# Histoplasmose

Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

2014

# **Table des matières**

Définition	4
L'histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. capsulatum	4
1.1. Introduction	4
1.2. Epidémiologie	4
1.3. Aspects cliniques	<u>5</u>
1.4. Diagnostic biologique	7
1.5. Traitement	8
1.6. Prophylaxie au cours de l'infection par le VIH	
2. L'histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. duboisii	ç
2.1. Introduction	ç
2.2. Epidémiologie	ç
2.3. Aspects cliniques	ç
2.4. Diagnostic différentiel	
2.5. Diagnostic biologique	11
2.6. Traitement.	11

# **Objectifs ENC**

#### • Item 144. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte :

- o Diagnostiquer la cause. Conduire le diagnostic étiologique d'une fièvre aiguë.
- o Connaître les indications et les modalités du traitement symptomatique d'une fièvre aiguë.
- o Identifier les situations d'urgence et celles imposant l'hospitalisation d'un patient fébrile.

#### • Item 151. Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant :

- Connaître la prévalence et les agents infectieux.
- Diagnostiquer les complications et connaître les critères d'hospitalisation ainsi que les traitements des bronchites aiguës, des bronchiolites, des exacerbations de BPCO et des pneumonies communautaires,
- o Connaître le traitement de la pneumonie à pneumocoque.

#### Item 152. Infections cutanéo-muqueuses et des phanères, bactériennes et mycosiques de l'adulte et de l'enfant :

- Diagnostiquer un impétigo, une folliculite, un furoncle, une dermo hypodermite bactérienne (DHB) et ses signes de gravité.
- Connaître les principes du traitement de l'impétigo, de la folliculite, du furoncle, de la dermohypodermite bactérienne (DHB).
- Diagnostiquer et connaître les principes du traitement des infections cutanéo-muqueuses à Candida, cutanée à Malassezzia et des phanères (teignes, onychomycose).
- Diagnostiquer et connaître les principes du traitement des infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères.

#### Item 165. Infections à VIH :

- o Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH.
- o Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH.
- o Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat.
- o Reconnaître une primo infection par le VIH.
- o Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH.
- o Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH.
- o Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance.
- o Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge.

#### • Item 170. Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants :

- Diagnostiquer les pathologies infectieuses les plus fréquentes rencontrées chez les migrants.
- o Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptés aux conditions de vie des migrants.

# • Item 171. Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant: conseils avant le départ, pathologies du retour: fièvre, diarrhée, manifestations cutanées :

- o Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
- Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée, de manifestations cutanées et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
- o Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à chikungunya.

#### • Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :

Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

#### • Item 185. Déficit immunitaire :

 Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte. o Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable.

#### • Item 187. Fièvre chez un patient immunodéprimé :

- o Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
- o Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
- Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.

#### • Item 199. Dyspnée aiguë et chronique :

- o Diagnostiquer une dyspnée aiguë chez l'adulte et l'enfant
- o Diagnostiquer une dyspnée chronique.

#### • Item 203. Opacités et masses intra-thoraciques chez l'enfant et chez l'adulte :

 Diagnostiquer une opacité ou une masse intra-thoracique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

#### Item 206. Pneumopathie interstitielle diffuse :

o Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

#### **Définition**

Les histoplasmoses sont des mycoses dues à *Histoplasma capsulatum* dont il existe deux variantes : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, agent de l'histoplasmose à petites formes ou « maladie de Darling » et l'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, agent de l'histoplasmose africaine à grande forme.

Ces deux histoplasmoses se distinguent par leur épidémiologie, leur symptomatologie clinique et l'aspect de l'histoplasme dans le tissu infecté.

# 1. L'histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. capsulatum

#### 1.1. Introduction

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est la plus fréquente et la plus redoutable des deux histoplasmoses. C'est la mycose opportuniste d'importation la plus rencontrée en France métropolitaine. Plus d'une dizaine de nouveaux cas par an, issus des zones d'endémies, sont décelés en France métropolitaine. Un tiers des observations provient de cas de sida.

