

Les entomophthoromycoses tropicales

Autor(en): **Fromentin, H. / Ravisse, P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **34 (1977)**

Heft 4

PDF erstellt am: **13.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-312275>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Services de Mycologie et d'Anatomo-pathologie, Institut Pasteur, Paris

Les entomophthoromycoses tropicales

H. FROMENTIN, P. RAVISSE

Summary

A review was made about human entomophthoromycosis observed in tropical areas due to fungi of the order Entomophthorales. Rhinophycomycosis is caused by *Entomophthora coronata*, a cosmopolitan fungus which is only pathogen in wet tropical and subtropical climates. The disease, a muco-cutaneous infection of the face, induces monstrous deformations. Basidiobolomycosis is caused by *Basidiobolus meristosporus*, a saprophyte of different amphibians and reptiles very often present in the family Agamidae. The disease interests the subcutaneous tissues and is mainly located at the trunk, shoulders and upper part of the limbs. The epidemiology, clinic and therapeutic were reported. Histopathological lesions and morphology of both fungi were studied. The etiology of the causal agents of these mycoses was discussed.

Mots-clé: Entomophthoromycoses, *Entomophthora coronata*, *Basidiobolus meristosporus*.

Les Entomophthorales (classe des Zygomycètes) sont des champignons microscopiques filamenteux à thalle siphonné. Ils sont cosmopolites, vivent en saprophytes dans le sol et les détritux végétaux et sont parfois entomopathogènes [32].

Naguère, les mucormycoses, infections viscérales secondaires, étaient les seules maladies de l'homme attribuées à des champignons appartenant aux Zygomycètes. Elles sont dues à des champignons opportunistes de la classe des mucorales [39]. Mais, au cours des vingt dernières années, on a décrit des infections primaires humaines sous-cutanées dues à *Basidiobolus* (1956) [29] et cutanéomuqueuses dues à *Entomophthora coronata* (1965) [7].

Correspondence: Docteur H. Fromentin, Service de Mycologie, Institut Pasteur, rue du Dr Roux, F-75724 Paris Cédex 15

Les Zygomycètes pathogènes pour l'homme, responsables de ces entomophthoromycoses tropicales, appartiennent à l'ordre des Entomophthorales, comprenant une seule famille des Entomophthoracées Warming, 1884.

Au genre *Basidiobolus* Eidam, 1886 se rattache *Basidiobolus meristosporus* Drechsler, 1955 responsable des basidiobolomycoses; au genre *Entomophthora* Fres., 1856 se rattache *Entomophthora coronata* (Costantin) Kevorkian, 1937. Ce dernier est de plus en plus souvent désigné, à juste raison semble-t-il, comme étant un *Conidiobolus coronatus* (genre *Conidiobolus*) [46]. Il est l'agent pathogène des rhinophycomycoses.

La rhinophycomycose et la basidiobolomycose sont, pour la clarté de l'exposé, étudiées séparément. On envisage successivement l'épidémiologie de la maladie: les facteurs climatiques, écologiques, l'âge, le sexe et le mode de vie des malades, puis le rôle possible des vertébrés à sang froid et des insectes dans la propagation de la maladie; enfin, l'étude clinique sera envisagée. La thérapeutique et l'histopathologie sont les mêmes pour ces deux affections et seront traitées avec la rhinophycomycose. Une étude plus spécifiquement mycologique termine chacune de ces deux parties.

I. La rhinophycomycose

La rhinophycomycose (*phycomycosis entomophthorae*, rhinoentomophthoromycose) est une mycose à localisation essentiellement faciale, atteignant dans la plupart des cas la sous-muqueuse des voies respiratoires supérieures.

Connue depuis un peu plus de dix ans, cette mycose semble peu répandue, cependant le nombre de cas décrits dans la littérature augmente rapidement [36] (étude actuelle, 55 cas rapportés).

Parmi les mammifères, les Equidés sont touchés: des chevaux au Texas [8] et en Australie [28], des chevaux et des mulets en Colombie [40]. Les animaux malades présentent des nodules granulomateux plus ou moins ulcérés de la cloison nasale. Enfin, on a observé pendant plusieurs mois en Tanzanie un chimpanzé femelle atteint de rhinophycomycose [42]. La maladie s'était aggravée à la puberté et régressait après application d'un traitement spécifique. On ne connaît pas actuellement d'autres vertébrés atteints spontanément.

La maladie est localisée aux régions tropicales et subtropicales humides d'Afrique, d'Amérique et de l'Inde. Un cheval d'Australie fait exception, il vivait en Nouvelle Galle du Sud, c'est-à-dire en région tempérée chaude.

Il faut cependant noter que le champignon responsable est cosmopolite: il est isolé du sol ou des détritux végétaux sous toutes les latitudes. Il peut être pathogène pour les pucerons et d'autres insectes. Il est décrit comme étant en association avec le parasitisme des termites dont le rôle possible dans la propagation de la maladie ne devrait pas être ignoré [13].

Le mode de contamination n'est pas connu; le plus plausible serait une inoculation traumatisante par voie nasale, par l'intermédiaire d'un insecte, d'un

fragment végétal ou de poussière de sol véhiculant des spores. Le malade de l'un de nous avait vu débiter sa maladie après une blessure du nez par une planchette de bois. Au Nigéria, il y a prépondérance des cas humains en région forestière humide [11]; tous les malades interrogés sont des ruraux vivant en plein air, ayant des contacts répétés avec le sol, qu'il s'agisse d'agriculteurs ou de conducteurs d'engins sur des chantiers [36].

55 cas sont décrits dans la littérature avec la répartition suivante:

- 44 cas en Afrique, soit: Nigéria 20, Cameroun 10, Côte d'Ivoire 4, Zaïre 4, République Centre Africaine 2, Kenya 2, Sénégal 1, Madagascar 1;
- 5 cas en Asie (Inde) et
- 6 cas en Amérique soit: Brésil 2, Colombie 1, Iles Cayman 1, Porto Rico 1 et Etats-Unis 1.

A l'exception d'une fillette de 8 ans [1] et d'un garçon de 11 ans [7], la maladie affecte des adultes avec atteinte prédominante du sexe masculin (46 hommes pour 9 femmes).

Clinique

Les lésions débutent essentiellement au niveau de la sous-muqueuse nasale et secondairement par progression de proche en proche s'étendent au sinus, au pharynx, au tissu sous-cutané de la région centrale de la face, plus tardivement au tissu musculaire.

Cette invasion se caractérise par un gonflement, une tuméfaction de la face avec infiltration de la peau de la région nasale puis de la lèvre supérieure, soulevant la narine en forme de groin. La peau est luisante, souvent hyperpigmentée. Il n'existe pas d'ulcération. A la palpation, la tumeur est dure, mobile sur le plan osseux. On peut trouver des nodules en périphérie. La peau recouvrant la tumeur est infiltrée par un œdème dur. Il n'existe que rarement des adénopathies régionales.

L'examen des fosses nasales révèle la présence d'une tumeur rouge, charnue, endonasale siégeant le plus souvent au niveau du cornet inférieur.

La radiographie du squelette du massif facial ne montre jamais de destruction osseuse. Par contre, la tumeur des tissus mous peut apparaître sous forme d'opacité au niveau des sinus maxillaires.

Les premiers signes de cette maladie d'abord endonasale sont le gonflement avec occlusion nasale progressive, les écoulements séreux et les épistaxis. On note parfois du prurit, mais les lésions sont en général peu ou pas douloureuses.

L'extension se fait essentiellement vers les sinus, le pharynx provoquant une gêne respiratoire, mais également vers les tissus cellulaires sous-cutanés avec élargissement des ailes du nez, puis atteinte de la lèvre supérieure, des joues, des régions sus et sous-oculaires et enfin, du front dans la région de la glabella.

Ces lésions ne dépassent habituellement pas l'angle de la bouche: cepen-

dant, l'un de nous a observé deux malades chez lesquels l'extension gagnait la lèvre inférieure aboutissant à une déformation monstrueuse de la face (homme hippopotame) [38]. Cette extension n'avait pas succédé à une biopsie chirurgicale [36].

Dans ces deux cas, les cultures ont permis l'isolement de *E. coronata* chez un malade et de *B. meristosporus* chez l'autre malade (Fig. 3 et 4).

Le problème se pose donc de différencier la rhinophycomycose due à *E. coronata* de la basidiobolomycose de la face. Il existe effectivement, comme on le verra plus loin, des basidiobolomycoses touchant la face, soit secondaires à des lésions thoraciques ou de l'épaule, soit même primitives (joue, région orbitaire). C'est ainsi que *B. meristosporus* a été isolé en Côte d'Ivoire d'une lésion du plancher buccal mais la muqueuse nasale reste intacte et l'affection est localisée à la région sous-mentale [52].

