

HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2018

**« LESIONS PSEUDOTUMORALES INDUITES PAR
DES AGENTS PATHOGENES »**

MERCREDI 7 NOVEMBRE 2018

Coordination : Arnault Tauziède-Espariat et Paul Hofman

Avec la participation de: Véronique Hofman et Marius Ilié

SOMMAIRE

Introduction	page 3
Cas N°01 - Arnault Tauziède-Espariat – Hôpital Saint Anne, Paris	page 7
Cas N°02 - Arnault Tauziède-Espariat - Hôpital Saint Anne, Paris	page 11
Cas N°03 - Marius Ilié - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 15
Cas N°04 - Marius Ilié - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 19
Cas N°05 - Véronique Hofman - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 23
Cas N°06 - Véronique Hofman - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 28
Cas N°07 - Paul Hofman - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 32
Cas N°08 - Paul Hofman - Hôpital Pasteur, CHU de Nice	page 36

Introduction

Les lésions infectieuses prenant le masque clinique et radiologique d'une tumeur maligne sont très diverses. Elles intéressent et ont été décrites dans pratiquement tous les organes (1-8). Leur origine concerne des agents pathogènes qui peuvent être des champignons, des parasites, des bactéries et même des virus (2, 9, 10). Il est plus exceptionnel que des lésions histologiques provoquées par des microorganismes fassent discuter au microscope une lésion tumorale, en particulier une lésion maligne (6, 11). Enfin, il faut considérer également des associations possibles entre une lésion cancéreuse et une lésion infectieuse, situation observée en particulier dans certaines circonstances épidémiologiques (patient débilité, alcool-tabagique, diabétique, ou immunodéprimé par des corticoïdes) (12). Ces lésions infectieuses pseudotumorales peuvent mimer non seulement une tumeur primitive mais également des lésions secondaires et métastatiques disséminées (10, 13)

Dans le contexte de lésions infectieuses pseudotumorales se posent plusieurs questions, *i*) est-il possible d'améliorer un diagnostic pré opératoire et/ou d'éviter ainsi une intervention qui peut être iatrogène et responsable d'une morbi-mortalité ? *ii*) hormis les complications liées à une chirurgie qui pourrait être inutile, quels sont les risques à l'avenir de considérer à tort une lésion infectieuse comme un cancer avant même l'intervention chirurgicale ?

Concernant la première question, le dialogue entre le clinicien et le radiologue est primordiale. Il faut parfois aussi l'intervention d'un interniste et intégrer l'ensemble des informations épidémiologiques et de l'interrogatoire du patient, de même que les données biologiques. Les examens pré opératoires doivent combiner aussi une analyse réalisée dans les laboratoires de microbiologie et d'anatomo-pathologie. En particulier les pathologistes doivent connaître et utiliser les outils nécessaires pour faire un diagnostic de plus en plus précis (maîtrise des colorations histochimiques et d'éventuelles études immunohistochimiques et/ou d'hybridation *in situ*) (14, 15). La réalisation de ces derniers examens dans un centre plus spécialisé peut être une solution, à condition que les réponses à ces examens se fassent dans un délai acceptable pour une prise en charge optimale du patient. Un certain nombre de techniques complémentaires pourraient être aussi envisagées pour optimiser le diagnostic étiologique de ces infections (notamment des analyses de biologie moléculaire pouvant se

réaliser aussi sur des échantillons fixés), mais à ce jour il est certain que ces approches sont très peu développées et peu connues, même si il s'agit d'un enjeu actuel et futur très important pour les pathologistes (15).

Concernant le deuxième point, il est probable que le développement rapide de nouvelles approches thérapeutiques des cancers en situation néo adjuvante peut sensibiliser encore plus sur la nécessité d'être précis sur le diagnostic histologique d'une lésion avant un acte opératoire. Ceci est particulièrement vrai actuellement dans certains organes comme le poumon. Ainsi il est possible que les protocoles d'immunothérapie se développent de plus en plus avant une intervention chirurgicale et seront alors conditionnés par une certitude sur le diagnostic de cancer (16, 17). L'amélioration des approches endoscopiques, même si les échantillons obtenus sont de taille de plus en plus réduite, doit tenir compte de ces impératifs et intégrer la notion que les pathologistes ont besoin de disposer d'un matériel tissulaire et cytologique suffisamment abondant pour conduire leur diagnostic avec certitude et en toute sécurité.

Cet histoséminaire montre des exemples de lésions pseudotumorales de nature infectieuse siégeant soit au niveau du système nerveux central (cas n°1 et cas n°2), soit au niveau du parenchyme pulmonaire (cas n°3, cas n°4, cas n°5, cas n°6, cas n°7 et cas n°8). Nous avons sélectionné à la fois des infections communes et relativement fréquentes (comme des infections fongique, aspergillaire ou bien une actinomycose, une toxoplasmose et une tuberculose) ou des lésions liées à des agents pathogènes plus rarement rencontrés dans les laboratoires de pathologie et de microbiologie (virus JC, *Rhodococcus equi*, *Mycobacterium abscessus*, et *Nocardia asteroides*). Les approches diagnostiques et les éléments des diagnostics différentiels de ces différentes infections sont ainsi abordées

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent de pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ces articles

Références

1. Cunliffe CH, Fischer I, Monoky D, Law M, Revercomb C, Elrich S, et al. Intracranial lesions mimicking neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:101-23.

2. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses*. 2014;57:197-208
3. Klein CJ, Dinapoli RP, Temesgen Z, Meyer FB. Central nervous system histoplasmosis mimicking a brain tumor: difficulties in diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:803-7
4. Kumar D, Nepal P, Singh S, Ramanathan S, Khanna M, Sheoran R, et al. CNS aspergilloma mimicking tumors: Review of CNS aspergillus infection imaging characteristics in the immunocompetent population. *J Neuroradiol*. 2018;45:169-76
5. Li KW, Wen TF, Li GD. Hepatic mucormycosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1039-42
6. Logani S, Lucas DR, Cheng JD, Ioachim HL, Adsay NV. Spindle cell tumors associated with mycobacteria in lymph nodes of HIV-positive patients: 'Kaposi sarcoma with mycobacteria' and 'mycobacterial pseudotumor'. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:656-61
7. Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer*. 1997;5:90-3.
8. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Ofner D, Stein HJ. Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach. *Ir J Med Sci*. 2013;182:73-80.
9. Karakelides H, Aubry MC, Ryu JH. Cytomegalovirus pneumonia mimicking lung cancer in an immunocompetent host. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:488-90
10. Chamberlin K, Orfanos S, Mukherjee A, Moy E, Koganti M, Khan W. A case of disseminated tuberculosis mimicking metastatic cancer. *Respir Med Case Rep* 2018;25:239-41
11. Teirstein AS, Damsker B, Kirschner PA, Krellenstein DJ, Robinson B, Chuang MT. Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*: diagnosis, clinical patterns, treatment. *Mt Sinai J Med*. 1990;57:209-15
12. Taira N, Kawasaki H, Takahara S, Chibana K, Atsumi E, Kawabata T. The Presence of Coexisting Lung Cancer and Non-Tuberculous Mycobacterium in a Solitary Mass. *Am J Case Rep*. 2018;19:748-51
13. Teh RW, Feeney K, Francis RJ, Phillips M, Millward MJ. Mycobacterium mimicking metastatic melanoma. *Intern Med J*. 2013;43:1342-6.

14. Hofman P, Lucas S, Jouvion G, Tauziède-Espariat A, Chrétien F, Cathomas G. Pathology of infectious diseases: what does the future hold? *Virchows Arch.* 2017;470:483-92
15. Tauziède-Espariat A, Chrétien F, Jouvion G, Alde-Biasette H, Hofman P. Practices in infectious pathology in France in 2015. Results of the national survey. *Ann Pathol.* 2018;38:55-63.
16. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med.* 2018 Oct 8
17. Sholl LM. Understanding patterns of pathologic response following neoadjuvant immunotherapy for solid tumors. *Ann Oncol.* 2018;29:1630-2

Cas N°01 - Arnault Tauziède-Espariat – Hôpital Saint Anne, Paris

Renseignements cliniques

Patiente âgée de 66 ans suivie pour un syndrome des anti-synthétases. Discret déficit de la main droite et troubles phasiques. IRM cérébrale : lésion de la substance blanche de siège pariéto-occipital gauche en hypersignal en séquence FLAIR et prise de contraste douteuse. Vascularite ? Oligodendrogliome ? Biopsie cérébrale.

Diagnostic

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Description macroscopique

Multiplés carottes et fragments biopsiques parvenus à l'état frais. Cryopréservation d'un fragment ayant porté en substance blanche et d'un autre en substance grise, puis inclusion en deux blocs.

Description histologique

A l'examen microscopique, la lésion intéresse la substance blanche. Celle-ci associe une intense gliose réactive astrocytaire, des plages de macrophages, une activation microgliale (confirmée par le marquage anti-Iba1) et un infiltrat lymphocytaire à prédominance périvasculaire, également dispersé dans la lésion, fait de lymphocytes réactionnels CD3 et CD20 positifs. Certains oligodendrocytes présentent un noyau volumineux et il existe une gliose astrocytaire faite d'astrocytes réactifs aux noyaux dystrophiques sans mitose.

La coloration par le Bodian Luxol a montré qu'au sein de ce foyer lésionnel, la trame axonale semble dans l'ensemble bien préservée, mais qu'elle est le siège d'une démyélinisation massive.

Commentaires

La LEMP est une pathologie infectieuse neurologique sévère due au virus JC (pour John Cunningham, identité du patient chez qui le virus a été isolé pour la première fois) qui appartient à la famille des polyomavirus. Cette famille comprend des virus à ADN de petite taille, dont le BK virus et le JC virus, strictement humains et le SV40, virus simien pouvant néanmoins infecter l'homme. Entre 50 et 60 % de la population adulte est porteuse

d'anticorps témoignant d'une infection antérieure par le virus JC. C'est un variant de ce virus, muté au niveau de la partie non codante de son génome et au niveau du gène codant pour la capsid, qui est responsable de la LEMP.

