

Les manifestations cutanées de l'histoplasmosse africaine

PAR

R. VANBREUSEGHEM

Résumé — Sont d'abord rappelés en détail les particularités qui permettent de considérer *Histoplasma duboisii*, comme une espèce différente de *H. capsulatum*; l'auteur étudie ensuite les manifestations cutanées qui distinguent l'histoplasmosse africaine de l'histoplasmosse classique ou américaine.

Les lésions cutanées observées dans l'histoplasmosse africaine sont les suivantes : des papules, qui aboutissent parfois à l'ulcération; elles prennent dans certains cas l'aspect de *Molluscum contagiosum*; des ulcères, qui peuvent succéder à des papules ou être consécutifs à un traumatisme accidentel ou chirurgical; des nodules, que l'on observe rarement; des abcès, qui sont fréquents et peuvent prendre l'aspect d'abcès ossifluents, avec fistulisation; des fistules et des cicatrices, consécutives à l'ouverture d'un abcès.

Il importe de rappeler que ces diverses lésions cutanées sont souvent associées à des lésions osseuses et ganglionnaires. Le diagnostic de ces manifestations cutanées est habituellement facile, car elles renferment *H. duboisii* en très grande quantité, visibles à l'examen direct : la culture ne fait que confirmer le diagnostic.

L'histopathologie peut permettre un diagnostic, après inoculation au hamster; la réaction inflammatoire étant du type histiocytaire pour *H. capsulatum*, du type Langhansien pour *H. duboisii*.

Dans le traitement, la chirurgie peut donner de bons résultats; elle sera dans les cas graves, à lésions extensives, associée à l'Amphotéricine B. Quoique l'histoplasmosse africaine semble strictement limitée à une région particulière de l'Afrique, son épidémiologie reste encore pratiquement inconnue.

Au moment où nous esquissons avec Dubois en 1952 l'image clinique de l'histoplasmosse africaine nous notions parmi les différences qui la distinguent de l'histoplasmosse classique (ou américaine, causée par *Histoplasma capsulatum* Darling 1906) une tendance « à la localisation cutanéο-osseuse et ganglionnaire. »

Chez quarante-trois malades [ceux rapportés par les auteurs suivants : M. André, J. Orio, R. Depoux et E. Drouhet (1959); G. Audebaud, P. Merveille, P. Lалуque et R. Depoux (1954); J. Bablet, H. Jonchere, M. Martin (1949); A. Basset, C. Quenum, P. Hocquet, R. Camain et M. Basset (1962); A. Basset, X. Serafino, M. Lari-vière, P. Hocquet, R. Camain, M^{me} Basset et E. Goudote (1962); M. Blanchard et G. Lefrou (1922); E. Brumpt (1936); les sept cas

de R. Camain, M. Berte, F. Klefstad-Sillonville, J. Mafart et J. A. Vilasco (1958), dont six sont repris par C. Quenum-Ahina (1958) qui y ajoute un nouveau cas; G. Cremer (1957) reprend un des six cas précités; G. H. V. Clarke, J. Walker et R. M. Winston (1953); A. Devreese, J. Donckers, G. Ninane et R. Vanbreuseghem (1961); les deux cas de E. Drouhet (1962); A. Dubois, P. G. Janssens, P. Brutsaert, (1952); cas repris par A. Dubois et P. G. Janssens (1953); J. T. Duncan (1946-1947); trois cas de J. T. Duncan (1958); B. Duperrat (1957); cas repris par F. Duperrat et G. Badillet (1957) et en (1957) Friess et Delvoye (1947); A. Gamet, H. Brottes, P. Chataigneau et J. Bouzon (1962); D. Janke (1961); A. P. Jarniou, G. Kerbrat, A. Moreau et Duval (1958); cas repris par les mêmes auteurs en 1959; les deux cas de P. Kervran et R. Aretas (1947) ou A. Catanei et P. Kervran (1945); J. L. Lanceley, H. F. Lunn et A. M. M. Wilson (1961); J. J. C. Ressler, H. L. Farrior et R. Vanbreuseghem (1962) : deux cas; H. Robert, Y. Peloux et A. Bouffard (1963); W. D. Silvera et P. G. Constam (1954); les deux cas de W. St. Symmers (1956) et deux de W. St. Symmers (1961); J. Vandepitte, J. Lamote, A. Thys et R. Vanbreuseghem (1957); J. Vandepitte, K. Seghers et G. Dechef (1962); R. Van Laethem, A. Thys et R. Vanbreuseghem (1959)] dont nous retraçons l'histoire ailleurs (Vanbreuseghem (1964), trente-trois présentent des lésions cutanées et dix des lésions ganglionnaires tandis que les poumons sont très généralement respectés, à l'encontre de ce qui est normal dans l'histoplasmose classique. On a signalé une atteinte des os chez quinze malades.

L'histoplasmose africaine n'est pas la seule histoplasmose qu'on rencontre en Afrique, mais jusqu'ici on ne l'a diagnostiquée nulle part ailleurs. Elle atteint surtout l'homme adulte, la femme trois fois moins; les extrêmes d'âges signalés sont 2 ans et demi et 65 ans.

Ce qui constitue cependant la base même de l'histoplasmose africaine c'est son parasite *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952 (Dubois *et al.*, 1952) qui se distingue par ses grandes dimensions de *H. capsulatum*. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs, particulièrement en France, se refusant jusque tout récemment à reconnaître *H. duboisii* comme une bonne espèce préféreraient parler d'histoplasmose à grandes formes. Or c'est là une appellation tout à fait déroutante car dans l'histoplasmose classique ou américaine causée par *H. capsulatum* il existe occasionnellement des grandes formes (Crumrine *et al.*, 1931; Schwartz, 1953; Binford, 1955; Behrend *et al.*, 1962; Yamato *et al.*, 1957; Depoux *et al.*, 1957). Il n'est pas plus heureux de parler d'histoplasmose à petites formes pour désigner l'histoplasmose causée par *H. capsulatum*, car il y a des cas indiscutables d'histoplasmose africaine où le parasite

a pu être observé dans des dimensions plus petites que normalement (Camain *et al.*, 1958; Cremer, 1957; Devreese *et al.*, 1961).

Bien sûr, ces remarques sont sans valeur si on n'accepte pas *H. duboisii* comme une espèce différente de *H. capsulatum*. C'est pourquoi nous rappellerons très brièvement les arguments en faveur de *H. duboisii*. Pour plus de détails on aura intérêt à consulter notre travail présenté au 5^e Congrès International de l'« Academy of Pathology » (1964).

1° Tous les cas d'histoplasmose causés par *H. duboisii* sont africains : ceci justifie pleinement l'appellation d'histoplasmose africaine.

2° Quoique la morphologie de *H. duboisii* et de *H. capsulatum* soient pratiquement identiques à l'état saprophytique — en culture — dans la phase mycélienne, des différences notables de morphologie existent à l'état parasitaire et à l'état saprophytique dans la phase levure.

3° Les grandes formes que l'on peut observer dans de rares cas d'histoplasmose américaine n'ont rien de commun avec *H. duboisii* si ce n'est que celui-ci peut également en produire : ce sont apparemment des formes aberrantes qui se développent dans les tissus nécrotiques, voire en culture (Vanbreuseghem, 1956; de Monbreun, 1934; Wang *et al.*, 1958).

4° *H. capsulatum* et *H. duboisii* ont des métabolismes différents : A. Montemartini et O. Ciferri (1956) ont en effet montré que le premier peut utiliser le $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ et l'histidine comme seule source d'azote, mais pas le second.