La rhinophycomycose à *E. coronata* se caractérise par une extension limitée à la joue et à la lèvre, une fixité de la tumeur sur les plans profonds et une mobilité de la peau la recouvrant [12]. Chez les malades camerounais observés par l'un de nous [38], il n'y avait pas de caractères physiques aussi tranchés pour différencier à la palpation les phycomycoses sous-cutanées des cutanéomuqueuses, et dans deux cas, *B. meristosporus* a été isolé chez des malades présentant des lésions du nez et des lèvres, l'affection ayant débuté chez eux par une localisation purement nasale. La rhinophycomycose semble donc caractérisée par l'atteinte primitive de la muqueuse nasale quelque soit le champignon isolé par culture, l'agent le plus habituel étant *E. coronata*.

L'évolution est lente, par poussées, et s'étale sur une longue période pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Elle se termine généralement par la guérison, rarement spontanée (à l'opposé de la basidiobolomycose), le plus souvent thérapeutique. Des cas d'aggravation et de résistance médicamenteuse, à l'iode en particulier, ont été rapportés. Aucun cas de mort n'a été signalé dans la rhinophycomycose (à part une observation inédite de Symmers), cependant, l'extension de cette mycose dans la région oro-pharyngée entraînant des phénomènes d'asphyxie et de compression peut nécessiter une intervention chirurgicale en urgence.

Le diagnostic basé sur la notion géographique et sur les caractères cliniques de la tuméfaction doit éliminer essentiellement une rhinite hypertro-

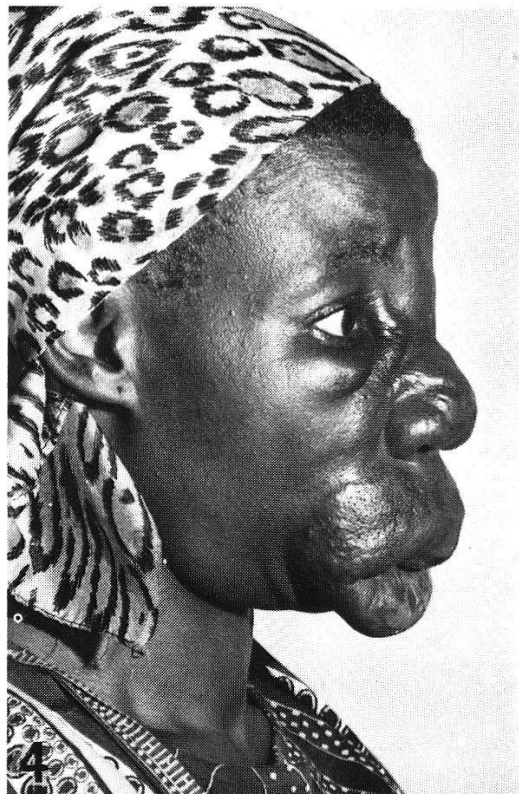
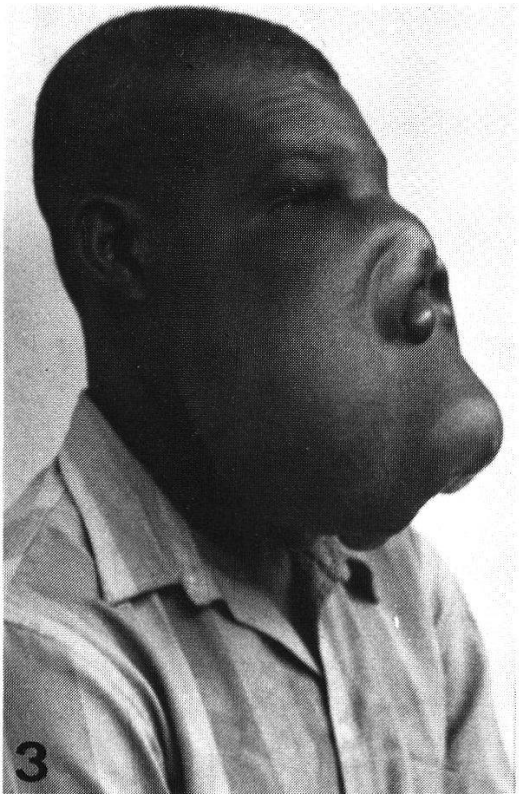
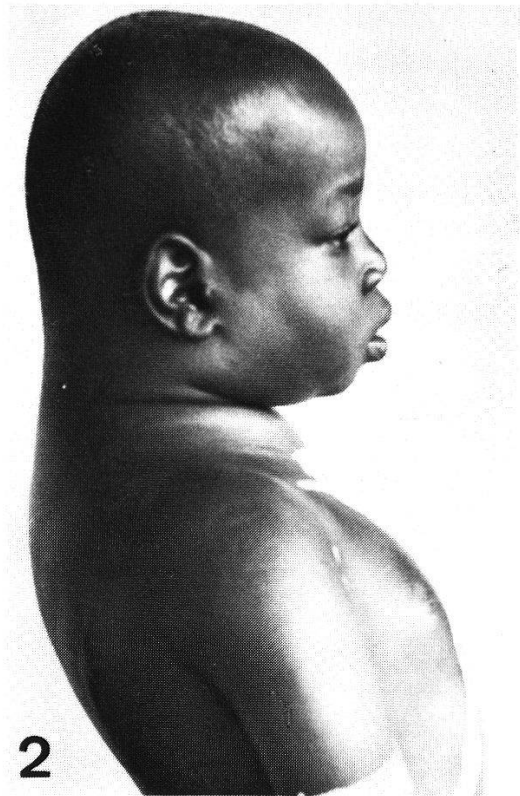
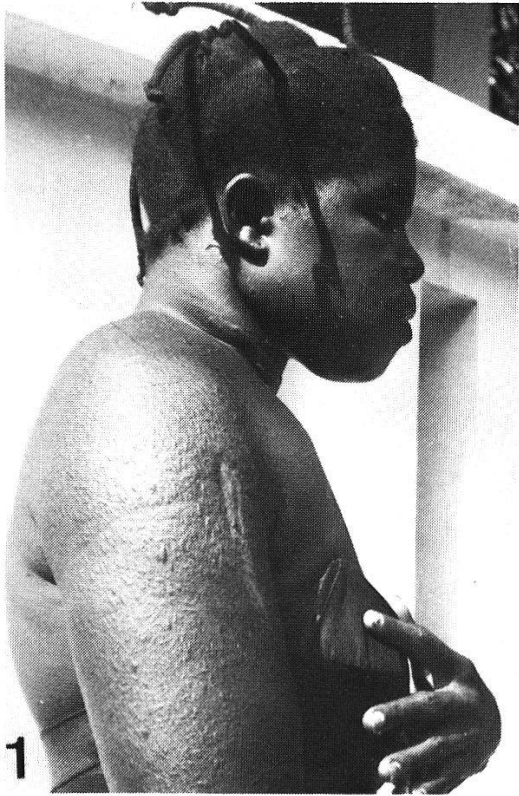
Planche I:

Fig. 1. L. Elisabeth, femme 29 ans, Brazzaville, 1967. Infiltration du membre supérieur et de l'épaule. Culture: *B. meristosporus*.

Fig. 2. Garçon 11 ans, Nord Cameroun, 1962 (Observation A. Gamet et H. Brottes). Infiltration du tissu sous-cutané entraînant une rigidité du cou et du thorax. Culture: *B. meristosporus*.

Fig. 3. E. Philippe, homme 31 ans, Guinée équatoriale, 1971. Infiltration du nez et des deux lèvres réalisant l'aspect d'homme-hippopotame. Culture: *E. coronata*.

Fig. 4. B. Julienne, femme 40 ans, Yaoundé, 1969. Infiltration du nez et des deux lèvres. Culture: *B. meristosporus*.



phique, un rhinosclérome, une tumeur bénigne du nez (polype) ou du maxillaire (goundou), enfin, un sarcome des parties molles et parmi les autres mycoses endonasales, une rhinosporidiose, une aspergillose des sinus (*A. flavus*).

L'étude anatomo-pathologique apporte une très utile présomption pour le diagnostic, mais elle doit être nécessairement complétée par une culture permettant l'identification du champignon. En effet, l'aspect histologique caractéristique de cette mycose est identique pour les rhinophycomyoses à *E. coronata* et les phycomyoses sous-cutanées à *B. meristosporus*.

Histopathologie

Macroscopiquement, les tissus excisés apparaissent d'une dureté ligneuse et d'aspect blanchâtre.

Microscopiquement, l'inflammation granulomateuse et macrophagique, peu suppurée, siège dans le derme profond et surtout dans l'hypoderme. Elle peut déborder et envahir le muscle strié.

