

Phaeohyphomycose à *Alternaria infectoria* chez un patient greffé pulmonaire

Phaeohyphomycosis infection by alternariosis in a lung transplant

Carton de Tournai D¹, Heimann P², Rossi C³, Laurent F³, Etienne I⁴, Hites M⁵ et Berlingin E¹

¹Service de Dermatologie, CHU Ambroise Paré, Mons, ²Service de Génétique, Hôpital Erasme, Bruxelles, ³Service de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Ambroise Paré, Mons, ⁴Service de Pneumologie, Hôpital Erasme, Bruxelles, ⁵Service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Nous rapportons le cas d'un patient greffé pulmonaire depuis 11 ans pour une mucoviscidose qui a développé une phaeohyphomycose. Les phaeohyphomycoses font partie du groupe des dermatomycoses à Dématiées. Elles sont classées en deux groupes selon la profondeur de l'invasion (épidermique versus dermique). Un grand nombre de champignons peuvent en être responsables. Le diagnostic requiert à la fois l'isolation du champignon en culture ainsi que la preuve histopathologique. La phaeohyphomycose la plus classique dans le monde est l'alternariose survenant chez les patients immunodéprimés qui ont subi une transplantation. L'infection à *Alternaria* spp. se développe généralement dans la première année après la greffe. La mortalité relatée de ces infections cutanées est extrêmement rare. Les caractéristiques de la présentation cutanée de l'alternariose sont hétérogènes. Le traitement n'est pas standardisé, mais l'alternariose requiert habituellement la combinaison d'excision chirurgicale large, d'une thérapie antifongique prolongée et d'une réduction de l'immunosuppression. Si la lésion est bien délimitée, l'excision seule peut mener à une résolution totale, mais le traitement oral par un azolé, en fonction des concentrations minimales inhibitrices, est souvent préconisé en complément de la chirurgie.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 27-31
Doi : 10.30637/2019.18-009

ABSTRACT

We report the case of a phaeohyphomycosis infection in a lung transplant recipient for cystic fibrosis, 11 years post-transplant. Phaeohyphomycosis is caused by a wide variety of fungi, belonging to the Dematiaceous fungi group which can be divided into two sub-groups, depending on the depth of the invasion (epidermal versus dermal). The diagnosis of phaeohyphomycosis requires the isolation of the fungus by culture and the identification of the fungus upon anatomopathological examination. The most common phaeohyphomycosis in the world is the alternariosis, observed essentially in immunosuppressed, transplant patients, occurring most frequently during the first year after the graft. The mortality rate due to these infections is extremely low. The characteristics of the cutaneous presentation are heterogeneous. The treatment is not standardized but alternariosis usually requires a combination of large surgical excision, prolonged antifungal therapy and dose reduction of the immunosuppressive therapy. If the lesion has well defined borders, surgical excision alone can lead to a complete cure. However, oral treatment with an azole, based on minimal inhibitory concentrations, is often recommended as adjuvant therapy.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 27-31
Doi : 10.30637/2019.18-009

Key words : phaeohyphomycosis, *Alternaria infectoria*, lung transplant patient

INTRODUCTION

Les phaeohyphomycoses appartiennent au groupe des dermatomycoses à Dématiées. Il s'agit de champignons bruns/noirs pigmentés grâce à la présence de mélanine dans les cellules fongiques. Ceci est considéré comme un facteur majeur de virulence qui leur permet de résister aux stress environnementaux et aux mécanismes de phagocytose de l'hôte¹⁻³.

Les phaeohyphomycoses sont classées en deux groupes selon la profondeur de l'invasion (épidermique versus dermique) : les phaeohyphomycoses semi-profondes/profondes et les superficielles^{4,5}.

Deux voies d'infection cutanée sont possibles : depuis une source exogène ou endogène. La source exogène étant soit la conséquence d'une inoculation traumatique (la plupart des cas) soit la colonisation d'une peau altérée. La source endogène provient d'une inhalation de spores qui se sont disséminées dans l'organisme et résulte en une atteinte secondaire de la peau (les lésions ayant, dès lors, une distribution sporotrichoïde)^{2,6,7}. De manière intéressante, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la fragilité cutanée induite par les corticostéroïdes pourrait augmenter le risque d'inoculation percutanée⁶.

Un grand nombre de champignons peuvent en être responsables, les principaux agents étiologiques sont *Alternaria spp.*, *Exophiala spp.*, *Phialophora spp.*^{1,3,4}. On retrouve ces champignons dans certains engrais, plantes, bois en décomposition, alimentation... Cette infection est plus souvent retrouvée chez des patients issus de zones tropicales, chez des patients immunodéprimés et chez les jardiniers ou les fermiers^{2,3}.