5° J. Coudert et M. Joly (1956) ont montré par la technique d'agglutination aux particules de collodion que *H. capsulatum* et *H. duboisii* ont un antigène commun mais que *H. duboisii* a un antigène qui fait défaut chez *H. capsulatum*.

6° A. Dubois et R. Vanbreuseghem ont montré dès 1953 puis en 1956, et ce fait a été confirmé par tous les auteurs qui s'en sont occupé (Levaditi *et al.*, 1959; Tsubura *et al.*, 1962), que la réaction tissulaire produite par *H. duboisii* est à cellules géantes tandis qu'elle est histiocytaire pour *H. capsulatum*.

7° J. Coremans (1963) a prouvé que *H. duboisii* produit peu ou pas d'uréase, que *H. capsulatum* fait apparaître en 24 à 48 heures.

8° Par la technique des anticorps fluorescents, M. A. Gordon (1959) et L. Kaufman et W. Kaplan (1961) ont démontré que *H. capsulatum* et *H. duboisii* sont deux organismes différents.

Si on ajoute à cela que l'image clinique de l'histoplasmose africaine diffère complètement de l'histoplasmose américaine, on accumule en faveur de *H. duboisii* une somme d'arguments qu'il est difficile de combattre.

Les lésions cutanées

Des auteurs dont nous n'avons pas l'expérience sont d'accord pour admettre que les lésions cutanées sont rares dans l'histoplasmose américaine (Schultz, 1954) les lésions muqueuses étant, toutes proportions gardées, relativement fréquentes. C. W. Emmons, C. H. Binford et J. P. Utz dans leur excellent livre « Medical Mycology » (1963) parlent des lésions qui affectent le larynx, le pharynx et d'autres régions du tube digestif mais ne disent pas un mot des lésions cutanées.

Au contraire, dans l'histoplasmose africaine, les lésions cutanées sont pratiquement de règle : sur les quarante-trois cas que nous avons pu relever dans la littérature (Vanbreuseghem, 1964), trente-trois présentent des lésions de la peau. Il n'est pas du tout certain que les autres n'en avaient pas ou n'auraient pas pu en avoir. En effet pour deux d'entr'eux le diagnostic ne reposait que sur des pièces isolées (le troisième cas de R. Camain, M. Berte, F. Klefstad-Sillonville, J. Mafart et J. A. Vilasco, 1958; et celui de J. T. Duncan, 1958) deux étaient des cas généralisés qui se sont terminés par la mort (J. Bablet, M. Jonckheere et M. Martin, 1949; et A. Devreese, J. Donckers, G. Ninane et R. Vanbreuseghem, 1961) et des six autres, un était un cas pulmonaire (A. P. Jarniou, G. Kerbrat, A. Moreau et Duval, 1958) tandis que cinq (le quatrième cas de R. Camain, M. Berte, F. Klefstad-Sillonville, J. Mafart et J. A. Vilasco, 1958; deux cas de E. Drouhet, 1962; A. Dubois, P. G. Janssens et P. Brutsaert, 1952; P. Kervran et R. Aretas, 1947) atteignaient les ganglions ou les os : ces cinq derniers, abandonnés à eux-mêmes auraient sans doute fini par présenter des localisations cutanées. Les lésions muqueuses sont par contre beaucoup plus rares.

La localisation des lésions cutanées est assez particulière et se prête mal, d'ailleurs, à les interpréter comme résultant d'un traumatisme cutané. En effet, chez trente-trois malades elles se situent : vingt-cinq fois au tronc, dix-huit fois à la tête, huit fois aux bras, six fois à la cuisse, six fois à la jambe, quatre fois aux avant-bras, une fois à la main (doigt) et jamais aux pieds. Le tronc leur sert de localisation unique dans onze cas, la tête dans cinq, les avant-bras dans trois, les jambes dans deux, les mains (doigt) dans un : chez aucun malade on n'a vu de lésions uniquement sur les bras ou sur les pieds.

On le voit, le tronc se présente comme la localisation principale et l'étude des travaux montre que c'est très généralement le thorax qui est le plus atteint et le plus fréquemment. La tête, si elle ne vient pas en premier lieu, vient quand même en bonne place puisque dans les trente-trois cas revus on la trouve atteinte dix-huit fois.

Les lésions cutanées observées dans l'histoplasmose africaine sont loin d'avoir été également bien décrites par tous les auteurs : ignorant leur importance dans le tableau clinique de la maladie on n'a pas toujours cru nécessaire de s'y attacher.

Il nous semble que l'on pourrait les répartir comme suit :

- a) des papules;
- b) des ulcères;
- c) des nodules;
- d) des abcès;
- e) des fistules et des cicatrices.

a) *Les papules*

Les papules sont parmi les lésions cutanées les plus fréquentes de l'histoplasmosse africaine. On en parle dans plusieurs travaux (le septième cas de R. Camain, M. Berte, F. Klefstad-Sillonville, J. Mafart et J. A. Vilasco, 1958; G. Clarke, J. Walker et R. M. Winston, 1953; J. T. Duncan, 1946-1947; D. Janke, 1961; le second cas de J. Ressler, H. Farrior et R. Vanbreuseghem, 1962; le premier et le deuxième cas de W. Symmers, 1956; le deuxième cas de W. Symmers, 1961; J. Lanceley, H. Lunn et A. Wilson, 1961; R. Van Laethem, A. Thijs et R. Vanbreuseghem, 1959; G. Clarke, J. Walker et R. Winston, 1953; J. Vandepitte, J. Lamote, A. Thijs et R. Vanbreuseghem, 1957).

Il est difficile de les décrire et de rendre compte de tous les caractères qu'on a pu leur attribuer : hémisphériques, lenticulaires, petites ou grandes, le plus souvent situées sur le tronc ou sur la face; il arrive rarement qu'elles disparaissent sans plus. J. L. Lanceley *et al.* (1961) en signalent pourtant deux poussées successives, apparues à deux mois d'intervalle sur le tronc et le pli des coudes et qui sont disparues, apparemment, sans laisser de traces.

Le plus souvent cependant les papules ne sont que le premier signe d'une altération plus sérieuse qui aboutit à une ulcération, parfois minime, parfois à la formation de vésicules, parfois à un processus d'exulcération avec prolifération en chou fleur. Camain *et al.* (1958) le signalent à propos de leur septième cas : « *papules hémisphériques ou oblongues, certaines présentant une crotelle à leur sommet, sans infiltration importante de leur base* ». Chez le malade de Van Laethem *et al.* (1959) trois semaines après une première poussée de 236 nodules, apparaissent 20 papules vésiculeuses « ... roses, de 1 à 2 mm de diamètre jusqu'à 5 à 6 mm qui n'ont pas tendance à se rompre spontanément mais le centre de quelques-unes s'ombiliquent ». Le malade de G. H. V. Clarke *et al.* (1953), outre neuf abcès, présente « 110 lésions rondes, à bords nettement surélevés, à sommet aplati, discoïdes, couleur de chair, mesurant de 0,1 à 1,3 cm mais d'un diamètre moyen de 0,5 cm. Très irrégulièrement réparties sur le tronc, la face et la partie proximale des membres, elles laissent indemnes les mains, les avant-bras, les jambes et les pieds. Elles ne sont pas ombiliquées mais elles ont l'apparence de chair crue ».