# 1.2. Epidémiologie

Histoplasma capsulatum var. capsulatum est un **champignon dimorphique** présent dans les sols enrichis en fientes d'oiseaux (pigeons, étourneaux, volailles, ...) et en guanos de chauves-souris.

La contamination chez l'homme se fait par inhalation de spores aéroportées particulièrement abondantes dans les endroits confinés comme les grottes et galeries-tunnels (habitées par des chauves-souris) ou en zone rurale, fermes, silos, pigeonniers, élevages intensifs de volailles (poulets).

Les régions d'endémie sont les Etats-Unis (Etats du centre, du Nord et de l'Est), l'Amérique centrale et du Sud, en l'Afrique intertropicale, du Sud, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie)

L'histoplasmose à *H. capsulatum* est absente sur le continent européen sauf dans un foyer en Italie (région de l'Emilie-Romagne).

Figure 1 : Principaux foyers de l'histoplasmose à H. capsulatum



La majorité des cas aux USA proviennent des régions du Middle West (Missouri, Kentucky, Tennessee, Ohio, Michigan, Viscontin, Indiana et Mississipi).

L'histoplasmose se rencontre aussi en Amérique centrale (Mexique, Guatemala, Honduras), aux Caraïbes, aux Antilles (Martinique, Guadeloupe) et en Amérique du sud Guyane Française, Vénézuéla, Brésil, Argentine..). En Asie la maladie est répandue à Java, aux Philippines, au Japon, au Viêt-Nam. En Océanie elle est présente surtout en Nouvelle-Calédonie, en Nouvelle-Guinée, en Australie.

La transmission humaine se fait par voie respiratoire. **Il n'y a pas de contamination interhumaine**. Des petites épidémies surviennent lors de la destruction de pigeonniers, poulaillers, du creusement d'un puit, percement d'un tunnel ou encore de démolition d'un bâtiment. L'exploration de grottes au cours d'une expédition de spéléologie expose au risque d'histoplasmose dans les régions d'endémie.

Dès le début des années 1980, l'histoplasmose à « petites formes » est en augmentation dans les régions d'endémies, en raison du développement et de la diffusion des patients VIH positifs. En 1987, le Control Disease Center (CDC) d'Atlanta inclus l'histoplasmose extra-pulmonaire chez des sujets séropositifs au VIH comme nouveau critère d'inclusion du Sida.

Aux USA, de 1982 à 1990, 20 % des patients sidéens ont eu une histoplasmose. Les cas observés, en dehors des régions d'endémie c'est-à-dire à San Francisco ou à Los Angeles, sont en augmentation constante. Ils correspondent, soit à une contamination récente (séjour en zone d'endémie), soit à une réactivation d'un foyer pulmonaire ancien.

En France métropolitaine les observations d'histoplasmoses à petites formes proviennent de patients (touristes) ayant eu un séjour, pouvant remonter à plusieurs années, en zone d'endémie. Il existe de rares cas transmis par le greffon lors de greffe d'organe solide.

# 1.3. Aspects cliniques

Les spores d'histoplasme sont phagocytées par les macrophages où elles se transforment en levures (« petites formes ») et se multiplient. L'immunité anti-histoplasme est sous la dépendance des lymphocytes T, en particulier des CD4, et des cytokines pouvant stimuler la fonction macrophagique (rôle important de l'IFN $\alpha$ ). Chez les patients VIH aux CD4 bas, l'histoplasmose peut se réveiller de nombreuses années après la primo-infection. Par le biais des macrophages, le champignon diffuse dans tout l'organisme.