Le diagnostic requiert à la fois l'isolation du champignon en culture ainsi que la preuve histopathologique de sa présence afin de distinguer une contamination d'une invasion dans les tissus^{2,5,6}. La morphologie des spores est utilisée pour préciser l'espèce d'*Alternaria*. Cependant, plusieurs espèces cliniquement importantes perdent souvent leur capacité à sporuler et ne peuvent, dès lors, plus être identifiées en microscopie. Pour cette raison, la biologie moléculaire est utilisée afin de poser un diagnostic précis⁵.

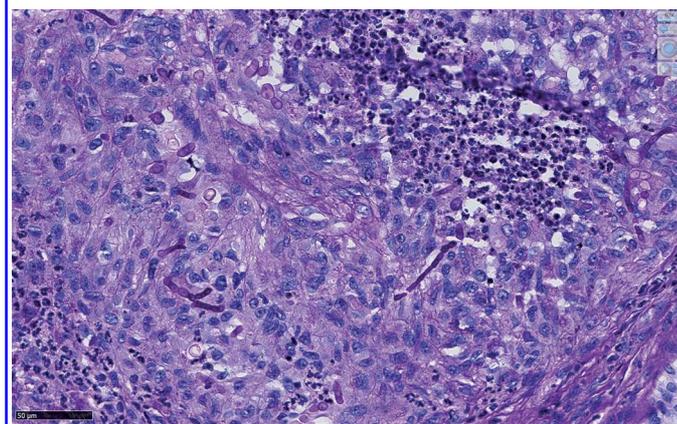
OBSERVATION

Nous rapportons l'histoire d'un patient âgé de 44 ans qui s'est présenté à notre consultation pour une lésion de l'avant-bras droit évoluant depuis 4 mois.

Ce patient est greffé des poumons depuis 11 ans pour une mucoviscidose. Son traitement immunosuppresseur comporte tacrolimus, méthylprednisolone 6 mg et mycophénolate mofétil. Le patient est maréchal-ferrant de profession.

Cliniquement la lésion est un nodule évoquant principalement un granulome infectieux ou un processus tumoral. Une excision chirurgicale complète est réalisée. L'anatomo-pathologie relève une image de collection de granulomes nécrotiques et suppurés, au sein desquels la coloration au PAS-diastrase permet d'identifier des spores mycotiques (figure). L'identification par séquençage moléculaire révèle une infection à *Alternaria infectoria* et la culture du prélèvement permet d'établir l'antifongogramme retrouvant les sensibilités suivantes : amphotéricine B : 0,004 ; itraconazole : 0,09 ; voriconazole : > 32 ; posaconazole : 0,12 ; anidulafungine : > 32 (CMI en mg/L). Le diagnostic d'une phaeohyphomycose semi-profonde est posé.

Figure : Photo de la coloration au PAS-diastrase qui permet d'identifier des spores mycotiques.



D'autre part, ce patient avait bénéficié 2 ans auparavant d'une exérèse d'un mucocèle de l'aile gauche du nez qui montrait la présence de l'*Alternaria infectoria*.

Afin de documenter une éventuelle infection disséminée, nous avons effectué une analyse d'une croûte nasale qui retrouve également de l'*Alternaria* et un PET-scan montrant une plage fortement hypermétabolique dans la partie haute de la cloison nasale qui est actuellement en cours d'exploration par biopsies. Un traitement systémique sera discuté en fonction des résultats.

DISCUSSION

La phaeohyphomycose la plus classique dans le monde est l'alternariose survenant chez les patients immunodéprimés ayant subi une transplantation^{4,6,8-10}. L'*Alternaria* comprend plus de 80 espèces dont *A. alternata*, *A. infectoria*, *A. tenuissima*, *A. alternatum* et *A. tenuis* qui causent la majeure partie des infections^{1,11}. Selon la série la plus récente, *A. infectoria* est impliquée dans 40 % des cas d'alternariose cutanée⁵.

Cependant, l'*Alternaria* se révèle peu virulent pour les raisons suivantes : l'*Alternaria infectoria* a une faible habileté à sporuler et il contient peu de mélanine (qui joue comme facteur de virulence),

contrairement aux autres champignons de son groupe à Dématiées^{10,12}.

