

HISTOPLASMOSE AMERICAINE : UNE OBSERVATION MAROCAINE A FORME CUTANEE

W. CHIHAB, A. ACHERGUI, A. AGOUMI, H. CHRAÏBI, B. HASSAM, F. MANSOURI

Med Trop 2003; **63** : 171-174

RESUME • L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* est une mycose systémique cosmopolite non encore décrite au Maghreb, affectant particulièrement le sujet immunodéprimé. Les auteurs rapportent l'observation d'une forme cutanée, survenue chez une femme Marocaine sous corticothérapie au long cours pour des maladies inflammatoires systémiques (polyarthrite rhumatoïde et sclérodermie). Ils rappellent les caractéristiques pathogéniques de la maladie, décrivent l'agent causal et ses différentes manifestations cliniques. Ils insistent particulièrement sur l'apport des examens biologiques dans le diagnostic de cette mycose.

MOTS-CLES • Histoplasmose - *Histoplasma capsulatum* - Infection opportuniste - Peau.

AMERICAN HISTOPLASMOSIS : A CASE WITH CUTANEOUS PRESENTATION IN MOROCCO

ABSTRACT • Histoplasmosis *Histoplasma capsulatum* is a common systemic mycosis in immunocompromised subjects. It has not been reported in Maghreb countries. The purpose of this report is to describe a case with cutaneous presentation involving a Moroccan woman undergoing long-term corticosteroid therapy for systemic inflammatory diseases (rheumatoid polyarthrititis and scleroderma). In addition to the main pathophysiological features of the disease, the authors present the causal agent and clinical manifestations. They stress the importance of laboratory findings in the diagnosis of this fungal disease.

KEY WORDS • Histoplasmosis - *Histoplasma capsulatum* - Opportunistic infection - Skin.

L'histoplasmose, mycose systémique, est une granulomatose due à un champignon opportuniste dimorphique : *Histoplasma capsulatum* (Hc). Il est classique d'en décrire trois formes : américaine due à *Histoplasma capsulatum capsulatum*, africaine due à *Histoplasma capsulatum duboisii* et équine due à *Histoplasma capsulatum farciminosum*.

Nous rapportons le premier cas d'histoplasmose américaine cutanée en Afrique du Nord. Cette observation est particulière par la variété en cause et également par l'atteinte cutanée inhabituelle dans cette forme.

OBSERVATION

Madame F.B., âgée de 46 ans, résidente au Maroc dans la ville de Salé, aux antécédents de lymphome malin

• Travail du Service de Parasitologie (W.C., A.A., Médecins résidentes en parasitologie; A.A., Professeur en parasitologie, Chef de service), Hôpital d'enfants de Rabat, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc, du Service de Dermatologie (H.C., Médecin résidente en dermatologie; B.H., Professeur en dermatologie, Chef de service), Hôpital Ibn Sina, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc et du Service d'Anatomie pathologique (F.M., Professeur en anatomie pathologique) CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc.

• Correspondance : W. CHIHAB, 1, Rue Hachmi Meddoun, Souissi, Rabat 10000, Maroc • Fax : 00 212 37 70 98 79 • E-mail : chihabw@caramail.com •

• Article reçu le 9/01/2002, définitivement accepté le 12/05/2003.

non-Hodgkinien traité quinze ans auparavant par chimiothérapie, est suivie depuis 10 ans pour une sclérodermie systémique à triple localisation : cutanée (syndrome de Raynaud, sclérodactylie), digestive (atteinte oesophagienne) et pulmonaire (fibrose interstitielle diffuse) associée à une polyarthrite rhumatoïde avec atteinte bilatérale et symétrique des poignets, des métacarpophalangiennes et des interphalangiennes proximales. Elle suit une corticothérapie au long cours à raison de 10 mg de prednisolone par jour.

Sa symptomatologie actuelle remonte à six mois par l'apparition spontanée de nodules cutanés au niveau des avant-pieds et de la face postérieure de la cuisse gauche de consistance molle, sans signes inflammatoires et sans évolution vers la fistulisation (Fig. 1). L'examen des muqueuses est sans particularité. Le tout évolue dans un contexte d'apyrexie, asthénie et amaigrissement.