Chez le malade de J. T. Duncan (1946-1947) qui est aussi celui de A. Carleton (1942-1943), chez deux malades de W. St. Symmers (le deuxième cas de 1956 et le deuxième cas de 1961) et chez le malade de D. Janke (1961), les lésions circonscrites ont pu prêter avant

l'examen histologique à des interprétations variées allant des tuberculides et de la silicose de la peau à l'épithélioma basocellulaire. Dans un autre cas de W. St. Symmers (1956) une petite papule ulcérée de la joue « *was indistinguishable from a rodent ulcer* ».

Des éléments plus bizarres par leur évolution et l'allure de *Molluscum contagiosum* qu'ils prennent paraissent résulter d'une vésiculation, suivie d'une légère ulcération et d'un bourgeonnement ultérieurs. Ils semblent avoir été observés dans les cas de J. Vandepitte *et al.* (1957), chez le second malade de J. J. C. Ressler *et al.* (1962) et de A. Basset *et al.* (1962). Ces derniers auteurs les décrivent comme suit : « *La malade... présente de petites tumeurs cutanées ... on remarque sur le visage, le décolleté et les membres quelques éléments superficiels qui rappellent absolument des Molluscum contagiosum avec leur centre déprimé pseudo ombiliqué, un élément médio-frontal plus profond pourrait évoquer un molluscum infecté* ». Mais ces lésions minimes peuvent être à l'origine de lésions beaucoup plus vastes comme chez ce malade de Ressler (1962) « *couverte de petites lésions cutanées qui au début ont l'aspect de petites papules. Celles-ci en grandissant prennent l'aspect d'excroissances d'un diamètre de 5 mm qui ressemblent à un chou fleur... Ultérieurement les excroissances s'ombiliquent, se transforment en un ulcère d'un diamètre de 4 à 5 cm* ». On note donc assez souvent des papules qui disparaissent rarement, qui sont souvent nombreuses, localisées surtout au tronc et à la face et qui généralement s'ulcèrent en laissant des surfaces dénudées ou en subissent un processus de prolifération modérée — molluscum ou important — ulcères.

b) *Les ulcères*

Les ulcères, nous venons de le voir, peuvent résulter d'une ulcération des papules. Mais ils nous apparaissent aussi comme des lésions post-traumatiques, que le traumatisme soit accidentel ou qu'il soit dû à une intervention chirurgicale. C'est sans doute dans le groupe des ulcères par traumatisme accidentel qu'il faut ranger le cas de ce soldat noir africain, attribué par E. Brumpt à Lecène (1936) qui présentait sur l'épaule une tumeur d'apparence sarcomateuse. Le sixième cas de R. Camain *et al.* (1958) est analogue; le malade, un enfant de 12 ans, présentant « *une tumeur cutanée ulcérée en chou fleur de la région deltoïdienne gauche dont l'apparition remonte à 2 ans environ* ».

Pour le malade de J. C. C. Ressler *et al.* (deuxième cas de 1962) c'est une papule qui prépare la formation d'un ulcère et pour celui de A. Basset *et al.* (1962) c'est une chute qui provoque à la

face externe de l'avant-bras gauche une plaie bourgeonnante, « véritable petite tumeur ».

On le voit, ces ulcères ne naissent pas sans cause, et si dans le cas que nous venons de citer on pourrait penser à une inoculation du parasite par le traumatisme-hypothèse que les A. A. se défendent d'avoir — dans les deux cas qui suivent, le traumatisme médical intervenant sur une lésion préexistante va en faire un ulcère.

Ainsi le malade de M. André *et al.* (1959) qui présente dans la région génitale pariétale droite une tuméfaction grosse comme une prune est soumis à une biopsie. Il reviendra avec « une vaste ulcération de la zone d'exérèse... le fond de la plaie était comblé par des bourgeons charnus violacés, très friables, de mauvais aspect, à la pression desquels s'écoulait un liquide lie de vin ».

Une ulcération semblable se développe cependant spontanément à hauteur de l'épiphyse du tibia gauche. Une troisième sera apparemment évitée en réséquant complètement la lésion à hauteur de l'épiphyse du tibia droit. Dans les trois localisations cependant la coupe a révélé un tissu oedématié, lie de vin, fait de bourgeons friables. En fait ces lésions d'abord fermées puis ouvertes, correspondaient à des lésions des os que la peau recouvrait. Ceci met bien en évidence l'origine interne de ces ulcères.

L'autre malade a été étudié successivement par R. Camain *et al.* (cinquième cas de 1958), C. Quenum-Ahina (1958) et G. Cremer (1957). Fait intéressant entre la première et la troisième observation, le parasite a atteint sa grandeur normale de sorte qu'il est superflu de parler comme on l'a fait d'histoplasmose à formes intermédiaires (Camain *et al.*, 1958). Le malade, un missionnaire, développe au genou, atteint de bursite qu'on opère, une ulcération torpide. Il est difficile de faire la part entre un trauma préalable — stations à genoux prolongées — et la chirurgie comme cause de la lésion.

En résumé, si ces ulcères, souvent bourgeonnant et de mauvaise apparence, succèdent souvent à un traumatisme accidentel ou chirurgical il n'est guère possible de croire que ce trauma ait été à l'origine d'une inoculation; en fait, l'intervention chirurgicale était destinée à analyser ou à supprimer une lésion préexistante.

c) Les nodules

Ces lésions dermatologiques élémentaires me paraissent avoir été rarement décrites dans l'histoplasmose africaine. La difficulté tient peut-être au fait qu'on ne sait pas toujours très bien où la lésion commence et où elle finit.

A. Basset *et al.* (1962) distinguent chez une même malade, une femme noire de 54 ans des environs de Dakar « 1^o des éléments

dermo-épidermiques simulant des Molluscum contagiosum; 2° des éléments dermo-épidermiques nouveaux; 3° des éléments hypodermiques gommeux; 4° un abcès des parties molles», ce qui tout de même est significatif de la variété des lésions cutanées dans l'histoplasmose africaine et décrivent « *de nombreuses nodosités plus profondes : les unes dans la région cervicale simulent des adénopathies, d'autres franchement hypodermiques indépendantes de la peau et mobiles sur les plans profonds, d'autres encore plus superficielles dermo-épidermiques. Ces tuméfactions sont de la taille d'un pois à une noix, elles sont fermes, élastiques, indolores, irrégulières, légèrement lobulées. Elles sont au nombre d'une cinquantaine, réparties sur tout le corps, mais prédominent dans les régions dorsales ou brachiales* ». On voit qu'il y a beaucoup de variations dans la position, sans doute dans l'interprétation.

Le plus bel exemple de nodules est peut-être fourni par le jeune malade noir de R. Van Laethem *et al.* (1959) qui, outre un abcès du frontal, avec une perte osseuse qui permettait de voir la dure mère, et des ganglions préauriculaires et inguinaux, présenta une ou deux semaines avant sa mort une poussée nodulaire considérable : « *Les nodules sous-cutanés, aplatis, de la grosseur d'un grain de café, sont au nombre de 236 répartis comme suit : 7 frontaux, 8 sous-maxillaires, 3 sous-mentonniers, 9 cervicaux, 50 thoraciques antérieurs, 50 thoraciques postérieurs, 22 abdominaux, 20 sur le membre supérieur droit et 30 sur le membre inférieur gauche* ». Cette éruption sera suivie d'une éruption papuleuse dont nous avons parlé plus haut.