La LEMP survient dans le cadre d'immunodépression, principalement au cours des déficits lymphocytaires T acquis. Si la LEMP a initialement été décrite dans de rares cas d'hémopathies malignes, le nombre de cas a explosé chez les patients au stade SIDA (avec un taux de CD4 inférieur à $100/\text{mm}^3$) avant l'ère des trithérapies actives puis plus récemment avec les immunothérapies. Les IC sont une nouvelle classe d'immunothérapie comprenant notamment les anti-CTLA4 et les anti-PD1 (programmed cell Death protein 1) et apparaissent prometteurs pour le traitement des cancers et des infections chroniques en restaurant l'immunité T altérée. Peu de données sont toutefois disponibles sur les complications infectieuses au cours de ces traitements surtout connus pour être à l'origine de pathologies inflammatoires liées à la restauration immune mais plusieurs cas ont été décrits notamment sous Nivolumab. Une LEMP peut également être la complication d'un traitement immunosuppresseur au long cours, comme chez les patients transplantés ou être la complication d'une altération de l'immunité associée aux maladies inflammatoires systémiques. Dans ces dernières, on observe une augmentation des cas recensés de LEMP avec l'utilisation croissante de traitements immunosuppresseurs et notamment du Rituximab. Dans notre observation, la patiente présentait un syndrome des anti-synthétases et, après un échappement aux corticoïdes, était traitée par immunosuppresseurs depuis deux ans.

D'un point de vue physiopathologique, l'infection virale est spécifique des oligodendrocytes qui sont détruits, aboutissant à une démyélinisation irréversible. Ces lésions de démyélinisation peuvent être visibles macroscopiquement. Comme le nom de la maladie l'indique, elles sont représentées par des zones de démyélinisation multifocales confluentes de la substance blanche. A l'examen microscopique, les oligodendrocytes montrent des inclusions intra-nucléaires amphophiles. Il s'y associe une gliose astrocytaire réactionnelle faite d'astrocytes hypertrophiques « bizarres » aux noyaux dystrophiques voire atypiques pouvant mimer des cellules néoplasiques. Ces astrocytes peuvent être de type gémistocytique. Les éléments inflammatoires, en dehors des macrophages et d'une activation microgliale, sont rares ou totalement absents. Des lésions axonales secondaires surviennent après la démyélinisation, d'où le caractère définitif des déficits cliniques constitués. Le principal piège morphologique est le gliome. En effet, les astrocytes réactifs peuvent être faussement

inquiétants. Cependant, ces astrocytes n'expriment pas ou peu Olig2. En cas de doute morphologique, le bilan immuno-moléculaire ne montre pas d'expression d'IDH1R132H et de perte d'ATRX en faveur d'un astrocytome.

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence du virus soit par immunohistochimie en utilisant un anticorps anti-SV40 qui reconnaît le JC-virus par réaction croisée ou par une étude moléculaire d'hybridation *in situ*. D'après notre expérience (série de 10 cas non publiés), il existe une excellente corrélation entre l'immunohistochimie anti-SV40 et la CISH anti-virus JC.

La présentation clinique de la LEMP dépend du siège et de l'étendue des lésions dans la substance blanche. L'installation des signes neurologiques est en règle générale subaiguë, sans phase de rémission. Des troubles visuels sont présents dans 30 % des cas.

D'un point de vue radiologique, l'IRM cérébrale montre des lésions limitées à la substance blanche, multiples, localisées dans les régions sous-corticales et ne respectant pas les fibres arquées juxta-corticales. Elles ne s'accompagnent pas d'un effet de masse et ne se rehaussent pas habituellement après injection de gadolinium. Toutefois, une discrète prise de contraste peut être observée sous la forme d'une fine couronne péri-lésionnelle au cours de la restauration immunitaire ou dans certains cas avec un taux de CD4 supérieur à 200/mm³.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la LEMP à JC virus au cours de l'infection par le VIH. En revanche, il a été observé une amélioration de la survie lors de la restauration immunitaire obtenue par le traitement anti-rétroviral.

Pour les autres causes d'immunosuppression, outre la prise en charge symptomatique, l'essentiel du traitement repose sur l'arrêt ou la diminution de dose du traitement immunosuppresseur.

Points importants à retenir :

- La LEMP est une pathologie infectieuse sévère liée au virus JC
- La LEMP n'est pas spécifique du SIDA et en recrudescence actuellement, à l'ère des traitements immunosuppresseurs et de l'immunothérapie
- Morphologiquement, la LEMP se caractérise par des oligodendrocytes volumineux et des astrocytes réactifs associés à une démyélinisation

- La confirmation diagnostique repose sur la mise en évidence du virus par immunohistochimie ou étude d'hybridation *in situ*

Références

1. Gasnault J, Taoufik Y. New trends in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162:43–56.
2. Procop GW, Beck RC, Pettay JD, Kohn DJ, Tuohy MJ, Yen-Lieberman B, et al. JC virus chromogenic in situ hybridization in brain biopsies from patients with and without PML. *Diagn Mol Pathol Am J Surg Pathol Part B*. 2006;15:70–3.
3. Muñoz-Mármol AM, Mola G, Fernández-Vasalo A, Vela E, Mate JL, Ariza A. JC virus early protein detection by immunohistochemistry in progressive multifocal leukoencephalopathy: a comparative study with in situ hybridization and polymerase chain reaction. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:1124–30.
4. Hodel J, Bapst B, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Benadjaoud MA, et al. Magnetic resonance imaging changes following natalizumab discontinuation in multiple sclerosis patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018;1352458517750765.
5. Okazaki H. Viral Infections. In: Okazaki H. *Fundamentals of neuropathology*. New York: IGAKU-SHOIN Medical Publishers, Inc.;1989.

