

## HISTOPLASMOSE AFRICAINE À *HISTOPLASMA DUBOISII* (*HISTOPLASMA CAPSULATUM* VAR. *DUBOISII*): QUATORZE CAS CONGOLAIS OBSERVÉS EN 10 ANS (1981-1990)

B. CARME<sup>(1,2)</sup>, M. P. HAYETTE<sup>(1)</sup>, A. ITOUA NGAPORO<sup>(2)</sup>, A. NGOLET<sup>(2)</sup>, F. DAROZZIN<sup>(2)</sup>,  
A. MOYIKOUA<sup>(2)</sup>, D. NDELI<sup>(2) †</sup>, Y. M. LEHENAFF<sup>(2)</sup>, OBENGUI<sup>(2)</sup>, Ch. GOMBE MBALAWA<sup>(2)</sup>

SUMMARY: African histoplasmosis due to *Histoplasma duboisii* (*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*):  
Fourteen cases observed in Congo during 10 years (1981-1990)

Fourteen cases of histoplasmosis due to *Histoplasma duboisii* seen in Congo from 1981 through 1990, are reported: the average age of the patients was 25 years (the youngest being 1.5 y and the oldest 50 y), the M/F sex ratio was 2.5; most of the patients (10/14) live in a rural area; there was a rather constant frequency of one to three cases per annum from 1981 through 1990; the first congolese AIDS-associated systemic histoplasmosis *duboisii* case was observed in 1990.

Lymph node involvement and mucocutaneous lesions were the most frequent clinical manifestations. In all cases, the diagnosis was established by histological examination. When performed, direct microscopy was always positive (11/11). Isolation of *H. duboisii* in culture was successful in 7 out of 9 attempts. Two cases of systemic infection were rapidly fatal but a good clinical response was obtained in the other cases with amphotericin B, which due to intolerance, was replaced by ketoconazole in 2 patients.

### RÉSUMÉ

De 1981 à 1990, nous avons collecté au Congo 14 observations d'histoplasmoses à *Histoplasma duboisii*. Globalement, on relève : un sex ratio de 2,5 ; un âge moyen de 25 ans, avec des extrêmes de 1 an et demi et 50 ans ; une majorité de patients (10 sur 14) vivant en milieu rural ; une fréquence relativement stable avec de 1 à 3 cas par an de 1981 à 1990, date à laquelle la première forme diffuse a été observée au cours d'un SIDA. Les atteintes ganglionnaires et cutanéomuqueuses sont les plus fréquentes. Le dia-

gnostic a toujours comporté la mise en évidence des levures par l'examen histologique. L'examen direct d'un produit pathologique a été positif dans tous les cas où il a été réalisé (11/11), mais la culture est restée négative à deux reprises. Les deux formes disséminées ont été rapidement mortelles. Pour les autres observations l'évolution, à court et moyen terme, a toujours été bonne sous amphotéricine B. Dans deux cas, des intolérances ont conduit à prescrire du ketoconazole.

### INTRODUCTION

L'histoplasmoses africaine à *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952, ou à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* Drouhet 1957, selon les dernières recommandations du Comité de Nomenclature de l'ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) (41), est une mycose relativement rare. Le nombre de cas rapportés était de 116 en 1972 (20) et de 205 en 1986 (4). Depuis cette date et jusque fin 1992, nous avons dénombré 32 nouveaux cas dans la littérature (1, 2, 3, 5, 6, 7/14\*, 10, 11, 13, 16/43, 28, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 47, 51,

52), ce qui porte le total à 237. La répartition géographique de l'histoplasmoses africaine à *H. duboisii* se limite à l'Afrique de l'Ouest et à l'Afrique Centrale. Toutefois, sa présence plus à l'Est a été signalée depuis peu à Madagascar (12, 13) et au Soudan (27). Dans ces mêmes régions on a dénombré en 1989 (21), 31 cas d'histoplasmoses à *H. capsulatum*. Avant 1990, trois cas congolais d'histoplasmoses à *H. duboisii* seulement avaient été rapportés (17, 27). Mais ce chiffre ne traduit pas la réalité puisque de 1981 à 1990, nous avons pu rassembler quatorze observations personnelles ; deux d'entre elles ont été publiées, une en 1991 (40), et une en 1992 (10). Nous présentons dans cet article l'ensemble de ces 14 cas.

