. En effet, on le retrouve lors des mycoses en général mais aussi en cas de granulome à corps étranger ou autres infections. Ce phénomène est représenté par des dépôts éosinophiles radiés qui entourent les spores. Ces amas stellaires mesurent 80 µm et on y trouve parfois au centre une ou plusieurs levures. Cette réaction est due à un conflit entre antigènes et anticorps de l'hôte, et qui fabriquent un matériel glycoprotéique (Perrin, 2002).



Représentation histologique du phénomène de Splendore-Hoepli. La réaction de Splendore-Hoepli apparaît avec un aspect très éosinophilique avec une structure en étoile (astéroïde) (A-H) ou plus allongé (I-L) entourant l'agent responsable (fungi, bacteria, nématodes et matériel inerte) par une réaction inflammatoire riche en éosinophiles et en histiocytes. La réaction granulomateuse composée de cellules épithélioïdes et de cellules géantes (A-C et I-L), d'infiltrats denses en éosinophiles (D-F et H) et de nécroses (G, K et L) sont observés autour de la réaction de Splendore-Hoepli. (A et B, 3200; C, E et F, 3400 et D, G-L, 31000).

Figure 11 : Représentation du phénomène de Splendore-Hoepli (Cutan Pathol, 2008).

En résumé, l'histologie n'est pas spécifique donc les anatomopathologistes se fient à trois grands critères pour pouvoir diagnostiquer cette pathologie.

1. inflammation aiguë suppurée (beaucoup de polynucléaires neutrophiles) et polymorphe (histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, cellules géantes)
2. épiderme hyperplasique (en effet il y a un épaissement de la couche superficielle de l'épiderme faisant penser à un processus malin) et ulcéré
3. spores et phénomène de Splendore-Hoeppli. Les spores ne sont pas faciles à mettre en évidence c'est pourquoi on fait appel à plusieurs colorations (HES, PAS, Giemsa)

Le diagnostic positif est confirmé par culture.

De plus le test à la sporotrichine est positif et surtout spécifique de *Sporothrix schenckii*.

Ce test consiste à faire une intradermo-réaction avec un extrait dilué et purifié de la forme levure. Pour explorer l'immunité humorale on utilise les techniques classiques d'immunodiffusion, d'immunofluorescence, d'agglutination de particules de latex et immunoenzymatiques (ELISA). On se réfère à ces techniques pour les formes pulmonaires ou profondes comme la méningite. Leur interprétation se fait par rapport au seuil de la méthode utilisée et du contexte épidémio-clinique (Chabasse, Guiguen, Contet-Audonneau, 1999).

Il existe plusieurs maladies, dont la forme clinique, peut être confondue avec la sporotrichose. Sans faire une liste exhaustive, en voici quelques exemples en fonction des différentes formes de la sporotrichose :

a) Forme cutanée fixe :

- Tularémie : cette infection est due à *Francisella tularensis* qui est une bactérie. Les signes cliniques apparaissent très rapidement en trois à cinq jours, sous forme de : fièvre, frissons, maux de tête, fatigue et quelques fois toux, diarrhée... cette maladie se développe sous plusieurs formes. Voici les principales : ulcéro-ganglionnaire (lésions cutanées ulcérées avec ganglions), cutanée pure (escarre, éruptions diverses), ganglionnaire pure (pas de lésions cutanées), septicémique (fièvre sans signe cutané ni ganglionnaire) et pulmonaire sévère lorsque la bactérie est inhalée (Ellis, 2002) ;
- Lupus érythémateux chronique : dermatose chronique qui se caractérise par des croûtes non prurigineuses sous forme de plaque au niveau du visage. Les lésions ne s'étendent pas beaucoup, mais créent une hyperkératose (Larousse médical, 2003) ;
- Lupus tuberculeux : il correspond à la localisation cutanée de la tuberculose. Les lésions sont en général à bords nets, violacées et avec des squames. La plupart du temps, elles se trouvent au niveau du visage (Larousse médical, 2003) ;

- Blastomycose nord-américaine : celle-ci se retrouve sur le continent américain mais au nord, et parfois en Afrique. L'agent responsable est *Blastomyces dermatitidis*. Au début, on peut penser à une tuberculose car elle touche les poumons et les ganglions lymphatiques du médiastin. Dans un second temps, l'appareil génito-urinaire, les os et la peau peuvent être atteints. Les cellules de ce champignon sont plutôt arrondies mais de relativement grande taille et entourées d'une paroi épaisse. Leur mode de reproduction est le bourgeonnement périphérique. Pour cette mycose, l'inflammation est suppurée avec dans certains cas une réaction granulomateuse avec des cellules géantes (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Basidiobolose : rare mycose des régions tropicales. Son agent pathogène est *Basidiobolus ranarum*. Elle a une localisation sous-cutanée, et se retrouve préférentiellement chez les jeunes garçons. Tout d'abord sous forme de nodules sous-cutanés qui peuvent être mobiles, les lésions se transforment ensuite, lentement et par poussée, en placards. L'atteinte ganglionnaire est à craindre (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Mycétome : beaucoup d'agents mycosiques et actinomycosiques sont incriminés. Les régions tropicales autour du 15^{ème} degré de latitude nord en sont la prédilection. Le mycétome fongique touche essentiellement les pieds (pied de Madura). Au début, c'est juste une tumeur nodulaire du pied qui n'engendre pas de douleur. Ensuite, après une lente évolution, le pied se déforme avec apparition de fistules, qui laisse échapper un liquide séromuqueux ou sanguinolant dans lesquels on retrouve des grains noirs ou blancs. L'extension peut aller jusqu'à la lyse de l'os. A l'inverse les mycétomes actinomycosiques sont représentés par des tuméfactions cutanées, avec douleur et inflammation. L'os est plus touché, il y a plus de surinfection et surtout elles entraînent des métastases ganglionnaires (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Chromomycose : c'est une dermatose tropicale, chronique. Elle est due au développement d'un champignon noir (Dématiés), comme par exemple : *Phialophora verrucosa*, *P. compacta*, etc. L'infestation se fait par voie transcutanée essentiellement au niveau des zones découvertes. Elle touche donc

surtout les individus travaillant en milieu rural. Tout d'abord en forme de papule, la lésion évolue en pustule puis s'ulcère. Ces lésions sont prurigineuses, et le grattage entraîne une extension des lésions. L'évolution est très lente. Il n'y a ni inflammation, ni douleur, sauf lors de surinfection (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;

- Chromoblastomycose : se retrouve surtout dans les zones tropicales et inter-tropicales avec quelques cas dans les zones tempérées. C'est une infection chronique de la peau et des tissus sous-cutanés qui se transmet de la même façon que la sporotrichose c'est à dire par microtraumatismes des extrémités. Les lésions apparaissent nodulaires quelquefois verruqueuses et ulcérés. Elle se situe essentiellement au niveau du pied (Pied de Mossy). On peut donc facilement la confondre avec la sporotrichose (Brygoo, Destombes, 1976). Les lésions anatomopathologiques sont aussi similaire à *Sporothrix schenckii* . En effet, on retrouve des atteintes inflammatoires suppurées, avec à l'intérieur, des cellules géantes. On peut aussi évoquer une hyperplasie verruqueuse pseudo-tumorale de la peau (Becheli, 1982).

b) Forme cutanée lymphangitique:

- Syphilis : c'est une infection bactérienne due à *Treponema pallidum*. La période d'incubation dure deux à six semaines. De plus, les signes cliniques se caractérisent par trois stades : le stade primaire (chancres indolores, fermes et contagieux, adénopathies), le secondaire (éruption cutanée avec syndrome grippal, polyadénopathie, et plus ou moins atteintes osseuse, rénale ..., qui peuvent apparaître de deux mois à quatre ans après l'inoculation), et enfin le tertiaire (gomes, nodosités molles qui s'ulcèrent, atteintes osseuses, viscérales, neurologiques, ...). Cette maladie peut être transmise lors d'une grossesse. Dans ce cas, on parle de syphilis congénitale. Celle-ci peut aussi se développer dans différents organes tels que les viscères, les yeux, les dents, ... (Larousse, 2003) ;
- Histoplasmose à grandes formes : ne touche que l'Afrique. Ce sont des papules et des nodules qui caractérisent le mieux cette pathologie. Cette maladie peut s'étendre au niveau ostéoarticulaire et devenir chronique. Il y a une rare dissémination au niveau pulmonaire et viscéral. Le pronostic vital est largement engagé sous cette forme (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Tularémie :
- Chromomycose :

c) Forme pulmonaire :