L'aspect du granulome est variable avec la situation et le moment du prélèvement, en relation vraisemblablement avec l'état immunitaire de l'hôte. On peut distinguer un stade d'inflammation aiguë, sub-aiguë et chronique avec trois types de granulomes: le granulome histiocytaire, le micro-abcès et le granulome plasmodial [34] (Fig. 5). Le diagnostic positif se fait en général dès le faible grossissement sur le manchon éosinophile entourant le champignon. Cet aspect caractéristique des mycoses à *Entomophthora* et *Basidiobolus* se voit dans les foyers granulomateux actifs au niveau de nodules apparus récemment (Fig. 8).

Ce manchon a une épaisseur variable (3 à 30 microns) et un bord externe irrégulier. Sa structure peut être homogène, amorphe mais parfois elle est granuleuse. Dans ce cas, ces granules ont une taille, une réfringence et des réactions colorées semblables à celles des granules d'éosinocytes [51]. Ce dépôt fibrinoïde périfongique est superposable au phénomène qui se produit autour des œufs de Schistosome (pour lequel il a été démontré, par des techniques d'immunofluorescence, qu'il s'agissait de complexes antigènes-anticorps) [44], phénomène retrouvé dans diverses autres lésions parasitaires, mycosiques ou bactériennes chroniques (phénomène de Splendore-Hoeppli) [54].

En effet, les études histo et immuno-chimiques ont montré que ce précipité est composé de gammaglobulines, de fibrine, d'autres protéines, de lipides et de polysaccharides [53].

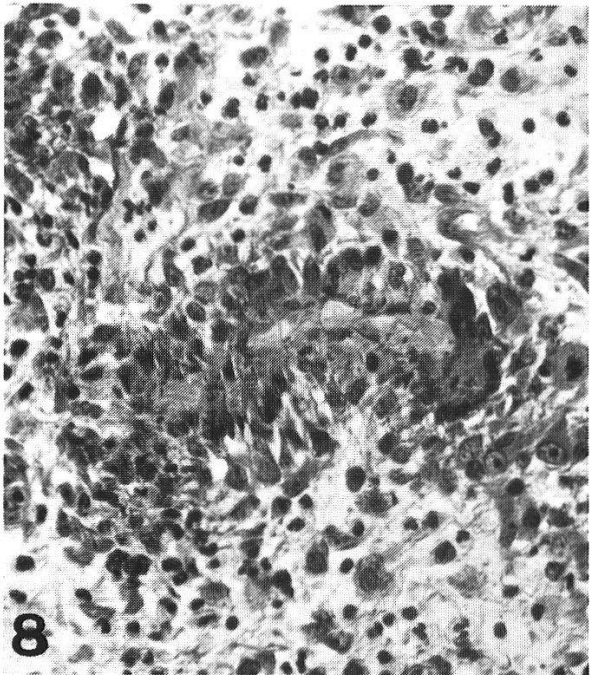
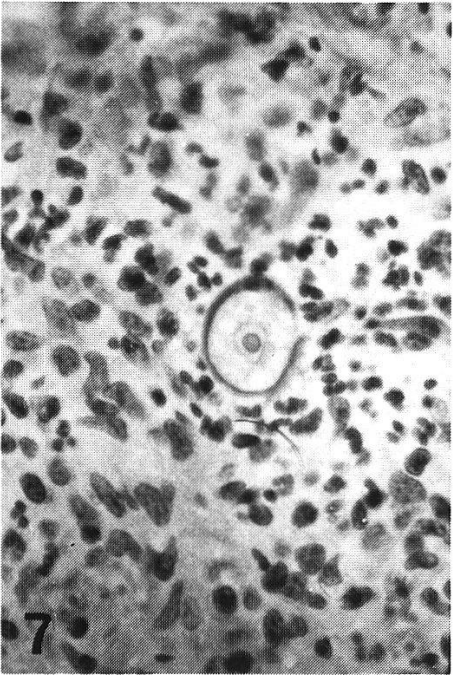
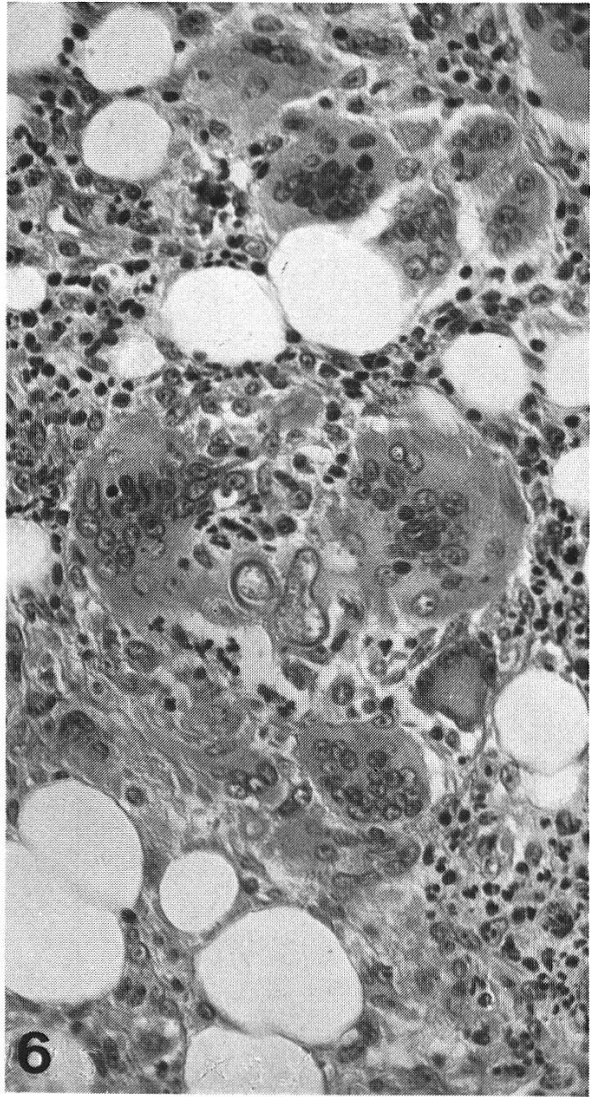
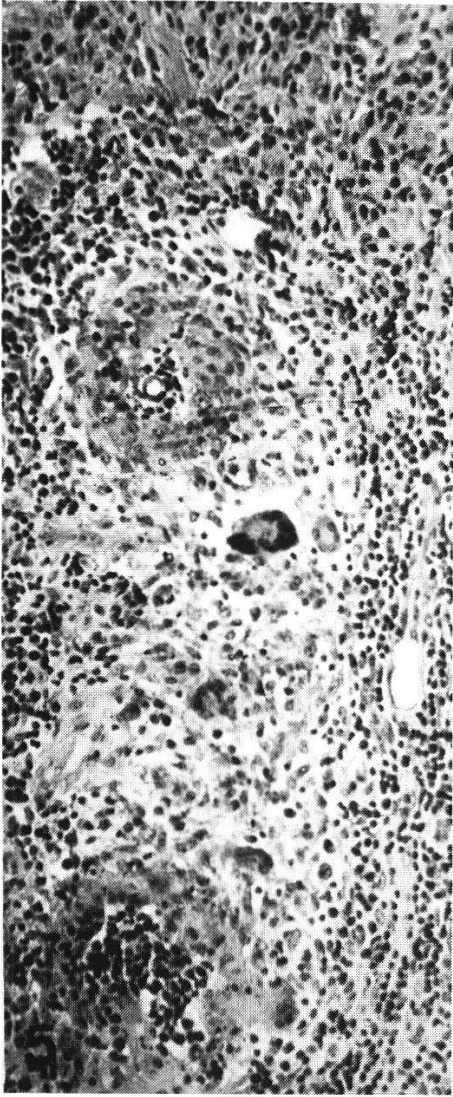
Planche II:

Fig. 5. Granulome polymorphe avec nodules mycotiques et cellules géantes. HES × 200.

Fig. 6. Amas de cellules géantes à corps étranger renfermant des fragments d'hyphe. HES × 550.

Fig. 7. Forme ronde à noyau central. HES × 610.

Fig. 8. Aspect caractéristique du filament mycélien engainé dans un dépôt éosinophile et entouré par une couronne d'histiocytes palissadiques. HES × 610.



Le champignon est difficile à voir à la coloration de routine (Hémalun-Eosine-Safran) et apparaît sous forme d'un tunnel vide ou d'un trou circulaire.

Il est plus apparent au PAS (Hotchkiss-Mac-Manus) et au Gomori-Grocott qui colore sa fine paroi. Les filaments longs et irréguliers (diamètre de 5 à 15 microns) sont rarement cloisonnés mais peuvent présenter des branchements. La lumière, généralement vide, renferme parfois une substance violacée à l'HES évoquant un cytoplasme où, plus rarement, on peut mettre en évidence un corpuscule arrondi.