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation à 52 mm à la 1^{re} heure, C réactive protéine à 48 mg/l et hypergammaglobulinémie polyclonale).

Les diagnostics de tuberculose gommeuse, mycose profonde, leishmaniose tumorale, actinomycose, mycobactériose atypique et de lymphome sont évoqués.

Les examens bactériologiques du liquide prélevé à partir des nodules sous-cutanés sont négatifs, notamment absence de bacilles acido-alcoolo-résistants.



Figure 1 - Nodules cutanés au niveau des avant-pieds.

L'étude mycologique du liquide de ponction après coloration à l'acide périodique de Schiff met par contre en évidence des petites levures ovalaires, pourpres de 3 à 5 µm en extracellulaire (Fig. 2).

Sa mise en culture sur milieu de Sabouraud à 27°C montre après deux semaines d'incubation des colonies duveteuses brun-ocres (Fig. 3).

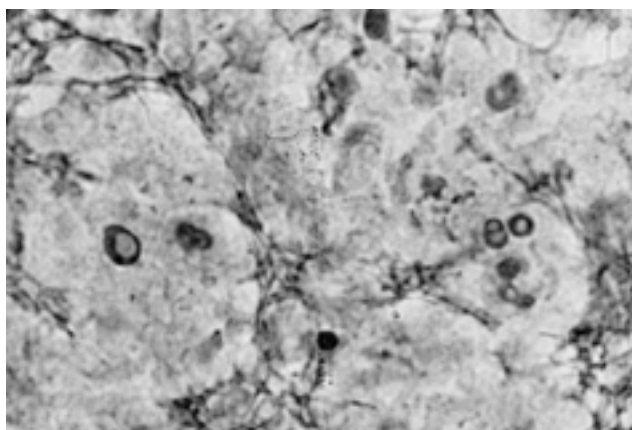


Figure 2 - Petites levures ovalaires pourpres colorées au PAS : Gr 40.

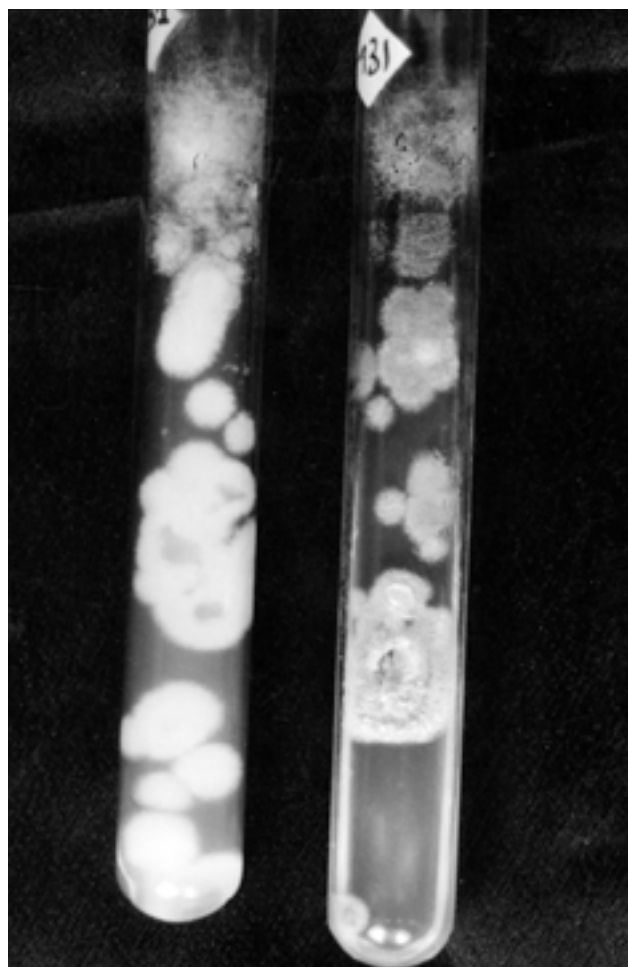


Figure 3 - Colonies duveteuses ocres.

L'étude au microscope optique de celles-ci révèle la présence de filaments mycéliens réguliers cloisonnés associés à de grandes conidies échinulées et petites conidies lisses (Fig. 4). Le diagnostic d'histoplasmose est soulevé.