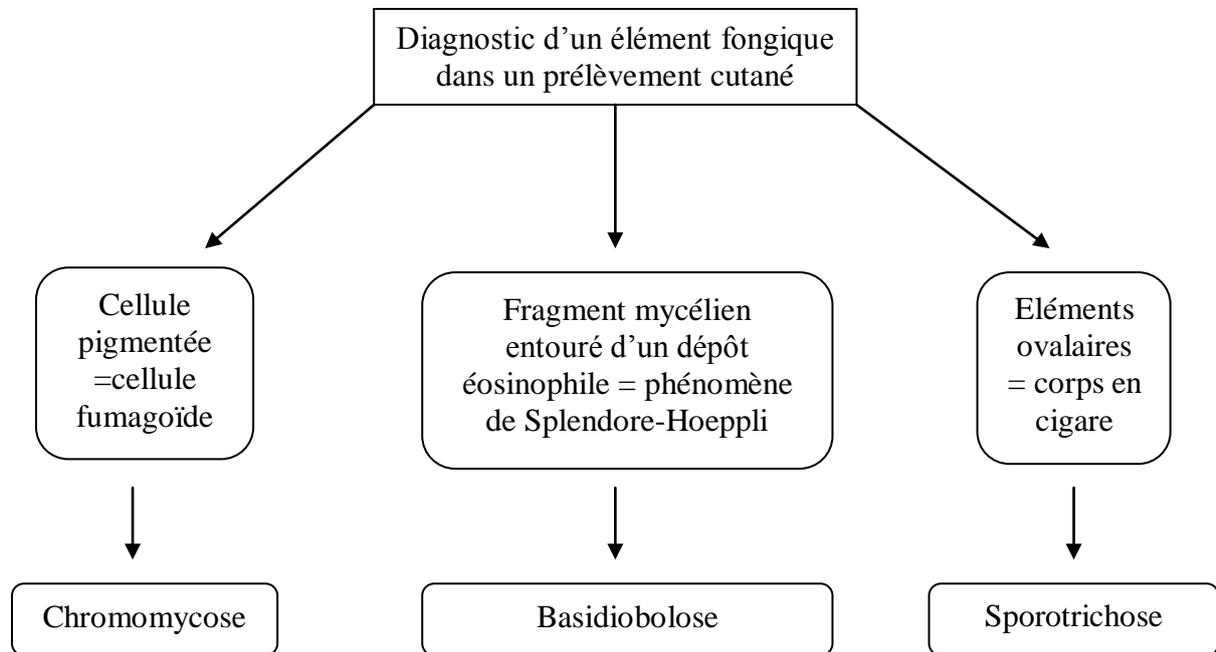
- Pneumopathie en général :
- Tularémie :
- Tuberculose : l'agent pathogène est *Mycobacterium tuberculosis* aussi appelé bacille de Koch. La tuberculose se manifeste sous plusieurs formes : forme pulmonaire (altération générale, sueurs nocturnes, toux plus ou moins grasse, crachats sanglants ou non, essoufflement à l'effort, avec possibilité de détresse respiratoire), pleurésie tuberculeuse (essoufflement, épanchement pleural), péricardite tuberculeuse (douleurs thoraciques avec épanchement péricardique) et la tuberculose miliaire (forme très grave car les bacilles se propagent dans le sang et donc dans différents organes, de plus il y a un fort essoufflement). Avant d'arriver à ces signes cliniques, la première réaction de l'organisme se traduit par un chancre tuberculeux au niveau pulmonaire. Le patient n'a pas encore de manifestation clinique à ce stade (Larousse médical, 2003) ;
- Cryptococcose : recrudescence ces dernières années à cause de la pandémie de SIDA. C'est surtout la forme pulmonaire qui nous intéresse ici. La voie d'entrée est pulmonaire contrairement à la sporotrichose pulmonaire dont l'origine est cutanée. Les signes cliniques sont : fièvre, toux, dyspnée et douleurs thoraciques. Cette pathologie est rarement diagnostiquée car les signes cliniques ne sont pas significatifs. De cette forme pulmonaire, il peut survenir une dissémination hématogène puis cutanée. Au début, la lésion est sous forme de papule puis elle devient une pustule qui s'ulcère. A l'inverse de la Sporotrichose il n'y a pas d'adénopathie (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Coccidioïdomycose : l'agent responsable de cette pathologie est *Coccidioïdes immitis*, qui est un champignon saprophyte du sol. On ne la retrouve que dans les zones désertiques de l'Amérique. Dans plus de la moitié des cas, les symptômes sont minimes voire inexistant. Elle se présente sous deux formes : la primaire (la plus courante, avec syndrome grippal, toux, douleurs thoraciques et asthénie mais de bon pronostic), et la secondaire ou disséminée (qui correspond à la forme

chronique avec l'envahissement pulmonaire qui entraîne : toux, dyspnée, crachats et possibilité de dissémination hématogène donc atteinte neurologique, ganglionnaire, cutanée et même viscérale). Les gens atteints de SIDA sont particulièrement touchés au niveau pulmonaire (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;

- Histoplasmosse à petites formes : très répandue sur tous les continents. Elle est due à *Histoplasma capsulatum var capsulatum*. Elle s'est largement répandue ces dernières années à cause de la pandémie du SIDA. Différentes formes cliniques sont répertoriées : forme pulmonaire aiguë primaire, forme disséminée et forme cavitaire chronique. La première ressemble à un syndrome pseudo grippal incluant : fièvre et toux. La deuxième s'étend au niveau viscéral, cardiaque, neurologique et buccal. Cette forme est en général mortelle. Pour la dernière, il y a une toux et une dyspnée qui peuvent entraîner la mort par insuffisance respiratoire (Chabasse, Guiguen, Content-Audonneau, 1999) ;
- Blastomycose.
- Blastomycose nord-américaine :

Lorsqu'une mycose est décelée, il faut ensuite déterminer laquelle est en cause.

ARBRE DECISIONNEL :



D. Traitement et prophylaxie :

1) Traitements :

La recherche de cibles métaboliques pour créer des antifongiques chez les organismes eucaryotes est difficile car les voies métaboliques de ces organismes sont similaires à celles de l'humain. Par exemple, si l'on empêche le fonctionnement d'une voie métabolique du champignon cela pourrait de ce fait bloquer une voie métabolique de l'hôte, ce qui n'est pas souhaitable (Groll et al. 1998).

Différentes familles de cibles métaboliques fongiques sont étudiées. Parmi elles la membrane plasmique et ses voies métaboliques associées (synthèse des ergostérols, des phospholipides, des sphingolipides, les pompes à protons et les ATPases), la synthèse de l'ADN et des protéines, le métabolisme intermédiaire (acide nucléique, aminoacide, polyamine), d'autres fonctions cellulaires (microtubules, transduction de signal et cycle cellulaire) et bien évidemment les facteurs de virulence (Groll et al. 1998). Le dimorphisme est un facteur de virulence reconnu de quelques champignons comme *Sporothrix schenckii*, ce qui en fait une cible intéressante pour le développement d'antifongiques.

L'iodure de potassium ou l'itraconazole *per os* sont efficaces dans les formes lymphocutanées. Pour les autres formes, l'amphotéricine B est préférée mais aussi l'itraconazole. Les personnes immunodéprimées sont quelques fois obligées de prendre de l'itraconazole à vie après avoir été traités par l'amphotéricine B.

Hélas, il n'y a aucune immunisation, ni de prophylaxie.

En culture *Sporothrix schenckii* est sensible à l'amphotéricine B, plus ou moins sensible à itraconazole et non sensible à 5-fluorocytosine.

Il y a différents traitements pour cette pathologie :

a) Iodure de potassium (VO ou IV) :

- utilisé depuis 1976 comme alternative aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs, comme anti-inflammatoire dans des situations où l'afflux de polynucléaires neutrophiles est pathogène de façon prépondérante.

- pharmacologie :

Il se présente en gouttes de solution saturée à la dose de 47mg/goutte, en sirop. Le traitement évolue progressivement. La dose de début de traitement est de 5 gouttes 3 fois par jour pendant les repas principaux. Puis on administre 5 gouttes à chaque repas pour arriver à la posologie de trente à cinquante gouttes trois fois par jour, ce qui correspond à trois à six grammes par jour. De plus, elle est poursuivie un mois après la disparition des signes cliniques. Ce qui fait en général quatre à six mois de traitement.

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. On évoque un effet inhibiteur du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique, lorsqu'on se trouve dans un stade précoce de la maladie

- indication :

Dans la sporotrichose cutanée et ganglionnaire mais inefficace pour la forme pulmonaire où il a été supplanté par l'itraconazole.

- inconvénient :

Mauvaise tolérance due au goût

- effets indésirables :

- généraux : fièvre, rhinite et céphalées ;
- digestifs : nausées, vomissements, douleurs intestinales ;
- hypertrophie des glandes salivaires ou lacrymales ;
- éruptions cutanées et allergiques ;
- effet de Wolf-Chaikoff : arrêt de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne consécutif à l'administration de l'iode. En effet, l'iode entraîne une hypothyroïdie. Ceci a été observé chez des patients atteints d'une thyroïdite de Hashimoto, des patients traités par la chirurgie ou par l'iode radioactif ¹³¹I pour une maladie de Basedow ou recevant certains médicaments (amiodarone, sulfonamide, lithium), ou encore des patients ayant subi une lobectomie pour goitre multinodulaire. Elle survient occasionnellement aussi chez des sujets avec une thyroïde apparemment normale.