Cas N°02 : Arnault Tauziède-Espariat - Hôpital Saint Anne, Paris

Renseignements cliniques

Patient âgé de 55 ans, sans antécédent notable, présentant des céphalées depuis trois semaines survenues à la suite d'une gastro-entérite d'allure virale. IRM cérébrale : processus expansif fronto-bi-basal d'allure nécrotique associée à une vaste plage péri-lésionnelle en hypersignal en séquence FLAIR. Métastase ? Glioblastome ? Exérèse cérébrale.

Diagnostic

Encéphalite toxoplasmique associée à une infection à *Staphylococcus* spp.

Description macroscopique

Multiplés carottes et fragments biopsiques parvenus à l'état frais. Cryopréservation d'un fragment ayant porté en substance blanche et d'un autre en substance grise, puis inclusion en deux blocs.

Description histologique

A l'examen microscopique, le parenchyme cérébral est massivement nécrosé. La nécrose renferme des fantômes de vaisseaux aux parois très épaissies et de très nombreux débris pycnotiques nucléaires. Dans certains secteurs, on trouve des macrophages spumeux témoignant d'une détersion.

Certains fragments ayant intéressé la méninge montrent un abondant infiltrat inflammatoire, à tropisme péri-vasculaire, à prédominance de polynucléaires neutrophiles, s'accompagnant d'images de thrombose vasculaire. Au sein de cet infiltrat inflammatoire, on identifie de nombreux pseudo-kystes ainsi que des formations de petite taille punctiformes mesurant de 2 à 4 µm présentant par places un noyau excentré. Ces éléments sont présents aussi bien dans le cytoplasme des macrophages qu'en extracellulaire.

Il s'y associe dans certains secteurs des formes enkystées limitées par une paroi, dont la taille dépasse les 100 µm.

Dans un secteur, on note la présence de plusieurs amas de germes non filamenteux, de type cocci colorés par le Gram, évoquant des bactéries.

L'étude immunohistochimique confirme le diagnostic de toxoplasmose en mettant en évidence des formes libres, pseudo-kystes et vrais kystes.

L'immunomarquage anti-CD3 marque quelques lymphocytes T et l'anti-CD20 marque quelques lymphocytes B de petite taille dans les territoires très inflammatoires.

Les colorations par le PAS et le Gomori-Grocott ne montrent pas d'autres éléments.

Commentaires

La toxoplasmose est une affection parasitaire cosmopolite due à un parasite intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*. Après une parasitémie brève de quelques jours, les parasites s'enkystent dans tous les tissus et en particulier le cerveau. Les personnes immunodéprimées (en particulier les patients atteints du SIDA et les greffés de moelle) séropositives pour la toxoplasmose sont exposées au risque de réactivation toxoplasmique lorsque leur taux de CD4 est inférieur à 100/mm³. Bien qu'en diminution constante, l'incidence annuelle de la toxoplasmose cérébrale chez les patients atteints de SIDA, celle-ci reste une pathologie grave. Dans le cas de notre observation, la toxoplasmose a permis de révéler une infection par le VIH au stade SIDA jusqu'alors inconnue chez notre patient.

D'un point de vue radiologique, typiquement, la toxoplasmose cérébrale se présente sous la forme de multiples lésions hypodenses au scanner et de façon prépondérante au niveau des ganglions de la base et à la jonction substance grise/substance blanche. La taille des lésions varie de 1 à 3 cm en général et peuvent s'associer à un effet de masse. Il existe un rehaussement nodulaire ou en liseré fin des lésions après injection de produit de contraste. En IRM, les lésions apparaissent en iso ou hyposignal en séquence T1 et en iso ou hypersignal en séquence T2. De tels aspects (images en « cocardes » pseudo-tumorales) peuvent être confondus avec des métastases cérébrales de carcinome ou avec un lymphome du sujet immunodéprimé, comme dans notre observation. L'analyse par spectroscopie peut apporter un argument en faveur de l'étiologie infectieuse en montrant un pic de lactates et de lipides, mais reste non spécifique. Une biopsie par voie stéréotaxique est réalisée en cas de doute clinique pour étayer le diagnostic et proposer un traitement adapté.

D'un point de vue histopathologique, le diagnostic de toxoplasmose cérébrale doit être évoqué devant une nécrose du parenchyme cérébral. Celle-ci est due à des phénomènes de vascularite

complicquée de thromboses et d'infarctus. Des phénomènes de déterision macrophagique sont associés.

Le diagnostic est établi sur la présence de tachyzoïtes libres ou sous formes de pseudo-kystes ou de vrais kystes. Les formes prolifératives (tachyzoïtes) sont de forme ovulaire et mesurent 5 à 7 µm de long et 2 à 3 µm de large. Elles sont basophiles avec un cytoplasme sombre et un noyau peu ou non visible en coloration standard. Elles sont observées à l'état libre (extracellulaires) ou groupées sous la forme de pseudo-kystes intracellulaires, dans le cytoplasme des macrophages ou des neurones ou des astrocytes réactifs. Ils peuvent même être présents dans le cytoplasme des cellules endothéliales. Ces pseudo-kystes contiennent des dizaines de formes tachyzoïtes logés dans une vacuole parasitophore. Ils mesurent 100 à 800 µm de diamètre et ne présentent pas de paroi. Ces formes libres doivent être particulièrement recherchées dans les territoires nécrosés et inflammatoires.