Ainsi voyons-nous coexister dans cette histoplasmose africaine des nodules, des papules et des ulcères auxquels viendront se joindre beaucoup plus fréquemment encore des abcès.

d) *Les abcès*

Si on veut les ranger parmi les manifestations cutanées de l'histoplasmose africaine, ils sont parmi les plus fréquents. Nous les retrouvons chez 15 au moins des 33 malades cutanés (G. Audebaud, P. Merveille, P. Lалуque et R. Depoux, 1954; M. Blanchard et G. Lefrou, 1922; le premier, le deuxième et le septième cas de R. Camain, M. Berte, F. Klefstad-Sillonville, J. Mafart et J. A. Vilasco, 1958; G. H. Clarke, J. Walker et R. M. Winston, 1953; le deuxième et le troisième cas de J. T. Duncan, 1958; Friess et Delvoe, 1947; le second cas de P. Kervran et R. Aretas, 1947; les deux cas de J. Ressler, H. L. Farrior et R. Vanbreuseghem, 1962; J. Vandepitte, J. Lamote, A. Thijs et R. Vanbreuseghem, 1957; J. Vandepitte, K. Seghers et G. Dechef, 1962; R. Van Laethem, A. Thijs et R. Vanbreuseghem, 1959). Parfois confluent

ils apparaissent en face de lésions osseuses sous-jacentes, géodes à bords flous, comme chez cet enfant de 6 ans, fils de pêcheur de la frontière du Niger et du Soudan qui présentait deux abcès de l'avant-bras droit, puis deux fistules au poignet qui nécessitèrent une résection partielle des deux os de l'avant-bras. Parfois ils apparaissent sous forme d'une tumeur blanche. Parfois ils naissent sans cause visible, à la tête, dans la région sternale, le long des côtes ou des os longs : mais insistons sur la nécessité de pratiquer toujours un examen radiologique qui souvent décèlera une lésion osseuse à leur voisinage.

À plusieurs reprises ils se fistulisent spontanément et pourront guérir en laissant des cicatrices profondes déprimées comme chez cette femme noire du Kasai, malade de J. J. C. Ressler *et al.* (premier cas, 1962) couverte d'abcès et de cicatrices déprimées dans la région thoracique gauche, dans le dos, la nuque, la région pariétale, sur les deux fesses, à la mâchoire gauche, à l'omoplate gauche, dans la région trochantérienne.

Ainsi les abcès, qui renferment toujours un pus extrêmement riche en formes duboisii, nous apparaissent le plus souvent comme un exutoire de lésions osseuses.

e) *Fistules et cicatrices*

Les fistules succèdent à des abcès ouverts spontanément ou sous le couteau du chirurgien. Quand elles se tarissent elles peuvent faire place à des cicatrices dont, dans certains cas, nous savons qu'elles sont déprimées. Ces cicatrices peuvent également résulter de l'ouverture à la peau de ganglions transformés en masses purulentes. Fistules et cicatrices ont été signalées par A. Basset *et al.* (1962), A. Gamet *et al.* (premier cas, 1962), J. L. Lanceley *et al.* (1961) et J. J. C. Ressler *et al.* (premier cas, 1962).

Telles sont les lésions cutanées essentielles. Il est important, croyons-nous, de rappeler qu'elles sont souvent associées à des lésions osseuses et ganglionnaires.

Le diagnostic

Toutes les lésions cutanées qui ont été examinées ont toujours montré *H. duboisii* en très grande quantité. Il semble suffisant en général de procéder à un examen microscopique direct pour déceler rapidement les cellules ovalaires, parfois bourgeonnantes, parfois, dans les vieilles lésions, disposées en très courtes chainettes. Elles mesurent de 10 à 13 microns de long sur 7 à 8 microns de large,

sont entourées d'une capsule épaisse et renferment des gouttelettes de graisse dont la régularité de diamètre peut être très grande. Parfois une seule grande goutte de graisse a pris la place des autres.

La culture, indispensable, ne fera que confirmer le diagnostic, qui en Afrique se prête peu à confusion, encore qu'on ait signalé tout récemment l'existence de *Blastomyces dermatitidis* chez des malades africains n'ayant jamais quitté l'Afrique (I. G. Murray, comm. pers., J. Walker, comm. pers.). Elle s'obtient généralement facilement sur milieu de Sabouraud ou sur milieu au sang quoiqu'on ait prétendu que le passage par l'animal augmentait les possibilités d'isolement (Camain *et al.*, 1958). Une fois la culture obtenue on reconnaîtra facilement la morphologie caractéristique des histoplasmes. Si l'on est parti d'une lésion renfermant la forme duboisii, le diagnostic ne pourra faire aucun doute. Si au contraire on a ensemencé du matériel renfermant des formes capsulatum que nous avons décrites comme représentant le premier stade de *Histoplasma duboisii* mais qui pourraient correspondre également à *Histoplasma capsulatum* lui-même, il conviendra, si la malade était un Africain ou venait d'Afrique, de vérifier si l'on a affaire au capsulatum ou au duboisii. Pour ce faire on dispose actuellement de l'inoculation à l'animal, méthode la plus sûre, mais aussi la plus lente, ou de la réaction à l'uréase proposée par J. Coremans (1963) qui semble donner des identifications exactes pour à peu près 95 p. cent des souches : brièvement exprimé, les *H. capsulatum* sont uréase +, les *H. duboisii* sont uréase —.

Enfin l'examen histopathologique a permis, dans de très nombreux cas, de poser un diagnostic extrêmement satisfaisant.

Histopathologie

Dès 1953, nous notions avec A. Dubois à propos de l'inoculation au hamster *Cricetus auratus* des cultures de *Histoplasma duboisii* : « Au point de vue histologique les granulomes montrent principalement de grandes cellules à protoplasme acidophile, de taille variable, depuis celle d'un histiocyte jusqu'à des cellules géantes parfois énormes. Certaines de ces cellules sont remarquables par leur petit nombre de noyaux. Le nombre de parasites inclus est très variable. Parfois on note des foyers d'infiltration à polynucléaires. Dans l'ensemble les phénomènes de caséification et de calcification sont chez ces animaux moins appréciables que chez le cobaye et l'homme mais il est probable que c'est là une question de durée de la lésion ». Trois ans plus tard (1956) comparant les caractères des granulomes

produits par une souche de *H. capsulatum* à ceux produits par *H. duboisii* nous notions : « *La réaction inflammatoire est du type histiocytaire pour H. capsulatum, du type Langhansien pour H. duboisii* ». Ces observations furent confirmées expérimentalement par d'autres auteurs (Levaditi *et al.*, 1959; Tsubura *et al.*, 1962).

Tous ceux, d'autre part qui ont eu à décrire des cas d'histoplasmose africaine ont retrouvé, dans quelque organe que ce fut, cette même réaction cellulaire à cellules géantes opposant le parasitisme par *H. duboisii* à celui que cause *H. capsulatum*. La peau n'échappe pas à la règle et nous avons de très bonnes descriptions qui nous viennent de nombreux auteurs.