\* Les références espacées par une barre / concernent le même cas.

(1) Service de Parasitologie et Mycologie, Faculté de Médecine et CHU d'Amiens, F 80054 Amiens.

(2) CHU de Brazzaville, Congo.

Reçu le : 8 janvier 1993 ; acceptation définitive le : 22 avril 1993.

Tirés à part : B. CARME, à l'adresse ci-dessus.

### OBSERVATIONS

Les principaux aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques sont présentés dans le tableau I.

Globalement on relève : un sex ratio de 2,5, un âge moyen de

TABLEAU I. — Présentation de 14 cas d'histoplasmose africaine à *H. duboisii*.  
African histoplasmosis due to *H. duboisii*: description of 14 cases.

N°	Année	Sexe	Age	Profession	Manifestations cliniques					Mycologie			Séro. VIH	Publi.	Figures
					Cutan. Sousc.	Muq.	Gang.	Os	Diff.	Direct	Cult.	Histo.			
1	1981	M	44	Cultivateur	+		+			+	+	+	NF	—	
2	1982	F	6	Élève						NF	NF	+	NF	—	
3	1983	M	36	Cultivateur	+	+				+	+	+	NF	—	N° 1
4	1983	F	13	Élève		+		+		+	+	+	NF	—	N° 2
5	1983	M	25	Sans			+			+	—	+	NF	—	
6	1984	M	45	?	+		+			+	NF	+	NF	—	
7	1985	F	26	Sans			+			NF	NF	+	NF	—	
8	1986	M	27	Cultivateur			+			NF	NF	+	—	—	
9	1987	F	1,5	—	(*)			+		+	+	+	NF	—	
10	1988	M	13	Élève	+			+		+	—	+	NF	Réf. 40	N°s 3 et 4
11	1989	M	17	Élève	+		+			+	+	+	—	—	N°s 5 et 6
12	1989	M	17	Élève	+	+				+	+	+	—	—	N°s 7 et 8
13	1990	M	26	Étudiant	+		+		+	+	NF	+	+	Réf. 10	N°s 9 et 10
14	1990	M	50	Cultivateur	+		+		+	+	+	+	— (**)	—	
		10 M 4 F	moy. = 25 ext = 1,5/50	Plutôt rural	8	3	9	3	2	11/11	7/9	14/14	1/5	2/14	

\* Atteinte du globe oculaire, \*\* DO en ELAVIA Pasteur<sup>R</sup> : 0,220, NF = non fait, les N° des figures renvoient à la planche couleur. Cutan. = cutanée, Muq. = muqueuse, Gang. = ganglionnaire, Diff. = diffuse, Sousc. = sous-cutanée, Cult. = culture, Histo. = histologie, Séro. = sérologie, Publi. = publication, moy. = moyenne, ext. = extrêmes.

25 ans, des extrêmes de 1 an et demi et 50 ans avec 43 % de sujets de moins de 20 ans. Une majorité de malades (10 sur 14) vivant en zone rurale, une fréquence relativement stable avec de 1 à 3 cas par an de 1981 à 1990, date à laquelle la première forme diffuse au cours d'un SIDA est observée.

Les atteintes ganglionnaires et cutanées-sous cutanées sont les plus fréquentes. Les signes d'appel peuvent être uniquement ganglionnaires (cas n° 2, 5, 7) ou associés à des lésions cutanées se présentant sous forme d'éléments papulo-lenticulaires ou nodulaires (cas n°s 11, 13; fig. 5, 6, 9 et 10). Il peut s'agir de tuméfactions sous-cutanées, revêtant l'allure d'un abcès froid évoluant vers une fistulisation spontanée (cas n° 11, fig. 5 et 6), ou d'ulcérations torpides (cas n° 3, fig. 1), parfois bourgeonnantes (cas n° 4, fig. 2). Négligées, les atteintes cutanées peuvent s'étendre pour donner de vastes placards ulcéro-végétants (cas n° 12, fig. 7).

Les lésions muqueuses ou cutanées peuvent être en regard de lésions osseuses sous-jacentes (cas n° 4, fig. 2; cas n° 10, fig. 3 et 4).