- contre-indications :

- pathologie thyroïdienne, traitement par amiodarone (susceptible d'altérer la fonction thyroïdienne) ;
- dermatite herpétiforme ;
- vascularite hypocomplémentémique.

En revanche, il est autorisé au cours des deux premiers trimestres de la grossesse

- l'iodure de potassium est l'un des traitements de choix de la sporotrichose lymphocutanée

- le plus grand avantage de ce traitement est qu'il a un faible coût. En effet c'est pour cela qu'on le retrouve essentiellement dans les pays ou régions les moins riches.

b) Amphotéricine B : FUNGIZONE® :

- propriétés :

extrait en 1956 d'une souche de *Streptomyces* (*Streptomyces nodosus*, isolées des eaux d'une rivière du Venezuela), antibiotique macrolide (C₁₇ H₇₃ N O₁₇), antifongique de structure polyénique (sept doubles liaisons), fongistatique *in vivo* sur *Candida albicans* par contact direct et fongicide à forte doses. Il agit en altérant la membrane fongique (fixation sur l'ergostérol), pratiquement pas résorbé par le tube digestif et donc dénué de toute toxicité par voie orale, n'entraînant pas de résistance même après des traitements prolongés

- présentations et dosages :

- voie parentérale : usage hospitalier : FUNGIZONE® poudre (flacon de 50mg) administré par voie IV, en perfusion lente ou directement dans les séreuses (intra rachidien, intra pleural, intra péritonéal) ;
- usage oral : pour affection localisée du tube digestif, en gélule à 250mg ou en suspension buvable à 100 mg/ml ;
- usage local : lotion pour la peau et les muqueuses.

- spectre d'action (AMM):

- levure : *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis glabrata* ;
- *Aspergillus* ;
- *Blastomyces dermalidis*, *Coccidioïdes immilis* ;
- *Histoplasma capsulatum*.

- mécanisme d'action :

Elle se fixe sur les stérols de la membrane cellulaire des champignons sensibles. Par cette action elle accentue leur perméabilité. De plus il y aurait une atteinte oxydative et peut-être une stimulation de l'immunité de l'« hôte ». Les résistances viennent du fait que certaines membranes sont moins riches en stérols.

- indications :

Mycoses profondes, septicémiques ou viscérales, à germes sensible, comme :

- Candidose : généralisée ou systémique = moniliase (septicémie, endocardite, méningite, et quelques fois ostéomyélite) ;
- Aspergillose : aspergillome pulmonaire ;
- Histoplasmosse (lésion pulmonaire initiale puis dissémination hématologique, ulcération bucco-pharyngée, nécrose surrénalienne...) ;
- Coccidioïdomycose (atteinte pulmonaire initiale, puis dissémination et passage à la chronicité = fièvre de San Joaquin) ;
- Cryptococcose ;
- Blastomycoses nord américaines, paracoccidioïdomycose, blastomycose sud américaine.

Pour la sporotrichose on l'utilise essentiellement pour la forme disséminée.

- effets indésirables :

- L'insuffisance rénale en cours de traitement est constante ;
- nausées, vomissements avec les formes orales ;
- allergies (pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique) quand le traitement est répété ;
- rares atteintes sanguines et troubles neurologiques.

- interactions médicamenteuses :

Éviter les pansements et topiques digestifs lors de l'administration orale

- contre-indications :

Usage IV seulement si l'efficacité est prévisible et qu'il y a une surveillance stricte, car ce produit est toxique.

- précautions d'emploi :

- insuffisance rénale préexistante ou survenant pendant le traitement. On effectue donc des dosages réguliers de la créatinine. Il faut aussi adapter les doses et suspendre ou arrêter le traitement si l'insuffisance rénale est avérée ;
- Hypersensibilité lors d'un traitement régulier (exceptionnelle) ;
- Il existe des associations dangereuses surtout avec les antiarythmiques qui peuvent induire des « torsades de pointe » ;
- Il y a un possible effet tératogène ;
- ne pas appliquer la lotion sur la muqueuse buccale.

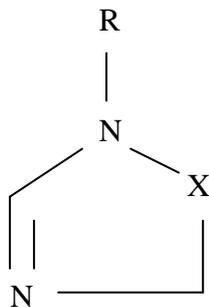
- cas référencé :

Un jeune homme brésilien a été traité, d'une forme disséminée au tronc et à l'œil, par amphotéricine B. ces lésions ont disparu en une cinquantaine de jour, par injection intraveineuse d'amphotéricine B (Curi et al., 2003).

c) Antifongiques imidazolés :

Tous les médicaments de cette famille ont un noyau imidazole

- structure :



X = C : imidazolé ;

X = N : triazolé.

- spécialités :

- itraconazole : SPORANOX® gélule à 100mg
- fluconazole : TRIFLUCAN® gélule à 50, 100 et 200 mg, suspension buvable à 50mg/ml, solution injectable pour perfusion à 2 mg/ml

- spectre d'action :

Ils sont actifs surtout contre les levures : *Candida*, *Cryptococcus* mais aussi contre les autres champignons : *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* et d'autres espèces rares.

- mécanisme d'action :

Il y a inhibition de la synthèse des stérols par interaction avec le cytochrome CYP 51 associé à la 14- α -déméthylase. Il en résulte une altération de la structure des membranes cellulaires des champignons.

- indication :

- champignons sensibles : *Candida* ++, *Cryptococcus* ;
- mais aussi histoplasmoses et blastomycoses.

- effets indésirables :

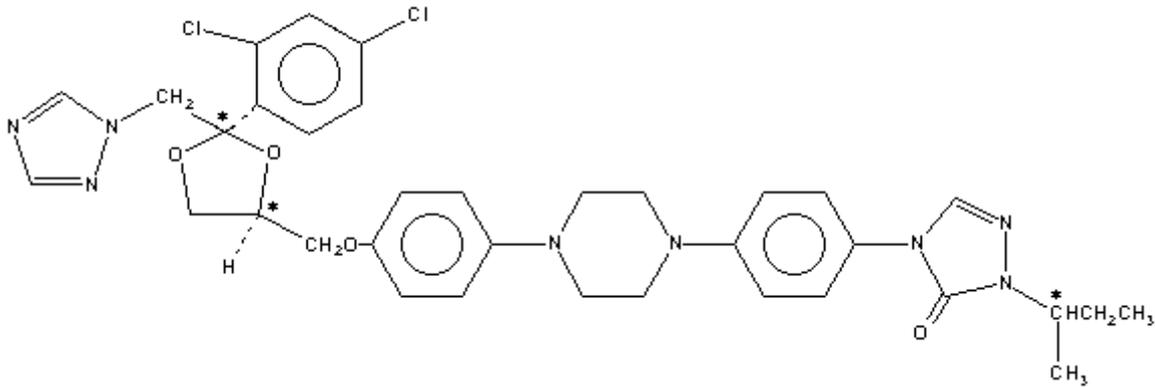
- allergie ;
- troubles gastro-intestinaux ;
- troubles hépatiques ;
- troubles sanguins ;
- troubles neurologiques.

- contre-indication et précautions d'emplois :

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques donc ils augmentent la concentration sanguine de nombreux médicaments que l'on peut administrer en même temps.

1. Itraconazole : SPORANOX® :

- structure :



- propriétés :

Antifongique triazolé à très large spectre, actif sur la plupart des champignons pathogènes pour l'homme, dont dermatophytes, levures, champignons dimorphiques, et sur des champignons plus rares.

Biodisponibilité d'environ 55%, fixation protéique > 99%, forte affinité tissulaire, métabolisation hépatique notamment en hydroxy-itraconazole actif, élimination fécale (50% en 4 jours) et urinaire (35% en 4 jours), demi-vie d'élimination de 30h, taux plasmatiques thérapeutiques d'environ 1 000 ng/ml.

Ici, il est plutôt utilisé pour la forme cutanée de *Sporothrix*.

- posologie :

Les doses thérapeutiques sont entre 100 et 200 mg/j.

- effets indésirables :

- rare dans traitement inférieur à un mois : nausées, douleurs abdominales, céphalées, dyspepsie ;
- plus fréquent lors de traitement prolongés, particulièrement chez sujets poly médicamenteux ou ayant une pathologie sous-jacente grave : nausées, gastralgies, quelques cas d'hypokaliémie, hypocalcémie, élévation des transaminases, hépatite, insuffisance cardiaque (car diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche).

- précaution d'emploi :

- insuffisance rénale : élimination non réduite mais biodisponibilité variable (adapter la posologie en fonction des taux plasmatiques) ;
- insuffisance hépatique sévère : demi-vie allongée (surveiller les taux plasmatiques) ;
- sujets neutropéniques et sida : utiliser à la posologie de 400mg/j et surveiller les taux plasmatiques au début si besoin ;
- traitements supérieurs à un mois : surveillance mensuelle des transaminases ;
- femmes en période d'activité génitale : contraception obligatoire ;
- enfants : absence de données disponibles.