La recherche de l'uréase est fortement positive ce qui est en faveur d'une histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*.

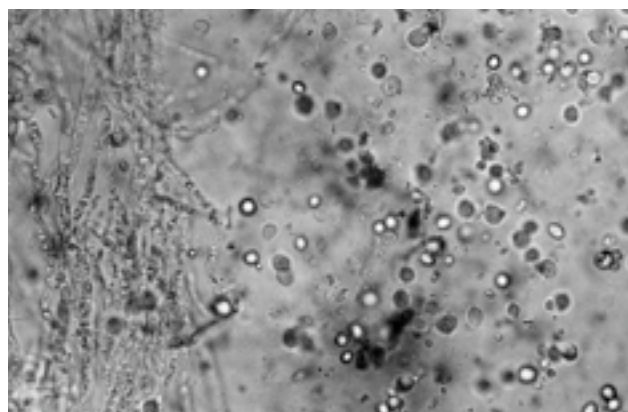


Figure 4 - Filaments mycéliens réguliers cloisonnés, associés de grandes conidies échinulées et petites conidies lisses.

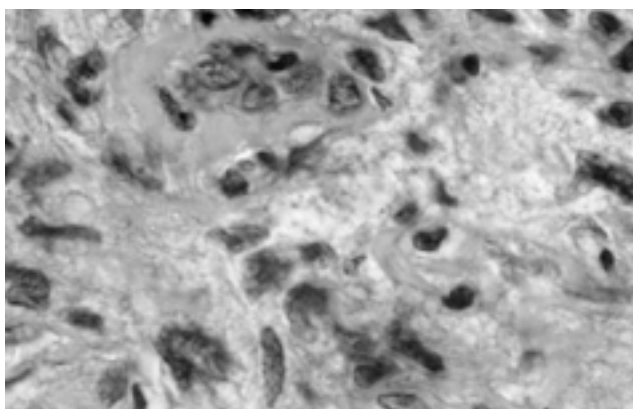


Figure 5 - Histiocytes avec granulations intracytoplasmiques de petites tailles.

L'étude histologique d'un élément de biopsie cutanée montre la présence d'histiocytes avec granulations intracytoplasmiques de petite taille et granulome à cellules géantes (Fig. 5). La recherche de localisations extra-cutanées de cette mycose, particulièrement pulmonaire et digestives est revenue négative. Un test Elisa du VIH était négatif. Le dosage du taux des lymphocytes CD 4 n'est pas réalisé.

En définitive, le diagnostic d'histoplasmose Américaine sur terrain d'immunodépression est retenu et la patiente est mise sous itraconazole à la posologie de 400 mg par jour avec régression totale des lésions cutanées au bout de 6 mois.

DISCUSSION

Histoplasma capsulatum appartient à la classe des ascomycètes et à l'ordre des onygnéales (1, 2). L'infection à Hc variété *capsulatum* représente la première infection respiratoire fongique au monde et la première mycose systémique aux Etats-Unis d'Amérique (3).

Le premier cas diagnostiqué chez un patient immunodéprimé a été rapporté en 1983. Depuis, cette mycose est devenue la deuxième infection opportuniste du patient séropositif au virus d'immunodéficience humaine après la pneumocystose (4).

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* dite Américaine, est en fait cosmopolite, atteignant les Etats-Unis mais également l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud, l'Afrique du Sud, l'Afrique noire et l'Asie. Elle n'a jamais été décrite en Afrique du Nord (5). Cette observation est, à notre connaissance, le premier cas rapporté.

Le réservoir du parasite est tellurique : sol enrichi en matières organiques provenant d'excréments d'oiseaux et tout particulièrement du guano de chauve-souris.

L'homme est essentiellement contaminé par inhalation de microconidies, rarement par ingestion ou excoriation cutanée (5). La forme mycélienne, chez l'hôte, va alors évoluer vers la forme parasite du champignon : la levure. Celle-ci a la capacité, grâce à son équipement enzymatique (cata-

lase notamment), de parasiter les macrophages et de se multiplier à l'intérieur même du phagosome (6).

Le cycle du parasite explique qu'il n'y a pas de transmission inter-humaine ou entre l'homme et l'animal (7) vu qu'ils hébergent tous deux la forme levure et non la forme mycélienne contaminante.