B. Duperrat, en 1957, écrit dans l'analyse qu'il présente d'une lésion cutanée située au bras droit d'un français infecté à Douala : « *Ce qui est intéressant dans les lésions cutanées c'est le caractère giganto-cellulaire du granulome : les plasmodes sont tassés les uns contre les autres, entourés de cellules bigarrées. Peu de granulomes sont aussi plasmodiaux que le granulome histoplasmique. Les traînées de lymphangite ont de ce fait un caractère particulier car elles sont parfois composées exclusivement de cellules géantes* ». M. André, J. Orio, R. Depoux et E. Drouhet (1959) décrivent semblablement chez un Noir de Fort Lamy « *des lésions inflammatoires du type lympho-plasmocytaire avec présence de vastes plasmodes multinucléés renfermant en général plusieurs formes levures.* » Macher, dans l'étude histologique qu'il fait du cas de D. Janke (1961) décrit minutieusement « *des granalomes nettement circonscrits développés dans la moitié supérieure du chorion, constitués presque uniquement de cellules géantes, refoulant l'épiderme, parfois l'érodant en quelque sorte et permettant dès lors la pénétration de H. duboisii dans toutes les couches épidermiques jusqu'au stratum corneum* ». Sans doute les observations ultérieures nous permettront-elles de distinguer diverses modalités histopathologiques mais la structure essentielle semble devoir demeurer : le plasmode, la cellule géante.

Traitement

On ne voit guère actuellement pour le traitement de l'histoplasmose africaine que la chirurgie qui a guéri tous les cas où on a pu l'appliquer (le premier et le deuxième cas de R. Camain *et al.*, 1958; Dubois *et al.*, 1952; D. Janke, 1961; C. Quenum-Ahina, 1958; les premiers et les deuxièmes cas de Symmers, 1956-1961; J. Vandepitte *et al.*, 1962) ou l'Amphotéricine B employée seule ou en combinaison avec la chirurgie (R. Van Laethem *et al.*, 1959;

M. André *et al.*, 1959; le premier et le deuxième cas de J. Ressler *et al.*, 1962; H. Robert *et al.*, 1963; A. P. Jarniou *et al.*, 1958; le premier cas de A. Gamet *et al.*, 1962). Si les premiers ont tous guéri, cela tient sans doute à la limitation des lésions auxquelles on avait appliqué la technique chirurgicale. Du second groupe, un est mort (Van Laethem *et al.*, 1959), trois sont apparemment guéris (M. André *et al.*, 1959; le premier cas de J. Ressler *et al.*, 1962; H. Robert *et al.*, 1963) et l'un amélioré (Jarniou *et al.*, 1958) tandis qu'on n'a pas d'information sur les deux derniers (second cas de Ressler *et al.*, 1962; le premier cas de Gamet *et al.*, 1962).

Ce qu'il est important de noter ici, c'est qu'il est souvent aisé d'arriver à un résultat remarquable par la chirurgie, chaque fois qu'elle peut être utilisée. Les quatre malades de Symmers (les premiers et les deuxièmes cas de 1956 et de 1961), simplement pour avoir eu leur lésion enlevée en tout ou en partie en vue d'un examen histopathologique ont guéri. Le malade de A. Dubois *et al.* (1952) aurait sans doute été soumis à l'Amphotéricine B si elle avait été connue au moment où la nature de son affection fut reconnue : on dut se limiter à enlever les masses ganglionnaires axillaires et inguinales. Le malade est toujours parfaitement bien portant à douze ans de distance. Nous n'oserions trop insister sur le fait observé par plusieurs auteurs qu'une intervention partielle semble avoir entraîné une guérison du reste des lésions. Un malade de W. St. Symmers (le premier cas de 1956) auquel on enleva une lésion de la joue qui ressemblait étrangement à un *ulcus rodens*, avec une marge de sécurité de 0,5 cm autour de la lésion, ne guérit pas mieux qu'un autre (deuxième cas de 1961) dont une partie seulement d'une lésion circonscrite fut enlevée et dont la guérison complète annoncée trois mois après fut confirmée un an plus tard.

Sans doute, dans les cas graves, aux lésions extensives, on aura recours à l'Amphotéricine B qui a fourni des preuves de son activité en clinique (M. André *et al.*, 1959; le premier cas de J. Ressler *et al.*, 1962; H. Robert *et al.*, 1963; A. P. Jarniou *et al.*, 1958) et au laboratoire (E. Drouhet, 1958).

L'épidémiologie de l'histoplasmosse africaine

Disons immédiatement qu'elle est inconnue. En effet nous n'avons aucune idée ni de la voie de pénétration du champignon ni de son réservoir.

Nous savons, sans doute d'une manière assez approximative, que l'histoplasmosse africaine semble strictement limitée à l'Afrique

et en Afrique à une région située à cheval sur l'équateur qu'elle déborde davantage au Nord (15° latitude) qu'au Sud (10° latitude) tandis qu'atteignant à l'Ouest la côte atlantique à hauteur de Dakar elle ne semble pas, jusqu'à présent, dépasser à l'Est le 35° de longitude, c'est-à-dire qu'elle s'arrête à hauteur de l'Uganda. On ignore encore si le fait que cette région corresponde à une zone de pluies annuelles de 1.000 à 2.000 mm est important ou non. Mais cela représente en tous cas un climat de forte humidité, de température assez élevée mais non excessive et présentant peu de différences entre les maxima diurnes et les maxima nocturnes.

Le test à l'histoplasmine encore peu étudié (N. van Uden *et al.*, 1955; R. Baylet *et al.*, 1958; H. Stott, 1954; R. Camain *et al.*, 1958; P. Merveille *et al.*, 1954; C. Lucasse, 1957; R. Van Laethem *et al.*, 1959; H. Claessens *et al.*, 1954; J. De Vriese, 1953; J. Tenret, 1956; J. D. Ball *et al.*, 1954) donne des incidences fort variables et dont la nature de la variation est tout à fait inconnue. Par exemple au Kasai, R. Van Laethem *et al.* (1959) signalent avoir observé 25,4 p. cent de réacteurs dans un village voisin de celui où vivait leur malade et où les habitants ne présentaient que 9,3 p. cent de réacteurs. Le pourcentage maximum a été jusqu'ici observé en Côte d'Ivoire (R. Baylet *et al.*, 1958) avec 28 p. cent alors qu'on n'y connaît qu'un seul cas d'histoplasiose. Le Sénégal qui en a huit, et qui vient immédiatement après la République du Congo Léopoldville, qui en a dix, n'aurait d'après un échantillon du même expérimentateur que 1,5 p. cent de réacteurs à l'histoplasmine.

Quelle que soit la valeur de ces tests, on peut affirmer qu'il existe en Afrique noire, dans les zones à histoplasiose africaine des réacteurs à l'histoplasmine. Ce qui est à la fois troublant et du plus haut intérêt, c'est le fait, admis par la plupart, que ces réacteurs à l'histoplasmine ne présentent pas de calcifications pulmonaires comme c'est le cas dans les zones où l'*Histoplasma capsulatum* est l'agent de l'histoplasiose. Ce fait va d'ailleurs remarquablement de pair avec l'absence de lésions pulmonaires — à de rares exceptions près — dans l'histoplasiose africaine et à sa très grande fréquence dans l'histoplasiose américaine.

D'autre part malgré la grande fréquence des lésions cutanées la peau, en dehors de très rares cas, ne semble pas représenter la porte d'entrée de *H. duboisii*. En effet non seulement dans la plupart des cas les lésions cutanées viennent manifestement de la profondeur mais encore les lésions se situent davantage dans les zones peu traumatisables et moins dans celles qui le sont.

Reste la voie digestive : c'est une hypothèse qui a déjà été soulevée et que nous avons développée ailleurs (Vanbreuseghem, 1964) : elle est toujours à l'état d'hypothèse.