De plus, on peut voir, exceptionnellement, incluses dans les macrophages, de grosses formes globuleuses de 15 à 20 microns de diamètre, présentant un organite rond, souvent central (Fig. 7).

La nature de ces éléments est inconnue. Ils ont été retrouvés aussi bien dans les cas de basidiobolomycose que dans ceux de rhinophycomycose à *E. coronata*.

Le précipité éosinophile n'est pas vu constamment: en particulier, en périphérie des lésions [51], le champignon peut apparaître nu dans les cellules adipeuses qu'il envahit. D'autre part, en vieillissant, les filaments et leur gaine fibrinoïde deviennent plus rares alors que les nodules à cellules géantes sont plus nombreux.

On voit ainsi apparaître, au contact du précipité, une réaction histiocytaire souvent radiée, les cellules se transformant parfois en cellules épithélioïdes ou en cellules géantes multinuclées.

Au stade initial subaigu de l'infection, on peut voir des micro-abcès avec souvent une forte participation de polynucléaires éosinophiles centrés par un filament mycélien et des granulomes histiocytaires autour d'hyphes florides engainés de leur substance éosinophile. En périphérie, on note une forte lympho-plasmocytose et c'est également à ce stade que des nodules mycotiques peuvent être vus.

Le stade chronique est caractérisé par le granulome plasmodial et l'involution fibreuse. Les filaments mycéliens inclus dans les macrophages apparaissent décapés de leur manchon (Fig. 6).

L'invasion vasculaire ne se rencontre pratiquement jamais [10, 50]. Cependant, l'endartérite oblitérante peut être retrouvée au niveau des lésions les plus anciennes.

Une dissémination hématogène a été signalée [41], mais la culture n'a pas permis l'isolement du champignon responsable; un envahissement ganglionnaire confirmé par culture dans une basidiobolomycose de la cuisse a été rapporté [31].

Schématiquement, le diagnostic histopathologique différentiel est facile à faire avec les mucormycoses, infections aiguës avec envahissement vasculaire, thrombose et nécrose tissulaire. L'éosinophilie est pratiquement absente, le granulome à cellules géantes rare, enfin la fibrose n'a pas le temps de se constituer. Il est cependant important de noter qu'en de rares circonstances les fila-

ments des Phycomycètes opportunistes peuvent être également entourés d'un matériel éosinophile [51].

Traitement

Le traitement médical est identique pour les deux affections. Dans la rhinophycomyose, le traitement chirurgical est souvent nécessaire: exérèse des tumeurs endonasales ou de la tumeur faciale à visée esthétique ou pour pallier une compression ou une extension. Ce traitement sera, bien sûr, associé à la cure médicale. De nombreux médicaments ont été utilisés, en particulier des antibiotiques, des sulfamides; tous les antifongiques (iodure, amphotéricine B, nystatine, griséofulvine, 5 fluoro-cytosine, dérivés d'imidazole et même cycloheximide) ont été essayés avec des résultats variables.

Le meilleur médicament est l'iodure de potassium, facile à administrer, bien toléré et souvent efficace [4]. Il est employé à la dose de 30 mg par kilo et par jour pour atteindre 2 à 3 grammes par jour chez un adulte. Le traitement est institué pour 3 mois au moins et sera repris en cas de rechute, les malades restant soumis à la cure iodée pendant une ou plusieurs années. L'un de nous a associé l'iodure de potassium à des corticoïdes et les résultats ont semblé meilleurs et plus rapides. De bons résultats ont été obtenus en utilisant une association de triméthoprime et de sulfaméthoxazole chez deux malades atteints de rhinophycomyose non améliorés par les traitements classiques [36]. Dans certains cas sévères, des perfusions d'amphotéricine B sont indiquées. Au moins chez un malade atteint de rhinophycomyose à *E. coronata*, la thérapeutique médicale la plus intensive associée à la chirurgie n'a pu obtenir la stérilisation des lésions [25].

Cultures

Le matériel biopsique mis en culture sur milieux gélosés classiques: Sabouraud glucosé sans antifongique, moût de bière, permet, dans les meilleures conditions, d'isoler l'agent responsable. Il est nécessaire, d'une part de prélever la biopsie au niveau d'une lésion en évolution en évitant les lésions anciennes où le champignon pourrait être mort, d'autre part de mettre en culture sans délai; la longue conservation du matériel au froid est à proscrire. *E. coronata* se développe en deux à quatre jours sous forme de colonies plates, régulières, glabres, puis légèrement duveteuses, blanchâtres. Dans les heures qui suivent le début de la culture, la formation d'un voile opaque est observée sur les parois du tube ou de la boîte de Pétri. Il s'agit de spores particulières, caractéristiques de l'ordre des Entomophthorales. Ces spores sont projetées mécaniquement (comme par un ressort) par les conidiophores jusqu'à 25–30 millimètres de distance, en quantité suffisante pour former une couche pouvant atteindre 1 mm d'épaisseur. Après quelques jours, la culture tapisse toute la surface de la gélose en traçant des sillons radiaires; la couleur est jaune verdâtre, le revers chamois.

La culture de *E. coronata* est phototrophe. Elle est sensible à l'actidione et au chloramphénicol. La température de culture varie de 20 à 37° C pour les souches isolées de mammifères. A l'opposé, les souches de *E. coronata* isolées du sol ou d'insectes sont thermosensibles. Toutes sont tuées au-dessus de 40° C et après un séjour de quelques jours à 4° C.

Morphologie

Les filaments du champignon sont siphonnés, multinucléés, épais, à ramifications irrégulières. Ils atteignent de 6 à 15 microns de diamètre. On observe des cloisons non rares qui, à l'opposé des septa des filaments mycéliens cloisonnés, ne sont pas percées d'un pore. Ces cloisons séparent souvent une partie morte d'une partie vivante du filament.

Le cytoplasme contient des gouttelettes de graisse, du glycogène et autres métabolites. L'étude de l'ultrastructure permet d'apporter quelques précisions. Le cytoplasme des conidies non germées et celui des cellules hyphales âgées de moins de 7 jours contient des organelles formant des agrégats lâches avec les liposomes. Ces «microbodies» ronds, ovales ou réniformes sont limités par une membrane simple et constitués par une matrice granuleuse, dense aux électrons, sans formation cristalline. Leur membrane est intimement associée à celle des liposomes. Ces organelles pourraient donc être liés au métabolisme des lipides [23].

Il n'existe pas de reproduction sexuée chez *E. coronata*. La multiplication est assurée par les spores asexuées.

