

Infection par *Paracoccidioides brasiliensis* dans une région subtropicale avec changements importants de l'environnement.

M. L. Mangiaterra (1), G. E. Giusiano (1), J. M. Alonso (2) & J. O. Gorodner (3)

(1) Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Las Heras 727, (3500) Resistencia-Chaco, Argentine.

Tel/Fax :00 54 3722 - 422793, E-mail :magmangi@bib.unne.edu.ar

(2) Departamento de Inmunología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Argentine.

(3) Director Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Argentine.

Manuscrit n°1959. "Mycologie". Reçu le 19 mai 1998. Accepté le 27 mai 1999.

Summary: Infection by *Paracoccidioides brasiliensis* in a Subtropical Area with Important Environmental Modifications.

Paracoccidioidomycosis is a systemic mycoses caused by *Paracoccidioides brasiliensis*, a dimorphic fungus that infects man through respiratory ducts. It has been accepted that its ecological niche is located in the soil and plants of subtropical forests of Latin America. The Province of Corrientes is located at the northeastern border of Argentina, in a subtropical area where important environmental modifications have been introduced in the last decade as consequence of damming the Paraná river at Yacretá, one of the biggest hydroelectric dams in the world. Since there are no data on human infection provoked by this fungal agent in Corrientes, the purpose of this study was to obtain information at present time about infection indexes and to assess if environmental changes introduced in the area could impact on the epidemiology of the disease. Skin tests with paracoccidioidin and histoplasmin were performed on 455 persons of both sexes, from 1 to 73 years of age, who live permanently in the area and voluntarily accepted to be included in the study. Both anti gens were employed at the same time in order to evaluate crossed type reactions. Of the 455 persons, 52 (39 males - 13 females) were reactive to paracoccidioidin (11,4%), with an increasing prevalence with age. According to previous data, these results would indicate an increase in the index of human infection by *P. brasiliensis*, and this may be related to the important changes in climatic and environmental conditions introduced in the area in the last years.

Resumen: Infección por *Paracoccidioides brasiliensis* en una región subtropical con importantes cambios ambientales.

La *paracoccidioidomycosis* es una micosis sistémica provocada por el *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo dimórfico que infecta al hombre por medio de sus propágulos aéreos. Se admite que su nicho ecológico se encuentra ligado al suelo y a la vegetación de regiones subtropicales húmedas de Latinoamérica. La Provincia de Corrientes es una región con éstas características ambientales, afectada de importantes cambios derivados de la construcción de grandes obras hidroeléctricas. Al no disponerse de datos actualizados en referencia a la infección humana por éste agente, se decidió estudiar mediante tests cutáneos a 455 personas de ambos sexos, residentes en 3 localidades de la provincia, con edades comprendidas entre 1 y 73 años que voluntariamente se incorporaron a este estudio. Las intradermorreacciones se realizaron con histoplasmina y paracoccidioidina simultáneamente con el fin de detectar reacciones cruzadas. Las reacciones se leyeron a las 48 hs, en los casos positivos se investigó la presencia de anticuerpos circulantes. De las 455 personas estudiadas, 52 (11,4%) resultaron positivas a la paracoccidioidina (39 hombres - 13 mujeres) observándose un claro incremento de la prevalencia con la edad hasta alcanzar el 35% entre los hombres mayores de 60 años. En comparación con la información previa existente, los resultados obtenidos en este trabajo estarían señalando un aumento en los índices de infección que podría estar relacionado con los importantes cambios ecológicos introducidos en el área en los últimos años.

Résumé :