Quant au réservoir de *H. duboisii*, on ne le connaît pas. Il est remarquable que tous les essais faits pour l'isoler du sol (L. Ajello *et al.*, 1960; J. Vandepitte *et al.*, 1962; R. Van Laethem *et al.*, 1959) ont échoué alors qu'en Afrique, même *H. capsulatum* a été isolé à plusieurs reprises du sol (L. Ajello *et al.*, au Tanganyika, 1960; I. G. Murray *et al.*, en Afrique du Sud, 1957; Pattyn *et al.*, 1960, au Katanga). Les quelques babouins trouvés parasités à Paris ou à Londres (G. Courtois *et al.*, 1955; J. Walker *et al.*, 1960) furent autant que l'homme les victimes d'une source commune. La démonstration que nous avons donnée avec Eugène (1958) du pouvoir de *H. duboisii* de se développer dans le sol et d'y former des spores particulièrement abondantes en présence de matières fécales de nombreuses espèces animales n'a pas jusqu'à présent été reproduite dans la nature.

Samenvatting — De bijzondere eigenschappen die toelaten *Histoplasma duboisii* te onderscheiden als een van *H. capsulatum* verschillende soort, worden vooraf in detail uiteengezet. De auteur beschrijft nadien de huidletsels die de afrikaanse histoplasmose onderscheiden van de klassieke of Amerikaanse histoplasmose.

Volgende huidandoeningen worden bij de afrikaanse histoplasmose vastgesteld: papels die soms tot verzwelling komen; in sommige gevallen verkrijgen zij het uitzicht van *Molluscum contagiosum*; zweren die zich uit papels ontwikkelen of het gevolg zijn van toevallige of chirurgische verwondingen; knobbels, evenwel zelden voorkomend; abscessen die veelvuldig voorkomen en het uitzicht kunnen verkrijgen van beenderabscessen met fistels; en littekens als gevolg van het uitbreken der abscessen.

Het is belangrijk eraan te herinneren dat meerdere huidandoeningen sterk verbonden zijn met beender- en klierletsels. De diagnose van deze huidletsels is gewoonlijk eenvoudig, daar zij in groot aantal *H. duboisii* bevatten, die door direct onderzoek zichtbaar zijn; de cultuur bevestigt alleen maar de diagnose.

De histopathologie laat diagnose toe na inoculatie op hamsters; de ontstekingsreactie is bij *H. capsulatum* van het histiocyttaire type, bij *H. duboisii* van het Langhans type.

Wat de behandeling betreft, kan chirurgische ingreep goed resultaat opleveren; in ernstige gevallen, met uitgebreide letsels, dient deze evenwel gepaard te gaan met Amphotericine B. Alhoewel afrikaanse histoplasmose strikt begrensd lijkt tot een bijzondere streek in Afrika, is zijn epidemiologie nog praktisch onbekend.

Summary — First of all the special circumstances which enable *Histoplasma duboisii* to be regarded as a different species to *H. capsulatum* are reviewed in detail, and the author then mentions the cutaneous manifestations which distinguish african histoplasmosis from the classical or american disease.

The skin lesions seen in african histoplasmosis are as follows: papules sometimes leading to ulceration which in certain cases look like *Molluscum contagiosum*; ulcers which may follow the papules or arise after accidental trauma or surgery; nodules, which are only rarely seen; abscesses which

are frequent and may take on the appearance of bone abscesses with fistulae; fistulae and scars following the bursting of an abscess.

It is important to remember that the various skin lesions are often associated with bone and glandular lesions. The diagnosis of these skin lesions is generally easy because on direct examination they contain large numbers of *H. duboisii* and culture can only confirm the diagnosis.

The histopathology enables a diagnosis to be made after inoculation into hamsters; the inflammatory reaction being of the histiocytic type for *H. capsulatum* and of the Langhans' type in *H. duboisii*.

As regards treatment surgery gives good results, but in grave cases or those with extensive lesions it should be combined with Amphotericin B. Although african histoplasmosis seems to be strictly limited to one special region of Africa its epidemiology is still practically unknown.

Zusammenfassung — Es werden zunächst eingehend die Besonderheiten geschildert, die es gestatten, *Histoplasma duboisii* als eine von *Histoplasma capsulatum* verschiedene Spezies zu betrachten. Der Verfasser beschreibt dann die Hautveränderungen, welche die afrikanische Histoplasmose von der klassischen oder amerikanischen Form unterscheiden.

Bei der afrikanischen Histoplasmose werden folgende Hautveränderungen beobachtet: Papeln, die zuweilen einer Geschwürsbildung vorausgehen; in manchen Fällen nehmen sie das Aussehen von *Molluscum contagiosum* an; Ulzerationen, die sich aus Papeln entwickeln oder die Folge von zufälligen Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen sind; Knötchen, die nur selten beobachtet werden; Abszesse, die häufig auftreten und sich in Knochenfisteln verwandeln können; Fisteln oder Narben als Folge von durchgebrochenen Abszessen.

Es muss erwähnt werden, dass diese verschiedenen Hautläsionen häufig mit Knochen- und Lymphknotenveränderungen verbunden sind. Die Diagnose dieser Hauterscheinungen ist gewöhnlich einfach, weil die Läsionen *H. duboisii* in grosser Zahl enthalten und die Erreger bei direkter Untersuchung sichtbar sind. Die Diagnose wird durch die Kultur des Erregers bestätigt. Die Histopathologie ermöglicht eine Diagnose nach Übertragung der Infektion auf Hamster.

Die entzündliche Reaktion ist bei *H. capsulatum* von histiozytärem Typ, bei *H. duboisii* vom Typ «Langhans».

Bei der Behandlung können chirurgische Eingriffe gute Resultate ergeben, bei schweren Fällen mit ausgedehnten Läsionen verbunden mit Amphotericine B. Obwohl die afrikanische Histoplasmose auf bestimmte Gebiete Afrikas beschränkt zu sein scheint, ist ihre Epidemiologie praktisch noch unbekannt.

Resumen — Comienza recordando con detalle las particularidades que permiten considerar a *Histoplasma duboisii* como una especie diferente del *H. capsulatum*. Seguidamente, estudia las manifestaciones cutáneas que distinguen a la histoplasmosis africana de la clásica ó americana.

Las lesiones cutáneas observadas en la histoplasmosis africana son las siguientes: pápulas, que conducen a veces a la ulceración; en ciertos casos tuman el aspecto del *Molluscum contagiosum*; úlceras, que pueden ser consecutivas a pápulas ó suceder a un traumatismo accidental ó quirúrgico; nódulos, que se observan raramente; abscesos, que son frecuentes y pueden tomar el aspecto de abscesos osifluentes con fistulación; fistulas y cicatrices consecutivas a la apertura de un absceso.

Importa recordar que estas diversas lesiones cutáneas están corrientemente asociadas a lesiones óseas y ganglionares. El diagnóstico de dichas manifestaciones cutáneas es habitualmente fácil, por contener el *H. duboisii* en cantidad muy grande, visible al examen directo: el cultivo no hace más que confirmar el diagnóstico.

La histopatología puede permitir un diagnóstico, tras inoculación al hamster; la reacción inflamatoria es del tipo histiocitario para el *H. capsulatum* y del Langhansiano para el *H. duboisii*.

En el tratamiento, la cirugía puede dar buenos resultados. Se acudirá a ella en los casos graves con lesiones extensas, asociada a la Anfotericina B. Aunque la histoplasmosis africana parece estrictamente limitada a una región particular del Africa, su epidemiología permanece todavía prácticamente desconocida.

Travail effectué à l'Institut de Médecine tropicale
à Anvers et reçu pour publication le 24 juin 1964.