- interactions médicamenteuses (inhibiteur enzymatique) :

- associations contre-indiquées : bépridil, cisapride, halofantrine (risque de « torsade de pointe » par inhibition de leur métabolisme), statines, triazolam ;
- associations déconseillées : buspirone, midazolam IV, phénytoïne, tacrolimus, vinca-alcaloïdes cytostatiques ;
- associations à utiliser avec précautions : didanoside (prendre l'itraconazole 2 heures avant au moins), rifampicine (espacer les prises orales de 12 heures), antiprotéases, antivitamines K, ciclosporine, digoxine, dihydropyridines, disopyramide, quinidiques, inducteurs enzymatiques, antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons.

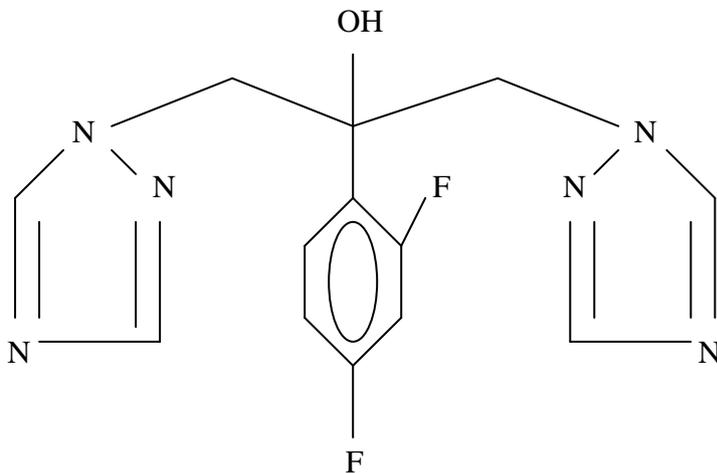
- contre-indications :

- certaines associations citées au-dessus ;
- allergie à l'itraconazole ou aux antifongiques du groupe des triazolés ;
- insuffisance cardiaque, grossesse (tératogène chez l'animal) et allaitement.

- ce produit est le traitement de choix de la sporotrichose cutanée, mais il est relativement cher c'est pour cela que c'est le traitement de première intention pour les pays les plus riches. En outre, pour les moins aisés se sera l'iodure de potassium.

2. Fluconazole :TRIFLUCAN® :

- structure :



- propriétés :

Antifongique bis-triazolé ayant des propriétés pharmacocinétiques très intéressantes (biodisponibilité élevée par voie orale, demi-vie prolongée, hydrosolubilité, diffusion dans le LCR excellente, élimination urinaire sous forme active).

Il est principalement indiqué dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses. Cependant, *Candida krusei*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, et des dermatophytes (*Microsporum*, *Trichophyton*) sont habituellement résistants.

Par ailleurs, 400 mg/j soignerait 71% de 14 patients atteints de la forme lymphocytaire se sporotrichose.

- effets indésirables :

- rares : nausées, douleurs abdominales, céphalées ;
- très rare : diarrhée, vomissement, vertiges, réactions cutanées allergiques, élévation réversible des transaminases, quelques cas d'hépatites ;

- surdosage : traitement symptomatique (élimination favorisée par diurèse provoquée, une hémodialyse de 3 heures réduisant de 50% les taux plasmatiques).

- précautions d'emploi :

Insuffisance rénale : diminuer la posologie si la clairance de la créatinine est inférieure à 40ml/mn en espaçant les prises ou en réduisant la posologie quotidienne :

- clairance > 50ml/mn : posologie usuelle ;
- clairance \leq 50ml/mn : posologie usuelle les 2 premiers jours, puis intervalle de 48 heures entre les prises (ou 50% de la posologie usuelle) ;
- clairance \leq 20ml/mn : posologie usuelle les 2 premiers jours, puis intervalle de 72heures entre les prises (ou 1/3 de la posologie usuelle) ;
- hémodialysés : administration après chaque séance de dialyse.

- interactions médicamenteuses : (inhibiteur enzymatique)

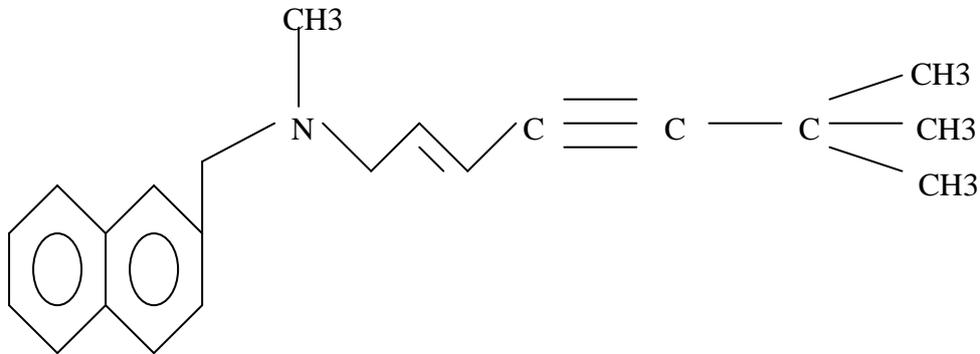
- associations contre-indiquées : cisapride, halofantrine (torsade de pointe) ;
- associations à utiliser avec précautions : AVK, ciclosporine, tacrolimus, phénytoïne, sulfamides hypoglycémiant, théophylline, disopyramide (potentialisation de ces produits), rifampicine (espacer les prises de 12 heures), rifabutine (risques d'uvéites) ;
- compatibilité en perfusion veineuse avec solutés glucosés à 20%, soluté de Ringer, bicarbonate de sodium, KCl en soluté glucosé, solution de Hartmann ;
- incompatibilité en perfusion veineuse avec ceftriaxone.

- contre-indications :

- allergie au fluconazole ou aux antifongiques du groupe des triazolés ;
- grossesse (effet tératogène non exclu), allaitement et enfant (absence d'études) ;
- certaines associations.

d) Terbinafine : LAMISIL® :

- structure chimique :



Cette molécule fait partie du groupe des allylamines, qui a des propriétés antimycotiques.

- présentation dosage :

LAMISIL® : cp sécables dosés à 250mg.

- spectre d'action :

La terbinafine a une activité fongicide sur les champignons filamenteux, comme *Aspergillus*, ainsi que sur les dermatophytes (*Trichophyton rubrum* par exemple). Par contre elle a une activité bien moindre sur les levures.

- mécanisme d'action :

Ce médicament inhibe la squalène-époxydase, qui est une enzyme nécessaire à la synthèse de l'ergostérol fongique. Il y a donc accumulation de squalène qui est toxique pour le champignon lui-même.

Elle diffuse bien dans l'ongle même après une prise orale car elle est kératophile.

- indications :

- Onychomycoses ;
- dermatophytes trop étendue pour un traitement local ou qui y résiste (par exemple : kératodermie palmo-plantaire, pieds d'athlètes) ;

Par contre elle n'est pas efficace sur les candidoses vaginales et sur *Pityriasis versicolor*. Pour les candidoses cutanées on préférera le kétoprofène qui est plus efficace.

- Sporotrichose (hors AMM).

- posologie :

Les comprimés sont dosés à 250 mg et la posologie usuelle est de 1 cp/j pendant 3 à 6 mois. L'inconvénient de ce produit est son prix qui est relativement élevé.

- effets-indésirables :

Les effets indésirables recensés sont :

- troubles digestifs ;
- troubles du goût ;
- céphalées ;
- augmentation de transaminases ;
- hépatites ;
- accidents cutanés comme des érythèmes polymorphes.

- cas recensé :

En Turquie, une femme a été soignée par de la terbinafine (250mg deux fois par jour) associée à de l'iodure de potassium (10 gouttes puis 40 à 50 trois fois par jour). Ces lésions cutanées, qui s'étendaient sur tout le bras droit, on vu une nette amélioration très rapidement (Coskun et al., 2004).

e) Echinocandines :

Cette classe d'antifongique est la dernière développée. Leur construction moléculaire consiste à associer de grands peptides cycliques avec un acide gras à longue chaîne. Mycafungine (Mycamine) et amidulafungine (Ecalta) ont eu une AMM en 2008.

Mycafungine a été étudiée *in-vitro* sur différentes souches de champignons dimorphiques et se révèle assez efficace sur *Sporothrix schenckii*, et en particulier sur la forme mycélium (Nakai et al., 2003). Cette molécule doit maintenant faire l'objet d'étude *in-vivo*.

En outre, lors d'études *in-vitro* sur l'amidulafungin, on peut remarquer que son effet sur *Sporothrix schenckii* n'est que modéré aux doses de 2 à 4 µg/ml (Odabasi et al., 2004).

-pharmacologie :

- Hydrosoluble ;
- Fortement liée aux protéines plasmatiques ;
- ½ vie plasmatique de 9 à 11h ;
- élimination par le rein et le tube digestif ;
- adaptation de la posologie lors d'insuffisance hépatique sévère.