Mme F.B. est Marocaine, citadine, sans notion de voyages à l'étranger, n'exerçant pas de profession ou d'activités exposées (agriculture, travaux d'irrigation, visite de grottes). Malgré ce contexte épidémiologique, elle a développé une forme d'histoplasmose à localisations cutanées multiples en raison du terrain d'immunodépression : corticothérapie et connectivites.

En effet, l'histoplasmose Américaine se présente essentiellement sous deux formes: primo-infection pulmonaire latente (5) et une forme grave disséminée chez l'immunodéprimé (corticothérapie, infection au virus d'immunodéficience humaine, diabète...), touchant les organes pauvres en macrophages (peau, cœur, glandes surrénales, tractus intestinal, cavité oropharyngée). (3)

En effet, après recouvrement de la primo-infection, le champignon n'est pas obligatoirement éliminé et peut, à la faveur d'une immunodépression cellulaire, être à l'origine de rechutes par réactivation (6).

Sur le plan dermatologique, les lésions sont ulcéro-végétantes siégeant au niveau des muqueuses orales et anales. Les nodules dermo-hypodermiques retrouvés chez notre patiente sont inhabituels dans cette forme. A l'opposé, dans la forme Africaine, l'atteinte muqueuse est exceptionnelle et les formes cutanées sont polymorphes: nodules, gommages et ulcérations torpides.

Le diagnostic clinique d'histoplasmose reste difficile car il n'existe aucun signe pathognomonique et d'autres infections opportunistes sont souvent associées (8, 9).

Dans un pays d'endémicité tuberculeuse comme le Maroc, le premier diagnostic suspecté chez Mme F.B. fut la tuberculose, mais les recherches du bacille de Koch sont restées négatives.

L'examen direct du pus coloré à l'acide périodique de Schiff a mis en évidence de petites levures pourpres. Celles-ci sont habituellement vues à l'intérieur des monocyte-macrophages, mais peuvent être retrouvées en extracellulaire à cause de la dégénérescence des cellules phagocytaires (3).

Le diagnostic à l'examen direct reste difficile en cas de forme localisée de l'histoplasmose, de plus, certains diagnostics différentiels sont difficiles à écarter notamment : *Candida glabrata*, *Pneumocystis carinii* et *Penicillium marneffei* (10).

La culture et l'isolement à 27°C sur milieu de Sabouraud-actidione donne des colonies blanches ou brunes (selon le type de mycélium : Albinos / Brun). L'étude au microscope de ces colonies montre des filaments mycéliens avec des spores lisses et échinulées. Néanmoins, ces cultures nécessitent 2 à 4 semaines d'incubation avant que l'identification ne soit possible (10).

Le diagnostic de variété d'Hc repose essentiellement sur la taille des levures à l'examen direct : petite taille pour la variété *capsulatum* (2 à 5 x 1 à 3 µ) et grande taille pour

duboisii (8 à 15 x 4 à 6 µ) et la mise en évidence d'une uréase importante chez *Hc capsulatum* et faible chez *Hc duboisii*, tandis que l'aspect des colonies est similaire.

L'étude histologique permet de faire le diagnostic dans 60 % des cas (10). Les prélèvements varient selon l'atteinte : lavage broncho-alvéolaire, biopsie cutanée, biopsie digestive, médullaire et ponction sternale (8).

L'analyse anatomo-pathologique montre une réaction inflammatoire banale avec des macrophages mononucléés contenant des petites levures dont la membrane est pourpre à l'acide périodique de Schiff, brun noir à l'argenteur et entourées d'un halo clair au May Grunwald Giemsa.

La présence de nécrose et de calcifications est possible selon l'état immunologique du patient : importante avec nombreuses levures chez l'immunodéprimé et granulomes tuberculoïdes cicatrisés et levures peu nombreuses chez l'immunocompétent (3).

L'étude histologique doit pouvoir éliminer un parasite (leishmaniose, toxoplasmose), une autre levure (sporothrix, cryptococcus), *Penicillium marneffei* et une pseudo-levure (1).

Les examens immunologiques sont de moindre intérêt.