Les formes végétatives (bradyzoïtes) correspondent aux formes enkystées. Les parasites sont contenus à l'intérieur de kystes intra-cytoplasmiques limités par une paroi. Ces kystes, sont comme les pseudo-kystes, de taille très variable, allant de 100 à 800 µm de diamètre. Les kystes déforment alors la cellule hôte, déjetant son noyau en périphérie. La paroi des kystes n'est pas toujours visible en coloration standard, parfois mieux visible après coloration par le PAS. Ces kystes peuvent être visibles dans les cellules du système nerveux central.

La présence de toxoplasmes dans le parenchyme cérébral entraîne une réaction inflammatoire très variable dans sa composition cellulaire et son intensité. L'infiltrat inflammatoire peut être polymorphe, granulomateux ou à cellules mononucléées uniquement.

Le piège principal morphologique est la présence de débris nécrotiques ou de corps apoptotiques. Dans ce cas, l'examen immunohistochimique anti-toxoplasme affirme le diagnostic.

Dans le système nerveux central, les deux principaux diagnostics différentiels infectieux sont les histoplasmoses et la trypanosomiase.

Le diagnostic d'histoplasmosse cérébrale est à évoquer en particulier dans le cas d'un patient immunodéprimé originaire des États-Unis d'Amérique (dite histoplasmosse à petites formes due à *Histoplasma capsulatum*) et d'Afrique (*H. duboisii*).

D'un point de vue histopathologique, le parenchyme présente des granulomes épithélioïdes et de la nécrose (non caséuse). Les levures sont observées en intracellulaire présente dans le cytoplasme des macrophages ou parfois sous la forme libre. Les spores mesurent de 2 à 4 μm , de forme ovalaire ou ronde. Elle présente parfois un bourgeonnement à collet étroit et apparaît entourée d'un petit halo clair sur la coloration par le Giemsa. Les levures sont colorées par le PAS et le Gomori-Grocott.

Le diagnostic de trypanosomiase cérébrale est à évoquer dans le cas d'un patient atteint originaire d'Afrique subsaharienne ou d'Amérique du sud. L'atteinte cérébrale apparaît à un stade avancé de l'infection et est alors responsable d'une somnolence qui lui a prévalu son surnom de « maladie du sommeil ».

D'un point de vue histopathologique, les leptoméninges sont épaissies et infiltrées par des éléments inflammatoires polymorphes, faits de lymphocytes, plasmocytes et histiocytes. Cette inflammation se poursuit dans les espaces de Virchow-Robin et parfois dans les parois vasculaires. Le parenchyme cérébral est le siège d'une gliose réactionnelle faite d'astrocytes gémistocytiques et d'une activation microgliale.

Deux éléments morphologiques orientent vers le diagnostic de trypanosomiase : la présence d'une lymphophagocytose et de cellules mûriformes de Mott (correspondant à des éléments plasmocytaires mesurant de 15 à 20 μm de diamètre dont le cytoplasme apparaît gonflé, empli de corps de Russell). Bien que non spécifiques, ces cellules de Mott sont caractéristiques de la trypanosomiase. Les trypanosomes sont des parasites intracellulaires mesurant de 3 à 5 μm . Ils ne sont qu'exceptionnellement identifiables en coloration standard. Il est ainsi recommandé d'effectuer une recherche de trypanosomiase en cas de suspicion morphologique (notamment en présence de cellules de Mott) par sérologie sanguine et dans le liquide cérébro-spinal.

Dans notre observation, le parenchyme présentait des amas bactériens faits de cocci Gram positifs évocateurs de *Staphylococcus* spp. a été diagnostiquée histopathologiquement et confirmée après broyage du matériel cryopréservé et mise en culture. L'espèce identifiée était *S. aureus*. D'après la revue de la littérature, il s'agit du premier cas de co-infection à toxoplasme et staphylocoque doré.

Points importants à retenir

- Chez un sujet immunocompétent, la toxoplasmose cérébrale peut mimer radiologiquement des métastases de carcinome et chez un sujet immunodéprimé un lymphome
- Savoir évoquer une toxoplasmose cérébrale devant des lésions histopathologiques de nécrose de coagulation du parenchyme
- L'identification des toxoplasmes est réalisable en coloration standard
- La confirmation du diagnostic histopathologique repose sur la mise en évidence des parasites par l'immunohistochimie anti-toxoplasme.

Références

1. Okazaki H. Parasitic Infections. In: Okazaki H. Fundamentals of neuropathology. New York : IGA KU-SHOIN Medical Publishers, Inc.;1989. In.
2. Brouland JP, Audouin J, Hofman P, Le Tourneau A, Basset D, Rio B, et al. Bone marrow involvement by disseminated toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: the value of bone marrow trephine biopsy and immunohistochemistry for the diagnosis. Hum Pathol. 1996;27:302–6.
3. León Ruiz M. A Novel Case of Solitary Cerebral Toxoplasmosis Mimicking Glioblastoma as the First Presentation of HIV. J Clin Neurol Seoul Korea. 2016;12:248–50.
4. Ivanova K, Glatz K, Zippelius A, Nicolas G, Itin P. Acute toxoplasmosis mimicking melanoma metastases: review of conditions causing false-positive results on (18)F-FDG PET/CT. Dermatol Basel Switz. 2012;225:349–53.