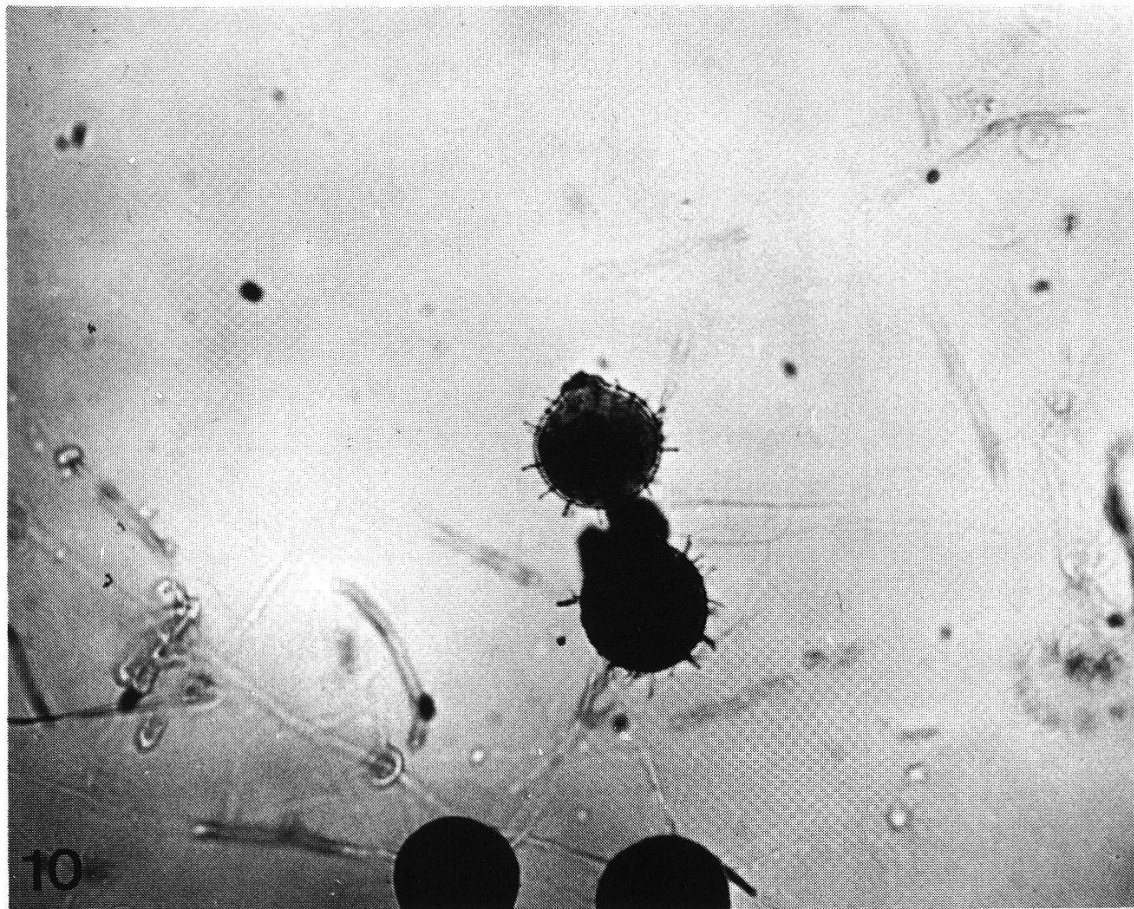
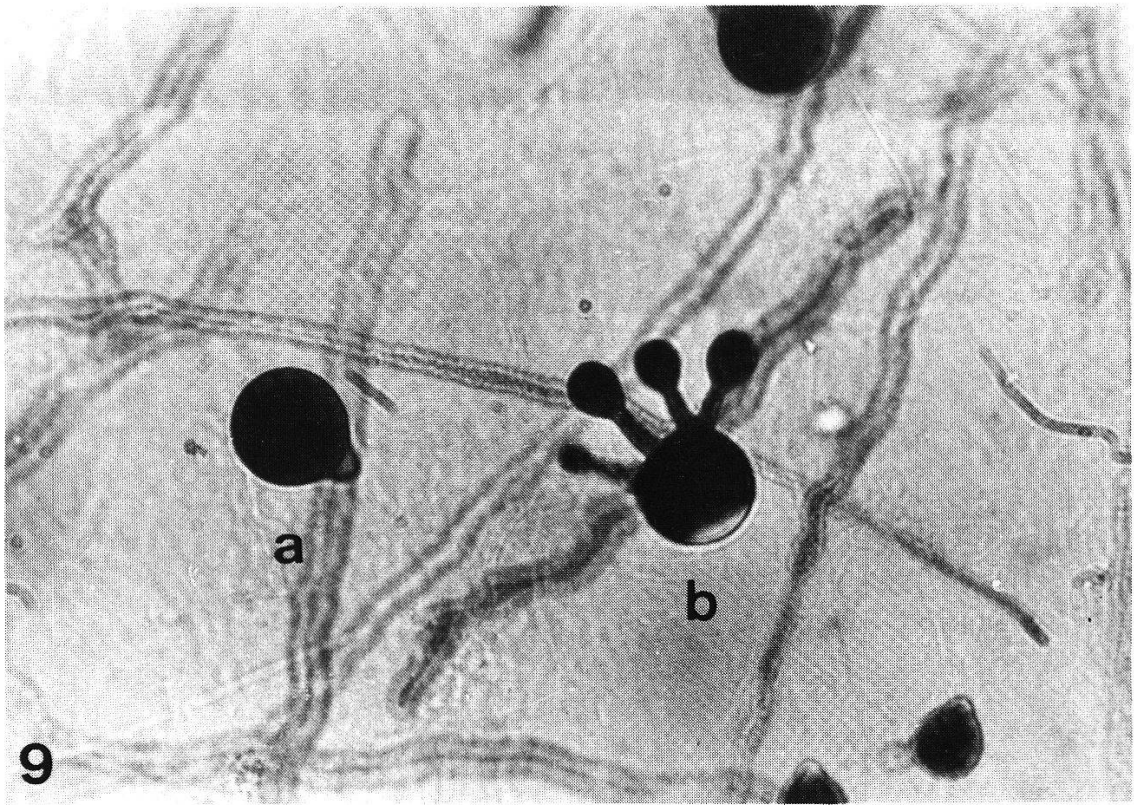
Les macroconidies ou conidies globuleuses se forment au sommet d'un conidiophore court ou stérigmate. Elles sont multinucléées; leur diamètre moyen est de 40 microns. La paroi cellulaire lisse, présente une excroissance ou papille qui n'est autre qu'une partie dévaginée de cette même paroi, invaginée avant la décharge du fait de la pression de l'extrémité du conidiophore (Fig. 9a).

Dans les cultures âgées de quelques jours, on peut observer d'autres sortes de spores: d'une part les microspores de 2 à 3 microns de diamètre apparaissent le long des filaments; d'autre part des spores villeuses, qui sont des macroconidies hérissées d'appendices ou villosités, généralement considérées comme étant caractéristiques de l'espèce (Fig. 10). (La nature de ces villosités a été contestée [46] et elles ont été identifiées à des stérigmates restés stériles par suite de conditions défavorables.) On rencontre encore, mais plus rarement, des microspores de forme allongée et, exceptionnellement, des chlamydospores.

Planche III:

Fig. 9. *E. coronata*: a) Macroconidie. La papille est bien visible; b) Forme en couronne avec 4 microconidies. $\times 400$.

Fig. 10. *E. coronata*: Deux spores villeuses. $\times 400$.



Multiplication

Selon la nature du substrat, les macroconidies vont germer différemment. Sur un substrat nutritif, elles émettent un ou plusieurs filaments; si le substrat est pauvre, il va se former, par réplication, une deuxième conidie symétrique de la première mais plus petite, présentant une image en haltère, ou encore de nombreuses microconidies qui apparaissent à l'extrémité de conidiophores très courts sur toute la surface de la macroconidie. Celle-ci se trouve ainsi ornée d'une couronne d'où l'espèce tire son nom. Les couronnes portent ordinairement de 4 à 12 microconidies, plus rarement on peut en compter jusqu'à 24 (Fig. 9b).

Les microconidies, les spores villeuses et les chlamydospores peuvent toutes donner naissance à une nouvelle colonie mycélienne.

Protéases

E. coronata possède un équipement enzymatique digne d'intérêt. Il produit des protéases extracellulaires [30, 37]. Le filtrat concentré de culture de champignon en milieu liquide non agité, maintenu de 9 à 15 jours à 30° C, contient un mélange complexe d'enzymes protéolytiques qui hydrolyse la gélatine, la caséine, l'élastine et, après purification, le collagène natif [19, 20, 27]. L'attaque des trois premiers substrats a été vérifiée aussi bien avec les souches isolées de mammifères qu'avec celles isolées du sol. Le rôle pathogène éventuel de ces enzymes protéolytiques, tant pour les tissus de vertébrés [51] que d'insectes, est probable mais non démontré. On sait toutefois que le filtrat concentré contenant les enzymes, inoculé par voie intradermique au rat albinos, provoque l'apparition d'un nodule fibreux évoluant vers la guérison (Camain, communication personnelle).

Lipides

La composition lipidique de *E. coronata* est caractérisée par sa richesse en phosphatidylcholine et par la présence d'une fraction sphingolipidique riche en céramides, en céramides hexosides et contenant une sphingomyéline. C'est la première fois que la sphingomyéline est décrite chez les champignons filamenteux. Sa teneur en phosphatidyléthanolamine est faible [5, 6].

Pathogénicité expérimentale

Les essais effectués par l'un de nous pour infecter expérimentalement la souris albinos Swiss ou la souris athymique ont montré le faible pouvoir pathogène de *E. coronata* pour cet animal. Il est, en fait, presque nul. Le champignon est retrouvé par rétroculture jusqu'au 11e jour dans un nodule formé au point d'inoculation; jusqu'au 10e jour, dans un abcès de la cavité abdominale (voie intrapéritonéale). La mise en culture des poumons de quelques souris et souriceaux inoculés par voie intratrachéale a permis de retrouver la souche jusqu'au 10e jour après l'instillation infectante [21].

II. La basidiobolomycose

La basidiobolomycose est une mycose sous-cutanée humaine décrite pour la première fois en Indonésie en 1956 [29]. Il s'agit d'une cellulite inflammatoire généralement localisée aux parties supérieures des membres et du thorax, là où la peau est le plus sensible, ce qui exclut les extrémités.

Environ 150 cas ont été décrits en 20 ans, dont moins d'une dizaine mortels.

Deux malades sur trois sont de sexe masculin et les trois quart au-dessous de 15 ans. Une immunisation naturelle pourrait être acquise à l'âge adulte.