La diversité des localisations se traduit par le nombre important de services cliniques concernés : Gastro-Entérologie, Stomatologie, Ophtalmologie, Cancérologie, Chirurgie orthopédique. Un état général longtemps bien conservé, une évolution lente des lésions ainsi que le caractère rural de l'infection, rendent compte de la fréquence des formes vues à un stade évolué. Toutefois, l'observation n° 9 illustre la possibilité d'évolution rapide : importante atteinte osseuse de l'orbite chez une petite fille d'un an et demi ayant entraîné une énucléation pour exophtalmie d'aspect malin (pas de figure disponible).

Le diagnostic a toujours comporté la mise en évidence de formes levures ovoïdes, mesurant 7 à 15 µm, typiques de *Histoplasma duboisii* par l'examen histologique (fig. 11). L'examen mycologique direct des différents prélèvements a été positif dans tous les cas où il a été pratiqué (11/11) (fig. 12). Par contre, dans deux cas où il était positif, la culture fut négative.

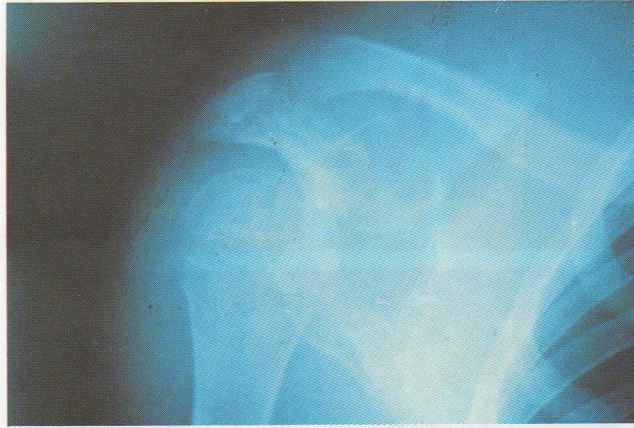
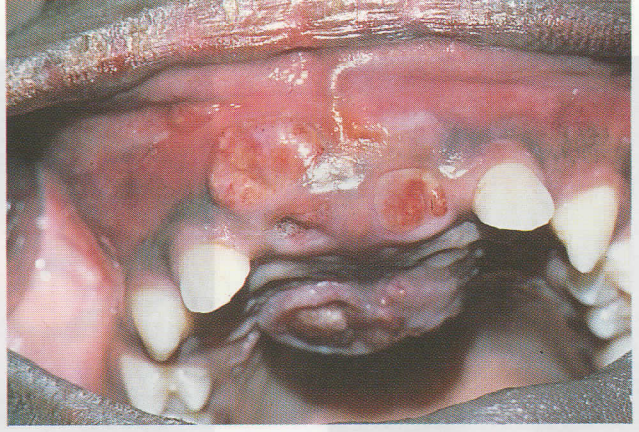
Malheureusement, l'évolution à moyen et long terme n'est pas connue pour toutes les observations. Les deux formes disséminées ont été rapidement mortelles (moins d'une semaine après le diagnostic); une infection à VIH a été confirmée dans un cas.

Pour les autres observations, l'évolution initiale fut toujours bonne sous amphotéricine B, administrée en perfusion de 0,6 à 1 mg/kg, 1 jour sur 2. Lorsque les cures ont pu être poursuivies suffisamment longtemps (dose totale 1 à 2 g selon l'âge), les résultats ont été satisfaisants. Dans deux cas une mauvaise tolérance rénale, associée pour un malade, à la survenue répétée de crises convulsives au décours de la perfusion, a conduit à remplacer l'amphotéricine B par le kétoconazole.

## DISCUSSION

L'histoplasmose à *H. duboisii* n'est pas exceptionnelle au Congo : de 1981 à 1990, quinze cas ont été recensés : les 14 présentés ici dus à *H. duboisii* auxquels il faut ajouter le cas publié en 1984 (27). On ne retrouve pas de répartition géographique régionale particulière, contrairement à ce qui est décrit au Zaïre (42) où, dans ce pays voisin du Congo, il existerait une plus forte incidence dans la partie Est (Kasaï Oriental). Nos observations sont compatibles avec une contamination surtout rurale. Le diagnostic ayant toujours été posé et/ou évoqué sur des arguments histologiques, il est possible que des malades n'aient pu être dépistés en l'absence de ce type d'examen, réalisé seulement dans les deux principales villes du pays.

La prédominance masculine se vérifie dans cette série mais celle des adultes, donnée classique (18, 46), est moins



1	2
3	4
5	6



FIG. 1 à 10. — Illustrations cliniques des observations selon les indications du *tableau 1*.  
Illustrations of the clinical aspect of the cases presented in *Table 1*.