Cas N°03 - Marius Ilié - Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patient âgé de 62 ans, ayant une bronchopneumopathie de stade 2, tabagique (45 paquets année), éthylique, toux chronique, lésion tumorale pulmonaire suspecte du lobe supérieur gauche, hyperfixation au PET Scan et lobectomie supérieure gauche.

Diagnostic

Tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) pulmonaire pseudotumorale.

Description radiologique et macroscopique

Lésion très mal limitée de 2,5 cm localisée à l'apex du lobe supérieur gauche avec une hyperfixation au PET Scan. Après la résection chirurgicale, il existait une lésion apicale intra-parenchymateuse de 2,5 x 2 x 1,2 cm ferme, blanchâtre et à centre nécrotique.

Description histologique

Lésions parenchymateuses polycliques et à centre nécrotique. Il s'agit d'une nécrose caséuse et acidophile avec des territoires de réorganisation conjonctive et du tissu fibro-hyalin. En périphérie de ces territoires nécrotiques, on note par foyers des macrophages mononuclés et des cellules géantes multinucléées parfois de type Langhans ou de type Muller. La coloration de Ziehl-Nielsen montre quelques bacilles acido-alcool résistants au sein de ces granulomes.

Commentaires

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire commune est habituellement aisé, il est orienté par les données cliniques et radiologiques et confirmé par la positivité des prélèvements bactériologiques et histologiques (1). La tuberculose pulmonaire est caractérisée par une grande diversité de son expression clinique et radiologique. La forme pseudotumorale est rare, mais peut parfois simuler un cancer broncho-pulmonaire par la présentation clinique, radiologique et/ou endoscopique. Dans cette forme, le tableau radio-clinique est souvent atypique et trompeur, surtout chez le patient tabagique et devant une négativité habituelle des prélèvements bactériologiques ce qui entraîne un retard diagnostique et thérapeutique, plus rarement des errances thérapeutiques (2).

La moyenne d'âge est plus élevée, elle varie entre 39 et 60 ans selon les séries, la prédominance masculine est nette faisant évoquer plutôt un cancer broncho-pulmonaire

(CBP). D'autant plus que l'exposition tabagique est fréquente dans cette population et renforce la suspicion du CBP.

La tuberculose pseudotumorale survient souvent chez les patients infectés par le VIH, mais elle est rare chez les patients immunocompétents et ne représente que 3-5% et est de ce fait peu évoquée dans ce contexte (3).

La symptomatologie fonctionnelle est non spécifique. En effet, la toux, la douleur thoracique, l'hémoptysie et l'altération de l'état général, signes les plus fréquents, évoquent chez un patient tabagique fortement un CBP. Les prélèvements bactériologiques, négatifs à l'examen direct, sont rarement positifs aux cultures, ce phénomène étant lié au caractère solide et mal oxygéné des lésions caséuses dans la tuberculose pseudotumorale (4). L'aspect tomodensitométrique est souvent évocateur de malignité en montrant des lésions de densité tissulaire ou des condensations parenchymateuses ayant des signes de malignité. De plus, les aspects endoscopiques de la tuberculose pseudotumorale, en particulier des aspects ulcéro-infiltrés et surtout bourgeonnants, renforcent la suspicion radio-clinique de CBP (4, 5).

En dehors de la tuberculose bronchique où les biopsies bronchiques sont relativement faciles et rentables, permettant le diagnostic dans 80-85% des cas, la biopsie transpariétale et la biopsie chirurgicale s'avèrent indispensables dans les formes sans lésion endobronchique. La coexistence de lésions extrapulmonaires peut également compliquer la prise en charge clinique. La confirmation diagnostique de tuberculose pulmonaire pseudotumorale n'est obtenue que par l'étude de la pièce opératoire dans environ 20-30% des cas selon les séries (2, 4, 6). Parfois, il est même nécessaire de répéter les biopsies, qui peuvent se révéler négatives initialement. Ainsi, l'examen histologique complété par des examens complémentaires est donc nécessaire pour établir le caractère pseudotumoral et ainsi éviter les résections chirurgicales ou chimiothérapies inutiles.

Comparée à la coloration Ziehl-Neelsen qui a une sensibilité de 10-45% et nécessite une paroi cellulaire intacte, l'étude immunohistochimique (IHC) a le potentiel d'améliorer la sensibilité diagnostique, notamment dans les cas pauci-bacillaires. Cependant, il faut noter que le développement de l'IHC pour la tuberculose a été lent, probablement en raison de l'absence d'un anticorps anti-mycobactérien spécifique adapté à tous les types de tissus. Le rôle diagnostique de l'IHC anti-mycobactérienne doit être évalué dans des groupes de témoins appropriés et avec les anti-sérums appropriés dans les zones endémiques (7).

La difficulté diagnostique de la tuberculose pseudotumorale est à l'origine d'un retard diagnostique considérable, qui peut varier de 30 à 70 jours selon les auteurs (1, 5). Ce retard

diagnostique est expliqué par le mimétisme radio-clinique, la négativité habituelle des prélèvements bactériologiques et la difficulté des prélèvements biopsiques dans les formes périphériques.