Tout comme pour la rhinophycomycose, les facteurs climatique et géographique sont importants: la maladie se rencontre dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie (Inde, Indochine, Indonésie) et d'Afrique (mais pas à Madagascar). Un cas dans l'état d'Ohio aux Etats-Unis [48] et un cas autochtone anglais font exception à la règle. Il s'agit là d'une personne n'ayant jamais quitté la Grande-Bretagne et s'étant blessée en tombant dans un buisson épineux. Signalons également l'observation d'un paysan bavarois [51]. Mais dans ces deux derniers cas, il n'y a pas eu de culture pour confirmer l'espèce du champignon en cause.

Le mode de contamination est inconnu. Les malades ne font jamais état de traumatisme ayant pu servir de porte d'entrée à l'infection. On pourrait envisager l'intervention d'une piqûre d'épine ou d'insecte contaminés; peut-être aussi l'ingestion de spores. Il est possible qu'un simple contact avec le sol, suivi ou non de grattage, soit suffisant pour inoculer le champignon. L'un de nous a observé chez un malade à Brazzaville un petit nodule, attribué à une piqûre d'insecte, qui aurait pu faire penser à un chancre d'inoculation [49]. L'application de corps de reptiles sacrifiés sur des lésions cutanées, selon un procédé thérapeutique indigène, est signalée [43].

Les Basidiobolus sont des Entomophthorales cosmopolites. Ils sont saprophytes du sol et des détritux végétaux. On les isole aisément des fécès d'amphibiens et de reptiles, mais pas d'insectes. Pourtant, le rôle des fourmis agissant éventuellement comme transporteurs de spores adhésives ne peut être négligé [14].

L'agent étiologique a été tout d'abord identifié à *B. ranarum* mais la paroi de la zygospore de celui-ci est ondulée ou verruqueuse tandis que celle du champignon pathogène isolé des lésions est lisse. On a alors pensé qu'il s'agissait de *B. haptosporus* Drechsler, 1947 [47], mais ce dernier ne se cultive que difficilement à 37° C. Il pourrait donc s'agir de *B. meristosporus* Drechsler, 1955 [26]. En fait, ces deux espèces sont peut-être synonymes.

B. meristosporus est systématiquement isolé de l'intestin de certains lézards, les agames, appartenant à la famille des Agamidés. La carte de répartition des agames dans le monde coïnciderait presque exactement avec la carte de répartition de la basidiobolomycose [15].

Clinique

Cette affection se traduit par une paniculite du tronc et des membres se présentant comme un nodule ou un placard à surface lisse, rarement lobulée, à la consistance caractéristique très ferme, cartonnée et même ligneuse (Fig. 1 et 2). Les bords sont nets mais on peut trouver des nodules périphériques signant l'extension du processus. La tumeur est mobile sur les plans profonds, mais, par contre, elle adhère à la peau qui est le plus souvent normale, rarement ulcérée, souvent hyperpigmentée.

Les adénopathies sont banales quand elles existent. Cependant, chez certains malades, il peut exister de volumineuses adénopathies [2, 3]. Un envahissement ganglionnaire dans un cas de basidiobolomycose de la cuisse a été également signalé [31].

Les localisations préférentielles sont les cuisses, les fesses, et le tronc. La face est rarement atteinte ou l'est secondairement. Les localisations à la région périnéale, au scrotum, aux fesses et aux cuisses s'observent chez les enfants.

Il existe cependant des formes sévères avec envahissement viscéral et on connaît plusieurs cas de décès dus soit à des compressions avec asphyxie ou gangrène, soit à une dissémination hématogène ou lymphatique [10, 18, 22, 41].

L'évolution est la même que pour les rhinophycomycoses, donc lente et par poussées; mais la guérison spontanée existe alors qu'elle est douteuse pour la forme cutanéomuqueuse. Le diagnostic doit éliminer une cellulite, un phlegmon ligneux, un éléphantiasis, enfin, un sarcome des parties molles.

Culture

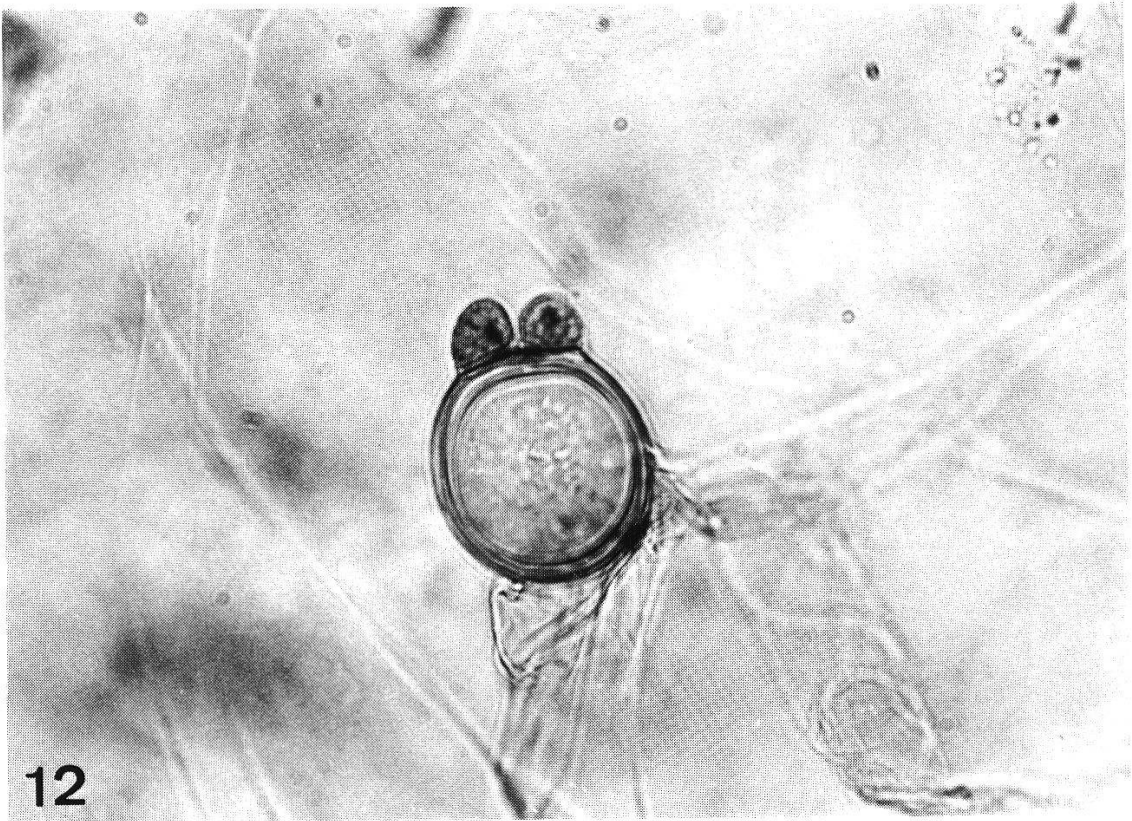
Le champignon peut être obtenu à partir du matériel biopsique ensemencé sur les milieux gélosés, glucosés usuels, sans antifongiques dans les conditions décrites pour *E. coronata*. Il cultive en surface en formant des plis radiaires. Un mycélium aérien se développe seulement sur les vieilles cultures. La couleur est d'un gris blanchâtre, le revers chamois. Tout comme pour *E. coronata*, la paroi opposée à la culture se recouvre, en quelques heures, d'un voile opaque de spores projetées dont la décharge est, là aussi, phototrophe. Une des caractéristiques essentielles de *B. meristosporus* est de ne pas dégager d'odeur au contraire de *B. ranarum* dont certaines cultures dégagent une odeur d'hexachlorure de benzène. Il croit à 37° C à l'opposé de tous les autres *Basidiobolus* (saprophytes) qui sont thermosensibles.

En milieu liquide agité, le *Basidiobolus* se développe sous forme de colonies sphériques et denses de mycélium. La culture, phototrophe, est sensible à l'actidione et au chloramphénicol.

Planche IV:

Fig. 11. *B. meristosporus*: spore adhésive. ×400.

Fig. 12. *B. meristosporus*: Zygosporé mûre à paroi lisse et bec de conjugaison. ×400.



Morphologie

Les filaments mycéliens sont larges, irrégulièrement ramifiés, siphonnés, multinucléés, non septés, mais présentant de vraies cloisons. Le diamètre varie de 5 à 15 microns. Ils peuvent se fragmenter en corps hyphaux, segments mycéliens libres, uninucléés.

Les macroconidies globuleuses sont formées à l'extrémité des conidiophores dont elles se libèrent par décharge violente, entraînant avec elles un fragment de la paroi du conidiophore. Elle se séparent ou non de ce fragment de paroi par dévagination de la papille caractéristique. Leur diamètre est d'environ 40 microns.

Il existe, de plus, des spores particulières, de forme allongée, plus ou moins piriformes. Une de leurs extrémités se termine par un appendice muqueux; ce sont les spores adhésives qui jouent un rôle dans la dissémination des champignons en se collant au corps des insectes. Elles ne sont pas projetées (Fig. 11).