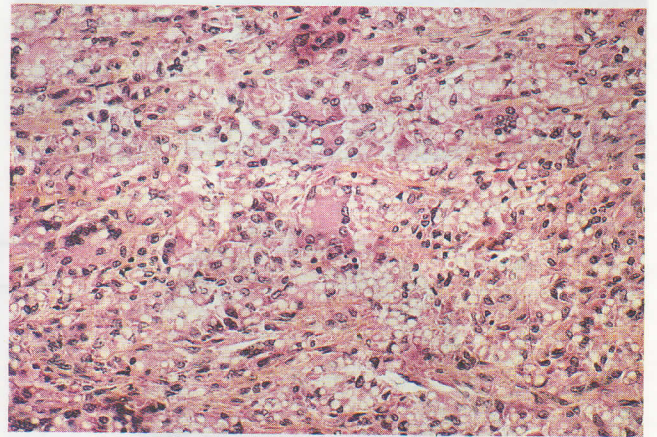
FIG. 1. — Lésion ulcérée périanale (cas n° 3). — Ulcerated perianal lesion (case 3).

FIG. 2. — Lésions de la gencive supérieure (cas n° 4). — Lesions on the gingiva (case 4).

FIG. 3. — Image radiologique d'ostéo-arthrite de l'épaule (cas n° 10). — Osteoarthritis of the shoulder (case 10).

FIG. 4. — Cicatrisation après 1 g d'amphotéricine B (même malade que *fig. 3*).  
Healing after amphotericin B treatment (1 g) (same patient as *fig. 3*).

FIG. 5 et 6. — Lésion cutanée avec écoulement d'une sérosité purulente, après fistulisation (cas n° 11).  
Cutaneous lesion with discharge of a seropurulent fluid after fistulisation (case 11).



7	8	9
10	11	
		12

FIG. 7. — Ulcération étendue (cas n° 12).  
Large ulceration (case 12).

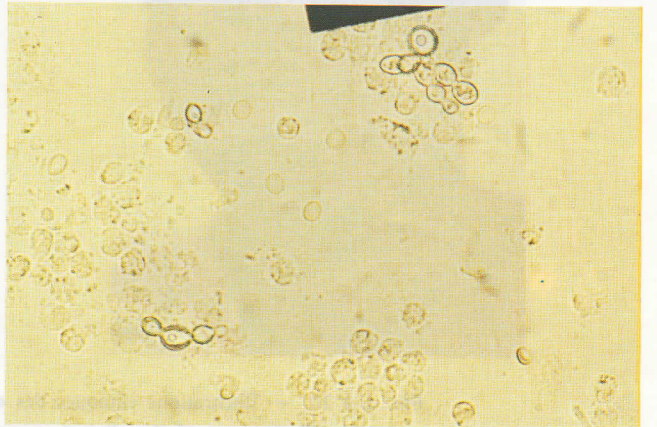
FIG. 8. — Lésions évocatrices de molluscum contagiosum (cas n° 12).  
Molluscum contagiosum-like lesions (case 12).

FIG. 9. — Lésions nodulaires (cas n° 13).  
Nodular lesions (case 13).

FIG. 10. — Détail de la lésion précédente (cas n° 13) au niveau de la crête iliaque. — Close-up of the former lesion located on the iliac crest (case 13).

FIG. 11. — Aspect histologique (lésion ganglionnaire, cas n° 13). — Histological aspect (lymph node, case 13).

FIG. 12. — *Histoplasma duboisii* forme levure. Examen direct d'un écoulement, cas n° 11).  
Direct microscopy (case 11) with typical *H. duboisii* yeasts cells.



nette. De même au Zaïre, parmi les 5 derniers cas rapportés, on relève 4 enfants de moins de 10 ans (42).