La *paracoccidioidomycose* est une mycose systémique provoquée par *Paracoccidioides brasiliensis*, un champignon dimorphique qui infecte l'homme par voie aérienne. Il est admis et connu que sa niche écologique se trouve liée au sol et à la végétation des régions subtropicales humides de l'Amérique latine. La province de Corrientes présente ces caractéristiques environnementales, et elle est soumise à des changements importants dus à la présence de barrages hydroélectriques. Comme il n'y a pas de données récentes par rapport à l'infection humaine provoquée par cet agent, nous avons étudié, au travers de tests cutanés, 455 personnes volontaires des deux sexes, âgées de 1 à 73 ans et habitant trois villes de la province. Les intradermoréactions ont été réalisées simultanément avec de l'histoplasmine et de la paracoccidioidine afin de détecter des réactions croisées. Les réactions ont été lues 48 heures plus tard et, chez tous les positifs, nous avons recherché les anticorps circulants. Parmi les 455 personnes étudiées, 52 (39 hommes, 13 femmes) ont présenté des résultats positifs (11,4 %), avec un net accroissement de la prévalence selon l'âge, jusqu'à la limite de 35 % parmi les hommes de plus de 60 ans. Les résultats obtenus dans ce travail montrent une croissance des taux d'infection, qui pourrait être liée aux importants changements écologiques rencontrés au cours de ces dernières années dans la province.

Key-words: *Paracoccidioidomycosis* - Infection - Epidemiology - Environmental modifications - Corrientes - Argentina - South America

Palabras claves :

Paracoccidioidomycosis - Infección - Epidemiología - Cambios ambientales - Corrientes - Argentina - América latina

Mots-clés : *Paracoccidioidomycose* - Infection - Épidémiologie - Influence environnement - Corrientes - Argentine - Amérique latine

Introduction

La paracoccidioidomycose (PCM) est une mycose systémique provoquée par *Paracoccidioides brasiliensis*, un champignon dimorphique qui, lorsqu'il infecte l'homme, se présente comme une levure, alors que, dans la nature, on le trouve sous sa forme filamenteuse. Le mycélium, les chlamydoconidies et peut-être les aleuries peuvent se développer dans le sol, dans l'eau ou bien sur les végétaux à température ambiante ; ces formes sont infectieuses pour l'être humain. Cet agent, endémique dans les régions tropicales humides d'Amérique latine, est transmis par la voie de ses spores aériennes, en admettant que sa niche écologique se situe dans la végétation des régions boisées abondantes en flore autochtone et dans les sols acides, riches en substances organiques et propices aux cultures comme le coton (*Gossypium hirsutum*), le café (*Coffea arabica*), le maté (*Ilex paraguayensis*), le tung (*Aleurites fordii*), etc. (7, 19, 21, 22).

Sa distribution est restreinte à l'Amérique latine : les zones endémiques sont l'Amérique centrale jusqu'au nord de l'Argentine, à l'exception du Nicaragua, des Guyanes, du Surinam et du Chili (10, 19).

En Argentine, il existe deux zones endémiques de la paracoccidioidomycose : celle du nord-est, qui comprend les provinces de Chaco, Formosa, Corrientes, Misiones, nord de Santa Fe et Entre Rios, et celle du nord-ouest qui comprend les provinces de Salta, Jujuy et une partie de la province de Santiago del Estero (1, 12, 17).

Figure 1.

Province de Corrientes (Argentine).
Province of Corrientes (Argentina).



La province de Corrientes est située entre les 27° 15' et les 30° 43' de latitude sud et les 55° 37' et 59° 41' de longitude ouest, dans le nord-est de la République d'Argentine, qui est limitrophe du Paraguay et du Brésil (figure 1). Elle possède un climat subtropical caractérisé par des pluies abondantes, 1 100 à 1 600 mm annuels, distribuées presque régulièrement pendant l'année, avec des températures extrêmes qui oscillent entre - 3 °C et 43 °C et une moyenne annuelle qui varie entre 20 °C et 21 °C. L'humidité relative moyenne est de 72 %. Son territoire est caractérisé par un relief plat dans lequel on peut distinguer des petites dénivellations qui permettent l'écoulement des eaux, ce qui forme des forêts avec une vaste zone centrale occupée par des estuaires et des marécages (20). Dans la zone nord de la province, se trouve une importante construction hydroélectrique (le barrage de Yacyretà) dont l'installation a provoqué l'inondation de vastes zones du territoire, le déplacement des habitants et d'importantes modifications de la flore, du sol et de la qualité des eaux (6).

Il est connu que, dans les régions endémiques, l'infection par *P. brasiliensis*, mesurée par la réaction cutanée positive, a une même prévalence dans les deux sexes. Par contre, la maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (10, 19, 22).