BIBLIOGRAPHIE

- Ajello, L., Manson Bahr, P. E. C. et Moore, J. C., Amboni Caves, Tanganyika, a new epidemic area for *Histoplasma capsulatum*. Am. Jl. Trop. Med. & Hyg., 1960, **9**, 633-638.
- André, M., Orio, J., Depoux, R. et Drouhet, E., Histoplasmosis africaine à grandes formes à localisations osseuses multiples. Evolution favorable après intervention chirurgicale et Amphotéricine B. Bull. Soc. Path. Exot., 1959, **52**, 3, 345-352.
- Audebaud, G., Merveille, P., Lалуque, P. et Depoux, R., Sur le premier cas d'histoplasmosis en A. E. F. Bull. Soc. Path. Exot., 1954, **47**, 803-808.
- Babiet, J., Jonchere, H., Martin, M., Mycose hépatique à corps levuriformes observée chez un Noir à Dakar. Presse Médicale, 1949, **57**, 81, 1237-1238.
- Ball, J. D. et Evans, P. R., Histoplasmin sensitivity in Uganda. Brit. Med. Jl., 1954, **9**, 4892, 848-849.
- Basset, A., Quenum, C., Hocquet, P., Camain, R. et Basset, M., Histoplasmosis à forme cutaneo-osseuse. Bull. Soc. Med. Afr. noire langue franç., 1962, **7**, 1, 69-70.
- Basset, A., Serafino, X., Larivière, M., Hocquet, P., Camain, R. M^{me} Basset, Goudote, E., Histoplasmosis à forme sous-cutanée. Bull. Soc. Med. Afrique noire langue française, 1962, **7**, 1, 71-72.
- Baylet, R., Hubert et Quenum, C., Index histoplasmique en A. O. F. Bull. Soc. Path. Exot., 1958, **51**, 4, 582-589.
- Behrend, H., Hort, W. et Janke, D., Über das Krankheitsbild der Histoplasmosis. Ztschr. f. klin. Med., 1962, **157**, 291-330.
- Binford, C. H., Histoplasmosis. Tissue reactions and morphologic variations of the fungus. Am. Jl. Clin. Path., 1955, **25**, 1, 25-36.
- Blanchard, M. et Lefrou, G., Présence dans une lésion humaine d'un saccharomycète pathogène pour le cobaye. Bull. Soc. Path. Exot., 1922, **15**, 915.
- Bovy, P., I. Etude clinique. Histoplasmosis pulmonaire à forme miliaire. Anciaux de Favaux, F., Considérations écologiques sur l'histoplasmosis. Pattyn, S. R. et Delville, J. P., Etude mycologique. Mise en évidence d'histoplasmes dans une grotte. Le tout sous un titre commun : « Contribution à l'étude de l'histoplasmosis au Katanga. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1960, **40**, 3, 293-308.
- Bumpt, E., Précis de Parasitologie. Masson, Paris, 1936, 1787.
- Camain, R., Berte, M., Klefstad-Sillonville, F., Mafart, J. et Vilasco, J. A., Etude mycologique. Drouhet, E., Sept nouveaux cas d'histoplasmosis observés en A. O. F. Bull. Soc. Path. Exot., 1958, **51**, 1, 83-107.
- Carleton, A., Case for Diagnosis? Annular Tuberculid? Cutaneous silicosis? Proc. Roy. Soc. Med., 1942-1943, **36**, 288-289.
- Catanei, A. et Kervran, P., Nouvelle mycose humaine observée au Soudan français. Arch. Inst. Pasteur Algérie, 1945, **23**, 3, 169-172.

- Claessens, H. et Haven, F., Over het bestaan van Coccidioïdomycosis en histoplasmosis in Belgisch Kongo. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1954, **34**, 6, 831-839.
- Clarke, G. H. V., Walker, J. et Winston, R. M., African Histoplasmosis. The Journal Trop. Med. & Hyg., 1953, **56**, 12, 277-280.
- Coremans, J., Un test biochimique de différenciation de *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952 d'avec *Histoplasma capsulatum* Darling 1906. C. R. Soc. Biol., 1963, **157**, 5, 1130-1132.
- Coudert, J. et Coly, M., Essai d'application de la réaction d'agglutination des particules de colodion à quelques parasitoses. Ann. Paras., 1956, **31**, 5-6, 489-499.
- Courtois, G., Segretain, G., Mariat, F. et Levaditi, J. C., Mycose cutanée à corps levuriformes observée chez des singes africains en captivité. Ann. Inst. Pasteur, 1955, **89**, 1, 124-127.
- Cremer, G., Histoplasmosis, in het bijzonder de gelokaliseerde vorm. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 1957, **101**, 33, 1540-1545.
- Crumrine, R. M. et Kessel, J. F., Histoplasmosis (Darling) without splenomegaly. Am. Jl. Trop. Med., 1931, **11**, 6, 435-449.
- De Monbreun, H. A., The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. Am. Jl. Trop. Med., 1934, **14**, 93-125.
- Depoux, R. et Merveille, P., Note sur l'histoplasmosis à grandes formes en A. E. F. La Semaine des Hôpitaux, 1957, **33**, 49-50, 2986-2990.
- Devreese, A., Donckers, J., Ninane, G. et Vanbreuseghem, R. (pour la discussion), Histoplasmosis africaine à formes capsulatum causée par *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1961, **41**, 5, 403-414.
- De Vriese, J., Premiers résultats de réactions cutanées à l'histoplasmine au Congo Belge. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1953, **33**, 3, 211-213.
- Drouhet, E., Sur les histoplasmoses à petites et à grandes formes. A propos de 4 souches d'*Histoplasma capsulatum* et 7 de *H. duboisii* d'isolement récent. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1962, **39**, 3, 291-308.
- Drouhet, E., Action de l'Amphotéricine B dans l'histoplasmosis africaine à grandes formes. Bull. Soc. Path. Exot., 1958, **51**, 6, 76-82.
- Dubois, A., Janssens, P. G. et Brutsaert, P., Un cas d'histoplasmosis africaine avec une note mycologique sur *Histoplasma duboisii* n. sp. par R. Vanbreuseghem. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1952, **32**, 6, 569-584.
- Dubois, A. et Janssens, P. G., Mycose ganglionnaire chez un Européen au Congo. Schweiz. Ztschri. f. Allg. Path. & Bakt., 1953, **16**, 3, 504-505.
- Dubois, A. et Vanbreuseghem, R., L'Histoplasmosis africaine. Bull. Ac. Roy. Med. de Belgique, 1952, VI^e série, **17**, 11, 551-564.
- Dubois, A. et Vanbreuseghem, R., Inoculation au hamster *Cricetus auratus* des cultures d'*Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1953, **33**, 5, 383-388.
- Dubois, A. et Vanbreuseghem, R., Étude expérimentale d'une souche belge d'*Histoplasma capsulatum*. Comparaison avec d'autres souches et avec *H. duboisii*. Antonie Van Leeuwenhoek. Jl. Microbiol. Serol., 1956, **22**, 103-112.
- Duncan, J. T., A unique form of Histoplasma. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1946-1947, **40**, 4, 364-365 (Lab. meeting).
- Duncan, J. T., Tropical African Histoplasmosis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1958, **52**, 5, 468-474.
- Duperrat, B., Histoplasmosis africaine cutanée. Bull. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris, 1957, **73**, 18-19, 553-558.
- Duperrat, F., et Badillet, G., Histoplasmosis chez un Français retour de Douala. C. R. Soc. franç. Mycol. Med., 21 juin 1957.
- Duperrat, F. et Badillet, G., Histoplasmosis cutanée chez un Français retour de Douala. Bull. Soc. franç. Dermat. Syph., 1957, **64**, 3, 272-275.