Nous n'avons pas noté d'augmentation du nombre de cas depuis l'avènement du SIDA (1 à 2 par an en moyenne), contrairement à ce que l'on observe pour la cryptococcose (9, 34, 48, 50). Les premières observations survenant au cours du SIDA sont récentes. A ce jour, quatre cas seulement d'histoplasmose africaine à *H. duboisii* ont été rapportés au cours d'une infection à VIH : deux chez des européens hétérosexuels (3, 16/43), un chez un adulte congolais (10), et le 4<sup>e</sup> chez un enfant ayant vécu en Guinée Bissau (39). Cette faible fréquence contraste avec la survenue désormais fréquente, de l'histoplasmose à *H. capsulatum*, dans les pays où cette forme est endémique (22). Elle représente en Amérique du Nord la principale mycose opportuniste au cours du SIDA (26, 30). S'agit-il d'une différence de comportement des histoplasmes au cours des infections à VIH (22) ou d'un problème d'exposition aux germes (9)? L'atteinte par *H. capsulatum* associée au SIDA n'a été évoquée que 5 fois chez des sujets d'origine africaine. Un cas diagnostiqué au Congo concerne une Zaïroise âgée de 22 ans avec fièvre à 38-39 °C, adénopathies généralisées, éruptions papulo-nodulo-pustulo-ulcéreuses de la face, leucopénie, d'évolution mortelle rapide avec perte de poids. Une association avec le SIDA peut se poser *a posteriori* sans preuve sérologique disponible à l'époque. Les 4 autres cas ont été rapportés en Europe. Pour 2 d'entre eux, rapportés en France, il s'agissait d'histoplasmoses disséminées survenant dans un cas chez un congolais de 41 ans avec fièvre à 40° C, éruption cutanée maculopapuleuse, adénopathies cervicoaxillaires, à évolution favorable après un traitement par l'amphotéricine B suivie de kétoconazole, mais avec décès un an après des suites d'une toxoplasmose cérébrale; l'autre cas concerne un centrafricain de 23 ans avec fièvre 39° C, éruption papulaire généralisée (visage, thorax, membres), hémocultures positives à *H. capsulatum*, répondant favorablement à l'amphotéricine B suivie d'itraconazole (400 mg/jour), mais décédant 10 mois après de complications pulmonaires d'étiologie indéterminée. Les deux derniers cas ont été rapportés, un en France (31) chez une Zaïroise de 37 ans présentant une histoplasmose disséminée et un syndrome de Kaposi, et le dernier, en Suisse, également chez un Zaïrois (19). Au total sur 5 cas d'histoplasmose à *H. capsulatum* chez des sujets d'origine africaine rapporté dans la période de SIDA épidémique, 4 sont associés au SIDA.

Les formes disséminées d'histoplasmose à *H. duboisii* avec atteinte viscérale (pulmonaire, gastro-intestinale, hépatosplénique, péritonéale, ...) sont toutefois connues depuis longtemps (15). Rares, elles peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une localisation habituelle. Le pronostic est réservé avec une évolution souvent fatale (23, 53).

Cliniquement, nos observations sont conformes aux descriptions habituelles et illustrent la variété des lésions

cutanéodermiques ainsi que la fréquence des localisations ganglionnaires, isolées ou satellites, évocatrices d'adénites tuberculeuses. Les lésions osseuses sont parmi les plus fréquentes : elles représentaient respectivement 36,2 % des 116 cas recensés par Drouhet en 1972 (20).

Les atteintes ostéo-articulaires peuvent simuler une tuberculose (25), en particulier un mal de Pott pour les atteintes vertébrales. Les autres localisations habituelles sont le coude, le genou, le sternum, les côtes et le maxillaire; l'épaule est touchée plus rarement (c'est le cas de l'observation n° 10 (fig. 3), avec une importante lyse de l'omoplate au niveau de l'angle externe et un pincement de l'interligne articulaire scapulo-humérale). A la radiographie, on observe des images de lyse osseuse se traduisant souvent sous la forme de géodes mal limitées.

Ces 14 observations illustrent clairement l'intérêt de l'examen anatomopathologique (les lésions tissulaires et l'aspect des levures sont très évocateurs, fig. 11) qui, dans cette série, a permis de faire, ou d'évoquer, le diagnostic dans la totalité des cas. Mais ces données démontrent également que les cliniciens ne pensent pas suffisamment à l'histoplasmose et/ou ne connaissent pas assez l'intérêt du simple examen direct du produit pathologique, le diagnostic ayant toujours été confirmé rapidement, pour les observations présentées, lorsque cet examen a été réalisé. La positivité des cultures, par contre, n'est pas constante.