Dans la série de Schieffelin *et al.*, l'incidence globale des phaeohyphomycoses parmi les patients transplantés était < 1 %, avec un temps médian de début post transplantation de 20 mois^{8,9}. La cohorte de Singh *et al.* retrouvait des chiffres ainsi qu'un temps médian d'infection similaires⁸.

Au niveau de l'alternariose cutanée, sous-groupe des phaeohyphomycoses, les pourcentages de patients immunocompromis souffrant de ces agents pathogènes varient (voir tableau 1)^{5,10}. L'infection à *Alternaria spp.* se développe généralement dans la première année après la greffe^{2,4}. Suivant le consensus de Chowdhary *et al.* de 2014 une transplantation d'organe est rapportée dans 40 % des cas d'alternariose¹.

De manière plus précise sur l'alternariose à *Alternaria infectoria*, tous les cas publiés d'infection se rapportaient à des patients immunodéprimés même s'il est admis que cela peut arriver chez des patients immunocompétents (voir tableau 2)^{13,14}.

Plus généralement, les facteurs de risque de développer une infection fongique opportuniste chez un

patient transplanté sont les suivants (voir tableau 3)^{8,9}.

Les manifestations cliniques de l'*Alternaria* les plus fréquentes sont les infections cutanées et sous-cutanées (voir tableau 4)¹⁰. Ces infections sont clairement plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes et l'âge médian est 53,9 ans^{5,10}. Les caractéristiques de la présentation cutanée de l'alternariose sont hétérogènes. La lésion se présente souvent de manière asymptomatique, persistante et solitaire. L'aspect cutané peut être très varié : papule, plaque infiltrée, nodule ou ulcère allant de brun-rougeâtre à violacé. Des formes atypiques ont également été décrites^{2,6}. Les lésions se développent généralement sur des parties du corps exposées (dos des mains, avant-bras, genoux et jambes) ou sur des proéminences osseuses^{5,6}.

La mortalité relatée de telles infections cutanées est extrêmement rare. Cependant, la mortalité chez les patients ayant une forme disséminée (qui survient bien moins souvent) est très élevée et approche 80 % avec un pronostic encore plus sombre chez les patients immunodéprimés⁸. En conséquence, il est important de toujours exclure une atteinte systémique de l'infection².

Tableau 1 : Pourcentages de patients immunocompromis souffrant d'alternariose cutanée.

Série	Année	Patients souffrant d'alternariose cutanée
Bajwa <i>et al.</i> ⁵	Revue de la littérature de 2008 à 2017	<ul style="list-style-type: none"> o 71 % étaient transplantés d'un organe (en partie expliqué par l'augmentation du nombre de transplantations d'organes) o 11 % souffraient d'hémopathies o 13 % ne retrouvaient pas d'immunodépression évidente o Quelques cas de maladies auto-immunes étaient retrouvés
Pastor <i>et al.</i> ¹⁰	Revue de la littérature datant d'avant 2008	<ul style="list-style-type: none"> o 33 % étaient transplantés d'un organe (30 % d'un organe solide) o 42 % recevaient un traitement immunosuppresseur o 19 % ne retrouvaient pas de facteurs prédisposants o La plupart des cas étaient retrouvés dans des pays méditerranéens

Tableau 2 : Cas publiés d'infection causée par *Alternaria infectoria*.

Série	Année	Infection cutanée causée par <i>Alternaria infectoria</i>	Type de transplantation
Aragon Miguel <i>et al.</i> ¹³	2017	9 cas chez des patients greffés (tous recensés dans des pays européens)	Transplantation rénale (6 cas) Transplantation de foie (2 cas) Transplantation de poumon (1 cas)
Salido-Vallejo <i>et al.</i> ¹⁴	2014	18 cas chez des patients immunodéprimés	Greffe : 15/18 cas Greffe rénale récente : 8/15 cas

Tableau 3 : Facteurs de risque pour une infection fongique opportuniste chez une transplanté^{8,9}.

Type de transplantation (les greffes rénales ayant le moins de risque et les greffes de cœur et poumons le plus haut risque)
Administration de sérum anti lymphocytaire
Prise de tacrolimus, de mycophénolate mofétil ou d'autres thérapies anti rejet
Coexistence du CMV
Infection par l'hépatite C
Prise de l'allogreffe

Tableau 4 : Manifestations cliniques les plus fréquentes de l'*Alternaria*.