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées pour établir la prévalence de la PCM dans diverses zones endémiques de différents pays latino-américains, au travers de tests cutanés chez l'habitant adulte et chez les enfants (10, 11, 13). Cependant, et malgré le grand intérêt que présente l'épidémiologie de la PCM, les publications originales dans notre pays ne sont pas nombreuses (14).

L'objectif de ce travail était d'obtenir des informations actualisées sur le taux d'infection par *P. brasiliensis* dans la population générale de la province de Corrientes afin d'évaluer et, si c'est possible, déduire l'impact sur l'épidémiologie de cette infection, dû aux grands changements de l'environnement rencontrés dans cette région.

Matériel et méthodes

Aire et population étudiée

La province de Corrientes est divisée par la rivière Corrientes en deux zones climatiquement différentes : celle qui se trouve au nord de la rivière, où le climat est affecté par les conditions spécifiques des terrains bas, avec des eaux dormantes qui opèrent comme une source permanente d'humidification et celle du sud, plus sèche. Pour cette raison, nous avons étudié, au travers de tests cutanés, un échantillon de la population de 3 localités : les villes de Corrientes, Ituzaingo et Mercedes. Les deux premières se trouvent dans la moitié nord, où se concentre la plus grande densité de la population de la province, tandis que la troisième est dans la zone sud (figure 1).

L'échantillon est constitué par 455 personnes, sélectionnées au hasard parmi des habitants permanents venus consulter dans les hôpitaux des villes et qui ont accepté d'être inclus dans cette étude. L'échantillon a été conçu selon une prévalence attendue de 12 % et avec le pire résultat de 15 % dans une population à risque de 6 000 personnes pour un niveau de confiance de 95% (3). Dans la ville de Corrientes, on a stratifié les quartiers pour choisir ceux à plus haut risque, compte tenu de facteurs de l'environnement tels que : aires de la périphérie, proximité de scieries, forêts, ruisseaux et lagunes ; 265 hommes et 190 femmes, âgés de 1 à 73 ans, ont été étudiés.

Méthodes

Pour évaluer de possibles réactions croisées avec *Histoplasma capsulatum*, les enquêtes ont été effectuées simultanément avec les deux antigènes.

Les tests cutanés ont été réalisés en employant de l'histoplasmine et de la paracoccidioidine, diluées au 1:50 en solution saline. On a inoculé 0,1 ml. dans la face antérieure de chaque avant-bras respectivement. Les lectures ont été réalisées à 48 heures et nous avons considéré comme positive toute induration supérieure ou égale à 5 mm de diamètre (13, 15, 16). Les antigènes utilisés ont été préparés, standardisés et fournis par le Centre de mycologie de l'Université de Buenos Aires, en utilisant pour sa préparation des lyses de cellules de la phase levure des souches Pb 12499 - 19333 et Hc 992 - 73 (4, 15). Toutes les personnes positives au test cutané ont été étudiées pour détecter la présence d'anticorps circulants, par immunodiffusion en gel d'agar et par contrimmuno-électrophorèse, selon les techniques recommandées par OPS/OMS (18). Les sérums ont été obtenus avant la réalisation des tests cutanés.

L'analyse statistique a été basée sur le test Kappa, en comparant les informations obtenues avec celles de la province du Chaco, qui est dans la région endémique et limitrophe de Corrientes (3).

Résultats

Parmi les 455 personnes étudiées, 52 ont été trouvées positives, ce qui correspond à un taux d'infection général de 11,4 %. Le tableau I présente la distribution des positifs à la paracoccidioidine selon l'âge et le sexe. On peut observer que la prévalence de 14,7 % (39/265) chez les hommes est supérieure à celle retrouvée chez les femmes, soit 6,8% (13/190). D'un autre côté, on observe un accroissement progressif de la prévalence parmi les hommes selon l'âge, jusqu'à 35 % chez les personnes de plus de 60 ans.

La recherche d'anticorps est restée négative dans tous les cas.

Tableau I.

Réactions à la paracoccidioidine, selon l'âge et le sexe, dans la Province de Corrientes (Argentine)
Reactions to paracoccidioidine, according to age and sex, in the province of Corrientes (Argentina).