Le traitement est avant tout médical, nécessitant la prescription d'amphotéricine B, qui reste dans cette indication toujours le produit de référence, malgré sa toxicité et ses difficultés d'administration, par rapport aux dérivés imidazolés (44). La dose totale doit être d'au moins 2 g pour un adulte (20), ce qui implique une hospitalisation prolongée et expose à des problèmes de tolérance. En effet, outre la toxicité rénale et médullaire qui implique une surveillance régulière, les perfusions d'amphotéricine B peuvent être à l'origine de réactions immédiates à type de fièvre, de choc ou de crises convulsives ainsi que de réactions locales au niveau des veines. Parfois, et ce fut le cas pour 4 de nos observations, il faut y associer l'exérèse chirurgicale des lésions. Celle-ci est limitée dans la plupart des cas : drainage d'un abcès, excision des parties molles nécrotiques, curetage des fongosités et mise à plat. L'aspect « sucre mouillé » de l'os oblige à limiter l'excision sous peine d'entraîner une perte de substance trop importante (40).

Des résultats intéressants ont été obtenus avec le kétoconazole, le fluconazole (45) et l'itraconazole (49) dans l'histoplasmose à *H. capsulatum*. En ce qui concerne l'histoplasmose à *H. duboisii*, le kétoconazole a parfois été utilisé : soit en traitement complémentaire après une intervention chirurgicale (11, 32), soit comme seul traitement (27, 36). Une étude récente (37), concernant 5 cas d'histoplasmose africaine à *H. duboisii* traités par le kétoconazole, montre

que, dans les cas où la guérison a pu être obtenue (2 sur 5), la durée du traitement atteint un à deux ans en moyenne. Dans un cas d'histoplasmose disséminée, le relais a été pris par l'amphotéricine B devant l'inefficacité du premier traitement instauré, et la guérison a pu être obtenue après 12 semaines de traitement. Il est regrettable que les auteurs ne donnent pas d'information concernant la sérologie VIH de ces patients. Néanmoins, les données concernant le traitement par cet imidazolé sont insuffisantes : ni les posologies, ni la durée du traitement ne sont encore définies. Certains auteurs recourent à de fortes posologies pour aboutir à la guérison comme le cas d'une enfant de 10 ans atteinte d'histoplasmose africaine disséminée et traitée avec succès par le kétoconazole à forte dose (10 mg/kg/j) pendant une durée de 15 mois (14). Aucune autre donnée concernant le traitement par le fluconazole n'a pu être retrouvée. Par contre, l'utilisation de l'itraconazole semble encourageante, puisqu'elle a entraîné à deux reprises la guérison complète, avec une durée de traitement variant de 6 mois et demi à 2 ans (21, 24). Néanmoins d'autres études sont nécessaires pour évaluer son efficacité dans le traitement de l'histoplasmose à *H. duboisii*.

Le coût de ces traitements, toujours fort élevé, théoriquement hors de portée des populations locales, est à considérer en tenant compte de la rareté des indications (1 à 2 cas annuels sur 10 ans au Congo, pays de 2 millions d'habitants).

**Remerciements :** Nous remercions vivement M. le Professeur E. DROUHET pour l'aide apportée dans l'étude bibliographique et les Laboratoires Bristol-Myers Squibb France pour la prise en charge des plaques couleur.