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. La séro-positivité vis-à-vis de l'histoplasme chez les habitants des régions de l'Ohio ou du Mississipi par exemple peut atteindre 80 % dans l'ensemble de la population testée. Lorsque l'inoculation est importante (forte infestation) on décrit plusieurs formes :

#### 1) une forme pulmonaire aiguë primitive

Après 5 à10 jours d'incubation, cette forme se manifeste par un **syndrome pseudo grippal avec fièvre, toux, dyspnée**. La radiographie thoracique montre habituellement des adénopathies uni ou bilatérales, un infiltrat parenchymateux ou des images macro ou micronodulaires qui vont secondairement évoluer vers des calcifications. Des réactions immunoallergiques, comme un érythème noueux, accompagnent parfois la primo-infection.

#### 2) une forme disséminée

Cette forme clinique particulière survient plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après la forme primitive. Elle est rencontrée sur un terrain fragilisé, immunodéprimé, notamment chez les sujets VIH positifs. Elle se caractérise par des atteintes viscérales multiples (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), des lésions buccales (chute des dents, ulcères de la langue et du palais). D'autres localisations plus profondes sont décrites notamment surrénaliennes (fréquentes), digestives, hépatiques, cardiaques et neurologiques. Le pronostic est grave. Dans sa forme disséminée, l'histoplasmose peut évoquer une tuberculose, une leishmaniose viscérale et, en Asie, la pénicilliose à *Penicillium marneffei*. Elle peut aussi simuler une hémopathie ou une maladie de Hodgkin.

Figure 2 : Bouche : Lésion gingivale Histoplasma capsulatum var. capsulatum



Figure 3 : Bouche : Histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. capsulatum



#### 3) une forme tertiaire ou pulmonaire chronique

Cette forme ressemble à la tuberculose avec toux, hémoptysie, dyspnée associés à des aspects cavitaires au cliché radiologique. Elle évolue vers l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique. Le pronostic est sombre.

- Les patients non VIH positifs présentant, mais pas constamment, un terrain prédisposé (cancer, diabète, éthylisme, corticothérapie prolongée, etc.) ont une symptomatologie dont les atteintes pulmonaires et ORL (lésions buccales) sont au premier plan: Il est classique de retrouver à l'interrogatoire de ces patients la notion d'une visite de grottes ou de cavernes en zone d'endémie dans les semaines ou les mois qui précédent les symptômes cliniques. Parfois pour les lésions ORL la notion du séjour ou sa durée peut excéder plusieurs années avant l'apparition des symptômes
- chez les sujets séropositifs au VIH. Le délai de survenue des symptômes par rapport à la date présumée de contamination est variable, en moyenne 36 mois. On retrouve les facteurs de contamination classiques (visites de grottes avec inhalation probable de poussières virulentes). Les symptômes cliniques (fièvre, altération de l'état général) sont en général assez marqués. Les localisations cutanées dominent. Elles sont à type de papules, nodules ulcéro-hémorragiques avec tâches purpuriques. On observe aussi, avec une certaine fréquence, des localisations digestives (avec hémorragies, diarrhées), viscérales profondes (os, surrénale, rein, cœur, cerveau). Le pronostic de l'histoplasmose à petite forme chez le patient atteint de sida est en général assez sombre.

### 1.4. Diagnostic biologique

#### 1) Prélèvements - examen direct

A partir de produits pathologiques (peau, muqueuses, sérosités, produits d'expectoration, d'une ponction de moelle, du lavage broncho-alvéolaire (LBA), du Liquide Céphalo Rachidien (LCR), des produits de biopsies, etc.), un examen direct est réalisé (frottis, apposition de tissus) et coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG).

C'est l'examen direct qui assure le diagnostic immédiat. Il met en évidence le champignon sous forme de petites levures (« les petites formes »), elles sont ovoïdes, sphériques, de 3 à 5 µm de diamètre, colorées intensément en violet et entourées d'un halo clair (membrane non colorée par le MGG). Elles restent à l'état de blastospores ne produisant aucun filament et sont habituellement intracellulaires. Les levures sont aussi Gram + et colorées en rouge par le Periodic-Acid-Schiff (PAS).