En outre, la tuberculose et le CBP peuvent coexister, survenir simultanément ou successivement (8). Dans une série de 24 patients présentant simultanément les deux maladies, le diagnostic est survenu simultanément chez 10 patients (46%), tandis que la tuberculose avait été identifiée avant l'apparition du CBP dans 14 cas (9). Plus rarement, la tuberculose pulmonaire peut coexister chez des patients immunocompétents avec d'autres lésions telles que la cryptococcose, la silicose, la pseudotumeur inflammatoire pulmonaire, ou des lymphomes (10).

Enfin, dans l'esprit collectif, la tuberculose est une infection qui appartient au passé. Cependant, après une baisse régulière du nombre de cas déclarés, on constate qu'il y a une légère recrudescence en certaines régions, liée aux résistances au traitement anti-bacillaire mais aussi à l'augmentation de la précarité. De fait, le ralentissement de la décroissance de la tuberculose requiert une vigilance accrue de la part des équipes médicales.

Points importants à retenir

- Bien qu'extrêmement rare, la tuberculose pulmonaire pseudotumorale ne cesse de tromper le clinicien par son polymorphisme clinique et radiologique.
- Elle doit être évoquée devant toute atteinte pulmonaire d'allure tumorale pour permettre une prise en charge précoce de la maladie.
- La biopsie transpariétale et la biopsie chirurgicale peuvent s'avérer indispensables dans les formes sans lésion endobronchique.
- La tuberculose pulmonaire peut coexister avec des lésions infectieuses, bénignes ou malignes telles que la cryptococcose, la silicose, la pseudotumeur inflammatoire pulmonaire, le cancer broncho-pulmonaire ou des lymphomes.
- L'examen histologique complété par des examens complémentaires est essentiel pour établir le caractère pseudotumoral et ainsi éviter les résections chirurgicales ou chimiothérapies inutiles.

Références

1. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387:1211-26.
2. Chaouch N, Saad S, Zarrouk M, Racil H, Cheikh Rouhou S, Nefzi K, et al. Diagnostic difficulty in bronchopulmonary tuberculous pseudotumor. *Rev Mal Respir*. 2011; 28:9-13.
3. Cherian MJ, Dahniya MH, Al-Marzouk NF, Abel A, Bader S. Pulmonary tuberculosis presenting as mass lesions and simulating neoplasms in adults. *Australas Radiol* 1998 ; 42 : 303-8
4. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN. Parenchymal pseudotumoral tuberculosis: case series and systematic review of literature. *Respir Med*. 2008; 102:382-9.
5. Lang S, Sun J, Wang X, Xiao Y, Wang J, Zhang M, et al. Asymptomatic pulmonary tuberculosis mimicking lung cancer on imaging: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2017;14:2180-8.
6. Hammen I. Tuberculosis mimicking lung cancer. *Respir Med Case Rep*. 2015;16:45-7.
7. Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SG, Morkve O, Sviland L. Immunohistochemistry using a Mycobacterium tuberculosis complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Mod Pathol*. 2006 ; 19:1606-14.
8. Fijołek J, Wiatr E, Polubiec-Kownacka M, Błasińska-Przerwa K, Szólkowska M, Szczepulska-Wójcik E, et al. Pulmonary tuberculosis mimicking lung cancer progression after 10 years of cancer remission. *Adv Respir Med*. 2018;86:92-6.
9. Silva DR, Valentini DF Jr, Müller AM, de Almeida CP, Dalcin Pde T. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. *J Bras Pneumol*. 2013; 39: 484–9.
10. Silva GA, Brandão DF, Vianna EO, Sá Filho JB, Baddini-Martinez J. Cryptococcosis, silicosis, and tuberculous pseudotumor in the same pulmonary lobe. *J Bras Pneumol*. 2013;39:620-6.

Cas N°04 - Marius Ilié - Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patient de 58 ans, tabagique (60 paquets année), présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et des crachats hémoptoïques depuis un mois avec amaigrissement de 7 kilos. Tumeur pulmonaire mal limitée excavée du lobe inférieur droit et hyperfixation au PET Scan. Lobectomie.

Diagnostic

Mycobacteriose non tuberculeuse pseudotumorale du poumon (*Mycobacterium abscessus*).

Description radiologique et macroscopique

Image mal limitée de 5 cm et excavée située dans le lobe inférieure droit et avec une intense fixation au PET Scan (SUV 12). Pièce de lobectomie présentant une vaste lésion excavée de 4 cm de grand axe, remplie d'un matériel nécrotique et purulent associée à des lésions de bronchectasie et des foyers de densification pulmonaire.

Description histologique

L'analyse microscopique montre une lésion abcédée avec des territoires de nécrose éosinophile caséiforme et des territoires de nécrose purulente. Certains foyers nécrotiques sont bordés d'histiocytes épithélioïdes, de rares cellules géantes et d'un infiltrat lymphocytaire et histiocytaire ainsi qu'une fibrose collagénique dense. A distance de cette zone nécrotique, on observe de façon multifocale des granulomes de taille variée, épithélioïdes ou parfois géantocellulaires avec une nécrose et plus rarement à centre purulent (granulomes pyoépithélioïdes). Les colorations histochimiques révèlent de rares bacilles acido-alcoolo résistants sur la coloration de Ziehl-Neelsen.