#### RÉFÉRENCES

- Adekeye E, Edwards MB, Williams HK. Mandibular african histoplasmosis: imitation of neoplasia or giant-cell granuloma? *Oral Surg* 1988;65:81-4.
- Aderaye G, Seifu D. African histoplasmosis in Ethiopia: a case report. *East Afr Med J* 1987;64:428-30.
- Arendt U, Coremans-Pelseener J, Gottlob R, Bril T, Bujan-Boza W, Fondou P. African histoplasmosis in a Belgian patient. *Mycoses* 1991;34:59-61.
- Aubry P, Lecamus JL. Les histoplasmoses. *Med Trop Marseille*. 1986;46:231-7.
- Blanc C, Fischer MA, Clavel C, Panaye JP. Histoplasmosis duboisii in a single pulmonary lesion. *Bull Soc Fr Mycol Méd* 1989;18:137-40.
- Bykoy VL. Histologic of african histoplasmosis (the first case of the disease in the USSR). *Arkhiv Patologii* 1989;51:75-7.
- Calzolari M, Schutz R, Zango B, Mateo J. L'histoplasmose africaine disséminée avec lésions pulmonaires. A propos d'un cas observé à Bobo-Dioulasso (Burkina Fasso). *Méd Mal Inf* 1990;20:252-4.
- Carme B, Itoua Ngaporo A, Bourgarel J, Poste B. Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum*. A propos d'une forme disséminée avec localisation cutanée chez une Zaïroise. *Bull Soc Path Ex* 1984;77:653-7.
- Carme B, Ngolet A, Ebikili B, Itoua Ngaporo A. Is african histoplasmosis an opportunistic fungal infection in AIDS? *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1990;84:293.
- Carme B, Itoua Ngaporo A, Ngolet A, Ibara JR, Ebikili B. Disseminated african histoplasmosis in a congolese patient with AIDS. *J Med Vet Mycol* 1992;30:245-8.
- Colin JF, Van Hoff I, Staudt JP, Droissart R, Wilcox R. Localisation colique d'une histoplasmose africaine. *Gastrol Clin Biol* 1991, 15:981-3.
- Coulanges P, Raveloarison G, Ravisse P. Existence de l'histoplasmose à *Histoplasma duboisii* en dehors de l'Afrique continentale (à propos du premier cas Malgache). *Bull Soc Path Ex* 1982;75:400-3.
- Coulanges P. L'histoplasmose à grandes formes (*H. duboisii*) à Madagascar (à propos de 3 cas). *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1989;56:169-74.
- Delclaux C, Schultz R, Calzolari M, Balloul E, Zango B. Generalized histoplasmosis to *Histoplasma duboisii* with pulmonary-mediastinal disease. Cure after 15 months of treatment with ketoconazole. *Rev Mal Resp* 1992;9:559-60.
- Depoux R, Merveille P. Note sur l'histoplasmose à grandes formes en AEF. *Sem Hôp Paris 33<sup>e</sup> année* 1957;49/50:1-5.
- Depré G, Coremans-Pelseener J, Peeters P, Rickaert F, Struelens M, Serruys E. Histoplasmose africaine disséminée associée à un syndrome d'immunodéficience acquise. *Bull Soc Fr Mycol* 1987;14:75-80.
- Destombes P, Ravisse P, Nazimoff O. Bilan des mycoses profondes établi en 20 années d'histopathologie à l'Institut Pasteur de Brazzaville. *Bull Soc Path Ex* 1970;63:315-23.
- De Vroey Ch. Epidemiology of african histoplasmosis. *Ann Soc Belge Med Trop* 1972;82:407-20.
- Dietrich PY, Pugin P, Regamey C, Bille J. Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. [Correspondence]. *Lancet* 1986;2:752.
- Drouhet E. Les aspects cliniques de l'histoplasmose africaine. *Ann Soc Belge Med Trop* 1972;52:391-406.
- Drouhet E. African histoplasmosis. In: RJ Hay (edit.). *Baillères Clinical Tropical Medicine and communicable Disease*. Baillière Tindall, London 1989;4:221-47.
- Drouhet E, Dupont B. Mycoses in AIDS patients. An overview. In: Van den Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G. and Van Cutsem J, Drouhet E. and Dupont B. Eds. *Mycoses in AIDS Plenum press*, New York, 1990.
- Dupont B, Drouhet E, Lapresle C. Histoplasmose généralisée à *Histoplasma duboisii*. Forme pulmonaire miliaire à évolution fatale. *Nouv Presse Med* 1974;3:1005-7.
- Dupont B, Drouhet E. Early experience with itraconazole *in vitro* and in patients. Pharmacokinetic studies and clinical results. *Rev Infect Dis* 1987;9:S71-S76.
- Gentilini M, Brucker G, Danis M, Lebas J, Mogahed A. Dix cas d'histoplasmose. Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques. *Ann Med Interne* 1980;131:209-12.
- Graybill JR. Histoplasmosis and AIDS. *J Inf Dis* 1988;158:623-26.
- Griffet Ph, Poaty-Mapakou C, Bouyou-Mananga E, Samson P. Histoplasmose africaine à *Histoplasma duboisii*. A propos d'un cas exemplaire à localisations cutanées et osseuses. *Méd Armées* 1984;12:679-82.
- Gumaa SA, Ahmed MA, Hassan MEA, El Hassan AM. A case of african histoplasmosis from Sudan. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1988;82:503-5.
- Jaussaud R, Riche O, Puygauthier-Toubas D. et al. Histoplasmose disséminée et SIDA : trois observations. *Méd Mal Inf* 1991;21:746-9.
- Johnson PC, Khardoru N, Najjar AF, Butt F, Mansell PWA, Sarosi GA. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Am J Med* 1988;85:152-8.

