

TUMÉFACTION DE LA JAMBE À *NEOCOSMOSPORA VASINFECTA* CHEZ UN TRANSPLANTÉ RÉNAL Premier cas d'infection humaine

J. CHANDENIER*, M. P. HAYETTE*, C. DE BIÈVRE***, P. F. WESTEEL**, J. PETIT**,
J. M. ACHARD**, N. BOVE****, B. CARME*

SUMMARY: Leg tumefaction with *Neocosmospora vasinfecta* in a renal transplant patient. First human case report.

A 46-year-old man, originated from Senegal, but living in France for more than 15 years, is dialyzed since January 1989, because of renal insufficiency. He had undergone a kidney graft in October 1990 with good initial evolution, without any graft rejection. The immunosuppressive treatment quite moderate, was prednisone 10 mg/d, azathioprine 50 mg/d, and ciclosporine 400 mg/d. On the 8th month, a tumefaction affecting the anterior side of the left leg was discovered which was thick, renitent and non inflam-

matory. It relapsed after two punctures. In both cases direct examination showed numerous hyphae and a fungus identified as *Neocosmospora vasinfecta*, was isolated by culture: it is the sexual form of an Ascomycete whose species name is not defined. The treatment associated a complete surgery with ketoconazole during a week (200 mg/d). The tumor did not relapsed with a 30 months follow up.

RÉSUMÉ

Un homme de 46 ans, d'origine sénégalaise résidant en France depuis plus de 15 ans, dialysé depuis janvier 1989 pour une insuffisance rénale, bénéficie d'une greffe rénale en octobre 1990. L'évolution initiale est favorable, sans épisode de rejet de greffe, avec un traitement immunosuppresseur modéré associant prednisone 10 mg/j, aziathioprine 50 mg/j et ciclosporine 400 mg/j. Au 8^e mois, une tuméfaction de la face antérieure de la jambe gauche est découverte : elle apparaît dure, rénitente, non inflammatoire

et récidive après deux ponctions. Dans les deux cas l'examen direct met en évidence de nombreux filaments mycéliens et la culture permet d'isoler un champignon identifié comme *Neocosmospora vasinfecta*, ascomycète téléomorphe d'un *Acremonium* dont le nom d'espèce n'est pas déterminé. Le traitement associe une large excrèse chirurgicale de la tumeur et une semaine de kétoconazole à 200 mg/j. Aucune récidive n'a été observée avec un recul de 30 mois.

INTRODUCTION

Les progrès réalisés dans le traitement des affections néoplasiques et la prévention des rejets de greffe, s'accompagnent de l'accroissement du nombre d'infections opportunistes (10). Les agents fongiques sont de plus en plus souvent incriminés avec en premier lieu, les genres *Candida* et *Aspergillus* (14, 15). D'autres espèces fongiques considérées jusqu'alors comme de simples contaminants,

sont susceptibles de développer un pouvoir pathogène chez des sujets immunodéprimés (5, 14). Nous rapportons chez un transplanté rénal, le premier cas d'infection humaine dû à un Ascomycète, *Neocosmospora vasinfecta*.

OBSERVATION

Il s'agit d'un homme de 46 ans, d'origine sénégalaise, résidant en France depuis plus de 15 ans, et dialysé depuis janvier 1989 pour une insuffisance rénale. Il bénéficie d'une greffe rénale en octobre 1990 dont l'évolution initiale est favorable, sans épisode de rejet. Un traitement immunosuppresseur associant de la prednisone à 10 mg/jour, de l'aziathioprine à 50 mg/jour et de la ciclosporine à 400 mg/jour est instauré au décours de la greffe. Sous ce traitement plusieurs épisodes infectieux surviennent : listériose et infection à Cytomégalovirus concomitantes, pneumocystose puis diarrhée sanglante dont l'étiologie n'est pas retrouvée. Au 8^e mois, une tuméfaction de la face antérieure de la jambe gauche est découverte : elle apparaît dure, rénitente et non inflammatoire. Elle récidive après deux ponctions. Les examens bactériologiques et virologiques de celles-ci sont négatifs : par contre, dans les deux cas l'examen direct réalisé au laboratoire de mycologie, met en évidence de nombreux filaments mycéliens (fig. 1) et la culture (fig. 2

* Service de Parasitologie et Mycologie, Faculté de Médecine et CHU d'Amiens, Hôpital Sud, F 80054 Amiens Cedex 1.