Figure 4: LBA: petites levures d'Histoplasma capsulatum var. capsulatum (MGG x 1000)

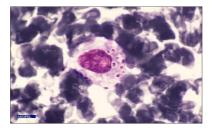
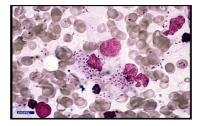


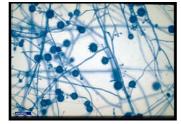
Figure 5 : Frottis de moelle : petites levures d'Histoplasma capsulatum var. capsulatum (MGG x 400)



#### 2) Cultures

Le laboratoire doit être informé de la possibilité d'une histoplasmose. Les cultures doivent être réalisées avec une extrême précaution. Elles ne peuvent être faites que dans les laboratoires agréés, disposant d'une hotte de sécurité, sur milieu de Sabouraud à 25-30°C. Les cultures se présentent sous forme de colonies blanches duveteuses dont l'examen microscopique montre sur le mycelium des grosses spores spiculées (macroconidies) caractéristiques associées à des petites spores ou microconidies. Ces formes saprophytiques filamenteuses, très contaminantes, représentent un réel danger pour le personnel des laboratoires.

Figure 6 : *Histoplasma capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse)



#### 3) Examen anatomo-pathologique

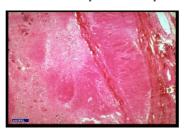
Plusieurs types de lésions histopathologiques, correspondant aux réactions de l'hôte, peuvent être observées. Par analogie avec la tuberculose on distingue schématiquement plusieurs formes selon l'état immunitaire sous-jacent du sujet.

#### - Une forme tuberculoïde

Cette dernière correspond habituellement à une inoculation habituellement faible et une réponse tissulaire (de l'hôte) efficace. Elle montre des infiltrats lympho-histiocytaires ou granulomateux, riches en macrophages activés et en lymphocytes T CD4 progressivement recrutés in vivo. Les histoplasmes se présentent comme de rares levures ou blastospores de 2 à 3 µm de diamètre entourés d'un halo clair, à l'intérieur de cellules histiocytaires.

L'évolution de cette forme se fait, par analogie à la tuberculose, par une nécrose caséiforme.

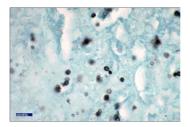
Surrénales : Histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. capsulatum



#### - Une forme anergique

Cette forme habituelle chez les patients séropositifs au VIH révèle à l'opposée une réaction tissulaire faible ou nulle. Les macrophages locaux (histiocytes) restent inactifs. L'aspect typique est celui d'une abondance de levures intracellulaires dans les cellules mais aussi à l'extérieur. Beaucoup d'organes sont touchés (foie, rate, tube digestif, surrénales, os, moelle osseuse, etc.).

Poumon : Histoplasmose à Histoplasma capsulatum (imprégnation argentique x 500)



#### - Une forme mixte

Elle représente une forme intermédiaire entre la forme tuberculoïde (réactionnelle) et la forme anergique (chez l'immunodéprimé).

#### - Une forme séquellaire

Dans cette forme, où prédomine la fibrose cicatricielle,on peut retrouver (après coloration argentique) de rares levures qui peuvent être à l'origine d'une rechute ou d'une éventuelle réactivation.

#### 1.5. Traitement

Les formes pulmonaires aiguës isolées ou pauci symptomatiques guérissent habituellement spontanément. C'est le cas de la majorité des observations chez le sujet immunocompétent.

En cas d'absence d'amélioration, ou persistance de la fièvre plus de trois semaines on proposera un traitement spécifique, par exemple l'itraconazole (SPORANOX®) 200 mg/j pendant 6 à 12 semaines.