Manifestations cliniques selon Pastor et Guarro ¹⁰	Fréquence
Infections cutanées et sous-cutanées	74,3 % (Les infections cutanées étant plus élevées que les infections sous cutanées (88,4 % versus 5,8 %).)
Mycoses ophtalmiques	9,5 %
Rhinosinusites invasives et non invasives	8,1 %
Onychomycoses	8,1 %

Le traitement n'est pas standardisé et il n'existe pas de guidelines précises^{1,8,10}. En effet, la grande diversité des Dématiées rend impossible de préconiser une approche uniforme dans le traitement des phaeohyphomycoses¹. La durée du traitement et le choix de l'intervention (chirurgie, traitement systémique par antifongique ou les deux combinés) sont basés sur la présentation clinique, l'état sous-jacent de l'hôte et la réponse initiale au traitement¹. L'excision chirurgicale suivie par un traitement antifongique oral est préconisée par la plupart des auteurs⁸. Le traitement antifongique sans excision n'est généralement pas suffisant⁸. L'excision chirurgicale sans traitement systémique peut être un traitement efficace dans les formes de phaeohyphomycoses localisées et superficielles^{5,14}. La réduction de l'immunosuppression, quand elle est possible, est également une approche thérapeutique intéressante⁶.

Dans tous les cas, un *follow-up* au long court doit être mis en place afin d'intervenir sur les récurrences tardives¹⁴. Les recommandations de Chowgary *et al.* concernant les Dématiées préconisent les traitements suivants (voir tableau 5)¹.

De manière plus spécifique, l'alternariose cutanée requiert habituellement la combinaison d'excision chirurgicale large, d'une thérapie antifongique prolongée (par itraconazole, voriconazole, posaconazole ou l'amphotéricine B) et d'une réduction de l'immunosuppression¹. Dans les cas de lésions bien délimitées, l'excision seule peut mener à une résolution totale de la maladie mais la thérapie antifongique est recommandée pour éviter toute récurrence¹.

Le traitement oral par itraconazole est l'antifongique le plus couramment utilisé et devrait être le traitement oral de choix avec une durée supérieure à deux mois (il est habituellement continué 1 mois après la disparition de la lésion et 4 mois si la lésion a été excisée)^{2,5,6,10}. Les doses utilisées vont de 100 mg/j à 600 mg/j⁵. Certains cas d'échec thérapeutique sous itraconazole ont été rapportés bien qu'une sensibilité *in vitro* avait été démontrée⁵.

Cependant, dans la revue de la littérature de Bajwa *et al.*, l'itraconazole utilisé en monothérapie a rencontré une résistance de 40 % et a nécessité un agent additionnel. Le voriconazole en monothérapie ou

Tableau 5 : Traitements préconisés selon Chowgary *et al.*¹.

Localisation	Traitement	Force de recommandation et niveau de preuve
Si nodule(s) cutané ou sous cutané localisé(s)	Exérèse chirurgicale	A II
	Itraconazole (400 mg) ou voriconazole (400 mg) en complément de la chirurgie, particulièrement si patients immunocompromis	B III
Si nodule sous cutané avec contre-indication à un agent anti-fongique	cryothérapie	B III
	laser	
	Thermothérapie	
	iodure de potassium	
Si nodules sous cutanés multiples	Itraconazole (400 mg) ou voriconazole (400 mg)	A III
Si lésions disséminées	combinaison de traitements antifongiques	C III

Force A : ESCMID (EFISG) et ECMM recommandent fortement cette utilisation ;
 Force B : ESCMID (EFISG) et ECMM recommandent modérément cette utilisation ;
 Force C : ESCMID (EFISG) et ECMM recommandent marginalement cette utilisation.
 Niveau I : Preuve via au moins un essai clinique correctement randomisé et contrôlé ;
 Niveau II : Preuve via au moins un essai clinique, sans randomisation ;
 Niveau III : Preuve via des opinions d'autorités respectées.

en combinaison avec la chirurgie ou des topiques antifongiques a donné le meilleur résultat (79 % de réponse)⁵.

Enfin, le posaconazole supplanterait les désavantages de l'itraconazole, particulièrement quant aux interactions médicamenteuses (pas d'inhibition du CYP450). Cependant des études supplémentaires seraient nécessaires pour connaître la place de ce traitement⁵.

En outre, les antifongiques imidazolés inhibent le cytochrome P450 3A4/5, voie également utilisée par les traitements anti-rejets. Il est préconisé de diminuer les doses du traitement immunosuppresseurs et de monitorer les concentrations de ces traitements durant le traitement antifongique².