âges	hommes		femmes		total	
	nb	%	nb	%	nb	%
0-10	0/23	0	0/34	0	0/57	0
11-20	2/30	7	3/22	14	5/52	10
21-30	10/61	16	1/39	2	11/100	11
31-40	6/39	15	6/49	12	12/88	14
41-50	5/51	10	2/22	9	7/73	10
51-60	9/41	22	1/15	7	10/56	18
> 60	7/20	35	0/9	0	7/29	24
total	39/265	14,7	13/190	6,8	52/455	11,4

Discussion

En Argentine, dans la province de Santiago del Estero, les constructions hydroélectriques et l'irrigation artificielle réalisées depuis 30 ans ont modifié le régime de pluies et l'humidité du sol, ce qui a provoqué un important changement de l'environnement. Depuis lors, on a noté l'apparition des premiers cas autochtones de paracoccidioidomycose, ce qui a fait inclure cette région dans la zone endémique du nord-ouest (1).

Selon les renseignements produits par les deux premières enquêtes nationales épidémiologiques des mycoses broncho-pulmonaires, réalisées par le ministère de la santé et de l'action

sociale de l'Argentine en 1985 et 1988, ainsi que les résultats d'autres études, 25 % à 27 % des mycoses broncho-pulmonaires observées dans ce pays sont provoquées par *P. brasiliensis* (8, 9). Selon les résultats obtenus par une étude réalisée dans cinq laboratoires du pays, entre 1988 et 1992, on a noté 244 cas de paracoccidioidomycose (225 hommes - 19 femmes) (5). Quant aux taux d'infection notés pour la zone endémique du nord-est d'Argentine, on dispose de renseignements publiés par BOGADO et coll. en 1985 pour la province du Chaco, qui indiquent une prévalence de 10,9 %, avec des variations entre 5,6 % et 21,9 % selon la zone de la province considérée (2); une valeur semblable a été notée dans la province de Corrientes.

On a trouvé une seule référence au sujet de l'infection par *P. brasiliensis* dans la province de Corrientes, publiée par le ministère national de la santé publique (12): une valeur de 4 % est donnée, mais sans précision sur les villes où a été réalisée l'étude, sur le nombre de personnes enquêtées et leurs âges; la date de l'échantillon n'est pas même précisée. Pour cette raison, il ne peut pas être réalisé une comparaison statistiquement correcte mais, en comparant ce renseignement avec ceux qu'on a trouvés, on pourrait admettre une augmentation dans les valeurs de l'infection.

Cela coïnciderait avec les résultats d'une évaluation réalisée à propos de l'impact de la construction du barrage hydroélectrique de Yacyretà sur la santé des habitants de la ville d'Ituzaingò, dans laquelle on a trouvé une augmentation très importante de l'incidence des infections respiratoires aiguës dans les années 1994 et 1995, incluant la paracoccidioidomycose et l'histoplasmosse (6). Durant ces années, on a entrepris de grands mouvements de sols, des déboisements, la préparation du lit du futur lac artificiel et son remplissage partiel, ce qui s'est traduit par d'importants changements de la topographie et de l'écologie de la zone, dont les conséquences restent encore à mesurer.