-mécanisme d'action :

Ces molécules inhibent la synthèse de $\beta(1-3)$ -glucan, ce qui provoque la rupture de la paroi des cellules du champignon et donc la mort de ces cellules.

-effets-indésirables :

Ces produits sont bien tolérés en règle générale.

- Troubles digestifs mineurs ;
- Bouffées vasomotrices ;
- Augmentation des enzymes hépatiques lors d'association à ciclosporine donc à éviter .

-indications :

Pour le moment, la seule AMM pour Amidulafungine, est le traitement des aspergilloses invasives n'ayant pas été traité avec l'amphotéricine B.

Les essais cliniques ont montré une activité sur les candidoses cutanéomuqueuse ou sanguine.

f) Hyperthermie :

Cette méthode est aussi efficace que l'iodure de potassium et est très utilisée au Japon.

Elle date de 1951, où un cas de sporotrichose a été traité efficacement par la chaleur (Thomas et al., 1951).

De plus quelques études ont permis de remarquer que cette pathologie est moins observée en été qu'en hiver. Les mêmes chercheurs qui ont fait cette découverte, ont tenté de traiter un patient avec des serviettes humides et chaudes. En effet ce dernier ne supportait plus les effets indésirables de l'iodure de potassium. Les résultats ont été probants car le patient fut guéri en un mois (Mackinnon et al., 1969).

Des recherches plus approfondies au Japon, ont déterminé que l'efficacité était optimale au rythme de deux serviettes par jour pendant trente minutes. A cette cadence le patient peut guérir en 8 semaines et demi (Watanabe et al., 1971).

Une autre étude montre que la chaleur peut aussi être fournie par des rayonnements infrarouges (Hiruma et al., 1987).

La température optimale pour un bon traitement doit atteindre environ 42°C à la surface de la peau. En outre le temps de traitement dépend de la méthode utilisée :

- linge chaud : 2 fois par jour durant trente minutes pour avoir une température uniforme à la surface de la peau ;
- Rayonnement infrarouge : 2 à 3 fois par semaines seulement mais durant quarante minutes.

Une étude a été réalisée par Kaufmann sur 18 patients en huit ans dans les conditions suivantes :

- 14 patients traités seulement par hyperthermie ;
- 4 ne sont pas allés au bout du traitement et ont fini de se soigner par de l'iodure de potassium ou de l'itraconazole.

Pour les sujets qui n'ont été traités que par hyperthermie et dont le traitement a été poursuivi pendant 2 à 3 semaines après la guérison et la cicatrisation des lésions, les résultats sont les suivants :

- 10 cas de guérison (pas de rechute dans les 2 ans qui ont suivi) ;
- 1 cas de rechute ;
- 3 cas d'amélioration (pas totalement guéri en utilisant que l'hyperthermie donc traitement complété par des médicaments).

Une autre comparaison peut être effectuée en fonction de la méthode de chaleur utilisée. En effet les chercheurs ont constaté que le rayonnement infrarouge permettait une meilleure répartition de la chaleur à la surface de la peau mais aussi de diminuer les temps de traitement.

On peut se douter, par contre, que ces méthodes sont assez contraignantes par rapport à la simple prise d'un médicament. De plus les patients traités sont, en général, obligés d'arrêter leurs activités ce qui n'est pas forcément évident dans leur contexte socio-économique. C'est pour cela qu'il serait intéressant de trouver une méthode optimale de diffusion de chaleur en diminuant ces contraintes et les temps d'application.

<u>Sexe et age :</u>	<u>Localisation de lésions :</u>	<u>Type de lésion :</u>	<u>Méthode :</u>	<u>Temps de traitement :</u>	<u>Résultat :</u>
♀ de 11 ans	Nez	C	PC	9 semaines	Guérit
♀ de 10 ans	Nez et cou	LC	PC	6 semaines	Guérit
♀ de 53 ans	Bras gauche	LC	IR	4 mois	Rechute
♀ de 49 ans	Epaule gauche	LC	IR	11 semaines	Amélioration
♀ de 44 ans	Poignet droit	C	IR	6 mois	Guérit
♂ de 6 ans	Joue droite	LC	PC	6 mois	Guérit
♂ de 69 ans	Main droite	C	IR	5 semaines	Guérit
♀ de 1 an	Joue droite	C	IR	8 semaines	Amélioration
♂ de 2 ans	Entre les sourcils	C	PC	5 semaines	Guérit
♂ de 2 ans	Genou droit	C	IR	6 semaines	Guérit
♀ de 10 ans	Cou	C	IR	8 semaines	Amélioration
♀ de 49 ans	Doigts	LC	IR	8 semaines	Guérit
♀ de 57 ans	Avant-bras	C	IR	10 semaines	Guérit
♂ de 77 ans	Avant-bras	LC	IR	4 mois	Guérit

Figure 12 : Synthèse des résultats obtenus de l'étude (Kaufmann, 1995)

2) Schéma thérapeutique :

En règle générale les différentes sporotrichoses sont traitées de la manière suivante :

a) Forme lymphocutanée :

- Itraconazole ++ (100 à 200 mg/j) ;
- Iodure de potassium (3 à 6 g par jour).

b) Forme ostéoarticulaire :

- Itraconazole (200 mg deux fois par jour durant 1 à 2 mois) ;
- Fluconazole et kétoconazole sont moins efficaces ;
- Iodure de potassium est totalement inefficace ;
- Amphotéricine B n'est pas souvent indiqué dans cette forme, mais certains sujets ont eu des injections intra-articulaires qui ont bien fait diminuer les lésions. L'inconvénient est que le nombre trop insuffisant de patient traité ne permet pas de recommander cette thérapie (Downs et al., 1989).

c) Forme pulmonaire :

- Itraconazole lorsque l'atteinte n'est pas trop avancée ;
- Amphotéricine B pour les cas plus touchés, puis on passe à l'itraconazole quand il y a amélioration ;
- Chirurgie peut s'avérer efficace mais souvent les malades ont aussi une pathologie pulmonaire chronique sous jacente ce qui ne permet pas l'intervention chirurgicale (Pluss, Opal, 1986).

<u>Sporotrichose :</u>	<u>Traitement de référence :</u>	<u>Autre traitement possible :</u>
Lymphocutanée	- itraconazole : 100 à 200 mg/j durant 3 à 6 mois	- iodure de potassium - hyperthermie durant 3 à 6 mois
Ostéoarticulaire	- itraconazole : 400 mg/j durant 1 à 2 ans	- amphotéricine B : 1 à 2 g/j
Pulmonaire :	- itraconazole : 200 mg/j durant 1 à 2 ans	- amphotéricine B : 1 à 2 g/j

Figure 13 : Schéma thérapeutique habituel des différentes formes de sporotrichose (Kaufmann, 1995)

3) Prophylaxie :

La première prévention est celle qui consiste à améliorer les conditions d'hygiène des populations à risque. En effet une désinfection des plaies peut diminuer le nombre de cas observés. Ensuite si les jardiniers ou les fermiers portaient des chaussures, ils éviteraient les blessures et surtout les contacts avec les matières souillées. Hélas dans ces populations, il est difficile de leur faire changer de mode de vie et encore moins de travail.

Le rôle des dispensaires est alors primordial dans la détection précoce des lésions et donc dans un traitement le plus tôt possible pour obtenir une guérison totale.

Cette espèce est sensible à quelques désinfectants comme l'hypochlorite de sodium à 1%, l'iode, les composés phénolés, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde. En outre sa sensibilité à l'éthanol à 70% est discutable.

Une chaleur humide (121°C pendant au moins 15 minutes) inactive ce champignon.

De part ces risques, il y a des méthodes, du matériel et surtout des installations de confinement du niveau de biosécurité 2 pour tous les travaux de laboratoire et les expériences animales faisant appel à du matériel infecté. Au niveau des vêtements protecteurs, il faut utiliser une blouse de laboratoire et des gants pour la manipulation. De plus il faudra éviter le contact des muqueuses avec le matériel contaminé (frottement des yeux, grattage, etc.). En ce qui concerne le nettoyage de la paillasse il faut faire un déversement qui consiste à laisser retomber les aérosols, endosser des vêtements protecteurs, couvrir soigneusement la substance déversée avec des serviettes de papier et appliquer de l'hypochlorite de sodium, de la périphérie vers le centre. Il faut laisser agir au moins 30 minutes avant de procéder au nettoyage. Il faut décontaminer la substance avant de l'éliminer. La stérilisation se fait par la vapeur, l'incinération ou la désinfection chimique. De plus les contenants seront scellés et étiquetés de manière appropriée (Agence de la santé publique du Canada, 2001).

III - CAS CLINIQUES :

Mme T. Pétroni : née le 03/12/1968

06/08/2007 : elle se présente avec sur l'avant bras gauche une plaie ayant l'aspect d'une sporotrichose. Une biopsie est effectuée, et l'anapathologie se révèle positive ainsi que la culture qui prouve la présence de *Sporothrix schenckii*.