** Service de Néphrologie et Transplantation Rénale, CHU d'Amiens, Hôpital Sud, F 80054 Amiens Cedex 1.

*** Unité de Mycologie, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, F 75724 Paris Cedex 15.

**** Laboratoire d'Anatomocytopathologie. CHU d'Amiens, Hôpital nord, F 80054 Amiens Cedex 1.

Tirés à part : M. P. HAYETTE, à l'adresse ci-dessus.

Reçu le : 10 janvier 1993 ; acceptation définitive le : 5 mai 1993.

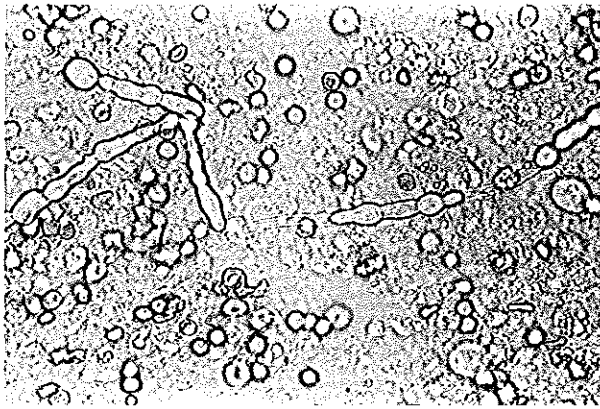


FIG. 1. — Examen direct à l'état frais.
Filaments septés, de 3 à 6 μm de diamètre ($\times 1,000$).
Direct examination :
septated hyphae 3 to 6 μm of diameter ($\times 1,000$).



FIG. 2. — Filaments et conidies elliptiques groupées au sommet de phialides. Culture sur Sabouraud-chloramphénicol, Bleu coton ($\times 400$).

Mycelium and elliptical conidia concentrated on phialids extrimity. Culture on Sabouraud with chloramphenicol, Cotton blue ($\times 400$).

et 3) permet d'isoler un champignon identifié comme *Neocosmospora vasinfecta*, ascomycète téléomorphe d'un *Acremonium* dont le nom d'espèce n'est pas déterminé. Devant l'absence d'amélioration, on pratique l'exérèse chirurgicale d'une tuméfaction hypervascularisée de 4 à 5 cm de haut, intimement reliée au plan profond, mais indépendante de l'os. La section secondaire laisse s'écouler un liquide purulent qui permet à nouveau d'isoler le même champignon.

Au décours de l'intervention, un traitement par le kétoconazole à la posologie de 200 mg/j est instauré pendant 8 jours. Ceci entraîne une toxicité aiguë de la ciclosporine, objectivée par des taux sériques élevés de celle-ci et par l'augmentation de la créatinémie, ce qui nécessitera l'arrêt momentané de la ciclosporine de façon à ramener les taux sériques à des taux thérapeutiques.

Un contrôle est réalisé par mise en culture du liquide de drainage, trois jours après l'intervention chirurgicale. La culture demeure stérile et aucune récurrence n'est apparue 30 mois après, malgré la faible durée du traitement antifongique.