L'intra-dermoréaction à l'histoplasmine est de valeur limitée en zone d'endémie et chez les patients immunodéprimés.

Les méthodes sérologiques pour détection d'anticorps (fixation du complément, immuno-diffusion, immuno-enzymatique) offrent une alternative rapide aux techniques microbiologiques mais sont peu rentables dans la population générale et ne permettent le plus souvent que la confirmation rétrospective du diagnostic ou l'analyse de cas épidémiques et surtout elles n'ont guère d'utilité chez le patient immunodéprimé, les anticorps étant faibles ou même absents chez ce type de patient.

Par ailleurs, ces techniques pèchent par leur manque de spécificité : des réactions croisées existent avec *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus Spp* et le bacille de Koch (10, 11).

De plus, le titre des anticorps pouvant rester élevé malgré un traitement bien conduit, il devient alors difficile de distinguer entre infection chronique, subaiguë, rechute ou guérison (10).

Ce constat a propulsé la recherche vers l'élaboration d'une technique de détection de l'antigène polysaccharidique de l'histoplasme par radio-immunologie (RIA : radio immuno assay) méthode très sensible permettant d'évaluer la gravité de la maladie et de suivre son évolution (12). Le

taux d'antigène diminue sous traitement et augmente lors des rechutes. Les résultats sont encore plus probants chez le patient immunodéprimé (3).

L'amplification génique est en cours d'évaluation.

En définitive, la variété en cause dans notre observation est inhabituelle en Afrique, l'hypothèse de dissémination de l'agent fongique est donc à étudier. La rareté de l'histoplasme au Maghreb est probablement due à une sous-estimation des cas, le tableau clinique étant souvent polymorphe et trompeur ■

REFERENCES

- 1 - GUEHO E, CHERMETTE R, HUERRE M, DISMUKES WE - Histoplasme. *Ann Med Interne* 1996; **147** : 380-384.
- 2 - ODDO D, ETCHART M, THOMPSON L - *Histoplasmosis duboisii* (African histoplasmosis). An African case reported from Chile with ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1990; **186** : 514-517.
- 3 - EL GUEDJ M, COUPPIE P, PRADINAUD R *et Coll* - Histoplasme à *Histoplasma capsulatum capsulatum* et infection à VIH. *Rev Med Interne* 2000; **21** : 408-415.
- 4 - MACHADO AA, COELHO IC, ROSELINO AM *et Coll* - Histoplasmosis in individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) : report of six cases with cutaneous-mucosal involvement. *Mycopathologia* 1991; **115** : 13-18.
- 5 - BOUREE P, LANÇON A - Histoplasme : le champignon de L'homme des cavernes. *Rev Prat* 2000; **14** : 1455-1458.
- 6 - EISSENBERG LG, GOLDMAN WE - Histoplasma variation and adaptive strategies for parasitism : new perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; **4** : 411-421.
- 7 - BONNET D, BALANDRAUD P, LONJON T - Image ronde pulmonaire au retour de Guyane française à propos de six cas d'histoplasme américaine pulmonaire. *Med Trop* 1995; **55** : 55-60.
- 8 - GEFFRAY L, VEYSSIER P, CEVALLOS R *et Coll* - Histoplasme africain : aspects cliniques et thérapeutiques - relations avec le sida. *Ann Med Interne* 1994; **145** : 424-428.
- 9 - LEVY D, POIROT JL, MARTEAU-MILTIGEN M *et Coll* - Histoplasme à *Histoplasma capsulatum* et sida. *Rev Med Interne* 1995; **16** : 407-412.
- 10 - GOMEZ BL, FIGUEROA JI, HAMILTON AJ *et Coll* - Development of a novel antigen detection test for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997; **35** : 2618-2622.
- 11 - RAMAN C, KHARDORI N, VON BEHREN LA *et Coll* - Evaluation of an ELISA for the detection of anti-histoplasma ribosomal and anti-histoplasmin antibodies in histoplasmosis. *J Clin Lab Anal* 1990; **4** : 199-207.
- 12 - CHANDRASHEKAR R, CURTIS KC, RAWOT BW *et Coll* - Molecular cloning and characterization of a recombinant histoplasma capsulatum antigen for antibody-based diagnosis of human histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997; **35** : 1071-1076.