15/08/2007 : patiente mise sous SPORANOX® 200mg/j

29/10/2007 : il y a disparition des lésions au bout d'un mois mais réapparition après une à deux semaines d'arrêt de traitement. Le SPORANOX® à 200mg/j est prescrit à nouveau à cette patiente et on lui demande de revenir voir le médecin à la fin de ce renouvellement. Cette patiente n'est pas revenue voir la dermatologue depuis cette dernière visite. On ne peut donc pas savoir si elle a été observante ou même si le traitement a été efficace.

Discussion :

On observe chez cette patiente une sporotrichose non disséminée. En effet elle ne présente qu'une seule lésion sur un bras. Elle n'a pas de symptôme systémique.

Le traitement de première intention ici est le SPORANOX® itraconazole, qui est le traitement de première intention de la sporotrichose cutanée.

On remarque une amélioration au bout d'un mois ce qui veut dire que le traitement est efficace et que la patiente est observante. Les doses prescrites sont les bonnes étant donné que les doses thérapeutiques de SPORANOX® se situent entre 100 et 200 mg/j.

La réapparition des lésions à l'arrêt du traitement signifie que ce dernier n'a pas été conduit assez longtemps.

La réintroduction du traitement à 200 mg/j est ici bien adaptée, par contre il faut le suivre plus longtemps que la première fois.

Hélas le fait de ne pas avoir revu cette patiente ne conduit pas à une conclusion.

En effet on peut penser que la patiente a repris le traitement comme il a été prescrit et qu'elle a eu une amélioration et donc une guérison.

D'autre part si à la fin du traitement, elle a observé une réapparition des lésions elle peut avoir abandonné son traitement pensant que ce dernier n'était pas efficace, ou simplement car il est peut être difficile pour elle de se rendre à Nouméa. En effet cette patiente venait d'un village éloigné de Nouméa, et il faut savoir que pour les gens qui habitent la brousse, il n'est pas aisé de se déplacer. Elle n'a peut être pas les moyens matériels et financiers de faire ces trajets.

Peut être s'est elle dit qu'elle pouvait très bien vivre avec ces lésions sans répercussion sur sa vie quotidienne.

Mme H. Aimée : née le 03/05/1956

04/01/2007 : Cette patiente présente des lésions ulcérées étagées mais non prurigineuses de l'avant bras et du dos de la main. Une biopsie est prévue avec un fragment en culture. On recherche des mycobactéries atypiques.

08/01/2007 : La biopsie ne révèle pas de mycobactéries atypiques. Le traitement préconisé est PYOSTACINE® et JELONET®

09/01/2007 : Les plaies deviennent bourgeonnantes et malodorantes

11/01/2007 : Après traitement par CORTICOTULLE® les plaies sont maintenant propres mais toujours bourgeonnantes.

12/01/2007 : Le même protocole avec CORTICOTULLE® et PYOSTACINE® a permis une amélioration. On décide de la prolonger pendant trois jours.

15/01/2007 : Les plaies sont toujours propres et bourgeonnantes, on les nettoie avec du sérum physiologique puis on panse avec CORTICOTULLE® pour continuer à avoir une amélioration.

19/01/2007 : Le même protocole est continué pour conserver des plaies propres.

23/01/2007 : Une biopsie est effectuée.

26/01/2007 : Les plaies sont toujours propres et bourgeonnantes donc on continue le sérum physiologique puis CORTICOTULLE®

29/01/2007 : Il y a amélioration des plaies propres qui sont encore soignées par sérum physiologique puis CORTICOTULLE®

15/02/2007 : La culture s'avère positive à *Sporothrix schenckii*, on prescrit alors SPORANOX® 200mg/j à cette patiente.

27/03/2007 : On observe une grande amélioration des plaies, la patiente doit continuer SPORANOX®. De plus on lui préconise de faire un bilan hépatique.

24/05/2007 : Il y a une nette amélioration des ulcérations. La patiente déclare avoir stoppé le traitement il y a un mois et le bilan hépatique n'a pas été pratiqué. La dermatologue prescrit SPORANOX® pour deux mois encore avec un bilan biologique.

24/07/2007 : Le bilan hépatique révèle une perturbation mais le traitement par SPORANOX® est renouvelé. La dermatologue demande de continuer le traitement jusqu'à la prochaine visite dans deux mois, avec à nouveau un bilan hépatique à faire .

25/09/2007 : Le bilan hépatique montre des TGO et TGP un peu élevés mais les lésions sont maintenant cicatricielles. La dermatologue décide d'arrêter le traitement.

Discussion :

Au début cette patiente présente des plaies ulcérées étagées non prurigineuses. Le prélèvement bactériologique ne va permettre de déterminer la cause de ces lésions, car *Sporothrix schenckii* n'est pas recherché au début. Par contre les lésions ont un aspect « sale » c'est pourquoi la dermatologue prescrit des antibiotiques et des pansements.

Le traitement par la PYOSTACINE® est alors commencé. Ce produit est un antibiotique de la famille des streptogramines et est composé de deux facteurs synergiques qui se fixent sur la sous unité ribosomale 50 S. Il peut être bactériostatique ou même bactéricide car il est en grande quantité au niveau des tissus. Il a une grande activité sur les *staphylocoques* même méti-R, les *pneumocoques* et *Haemophilus influenzae*. Sa première indication est l'infection staphylococcique (sauf les méningites) et surtout les infections cutanées et des tissus mous.

Le JELONET® est un pansement non médicamenteux. Il est gras et non adhérent ce qui permet de ne pas altérer la plaie. Il est aussi aéré pour éviter la macération et donc il faudra ensuite normalement un autre pansement pour absorber les exsudats. Il a l'avantage de ne pas être allergisant et d'avoir une très bonne tolérance cutanée.

Suite à ce traitement les plaies deviennent bourgeonnantes et mal odorantes ce qui veut dire que le traitement est mal adapté. On change donc les pansements par du CORTICOTULLE®.

Le CORTICOTULLE® est aussi un pansement mais celui-ci est médicamenteux. En effet il contient des antibiotiques (Néomycine et Polymyxine B) et un corticoïde (Triamcinolone). Les antibiotiques agissent bien évidemment sur les bactéries et le corticoïde diminue l'inflammation de la plaie. Il peut y avoir quelques effets indésirables à ce pansement tels que : éruption cutanée, eczéma, fièvre, urticaire, troubles du comportement, maux de tête, vertiges, irritation oculaires... Il y a aussi des contre indications comme l'allergie à l'un des composants, l'acné ou une dermatose.

On peut observer qu'après le traitement par ce pansement les plaies deviennent propres mais sont toujours bourgeonnantes.

Lorsqu'on associe ce CORTICOTULLE® avec la PYOSTACINE®, pendant une dizaine de jours, il y a amélioration des lésions mais qui restent toujours bourgeonnantes.

On refait donc une biopsie et là on diagnostic *Sporothrix schenckii*. A partir de février, le traitement de choix est entrepris. En effet, on lui prescrit alors du SPORANOX® à 200 mg/j .

Pour cette patiente, le traitement fut long car dans un premier temps le diagnostic de Sporotrichose n'avait pas été posé et donc le traitement n'était pas adapté. Ensuite lorsque le bon traitement a été commencé, ses lésions étaient toujours étendue. De plus, elle l'a stoppé quelquefois, mais en environ sept mois et demi on arrive tout de même à obtenir des lésions cicatricielles.

La dermatologue ne reverra pas cette femme, mais on peut penser qu'elle n'a pas eu de récurrence. En effet, elle avait l'air de se préoccuper de ces lésions, on peut donc penser que s'il avait eu une recrudescence elle serait venue consulter.

M. P. Louis : né le 17/07/1942

09/09/2002 : Patient actuellement traité par DIANTALVIC® - MOPRAL® - PROFENID®

Antécédent d'hémochromatose et de chondrocalcinose depuis 26 ans. Il présente de vastes lésions ulcérées, suite à une morsure humaine, sur la joue gauche. La partie supérieure est cicatricielle.

Le diagnostic différentiel fait penser à : - lupus chronique

- lupus tuberculeux

- mycose profonde

19/09/2002 : La biopsie révèle *Sporothrix schenckii* . L'examen histologique décrit un fragment de 12 mm x 5 mm x 6mm, épais avec un enduit fibrinonécrotique très riche en polynucléaires nucléophiles altérés. Le derme autour est très inflammatoire par lymphocytes et plasmocytes dans un fond en partie fibrosé et oedémato-hémorragique. Entre les plages lymphocytaires, quelques petits foyers arrondis et l'un plus étendu et irrégulier sont formés d'histiocytes épithélioïdes avec quelques cellules géantes plurinuclées,. De plus on note une absence de tissu tumoral.

La conclusion de cet examen est une ulcération chronique cutanée à majorité lymphocytaire et histiocytaire avec foyers histiocytaires épithélioïdes et giganto-cellulaires probablement infectieux bactériens.