31. Katlama C, Leport C, Matheron S *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Africans. *Ann Soc Belge Méd trop* 1984;64:379-89.
32. Khalil M, Iwatt A, Gugnani HC. African histoplasmosis masquerading as carcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum* 1989;32:518-20.
33. Lapeze M, Bourgarel J. Un cas d'histoplasmosse à *Histoplasma capsulatum* observé à Brazzaville. *Bull Soc Med Afr Noire Langue fr* 1978;23:214-8.
34. Laroche R, Deppner M, Floch JJ *et al.* La cryptococcose à Bujumbura, Burundi. *Bull Soc Path Ex* 1990;83:159-69.
35. Lecamus JL, Ribault L, Floch JJ. Un nouveau cas d'histoplasmosse africaine à localisations osseuses multiples. *Méd Trop* 1986;46:307-9.
36. Lesbordes JL, Beuzit Y. Observation d'une histoplasmosse à *Histoplasma duboisii* traitée par le kétoconazole à Bangui (RCA). *Méd. Trop* 1986;46:303-5.
37. Mabey DCW, Hay RJ. Further studies on the treatment of african histoplasmosis with Ketoconazole. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1989;83:560-2.
38. Macher A, Nelson A, De Vinatea M, Lanoie L, Thorpe R, Sambe D. Disseminated infection by *Histoplasma duboisii* in an african patient with AIDS. *Lab Invest* 1988;58:59.
39. Matos Almeida MJ. Histoplasmosse africaine disséminée (HAD) chez un enfant noir de Guinée Bissau séropositif pour le VIH2. *V<sup>e</sup> International conference on AIDS*, n° 2659, June 4-9, 1989.
40. Moyikoua A, Carme B, Ngolet A, Pena-Pitra B. Histoplasmosse africaine : a propos d'un cas d'ostéo-arthrite de l'épaule. *Med Afr Noire* 1991;38:372-6.
41. Odds FC, Arai T, Disalvo F *et al.* Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Sub-Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992;30:1-10.
42. Pakasa M, Nsiangana Z. Histoplasmosse due to *Histoplasma duboisii* (five new cases), possible association with *Schistosoma mansoni*. *J Mycol Méd* 1991;1:306-9.
43. Peeters P, Depré G, Rickaert F, Coremans-Pelseneer J, Seruys E. Disseminated african histoplasmosis in a white heterosexual male patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Mykosen* 1987;30:449-53.
44. Pichard E, Duflo B, Sangare S, Naco A, Diallo A. L'histoplasmosse africaine au Mali. *Ann Med Int* 1987;138:278-81.
45. Polak A, Dixon DM. Fungistatic and fungicidal effects of amphotericin B, ketoconazole and fluconazole against *Histoplasma capsulatum* *in vitro* and *in vivo*. *Mykosen* 1987;30:186-94.
46. Rippon JW. Histoplasmosis duboisii. In: *Medical Mycology*, 3ed edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988, 424-32.
47. Rivron RP, Evans EG. Enlarged cervical lymph node due to african histoplasmosis. *J Laryngol Otol* 1988;102:945-6.
48. Rogerie F, Ott D, Wolff R, Vandepitte J, Lemmens P. Bactériémie à *Salmonella* et cryptococcose généralisée, double indicateur du SIDA africain. *Méd Trop* 1990;47:186-8.
49. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: Emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1-8.
50. Swinne D, Deppner M, Laroche R, Floch JJ, Kadende P. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS-associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 1989;3:389-90.
51. Traore F, Bonvalet D, Badillet G. Diagnostic problems in a case of african histoplasmosis. *Bull Soc Fr Mycol Méd* 1988;17:385-90.
52. Valère P, Thomas D, Delcourt A. Accidents thromboemboliques, histoplasmosse et fistule artérioveineuse pelvienne. *Ann Méd Int* 1991;15:981-3.
53. Valmary J, Bauduceau B, Lartisian D, Flechaire A, Debord T. Histoplasmosse disséminée à *Histoplasma duboisii* chez une Ivoirienne. *Med Trop* 1984;44:369-73.