Les *Basidiobolus* se reproduisent à la fois par reproduction sexuée et asexuée, les deux sortes de multiplication coexistent dans les cultures. L'aspect de la zygospore permet de distinguer les espèces. Celle de *B. meristosporus*, tout comme celle de *B. haptosporus*, présente une paroi lisse; celle des autres *Basidiobolus* saprophytes est ondulée. On peut, en général, distinguer sur leur paroi un bec, vestige des becs de conjugaison.

Multiplication

La multiplication sexuée s'effectue par la conjugaison de deux gamétanges de signe contraire qui se rapprochent et entrent en contact. Les deux cellules uninucléées adjacentes développent des excroissances ou becs de conjugaison, les parois se lysent au point de contact, le cytoplasme et un noyau de l'un des gamétanges passe dans le cytoplasme de l'autre. Deux noyaux fusionnent amorçant la formation de la zygospore qui grossit tandis que le cytoplasme s'entoure d'une paroi qui va en s'épaississant. Au terme de la conjugaison, les filaments copulateurs sont vidés de leur substance mais le bec de conjugaison subsiste, accolé à la paroi de la zygospore. Le contenu de celle-ci présente un aspect dense et granuleux (Fig. 12).

Ultérieurement, la zygospore, au contact d'un substrat nutritif, germe en redonnant un filament mycélien.

La multiplication asexuée est assurée par trois sortes de spores. Les conidies globuleuses peuvent germer en donnant soit une conidie ronde (forme en haltère), soit une spore adhésive ou encore un filament mycélien selon la nature du substrat.

Les spores adhésives germent en donnant soit un filament, soit une autre spore adhésive.

Enfin, les chlamydospores et les corps hyphaux sont capables de donner naissance à une nouvelle colonie de *Basidiobolus*.

Protéases

L'équipement enzymatique de *B. meristosporus* n'a été que peu étudié. L'un de nous a constaté qu'un filtrat concentré de culture, en milieu liquide, âgée de dix jours, hydrolyse l'élastine et la gélatine signant ainsi la présence d'enzymes protéolytiques.

Lipides

L'étude de la composition lipidique de plusieurs souches de *B. meristosporus* a montré que les lipides neutres prédominants sont les acides gras et les triglycérides. Quatre souches sur cinq synthétisent le phosphatidylinositol; par contre, le taux de phosphatidylcholine est peu élevé [5, 6].

Pathogénicité expérimentale

L'inoculation par voie cutanée d'une suspension de culture au rat et à la souris albinos provoque la formation d'un nodule fibreux évoluant en quelques semaines vers la guérison. Les rétrocultures positives sont tout à fait exceptionnelles. Le hamster se montrerait plus sensible [14].

Conclusion

Le grand mérite de Clark [11] et de Martinson [36] a été de clarifier les conceptions actuelles concernant les entomophthoromycoses tropicales en différenciant les phycomycoses sous-cutanées dues à *B. meristosporus* des rhinophycomycoses dues à *E. coronata*. Les connaissances sur la clinique et l'épidémiologie de ces affections se sont accrues et ainsi, les observations ont pu se multiplier.

Cependant, des cas d'exception sont survenus et plusieurs questions se posent.

– Existe-t-il réellement deux entités pathologiques: la rhinophycomycose à *E. coronata* d'une part, et la basidiobolomycose d'autre part?

Il semble que l'étiologie n'en soit pas aussi tranchée et que certains cas de rhinophycomycose soient dus à *Basidiobolus*, à côté des localisations faciales de la basidiobolomycose. Il n'est toutefois pas exclu que d'autres espèces de champignon puissent être en cause dans l'une comme dans l'autre de ces affections. L'existence possible de cas où un *Entomophthora* se localise aux viscères profonds (médiastin) [24] en dehors de tout atteinte cutanéomuqueuse de la face risque de rendre le nom de rhinophycomycose trop restrictif. Mieux vaudrait alors le remplacer par l'expression plus générale d'entomophthoromycose. De même, le terme de basidiobolomycose devrait être définitivement adopté de préférence à celui de phycomycose sous-cutanée qui néglige les cas fréquents d'atteinte musculaire ou, plus rares, d'envahissement des ganglions lymphatiques par *Basidiobolus* [31].

– L'influence du sexe et de l'âge est-elle aussi systématique qu'elle le paraissait? Là encore, la réponse est nuancée. Les cas de rhinophycomyose chez des enfants de moins de 15 ans sont moins rares qu'il ne le semblait il y a quelques années. Quant au sexe (46 hommes pour 9 femmes, atteints de rhinophycomyose) ou bien les hommes sont plus exposés que les femmes du fait de leurs occupations, ou bien ils sont plus sensibles, comme c'est le cas pour la plupart des mycoses.

Le problème des formes viscérales de ces affections est maintenant posé avec la multiplication des observations. On a rapporté quelques cas d'invasion viscérale entraînant le décès [9, 18, 41, 45], et d'invasion vasculaire avec oblitération [35, 51], mais sans que la confirmation du champignon en cause puisse être obtenue par culture.

Puis Symmers (une observation inédite, 1972) et Gilbert et al. [24] pour *Entomophthora*, et Cameron et al. [10] pour *Basidiobolus* ont fait état d'observations de localisation viscérale où le champignon responsable a pu être isolé au moins dans les lésions primitives de la maladie. Il faut rappeler toutefois que dans un de ces cas [24], l'agent infectieux obtenu en culture, qui fut tout d'abord identifié à *E. coronata* [17], était en fait un *Conidiobolus incongruus* [33].

Il semble donc possible que ces entomophthoroses à *Basidiobolus* et à *Entomophthora* puissent exceptionnellement, à l'occasion d'une déficience immunitaire ou d'un accident local, quitter le tissu conjonctif pour envahir l'organisme par diffusion hématogène ou lymphatique.

Cependant, les expérimentations effectuées en nombre réduit sur les petits rongeurs semblent montrer le faible pouvoir pathogène de ces champignons, mais avec une restriction: la souris n'est pas le modèle de choix pour l'étude des mycoses; il faudrait multiplier les essais sur le rat [16, 24] et le hamster, et étendre l'expérimentation au singe et aux équidés.

En fait, étant donné l'omniprésence des spores d'Entomophthorales dans la nature, il apparaît que l'homme, jusqu'à présent, semble assez bien protégé contre la maladie. Ces mycoses sont, au fil des années, de mieux en mieux connues, et cependant leurs causes et le mode de contamination restent inexpliqués.

Le travail expérimental a été subventionné en partie par l'INSERM: F. Mariat C. R. L. 75-4-119-1.

- 1 Andrade Z. A., Aruajo L. A., Sherlock I. A., Cheever A. W.: Nasal granuloma caused by *E. coronata*. Amer. J. trop. Med. Hyg. 16, 31–33 (1967).
- 2 Angate Y., Ouedraogo H., Diarra S., Camain R.: Sur un cas de phycomyose en Côte d'Ivoire. Bull. Soc. Path. exot. 56, 112–114 (1963).
- 3 Basset A.: Aspects cliniques et traitement de la basidiobolomycose. 2e Coll. int. Mycol. méd. «Les mycoses profondes des régions tropicales.» Ann. Soc. belge Méd. trop. 52, 307–314 (1972).
- 4 Basset A., Camain R., Larivière M.: 3 cas sénégalais de phycomyose. Bull. Soc. Path. exot. 56, 108–112 (1963).