De manière intéressante, le tacrolimus a démontré des propriétés antifongiques, en particulier contre les espèces du *Candida*, le *Cryptococcus neoformans* et l'*Aspergillus*. Des cohortes et des études in vivo ont montré qu'en inhibant la calcineurine, les agents comme le tacrolimus et le sirolimus pourraient inhiber la croissance de ces agents pathogènes. L'utilisation de ces inhibiteurs de la calcineurine pourrait donner une certaine protection vis-à-vis de ces espèces souvent retrouvées⁸. Dès lors, le tacrolimus et d'autres nouveaux autres traitements immunosuppresseurs pourraient augmenter indirectement le risque d'infections fongiques moins courantes, comme les infections à Dématiées, en diminuant l'incidence des infections à *Candida*, *Cryptococcus neoformans* et *Aspergillus*⁸.

CONCLUSION

Ce cas illustre l'incidence croissante de la phaeohyphomycose et plus particulièrement de l'alternariose survenant chez les patients transplantés. Ceci souligne, une fois encore, l'importance du suivi dermatologique auprès des patients transplantés, tant au niveau oncologique qu'au niveau infectieux.

La mortalité de telles infections cutanées est extrêmement rare mais une atteinte disséminée est toujours à exclure. L'examen clinique du patient immunodéprimé doit être soigneux car les présentations cutanées de l'alternariose et des autres phaeohyphomycoses sont hétérogènes.

Le traitement n'est pas standardisé mais l'alternariose requiert habituellement la combinaison d'excision chirurgicale large, d'une thérapie antifongique prolongée et d'une réduction de l'immunosuppression. Si la lésion est bien délimitée, l'excision seule peut mener à une résolution totale mais le traitement oral par itraconazole est souvent préconisé en complément de la chirurgie.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC *et al.* ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 3:47-75.
2. Caviedes M, Torre A, Eliceche M, Valdivia Monteros D, Volonteri V, Galimberti R. Cutaneous phaeohyphomycosis. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):415-20.
3. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Rook A. *Rook's Textbook of dermatology.* 9th ed. Wiley-Blackwell; 2016.
4. Saurat J, Lachapelle J, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6th ed. Issy-les-Moulineaux: Masson;2017.
5. Bajwa R, Wojciechowski A, Hsiao C. Cutaneous alternariosis in a renal transplant patient successfully treated with posaconazole: Case report and literature review. *Med Mycol Case Rep.* 2017;15:16-20.
6. Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, Reus FS, Rodríguez V, Alomar A *et al.* Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(4):653-9.
7. Gerdson R, Uerlich M, De Hoog G, Bieber T, Horre R. Sporotrichoid phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria*. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):484-6.
8. Schieffelin JS, Garcia-Diaz JB, Loss GE Jr, Beckman EN, Keller RA, Staffeld-Coit C *et al.* Phaeohyphomycosis fungal infections in solid organ transplant recipients: clinical presentation, pathology, and treatment. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):270-8.
9. Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, Chandrasekhar L, Suseela BB, Singh R *et al.* Subcutaneous phaeohyphomycosis in kidney transplant recipients: A series of seven cases. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6).
10. Pastor F, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(8):734-46.
11. Lyskova P, Kubanek M, Hubka V, Sticova E, Voska L, Kautznerova D *et al.* Successful Posaconazole Therapy of Disseminated Alternariosis due to *Alternaria infectoria* in a Heart Transplant Recipient. *Mycopathologia.* 2017;182(3-4):297-303.
12. de Hoog G, Horrè R. Molecular taxonomy of the *Alternaria* and *Ulocladium* species from humans and their identification in the routine laboratory. *Mycoses.* 2002;45(7-8):259-76.
13. Aragón-Miguel R, Calleja-Algarra A, Morales-Raya C, López-Medrano F, Pérez-Ayala A, Rodríguez-Peralto JL *et al.* *Alternaria infectoria* skin infection in a renal transplant recipient: an emerging phaeohyphomycosis of occidental countries? *Int J Dermatol.* 2017;56(7):e153-e155.
14. Salido-Vallejo R, Linares-Sicilia MJ, Garnacho-Saucedo G, Sánchez-Frías M, Solís-Cuesta F, Gené J *et al.* Subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria* in a renal transplant patient: surgical treatment with no long-term relapse. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(2):149-51.

Correspondance :

D. CARTON DE TOURNAI
CHU Ambroise Paré
Service de Dermatologie
Boulevard Kennedy, 2
7000 Mons
E-mail : donatiennecarton@gmail.com

Travail reçu le 16 janvier 2018 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2018.