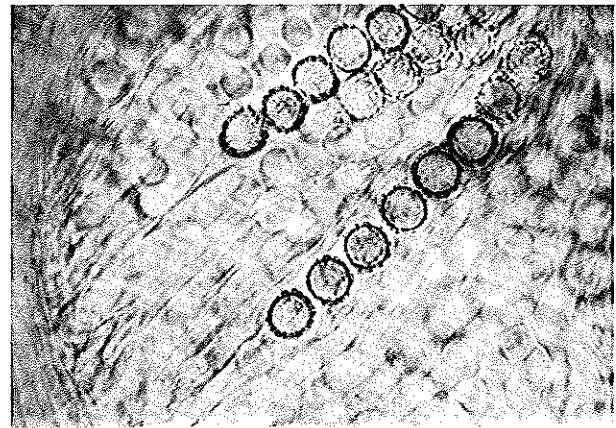


FIG. 3. — Périthèce dont la paroi mince permet de distinguer les asques et les ascospores. Asques cylindriques contenant 8 ascospores subarrondies, unicellulaires, avec des parois réticulées, et une épisporie irrégulière visible sur le cliché ($\times 1,000$).
Perithecium with thin wall let us to see ascus and ascospores. Cylindric ascus containing 8 ascospores (subglobose, unicellular with reticular wall) and one irregular episporium perceptible on the figure ($\times 1,000$).

EXAMEN MYCOLOGIQUE

L'examen direct des différents prélèvements réalisés au niveau de la tuméfaction montre de nombreux filaments mycéliens (fig. 1). Les hyphes sont hyalins, ramifiés, septés, variant de 3 à 6 μm de diamètre. Certains filaments paraissent vésiculés, ce qui leur donne un aspect irrégulier. Les prélèvements sont mis en culture sur milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol et incubés à 37° C. Au bout de 4 à 5 jours, commencent à se développer de petites colonies dont la taille finale variera de 2 à 8 mm de diamètre. Elles sont constituées d'un mycélium court, légèrement duveteux, de couleur blanche. Le revers des colonies est également blanc.

Après 8 jours de culture, on observe des filaments mycéliens hyalins, réguliers, septés, de 2 à 4 μm de diamètre (fig. 2). On peut observer à l'intérieur des articles mycéliens de nombreuses gouttelettes réfringentes de nature oléagineuse. Quelques chlamydospores intercalaires et de très nombreuses conidies apparaissent près des filaments. Les conidies sont situés par groupe de 2 à 10 à l'extrémité d'une longue phialide, elle-même perpendiculaire aux hyphes, ou bien elles se disposent le long des filaments. Elliptiques, unicellulaires, elles mesurent environ 8 \times 2 μm . Ces éléments sont caractéristiques du genre *Acremonium*. L'identification précise du champignon a été réalisée après repiquage sur milieu pauvre (pomme de terre-carotte et extrait de malt). Sur des cultures âgées de 15 jours à trois semaines sont apparues des petites boules noires dans la partie aérienne du mycélium. L'examen microscopique de ces structures montre qu'il s'agit de périthèces. Les périthèces, de couleur orangé clair, ont une paroi relativement mince. A l'intérieur, on peut distinguer les asques cylindriques qui contiennent 8 ascospores subarrondies, unicellulaires, avec des parois réticulées, et une épisporie irrégulière visible sur la figure; la forme particulière des ascospores est due à une crête équatoriale bien développée (fig. 3). L'étude précise des périthèces, des asques et des ascospores permet d'identifier ce champignon. Il s'agit de *Neocosmospora vasinfecta* Smith, placé parmi les Sphaeriales ou Hypocreales selon la division des Ascomycètes. Le genre comporte quelques espèces qui sont plus ou moins communes dans la nature. L'anamorphe *Acremonium* n'a pas de nom d'espèce.

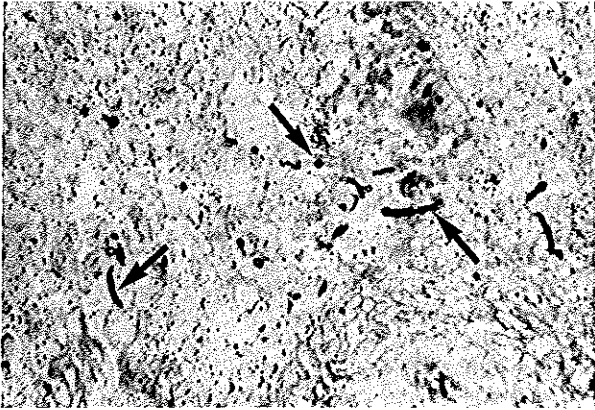


FIG. 4. — Coupe histologique de la tumeur.
Filaments mycéliens colorés au Gomori-Grocott ($\times 500$).
Histological tumefaction aspect.
Hyphae coloured by Gomori-Grogott ($\times 500$).

EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'examen anatomocytopathologique des pièces d'exérèse colorées à l'hémalum-phloxine-safran, révèle la présence d'intenses lésions inflammatoires avec de très volumineux granulomes contenant de petits foyers abcédés entourés de cellules épithélioïdes et associés à de nombreuses cellules géantes multinuclées. Les colorations au PAS et au Gomori-Grocott (fig. 4) font apparaître au sein des granulomes, d'assez nombreux filaments mycéliens. Ces hyphes prennent mal la coloration de PAS. Ils paraissent larges (4 à 6 μm), irréguliers et courts.

DISCUSSION

Neocosmospora vasinfecta est un champignon filamenteux appartenant à la classe des Ascomycètes. Le genre *Neocosmospora*, créé en 1899 par E. F. Smith, ne renferme actuellement que deux espèces principales, *N. vasinfecta* et *N. africana*. *N. africana* a été décrit par Von Arx en 1955 à partir de différentes souches, toutes isolées du sol d'Afrique australe ou du Congo; *N. vasinfecta* est une espèce parasite de nombreuses plantes tropicales (4). Jusqu'ici, aucune publication ne rapporte d'infection humaine, ni même animale, due à ce champignon. Son rôle pathogène est lié de toute évidence à l'immunosuppression thérapeutique dont souffre ce patient transplanté rénal, ce qui permet d'attribuer à ce champignon le titre de nouveau pathogène opportuniste. Les *Acremonium*, par contre, sont connus comme agents responsables d'infections humaines (13). Celles-ci sont rares et, comme pour *Neocosmospora*, elles ne surviennent qu'en présence de facteurs favorisants : blessure (2, 8, 9, 16), chirurgie gastrique récente (12), dysfonctionnement immunitaire (1, 3, 11), prise de drogue par injection intraveineuse (17). Les *Acremonium* déterminent des infections variées : atteintes superficielles pouvant devenir invasives, lésions oculaires, pulmo-

naires. Néanmoins, la majorité des cas rapportés concerne des infections chroniques touchant les extrémités (mycétomes) chez des patients vivant en zone tropicale ou subtropicale (6).

Sur le plan épidémiologique, deux questions restent posées : d'une part, quelle est la porte d'entrée et, d'autre part, qu'elle est l'origine géographique de la contamination? Le mode de contamination le plus probable est la voie transcutanée. Le patient, cependant, ne se souvient d'aucun traumatisme particulier au niveau de la jambe, la peau recouvrant la tuméfaction étant saine dès le premier examen clinique. L'entrée par voie endogène puis localisation sous-cutanée dans un deuxième temps, semble moins vraisemblable, mais ne peut être exclue.

Pour ce qui est de l'origine géographique de la contamination, deux hypothèses sont envisageables : 1) la contamination s'est opérée en France. Ceci sous-entend la présence du champignon dans l'environnement proche du patient, et bien que sa présence n'ait jamais été démontrée sur le sol français, cette idée ne peut être écartée. On peut évoquer aussi la contamination, conséquence d'un traumatisme, par un objet porteur du champignon, plante ou bois tropicaux, objets quelconques importés d'Afrique. 2) la contamination s'est opérée en Afrique et a été suivie d'une longue durée d'incubation. On a décrit de très longues durées d'incubation pour certaines mycoses, la paracoccidioidomycose (7) par exemple : ceci pourrait être observé pour un champignon opportuniste. Néanmoins, une enquête épidémiologique exhaustive est difficile à réaliser et l'origine géographique de la contamination restera sans doute inconnue.

Le traitement de la tumeur, par contre, ne pose pas de problème puisqu'une large exérèse chirurgicale a permis d'ôter complètement la tuméfaction. En effet, bien que ce geste ait été couvert par un traitement médical d'une semaine de kétoconazole à raison de 200 mg par jour, il semble que la chirurgie ait permis à elle seule, la guérison de la lésion. Le traitement antimycosique (kétoconazole) a entraîné une toxicité aiguë de la ciclosporine, objectivée par des taux sériques suprathérapeutiques et une augmentation de la créatininémie. Cette interaction médicamenteuse conduit parfois à diminuer d'emblée les doses de ciclosporine, les dosages sériques réguliers permettant d'ajuster les posologies.