22/10/2002 : *Sporothrix schenckii* trouvé à la culture. Instauration d'un traitement par SPORANOX® 200mg/j pendant 4 à 6 mois. Le patient est HIV négatif et ses TGO et TGP sont correctes.

19/12/2002 : Les lésions sont en nette amélioration, la dermatologue continue le traitement sur deux mois. Un bilan biologique est demandé.

26/12/2002 : Les TGP et TGO sont respectivement à 21 et 22, le traitement est poursuivit et on reverra ce patient dans 3 mois.

19/02/2003 : Les plaies présentent des séquelles cicatricielles. On préconise au patient de finir sa dernière boîte, ce qui correspond à 15 jours puis de stopper les médicaments.

17/07/2003 : Le sujet présente une récurrence sur la joue gauche. La lésion est un peu impétigineuse. On lui prescrit des antibiotiques par voie orale et par voie locale plus du SPORANOX®.

10/12/2003 : Il y a une grande amélioration de sa lésion donc on poursuit le traitement par SPORANOX® pour un mois et à revoir.

16/03/2004 : La lésion cicatricielle est résiduelle donc on stoppe le SPORANOX®.

19/07/2005 : Il y a récurrence avec croûte impétigineuse. La dermatologue prescrit des antibiotiques *per os* et en local plus du SPORANOX® un comprimé par jour sur trois mois.

18/10/2005 : Les lésions sont en très nette amélioration, il y a conservation du SPORANOX® un comprimé par jour sur deux mois.

20/12/2005 : Lésion toujours en amélioration donc conservation du traitement pour encore deux mois. Par contre après bilan hépatique on remarque des transaminases positives.

16/02/2006 : Plaie toujours en amélioration mais au centre on remarque une zone squameuse. La poursuite du traitement sur un mois et demi puis biopsie début avril est conseillée. Les transaminases sont toujours positives.

04/05/2006 : Ce patient a eu plus de neuf mois de traitement par SPORANOX® . La lésion est érythémateuse et croûteuse. La biopsie révèle une anapathologie positive en culture mycosique. La dermatologue demande de poursuivre le traitement par SPORANOX® et ajoute de la FUCIDINE® pommade, et fait faire une mise en culture du broyat qui sera positive.

L'examen histologique décrit un fragment de 2 mm x 2 mm avec au niveau du foyer une hyperparakérose légère. Le derme superficiel montre une inflammation chronique avec amas lymphocytaire et plasmocytaire. De rares polynucléaires nucléophiles et histiocytes épithéliales avec quelques cellules plurinuclées sont à noter. Le PAS ne colore pas l'élément mycosique en « cigare » ou astéroïdes pouvant orienter sur *Sporothrix schenckii* .

La conclusion de cet examen est la présence d'une lésion cutanée inflammatoire chronique lichénoïde avec quelques foyers épithélioïdes et giganto-cellulaires. Cet aspect n'est pas caractéristique du lupus. Malgré l'absence d'élément mycosique souvent difficile à mettre en

évidence dans une sporotrichose, ce diagnostic reste le plus vraisemblable, en l'absence de mycobactériose atypique.

Ce patient n'est jamais revenu voir la dermatologue de l'hôpital de Nouméa.

Discussion :

Ce troisième patient est le plus long et le plus compliqué des cas que j'ai pu répertorier à Nouméa.

Son histoire commence en 2002. Il se présente à la dermatologue avec de grandes lésions ulcérées sur la joue gauche. Il a des antécédents d'hémochromatose et de chondrocalcinose mais ceux-ci n'ont aucune incidence sur l'état dermatologique du patient.

Il prétend que ces lésions sont apparues après une morsure humaine. On sait que la transmission de *Sporothrix schenckii* n'est pas inter-humaine, on peut donc penser que cet homme a eu une plaie ouverte après cette morsure et qu'ensuite il a été en contact avec le champignon par de la terre ou autre agent infecté.

Lors de sa première visite, en septembre 2002, la dermatologue pose un diagnostic différentiel entre un lupus chronique ou tuberculeux et une mycose profonde. Une biopsie est effectuée et les résultats reviennent positifs à *Sporothrix schenckii*.

Au vue de ce résultat la dermatologue commence un traitement par SPORANOX® le 22/10/2002. Celui-ci est poursuivit jusqu'au 05/03/2003. A cette date, les lésions sont cicatricielles.

Cet homme revient en juillet 2003 pour une récurrence. Cette rechute est peut-être due au fait que le SPORANOX® aurait pu être poursuivi plus de 15 jours après la présence des lésions cicatricielles. A partir de juillet, le traitement est préservé jusqu'au 16/03/2004. A cette date, les lésions sont de nouveau cicatricielles.

Un an et quatre mois après, en juillet 2005, le patient présente de nouveau des lésions récidivantes. Le traitement par SPORANOX® est alors repris pendant presque un an encore. En mai 2006, la biopsie conclu à une présence de sporotrichose même si celle-ci n'est pas évidente. A ce moment là, le médecin ajoute de la FUCIDINE® pommade pour éviter une surinfection et permettre une guérison plus rapide. Cette deuxième récurrence, qui a lieu si tard après la présence de lésions cicatricielles, n'est pas évidente à expliquer. Il n'est pas sur que si le traitement avait été maintenu plus longtemps, les lésions ne seraient pas revenues. Peut-être

aurait-il fallu essayer une nouvelle molécule, telle que l'iodure de potassium ou l'amphotéricine B.

Encore une fois, ce patient n'est pas revenu voir la dermatologue. On peut penser qu'après trois ans et demi de traitement et deux rechutes, le patient en avait assez de ces contraintes de prise médicamenteuse et de déplacement. Lui aussi venait d'un village qui n'est pas tout près de Nouméa.

CONCLUSION

Les champignons sont des espèces que l'on retrouve sur toute la surface du globe. Ils sont très résistants aux différents climats, mais se développent surtout au niveau des régions chaudes et humides.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés très particulièrement à *Sporothrix schenckii*. Son épidémiologie montre une prédominance au niveau des latitudes tropicales, dont les températures et l'hygrométrie sont favorables à son développement. La Nouvelle-Calédonie fait partie de ces critères, c'est pourquoi les cas cliniques étudiés ici, issus de ce Pays d'Outre-Mer, sont relativement représentatifs.

Nous pouvons remarquer que les sujets atteints le sont, essentiellement, au niveau cutané. Les lésions commencent par un point d'inoculation et peuvent s'étendre, le plus souvent, le long du trajet lymphatique. En fonction du degré d'extension, nous pouvons dire que le traitement est plus ou moins long pour obtenir une guérison, qui se présente sous forme de nodules cicatriciels. En effet, plus le traitement est commencé tôt, plus les réussites sont probantes. Par contre, dans certains cas, il peut y avoir des rechutes avec apparition de nouveaux nodules.

Le traitement de première intention en Nouvelle-Calédonie est l'itraconazole, car c'est le traitement de choix mais surtout car c'est un pays qui a les moyens financiers de le prescrire. Il est vrai que, pour les pays moins riches, ce sera l'iodure de potassium, qui est assez efficace mais qui a plus d'effets indésirables. En outre, l'hyperthermie n'est vraiment utilisée qu'au Japon, peut-être que cette méthode thérapeutique qui apporte de bons résultats devrait être envisagée en Nouvelle-Calédonie. Son grand avantage est qu'elle n'est pas coûteuse, cependant, elle est bien plus contraignante qu'un traitement par comprimés, ce qui en fait peut-être une méthode très rarement utilisée aujourd'hui.

Le recensement des cas observés sur ce territoire n'est pas évident. D'une part, dans la capitale, qui est Nouméa, on trouve le CHT et deux cliniques, les autres centres de soins principaux sont des centres hospitaliers dans deux grandes villes de brousse. Ces derniers sont très occupés, ce qui n'a pas favorisé nos recherches. De ce fait, les trois cas dont nous disposons sont issus du CHT de Nouméa. Par contre, les patients n'habitent pas à Nouméa, mais plus au Nord, il leur est donc difficile d'être suivis régulièrement si loin de chez eux. D'autre part, la sporotrichose n'est pas l'infection cutanée la plus répandue, c'est pourquoi elle n'est souvent envisagée que tardivement. Enfin, il est vrai que les Calédoniens sont des personnes assez pudiques. Ils sont vêtus de longs vêtements amples qui masquent leur peau. Les médecins n'ont donc pas forcément l'œil attiré par des lésions débutantes. C'est aussi pour cela, et par le fait qu'elles ne sont pas douloureuses, que les gens qui ne font pas attention à leur peau ne les détectent pas.

Pour étayer la présence de *Sporothrix schenckii* sur le territoire calédonien, il serait intéressant de s'associer aux différents vétérinaires, et ainsi voir quels sont les animaux les plus touchés, de quelles manières et en quelles proportions.

Peut-être aurai-je l'occasion, lors de mon prochain séjour en Nouvelle-Calédonie, d'avoir à nouveau contact avec des médecins, dermatologues ou encore vétérinaires, pour en savoir plus sur les tenants et aboutissants de cette pathologie.