Références bibliographiques

1. BAVA AJ, NEGRONI R, ROBLES AM, ARECHAVALA A & BIANCHI M - Estudio de algunas características epidemiológicas de 194 casos de paracoccidioidomycosis diagnosticados en el Hospital Muñiz. *Rev Argent Micol*, 1995, **18**, 15-22.
2. BOGADO M, CAMARGO NP de, FRANCHISENA E de, FONTANA C, GIMENEZ M & STORNI LP de - Encuesta con paracoccidioidina en la Pcia. del Chaco (Argentina). *Rev Argent Micol*, 1985, **8**, 21-23.
3. DAWSON SANDERS B & TRAPP R - *Bioestadística Médica*. El Manual Moderno, Mexico, 1993.
4. ELIAS COSTA MRI de & NEGRONI R - Fracciones antigénicas reactivas de las fases levaduriformes del *H. capsulatum* y del *P. brasiliensis*, útiles para intradermo-reacciones. *Rev Argent Micol*, 1982, **5**, 5-11.
5. GIMÉNEZ MF - *Encuesta sobre Paracoccidioidomycosis*. Resumen n° 1136. VI Cong Micol y XVI J Argent Micol, Buenos Aires, 1993.
6. GORODNER JO, ALONSO JM, GALVAN M, GORODNER OZ de & MANGIATERRA M - *Consideraciones para un proyecto de evaluación del impacto ambiental en la salud humana de la Represa de Yacyretà (Argentina-Paraguay)*. Ed. Inst. Med. Reg., Univ. Nac. del Nord., 1996.
7. LACAZ C da S, PORTO E, COSTA MARTINS JE - Paracoccidioidomycose. In: LACAZ C da S, PORTO E, COSTA MARTINS JE (Eds) - *Micología Médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. Sarvier, San Pablo, Brasil, 1984, pp.189-213.
8. LATINI O - Encuesta Nacional de Micosis Broncopulmonares: Informe Final. *Rev Argent tuberc, enf pulm y Salud públ*, 1985, **4**, 27-44.
9. LATINI O & GARVARINO A - *Segunda Encuesta Nacional de Micosis Bronco-pulmonares*. Bol Ins Nac Epidem "Emilio Coni" MSP y MA Santa Fe. EP. 6/88, Argentina, 1988.

10. LONDERO AT - Epidemiologia. In: DEL NEGRO G, LACAZ C DA S, FIORILLO AM (Eds) - *Paracoccidioidomycose Blastomycose sul-americana*. Sarvier Edusp, São Paulo, Brasil 1982, pp.85-90.
11. MARQUEZ SA, FRANCO MF, MENDES RP, SILVA MCA, BACCILI G & CURCELLI ED - Aspectos epidemiológicos da Paracoccidioidomycose na área de Botucatu (São Paulo - Brasil). *Rev do Inst Med Trop São Paulo*, 1983, **25**, 87-92.
12. MINISTERIO DE SALUD Y ACCIÓN SOCIAL DE LA NACION. SEC. DE SALUD - Epidemiologia de las Micosis. In: MINIST. DE SALUD Y ACCIÓN SOCIAL DE LA NACION. SEC. DE SALUD (Eds) - *Normas de Diag y Tratam de las Micosis Broncopulm*. Buenos Aires, 1987, pp.1-9.
13. NEGRONI R - Inmunología de las Micosis. In: MARGNI R (Eds) - *Inmunología e Inmunoquímica*. Panamericana, Buenos Aires, 1989, pp.284-332.
14. NEGRONI R - La Paracoccidioidomycosis en el periodo 1992-1995. *Rev Argent Micol*, 1996, **19**, 4-17.
15. NEGRONI R, ELIAS COSTAS MR, BIANCHI O & GALIMBERTI R - Preparación y estudio de un antígeno celular de *Paracoccidioides brasiliensis* útil para pruebas cutáneas. *Sabouraudia*, 1976, **14**, 265-273.
16. NEGRONI R, ELIAS COSTAS MR, GOLFERA H & ARECHAVALA A - Estudio de los antígenos de la fase levaduriforme de *Histoplasma capsulatum* para las pruebas cutáneas. *Sabouraudia*, 1979, **17**, 155-161.
17. NEGRONI P & NEGRONI R - Paracoccidioidomycosis. In: NEGRONI P & NEGRONI R (Eds) - *Micosis cutáneas y viscerales*. López Libreros, Buenos Aires, 1984, pp.156-164.
18. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - *Manual of standardized serodiagnostic procedures for systemic mycoses*. Washington, 1975.
19. RESTREPO A - The ecology of *P. brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *J Med & Vet Micol*, 1985, **23**, 323-334.
20. REY W - Provincia de Corrientes. In: REY W (Eds) - *Atlas total de la República Argentina*. Centro editor de América Latina, Buenos Aires, 1992, pp.76-79.
21. RUBINSTEIN P & NEGRONI R - Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. In: RUBINSTEIN P & NEGRONI R (Eds) - *Paracoccidioidomycosis*. Beta, Buenos Aires, 1981, pp.193-248.
22. SAN BLAS G - Paracoccidioidomycosis and its etiological agent *P. brasiliensis*. *J Med & Vet Micol*, 1993, **31**, 99-131.