En cas de symptomatologie pulmonaire sévère aiguë chez l'immunocompétent, l'itraconazole est prescrit d'emblée à raison de 200 à 400 mg/j/12 semaines de traitement. Chez les patients nécessitant une ventilation mécanique, l'amphotéricine B conventionnelle ou sous une forme de dérivé lipidique est recommandée associée à une corticothérapie (60 mg/j/15 jours de prednisolone).

En cas d'histoplasmose pulmonaire chronique, l'itraconazole (SPORANOX®) est indiqué à raison de 200 à 400 mg/j/1 an à 2 ans.

En cas d'histoplasmose disséminée l'amphotéricine B (0,7 – 1 mg/kg/j) ou sous forme lipidique est prescrite d'emblée pendant les trois premières semaines, le relais est pris par l'itraconazole pendant une durée de 2 à 4 mois (200 à 400 mg/j). Le fluconazole (TRIFLUCAN®) est une alternative en cas d'échec ou d'intolérance à l'amphotéricine B, la posologie est identique 200 à 400 mg/j.

Chez les patients sidéens l'amphotéricine B conventionnelle en traitement d'attaque peut être remplacé avantageusement par l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), le relais étant pris soit par l'itraconazole, soit par le fluconazole.

# 1.6. Prophylaxie au cours de l'infection par le VIH

#### **Prophylaxie primaire**

Dans les régions d'endémie le bénéfice d'une prophylaxie par l'itraconazole contre placebo a été démontré pour les patients VIH+ (200 mg/j chez les sujets ayant moins de 150 CD4/mm3).

#### Prophylaxie secondaire

En raison du risque important de rechute (35 à 80 % selon les séries) une prophylaxie secondaire est indiquée tant que persiste l'immunodépression. L'itraconazole, à raison de 200 à 400 mg/j pour sa bonne tolérance, est proposé en première intention.

## 2. L'histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. duboisii

#### 2.1. Introduction

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est la deuxième histoplasmose humaine. Nettement moins fréquente que la précédente elle diffère par sa symptomatologie clinique (localisation cutanée et osseuse surtout) et sa répartition géographique (**limitée au continent Africain et à Madagascar**). Contrairement à l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* elle semble moins influencée par le VIH.

# 2.2. Epidémiologie

Histoplasma capsulatum var. duboisii n'a été qu'exceptionnellement isolé du sol. Son biotope originel est mal connu. La contamination est présumée d'origine aérienne, mais on incrimine aussi une origine transcutanée (par blessure tellurique) ou même digestive. Les régions d'endémies semblent limitées à l'Afrique sub-sahélienne et l'île de Madagascar.

Figure 7 : Principaux foyers de l'Histoplasmose à Histoplasma duboisii



# 2.3. Aspects cliniques

Phagocytée par le système macrophagique (phagocyte mononucléé), la spore inhalée prend la forme d'une grande levure de 8 µm à 15 µm de long qui se multiplie dans la cellule. Histoplasma duboisii dissémine par voie lymphatique ; elle envahit principalement la peau, les ganglions et le tissu osseux.

L'atteinte pulmonaire passant souvent inaperçue, plusieurs localisations sont individualisées

#### 1) Cutanées

Ce sont les plus fréquents. Ils prennent l'aspect de papules ou de nodules souvent ombiliqués siégeant sur les membres, le visage (ressemblant au *molluscum contagiosum*). Des ulcères notamment au niveau des plis souvent aussi observés.

Figure 8 : Peau : Histoplasmose africaine - Histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. duboisii



#### 2) Sous-cutanées

Ils prennent la forme d'abcès ou de masses sous-cutanées, parfois volumineuses siégeant sur le thorax mais aussi d'adénopathies (axillaires, cervicales inguinales) pouvant être volumineuses et simuler une adénite tuberculeuse ou un abcès froid.