TABLE DES MATIÈRES :

Figure n°1 : cycle de <i>Sporothrix schenckii</i>	18
Figure n°2 : représentation de couleur crèmeuse	23
Figure n°3 : colonie lisse et noire	24
Figure n°4 : carte des différents climats au niveau mondial	25
Figure n°5 : représentation géographique de la sporotrichose	28
Figure n°6 : nodules en chapelet et suppurés	31
Figure n°7 : exemple d'atteinte disséminée	33
Figure n°8 : photographie d'une sporotrichose cutanée	34
Figure n°9 : représentation microscopique de <i>Sporothrix schenckii</i>	38
Figure n°10 : représentation microscopique de <i>Sporothrix schenckii</i>	39
Figure n°11 : représentation du phénomène de Splendore-Hoeppli	41
Figure n°12 : synthèse des résultats obtenus de l'étude	69
Figure n°13 : schéma thérapeutique habituel des différentes formes de sporotrichose	71

BIBLIOGRAPHIE :

1. Agence de la santé publique du Canada, 2001.
2. Alberici F. et Paties C.
Sporothrix schenckii in Italy
Eur. J. Epidemiol. 1989 ;10 :173-177.
3. Alberno M. et al.
Application of immunoprecipitation techniques to the diagnosis of cutaneous and extracutaneous forms of sporotrichoses
Mycopathologia. 1984;85:177-183.
4. André L. Et al.
Retinal Granuloma caused by *Sporothrix schenckii*
American journal of ophthalmology. 2003; 205-206.
5. Becheli LM.
Les mycoses profondes sud-américaines.
Rev. Med. 1982 ; 102 : 59-61.
6. Benford C. et Connor D.
Pathology of tropical and extraordinary disease.
Armed Forces Institute of Pathology. 1976.
7. Brygoo ER. et Destombes P.
Epidémiologie de la chromo blastomycose humaine.
Bull. Inst. Pasteur. 1976 ; 74 : 219.
8. Chabasse D., Guiguen Cl., Contet-Audonneau N.
Mycologie médicale.
Ed Masson 1999 ; 225-229.
9. Coskun B. et al.
Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: case report and review of the literature
Mycopathologia 2004; 158: 53-56.
10. Crouzat M.
11. Curi A.L.L, et al.
Retinal Granuloma caused by *Sporothrix schenckii*
Am. J. Ophthalmol 2003; 136: 205-207.

12. Cutan Pathol
Mucocutaneous Splendore-Hoeppli Phenomen
Journal of cutaneous pathology 2008; 35: 979-988.

13. Degos R.
Dermatologie.
Flammarion Médecine-Science. 1981.

14. Delorme J. et Robert A.
Mycologie Médicale.
Decarie Editeur. 1997 ; 87-89.

15. Doctorfungus corporation, 2000.

16. DiSalvo A.
Microbiology and immunology
Dimorphic fungi. 2008; chap 6.

17. Downs NJ. Et al.
Intra-articular amphotericin B treatment of *Sporothrix schenckii* arthritis.
Arch. Inter. Med. 1989; 149: 954-5;

18. Ellis J. et al.
Tularemia
Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15: 631-646.

19. Fukushiro R.
Epidmiology and Ecology of sporotrichosis in Japan.
J. Infect. Dis. 1984. 228-233.

20. Garcia Hermoso D., 2008.

21. Gentilini M.
Médecine tropicale.
Edition Flammarion Médecine-Science. 1993.

22. Grillot R.
Les mycoses humaines.
Collection OPTION BION. 1996 ; 24-30.

23. Groll et al.
Immunocompromised host section
National cancer institute, 1998; 6 (3): 117-24.
24. Hajjeh R. et al.
Outbreak of sporotrichosis among tree nursery workers.
J. Infect. Dis. 1997 ; 176 : 499-504.
25. Hiruma M. et al.
Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis.
Mykosen. 1987; 30: 315-21.
26. Kaufmann CA.
Old and new therapies for sporotrichosis.
Clin. Infect. Dis. 1995 ; 981-5.
27. Kedes LH. et al.
The syndrome of the alcoholic rose gardener: sporotrichosis of radial tendon sheath.
Ann. Inter. Med. 1964; 61: 1139-41.
28. Kusuhara J. et al.
Disseminated sporotrichosis with *Sporothrix schenckii*.
Dis. 1969; 84: 507.
29. Kwangsukstith C. et al.
Cutaneous sporotrichosis in Thailand: first reported case.
Mycoses. 1990; 33: 513-517.
30. Larousse médical, 2003.
31. Lurie HI.
Five unusual cases of sporotrichosis from South Africa showing lesions in muscles, bones and viscera.
Arch. Pathol. 1963; 75: 121-137.
32. Mackinnon JE. et al.
Isolation of *Sporothrix schenckii* from nature.
Saboureaudia. 1969; 7: 38-45.
33. Mariat F.
The epidemiology of sporotrichosis.
Systemic Mycoses. 1968; 144-159.

34. Mayorgat R.
Prevalence of subcutaneous mycosis in latin America.
Bulletin Société Française Mycologie Médicale. 1970 ; 2 : 29-30.

35. Mayorgat R. et al.
Etude d'une zone d'endémie sporotrichosique au Guatemala.
Sabouraudia. 1978 ; 16 : 185.

36. Meneghini CL. et al.
Clinical and epidemiological aspects of sporotrichosis cutanea.
Contact Dermatitis. 1978; 4: 33-40.

37. Mohri S.
Study in sporotrichosis. Statistical study in sporotrichosis.
Yokohama Med. Bull. 1984; 38: 19-27.

38. Morales R.
Un cas de lymphangite sporotrichosique au Guatemala.
Arch. Dermatol. 1931 ; 110 : 366-367.

39. Nakai et al,
In-vitro antifungal activity of Micafungin against dimorphic fungi: comparaison of yeast-like and mycéliar forms
Antimicrobial agents and chemotherapy 2003; 1376-1381.

40. Ochoa A. et al.
Valoracion comparativa de los antigenos polisacarido y celular de *Sporothrix schenckii*
Rev. Invest. Salud. Publica. 1970 ; 30 : 3003-15.

41. Odabasi Z. et al.
In-vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates
Antimicrobial agents and chemotherapy 2004; 1912-1915.

42. Perrin A.S.
La sporotrichose, 2002.

43. Pappas P. et Tellez I.
Sporotrichosis in Peru : Description of n area of hyperendemicity.
Clinical Infectious Diseases. 2000; 30: 65-70.

44. Pluss JL. et Opal SM.
Pulmonary sporotrichosis : review of treatment and outcome.
Medicine (Baltimore). 1986; 65: 143-53.

45. Sharkey-Mathis PK. et al.
Treatment of sporotrichosis with itraconazole.
Am. J. Med. 1993; 279-85.

46. Slide Atlas of Fungal Infection.
Blackwell Science. 1995.

47. Thibaut M.
Nouvelles observations sur le *Sporothrix schenckii*, agent de la sporotrichose.
Ann. Biol. Clin. 1972 ; 30 : 135-152.

48. Thomas C. et al.
Sporotrichosis responding to fever therapy.
J.A.M.A. 1951; 147: 1342-43.

49. Urabe H. et al.
Study on an extract of *Sporothrix schenckii*.
Infect. Immun. 1968; 34: 97-107.

50. Watanabe S. et al.
Local heat therapy of sporotrichosis.
Rinsho Derma. 1971; 25: 1053-59.

Nom – Prénoms : ANEZO Julie

Titre de la thèse : La Sporotrichose : cas autochtones en Nouvelle-Calédonie

Résumé de la thèse :

La sporotrichose est une mycose due au champignon *Sporothrix schenckii*. Celui-ci est cosmopolite mais relativement répandu en Nouvelle-Calédonie, grâce au climat chaud et humide. C'est une espèce dimorphique et hétérotrophe. Elle survit dans le sol et les matières végétales en décomposition. Ce champignon peut engendrer des mycoses à l'Homme ou à l'animal. Les formes cliniques de la sporotrichose sont diverses. La forme cutanée lymphatique prédomine, mais elle peut aussi être cutanée fixe ou encore se disséminer au niveau pulmonaire, osseux, oculaire... Les trois cas étudiés lors de notre travail montrent trois degrés de gravité, de l'aspect relativement bénin et facilement traité, à une forme plus sévère qui est ponctuée par deux rechutes. De plus, un des cas montre la difficulté de diagnostic. Il existe différents traitements pour ces multiples atteintes, mais le traitement de première intention, en Nouvelle-Calédonie, est l'itraconazole.

MOTS CLÉS : *SPOROTHRIX SCHENCKII*, MYCOSES, NOUVELLE-CALEDONIE, NODULES

JURY

PRÉSIDENT : M. Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSEESSEUR : M. Fabrice PAGNIEZ, Maître de Conférences de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mlle Jacqueline PHAM, Pharmacien

Adresse de l'auteur : Julie ANEZO
15 avenue du Littoral,
44380. PORNICHET.