- Emmons, C. W., Binford, C. H. et Utz, J. P., Medical Mycology. Publ. Lea & Febiger, Philadelphia, 1963.
- Friess et Delvoye, A propos d'un aspect chirurgical d'une mycose rare : histoplasmosse. Cahiers Med. de l'Union franç. Alger., 1947, 2, 11, 419-423.
- Gamet, A., Brottes, H., Chataigneau, P. et Bouzon, J., Petite leçon d'humilité à propos des premiers cas d'histoplasmosse dépistés au Cameroun. Bull. Soc. Path. Exot., 1962, 55, 229-232.
- Gordon, M. A., Fluorescent staining of *Histoplasma capsulatum*. Jl. Bacteriol., 1959, 77, 678-681.
- Janke, D., Afrikanische Histoplasmosse (*Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952) der Haut. Der Hautarzt, 1961, 12, 6, 259-265.
- Jarniou, A. P., Kerbrat, G., Moreau, A. et Duval, Etude mycologique : Drouhet, E., Histoplasmosse pulmonaire africaine avec suppuration diffuse apparue après une année d'évolution. Bull. Mém. Soc. Med. Hôpitaux de Paris, 1958, 74, 32-33, 918-927.
- Jarniou, A. P., Kerbrat, G., Moreau, A. et Duval, Etude mycologique : Drouhet, E., Histoplasmosse pulmonaire africaine avec suppuration diffuse apparue après une année d'évolution. Press Méd., 1959, 67, 20, 824-827.
- Kaufman, L. et Kaplan, W., Preparation of a fluorescent antibody specific for the yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. Jl. Bacteriol., 1961, 82, 729-735.
- Kervran, P. et Aretas, R., Deux cas d'histoplasmosse observés au Soudan français. Bull. Soc. Path. Exot., 1947, 40, 7-8, 270-276.
- Lanceley, J. L., Lunn, H. F. et Wilson, A. M. M., Histoplasmosis in an African Child. The Jl. of Pediatrics, 1961, 59, 756-764.
- Levaditi, J. C., Drouhet, E., Segretain, G. et Mariat, F., Sur le caractère histocytaire de l'histoplasmosse à petites formes et le caractère giganto-cellulaire de l'histoplasmosse* à grandes formes. Ann. Inst. Pasteur, 1959, 96, 659-668.
- Lucasse, C. (avec la collaboration de Duquenoy, J. J. M. G. et Otten, A. E.), Intradermoreacties met histoplasmine bij de Congolese bevolking in vergelijking met coccidioidine, blastomycine en tuberculine. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1957, 37, 5, 647-677.
- Merveille, P., Audebaud, G. et Ceccaldi, J., L'Histoplasmosse existe-t-elle en A. E. F. ? Bull. Soc. Path. Exot., 1954, 47, 566-572.
- Montemartini, A. et Ciferri, O., Gli aminoacidi come fonte di azoto nella crescita dei funghi. Ist. Bot. Lab. Crittog. Univ. Pavia, 1956, 14.
- Murray, I. G., Personal communication.
- Murray, J. F., Lurie, H. I., Kaye, J., Komins, C., Borok, R. et Way, M., Benign pulmonary histoplasmosis (Cave Disease) in South Africa. S. A. Med. Jl., 1957, 31, 11, 245-253.
- Quenum-Ahina, C., L'Histoplasmosse africaine à grandes formes. Thèse Méd. 1958. Impr. Amédée Legrand et Cie, 93, boulevard St-Germain, Paris, 95 pp.
- Resseler, J. J. C., Farrior, H. L. et Vanbreuseghem, R., Deux nouveaux cas congolais d'histoplasmosse par *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1962, 42, 5, 801-814.
- Robert, H., Peloux, Y. et Bouffard, A., Histoplasmosse costale. Nouvelle apparition en Afrique de l'Ouest. Bull. Soc. Méd. Afrique noire lang. franç., 1963, 8, 4, 395-396.
- Schultz, D. M., Histoplasmosis : a statistical morphologic study. The Am. Jl. Clin. Path., 1954, 24, 1, 11-26.
- Schwarz, J., Giant forms of *Histoplasma capsulatum* in tissue explants. The Am. Jl. Clin. Path., 1953, 23, 9, 898-903.
- Silvera, W. D. et Constam, P. G., A case of *Histoplasma duboisii* infection. The West Afr. Med. Jl., 1954, 3, 1, 32-37.
- Stott, H., Histoplasmin sensitivity and pulmonary calcification in Kenya. Brit. Med. Jl., 1954, 2, 4852, 22-25.

- Symmers, W. St., Localized cutaneous histoplasmosis. Brit. Med. JI., 1956, 6, 790-792.
- Symmers, W. St., Further cases of exotic mycosis seen in Britain. Histoplasmosis, chromoblastomycosis, rhinosporidiosis and phycomycosis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1961, 55, 3, 201-208.
- Tenret, J., Etude sur la réaction à l'histoplasmine au Ruanda-Urundi. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1956, 36, 6, 859-873.
- Tsubura, E., Okudaira, M., Baum, G., Schwarz, J. et Artis, D., Comparative virulence studies of *Histoplasma capsulatum* isolated from men dogs and soils. Mycopathologia, 1962, 17, 2, 176-184.
- Vanbreuseghem, R. et Eugène, J., Culture d'*Histoplasma capsulatum* et d'*Histoplasma duboisii* sur un milieu à base de terre et de matières fécales provenant de divers animaux. C. R. Soc. Biol., 1958, 152, 11, 1602-1605.
- Vanbreuseghem, R., *Histoplasma duboisii* and large forms of *Histoplasma capsulatum*. Mycologia, 1956, 48, 2, 264-269.
- Vanbreuseghem, R., Histoplasmosis caused by *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952 (Mycology - Clinical aspects - Epidemiology). 5th Congress International Academy of Pathology. London, June 22-27, 1964.
- Vandepitte, J., Lamote, J., Thys, A. et Vanbreuseghem, R., Deuxième cas congolais d'histoplasmosse par *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1957, 37, 4, 515-528.
- Vandepitte, J., Seghers, K. et Dechef, G., Un nouveau cas d'histoplasmosse africaine observé au Congo. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1962, 42, 2, 219-226.
- Van Laethem, R., Thys, A. et Vanbreuseghem, R., Troisième cas congolais d'histoplasmosse par *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1959, 39, 3, 319-330.
- van Uden, N., Ré, L. et Dos Santos Ferreira, Preliminary study on histoplasmin sensitivity in Portuguese Africa, Goa and Macau. An. Inst. Med. Trop. (Lisboa), 1955, 12, 1-2, 65-73.
- Walker, J., Personal communication.
- Walker, J. et Spooner, E. T. C., Natural infection of the African baboon *Papio papio* with the large cell form of *Histoplasma*. The JI. Path. and Bact., 1960, 80, 2, 436-438.
- Wang, C. J. K., Schwarz, J. et Baum, G. L., Large forms of histoplasma. Mycopathologia et Mycol. Appl., 1958, 10, 2, 53-70.
- Yamato, H., Hitomi, H., Maekawa, S., Mimura, K., Hamazaki, Y., Ogawa, K. et Uejima, A., A case of histoplasmosis. Report I. Clinical mycology and pathological observations. Acta Medicinae Okayama, 1957, 11, 4, 347-364.
-