Un traitement antifongique à visée prophylactique semble difficile à mettre en œuvre chez des patients dont l'immunosuppression va durer la vie entière. Ils doivent bénéficier d'un suivi médical régulier comprenant des sérologies pour la recherche de mycoses profondes comme la candidose et l'aspergillose. Néanmoins, les cliniciens seront confrontés de plus en plus souvent à de nouveaux agents pathogènes, de nature mycosique en particulier, sur un terrain d'immunosuppression thérapeutique ou liée au Virus de l'Immunodéficience Humaine. Aussi les biologistes

doivent-ils rester en éveil, pour ne pas négliger d'emblée le potentiel pathogène d'un champignon dont le pouvoir infectieux n'est pas reconnu.

RÉFÉRENCES

1. Boltansky H, Kwon-Chung KJ, Macher AM, Gallin JI. *Acremonium strictum*-related pulmonary infection in a patient with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1984;149:649-53.
2. Brabender W, Ketcherside J, Hodges GR, Rengachary S, Barnes WG. *Acremonium kiliense* osteomyelitis of the calvarium. *Neurosurgery* 1985;16:554-6.
3. Cowen DE, Dines DE, Chessen J, Proctor HH. *Cephalosporium* midline granuloma. *Ann Intern Med* 1965;62:791-5.
4. Doguet G. Morphogénie et organogénie du *Neocosmospora vasinfecta* EF Smith et du *Neocosmospora africana* von Arx. *Ann Sci Nat Bot* 1956;17:353-69.
5. Dupont B, Improvisi L, Ronin O. Aspects épidémiologiques et cliniques des infections à *Scedosporium* et à *Pseudallescheria*. *J Mycol Méd* 1991;1:33-42.
6. Finscher RME, Fisher JF, Lovell RD, Newman CL, Espinel-Ingroff A, Chadony HJ. Infection due to the fungus *Acremonium* (*Cephalosporium*). *Medicine* 1991;70:398-409.
7. Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Paracoccidioïdomycose. In: *Traité de mycologie médicale*, 281-290, Doin Éd, 2^e édition, 1986, Paris.
8. Koshi G, Victor N, Chacko J. Causal agents in mycetoma of the foot in Southern India. *Sabouraudia*, 1972;10:14-8.
9. Koshi G, Padhye AA, Ajello L, Chandler FW. *Acremonium recifei* as an agent of mycetoma in India. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:692-6.
10. Leyden JJ. Infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1985;121:855-7.
11. Onorato IM, Axelrod JL, Lorch JA, Brensilver JM, Bokkenheuser V. Fungal infections of dialysis fistulae. *Ann Intern Med* 1979;91:50-2.
12. Perttala Y, Peltokallio P, Leiviska T, Sipponen J. Yeast bezoar formation following gastric surgery. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuc Med* 1975;125:365-73.
13. Rippon JW. Mycetoma. In: *Medical mycology. The pathogenic Fungi and Pathogenic Actinomycetes*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1982, 79-114.
14. Rippon JW, Arnow PM, Larson RA, Zang KL. « Golden tongue » syndrome caused by *Ramichloridium schulzeri*. *Arch Dermatol* 1985;121:892-4.
15. Walder BK, Jeremy D, Charlesworth JA, MacDonald GJ, Pusseli BA, Robertson MR. The skin and immunosuppression. *Aust J Derm* 1976;17:94-7.
16. Ward HP, Martin WJ, Ivins JC, Weed LA. *Cephalosporium* arthritis. *Proc Staff Meetings Mayo Clin* 1961;36:337-43.
17. Wettli CV, Weiss SD, Cleary TJ, Gyori E. Fungal cerebritis from intravenous drug abuse. *J Foren Sci* 1984;29:260-8.