- 5 de Bièvre C.: Phospholipides de quelques souches d'*Entomophthora coronata* et de *Basidiobolus meristosporus*. Bull. Soc. franç. Mycol. méd. 2, 167–169 (1973).
- 6 de Bièvre C.: Lipides de quelques souches d'*Entomophthora coronata* et de *Basidiobolus meristosporus*. Ann. Microbiol. Inst. Pasteur 125A, 309–321 (1974).
- 7 Bras G., Gordon C. C., Emmons C. W., Prendegast K. M., Sugar M.: A case of phycomycosis observed in Jamaica, infection with *Entomophthora coronata*. Amer. J. trop. Med. Hyg. 14, 141–145 (1965).
- 8 Bridges C. H., Romane W. H., Emmons C. W.: Phycomycosis of horses caused by *Entomophthora coronata*. J. Amer. vet. med. Ass. 140, 673–677 (1962).
- 9 Camain R., Mafart Y., Sarrat H.: Un cas sénégalais mortel de phycomycose hypodermique et viscérale. Bull. Soc. franç. Mycol. méd. 2, 43–45 (1973).
- 10 Cameron H. M., Gatei D., Bremner A. D.: The deep mycoses in Kenya: a histological study – 2 phycomycosis. E. Afr. med. J. 50, 396–405 (1973).
- 11 Clark B. M.: The epidemiology of phycomycosis. In: Ciba Found. Symp. on «Systemic mycoses» (ed. by G. E. W. Wostenholme and R. Porter), p. 179–197. Churchill, London 1968.
- 12 Clark B. M., Edington G. M.: Subcutaneous phycomycosis and rhino-entomophthoromycosis. In: R. D. Baker: The pathologic anatomy of mycoses, p. 684–690. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1971.
- 13 Cockshott W. P., Clark B. M., Martinson F. D.: Upper respiratory infection due to *Entomophthora coronata*. Radiology 90, 1016–1019 (1968).
- 14 Coremans-Pelseener J.: Biologie des champignons du genre *Basidiobolus* Eidam 1886. Saprophytisme et pouvoir pathogène. Thèse de Doctorat-ès-Sciences, Faculté libre de Bruxelles, 1972.
- 15 Coremans-Pelseener J.: Epidémiologie de la basidiobolomycose. 2e Coll. int. Mycol. méd. «Les mycoses profondes des régions tropicales.» Ann. Soc. belge Méd. trop. 52, 315–328 (1972).
- 16 Dela Torre B., Mosca L.: Experimental phycomycosis in rodents. Mycopathologia (Den Haag) 26, 417–452 (1965).
- 17 Eckert H. L., Khoury G. H., Pore R. S., Gilbert E. F., Gaskell J. R.: Deep entomophthoromycotic infection reported for the first time in the United States. Chest Dis. Index 61, 392–394 (1972).
- 18 Edington G. M.: Ciba Found. Symp. on «Systemic mycoses» (ed. by G. E. W. Wostenholme and R. Porter), p. 193. Churchill, London 1968.
- 19 Fromentin H.: Résultats préliminaires sur les protéases d'*Entomophthora coronata* pathogène de mammifères. Bull. Soc. franç. Mycol. méd. 4, 215–220 (1975).
- 20 Fromentin H.: Activité caséinolytique d'*Entomophthora coronata* au cours de sa croissance en culture stable. Mycopathologia (Den Haag) 59, 43–45 (1976).
- 21 Fromentin H.: Injection expérimentale de la souris par des Entomophthorales. Bull. Soc. franç. Mycol. méd. 5, 157–160 (1976).
- 22 Gamet A., Brottes H.: Processus pseudotumoral dû à un phycomycète: *Basidiobolus ranarum*. Bull. Soc. Path. exot. 56, 285–287 (1963).
- 23 Garrison R. G., Mariat F., Boyd K. S., Tally J. F.: Ultrastructural and electron cytochemical studies of *E. coronata*. Ann. Microbiol. Inst. Pasteur 126B, 149–173 (1975).
- 24 Gilbert E. F., Khoury G. H., Pore R. S.: Histopathological identification of *Entomophthora phycomycosis*. Arch. Path. 90, 583–587 (1970).
- 25 Grateau P., Rigaud A., Drouhet E., Mariat F.: Phycomycose à *E. coronata*. Essais thérapeutiques. Bull. Soc. franç. Mycol. méd. 3, 113–116 (1974).
- 26 Greer D. L., Friedman L.: Studies on the genus *Basidiobolus* with reclassification of the species pathogenic for man. Sabouraudia 4, 231–241 (1966).
- 27 Hurion N., Fromentin H., Keil B.: Proteolytic enzymes of *Entomophthora coronata*. Characterization of a collagenase. Comp. Biochem. Physiol. 56b, 259–264 (1977).
- 28 Hutchins D. R., Johnston K. G.: Phycomycosis in the horse. Aust. vet. J. 48, 269–278 (1972).
- 29 Joe L. K., Njo-Injo-Tjoei Eng, Pohan A., Van der Meulen A., Emmons C. W.: *Basidiobolus ranarum* as a cause of subcutaneous mycosis in Indonesia. Arch. Derm. 74, 378–383 (1956).

- 30 Jönsson A. G.: Protease production by species of *Entomophthora*. *Appl. Microbiol.* 16, 450–457 (1968).
- 31 Kamalam A., Thambiah A. S.: Basidiobolomycosis with lymph node involvement. *Sabouraudia* 13, 44–48 (1975).
- 32 Kevorkian A. G.: Studies in the Entomophthoraceae. I. Observations on the genus *Conidiobolus*. *J. Agr. Univ. Puerto Rico* 21, 191–200 (1935).
- 33 King D. S., Jong S. C.: Identity of the etiological agent of the first deep entomophthoraceous infection of man in the United States. *Mycology* (sous presse) (1976).
- 34 Loubière R., Salaun J. J., Doucet J., Assale N., Frétilière Y., Ette A., Haeffner G.: Aspects anatomo-pathologiques des phycomycoses. A propos de 6 cas observés en Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. exot.* 69, 40–53 (1976).
- 35 Lynch J. B., Husband A. D.: Subcutaneous phycomycosis. *J. clin. Path.* 15, 126–132 (1962).
- 36 Martinson F. D.: Clinical, epidemiological and therapeutic aspects of entomophthoromycosis. 2e Coll. int. Mycol. méd. «Les mycoses profondes des régions tropicales.» *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 52, 329–342 (1972).
- 37 Pore R. S., Goodman N. L., Larsh H. W.: Pathogenic potential of fungal insecticides. *Amer. Rev. resp. Dis.* 101, 627–628 (1970).
- 38 Ravisse P., Destombes P., Le Gonidec G.: Dix nouvelles observations de mycose par entomophthorales au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.* (é, 33–40 (1976).
- 39 Renoirte R., Vandepitte J., Gatti F., Werth R.: Phycomycose nasofaciale (rhinophycomycose) due à *Entomophthora coronata*. *Bull. Soc. Path. exot.* 58, 847–862 (1965).
- 40 Restrepo L. F., Morales L. F., Robledo M., Restrepo A., Restrepo G.: Rinoficomicosis por *Entomophthora coronata* en equinos. Informe sobre 15 casos. *Antioquia méd.* 23, 13–25 (1973).
- 41 Ridley D. S., Wise M. J.: Unusual disseminated infection with a phycomycete. *J. Path. Bact.* 90, 675–679 (1965).
- 42 Roy A. D., Cameron H. M.: *Rhinophycomycosis entomophthorae* occurring in a chimpanzee in wild in East Africa. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 21, 234–237 (1972).
- 43 Sirol J., Delpy P., Brottes H., Guard O.: Un cas de phycomycose observé au Tchad. Essai de traitement par la sulformétoxine. *Bull. Soc. Path. exot.* 64, 322–331 (1971).
- 44 Smith J. M., von Lichtenberg F.: The Hoeppli phenomenon in Schistosomiasis. *Amer. J. Path.* 50, 993 (1967).
- 45 Soares H. L., Miranda D., Nunes A.: Tropical phycomycosis involving the pelvic cavity and thigh in a brazilian child. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 23, 701–703 (1974).
- 46 Srinivasan M. C., Thirumalachar M. J.: On the identity of *Entomophthora coronata*. *Mycopathologia (Den Haag)* 24, 294–296 (1964).
- 47 Srinivasan M. C., Thirumalachar M. J.: *Basidiobolus* species pathogenic for man. *Sabouraudia* 4, 32–34 (1965).
- 48 Straatsma B. R., Zimmerman L. E., Grass J. D.: Phycomycosis: a clinicopathologic study of fifty-one cases. *Lab. Invest.* 11, 963–985 (1962).
- 49 Stublier R., Fillaudeau G., Ravisse P.: Premier cas de phycomycose observé au Congo-Brazzaville avec isolement de *Basidiobolus meristosporus*. *Bull. Soc. Path. exot.* 63, 28–35 (1970).
- 50 Symmers W. St. C.: Mucormycotic granuloma possibly due to *B. ranarum*. *Brit. med. J.* 1960/I, 1331–1333.
- 51 Symmers W. St. C.: Histopathology of phycomycoses. 2e Coll. int. Mycol. méd. «Les mycoses profondes des régions tropicales.» *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 52, 365–390 (1972).
- 52 Villasco J., Camain R., Mazere J., Orio J., Segretain G.: Description d'un deuxième cas de phycomycose en Côte d'Ivoire avec isolement de la souche. *Bull. Soc. Path. exot.* 59, 781–786 (1966).
- 53 Williams A. O.: Pathology of phycomycosis due to *Entomophthora* and *Basidiobolus* species. *Arch. Path.* 87, 13–20 (1969).
- 54 Williams A. O., von Lichtenberg F., Smith J. H., Martinson F. D.: Ultrastructure of phycomycosis due to *Entomophthora*, *Basidiobolus* and “associated Splendore Hoeppli” phenomenon. *Arch. Path.* 87, 459–468 (1969).