Figure 9 : Ganglion : Histoplasmose africaine - Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* 



Figure 10 : Peau : Histoplasmose africaine - Histoplasmose à Histoplasma capsulatum var. duboisii



#### 3) Osseuses

Ce sont des **atteintes lytiques** au niveau du maxillaire mais aussi du crâne, du genou, de la colonne vertébrale simulant à ce niveau un mal de Pott.

Figure 11 : Histoplasmose africaine - lésion osseuse au niveau lombaire



Figure 12 : Os : Histoplasma africaine - Histoplasma capsulatum var. duboisii



#### 4) Viscérales

Des localisations pulmonaires, hépatiques (hépatomégalie), splénique (splénomégalie), surrénaliennes sont décrites.

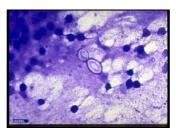
# 2.4. Diagnostic différentiel

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* simule sur le continent africain une tuberculose, une lèpre, et en cas de nodule isolé sur la peau, le visage, un *Molluscum contagiosum*.

## 2.5. Diagnostic biologique

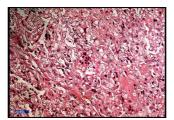
Il est avant tout mycologique. Il faut rechercher et mettre en évidence à l'état frais ou après coloration (MGG) a partir des prélèvements de pus, de sérosités ou des appositions de ganglions les "grandes formes ", levures de 5 à 20  $\mu$ m de long à paroi en double contour en forme de 8 ou de citron (base fine d'implantation du bourgeonnement).

Figure 13 : Peau : Histoplasma capsulatum var. duboisii - apposition (MGG x 100)



L'examen anatomopathologique montre habituellement une réaction granulomateuse à "cellules géantes" avec des plasmodes contenant de grandes levures arrondies ou ovalaires en position intra histiocytaire.

Figure 14: Peau: Histoplasmose africaine - Histoplasma capsulatum var. duboisii (HES x 200)



La culture sur milieu de Sabouraud à 25° C ou 37°C, non indispensable au diagnostic, est dangereuse et doit être réservée à un laboratoire spécialisé. Les caractères macroscopiques et microscopiques des cultures sont identiques à ceux de la variété *capsulatum*.

#### 2.6. Traitement

L'amphotéricine B est la molécule de référence. La dose totale est au moins de 2 g par cure (à raison de 0,7 à 1 mg/kg/j). Le relais est habituellement pris par un azolé : itraconazole (200 à 400 mg/j) pendant 1 an. Le drainage et la mise à plat d'un abcès ou d'une masse sous-cutanée facilement extirpable, permettent de diminuer la charge parasitaire.

A l'arrêt du traitement, la surveillance clinique et biologique est nécessaire en raison du risque fréquent de récidives.

#### **Points essentiels**

- L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* reste en France métropolitaine la première étiologie des mycoses exotiques systémiques au retour de voyage.
- Les patients séropositifs pour le VIH qui séjournent en zone d'endémie d'histoplasmose (Etats-Unis, Antilles, Nouvelle Calédonie...) sont particulièrement exposés.
- Le spectre clinique est large. Il faut reconnaître l'histoplasmose sur des signes pulmonaires, cutanés, ORL et viscéraux (fièvre inexpliquée).
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence des levures « petites formes » non filamenteuses à l'examen direct dans les produits pathologiques. La culture des histoplasmes est dangereuse.
- Les molécules actives sur l'histoplasme sont l'amphotéricine B et les azolés (itraconazole).
- L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est la moins fréquente des histoplasmoses d'importation.
- Cette mycose atteint surtout la peau, les os et les ganglions, elle ne semble pas être influencée par le VIH
- L'examen direct : mise en évidence de grandes levures de 8 à 15 µm de long en moyenne avec une forme en 8 et une base étroite de bourgeonnement est très contributif au diagnostic.
- Le traitement repose sur l'amphotéricine B (FUNGIZONE®) et l'itraconazole (SPORANOX®). Les rechutes sont fréquentes, le traitement chirurgical des abcès est conseillé.