Microbiologie

L'analyse bactériologique (examen direct, puis culture) identifie à partir d'un fragment tissulaire adressé au laboratoire, une mycobactérie non tuberculeuse, *Mycobacterium abscessus*.

Commentaires

Agents infectieux

Hormis l'infection tuberculeuse, d'autres mycobactéries sont pathogènes pour l'homme. Ces mycobactéries peuvent toutes en pratique donner des lésions pulmonaires (1-3).

On distingue :

- i) Le groupe *Mycobacterium avium Complex* (MAC) (qui inclue *M. avium* et *M. intracellulare*)
- ii) Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Au sein des MNT, il faut distinguer les mycobactéries à croissance rapide et à croissance lente (1-3).

MNT à croissance rapide : elles sont définies par des organismes formant des colonies en moins de 7 jours. Habituellement, *M. fortuitum*, *M. chelonae* et *M. abscessus* (mycobactéries non pigmentées) sont associées à des infections sur mammoplastie et de liposuccions, plus rarement à des infections pulmonaires. D'autres espèces (*M. goodii*, *M. smegmatis*, *M. flaesccens* et *M. vaccae*) sont des bactéries pigmentées et peuvent donner des lésions pulmonaires.

MNT à croissance lente : elles sont définies par des organismes formant des colonies après 7 jours de culture. Ce groupe inclue, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. ulcerans*, *M. marinum* ; *M. haemophilum*, et *M. gordonae*.

Epidémiologie

Les infections pulmonaires à *M. abscessus* surviennent préférentiellement chez les patients développant des broncheectasies, une BPCO, des patients atteints d'une mucoviscidose ou bien ayant eu une tuberculose (4-7)

Présentation clinique et radiologique

M. abscessus est responsable d'infection pulmonaire nécrosante (notamment chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive) mais aussi d'infection cutanée, oculaire, cérébrale, et des tissus mous. Au niveau pulmonaire les images radiologiques correspondantes souvent à des lésions cavitaires et à des bronchiectasies (7).

Diagnostic positif

Le diagnostic d'infection à *M. abscessus* repose sur l'identification de bacilles acido-alcool-résistants au sein de granulomes pyoépithéliodes. L'identification définitive se fait lors de l'examen microbiologique (7, 8).

Diagnostic différentiel

Les autres lésions granulomateuses pulmonaires et en particulier :

- 1) les autres infections à mycobactéries en cas de coloration de Ziehl-Neelsen positive
- 2) les autres causes de granulomes pyoépithéliodes au niveau pulmonaire (tularémie, bartonnellose, etc.)

Discussion sur le cas présenté

Compte tenu du contexte clinique (patient fortement tabagique, ayant une BPCO) et radiologique (volumineuse masse mal limitée avec une hyperfixation au PET scanner), le diagnostic de cancer était hautement probable avant l'intervention chirurgicale. L'analyse histologique montrait une association variable de granulomes de différents aspects

morphologiques avec des foyers de nécrose caséuse et acidophiles, de rares cellules géantes mais surtout des granulomes caractéristiques pyoépithélioïdes. Sur le plan purement histologique, les images observées peuvent faire discuter d'autres maladies infectieuses, en particulier une tularémie, une bartonellose et une yersiniose. Cependant dans ces trois maladies, les granulomes sont en principe de plus petite taille, très riches en polynucléaires neutrophiles et il est fréquent d'avoir des adénopathies médiastinales riches en granulomes. Il faut toujours rechercher des associations d'agents pathogènes et il est parfois possible que différentes espèces de mycobactéries soient présentes au sein d'une même lésion. Le diagnostic de ces associations est quasi impossible à faire histologiquement et sur la coloration de Ziehl-Neelsen (même si certaines mycobactéries de par leur longueur peuvent faire évoquer certaines espèces) et c'est l'analyse microbiologique qui permet de mettre en évidence parfois plusieurs espèces différentes sur une même lésion (9). Le traitement des infections à *M. abscessus* est médical et en principe, si le diagnostic est réalisé avant toute chirurgie (sur une biopsie bronchique ou transthoracique par exemple), la maladie doit régresser sous traitement anti-bacillaire adapté (10).

Points importants à retenir

- Il existe un grand nombre de mycobactéries non tuberculeuses pathogènes que l'on distingue selon leur vitesse de croissance *in vitro* (bactéries à croissance rapide en moins de 7 jours et à croissance lente en plus de 7 jours).
- *M. abscessus* est une mycobactérie non tuberculeuse, non pigmentée à croissance rapide.
- *M. abscessus* est responsable d'infection pulmonaire isolée, mais aussi cutanée (post traumatique), cérébrale, oculaire et, chez le patient immunodéprimé, d'infection disséminée.
- Les images radiologiques pulmonaires sont souvent des images cavitaires
- Les lésions histologiques associent des granulomes de taille variée à centre nécrotique et souvent purulent réalisant typiquement des granulomes pyoépithélioïdes
- Tout granulome pyoépithélioïde doit faire réaliser systématiquement une coloration de Ziehl-Neelsen

Références

1. Brown-Elliott BA. Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. In Mandell et al: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2844-52, 2015.
2. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6:210-20
3. Kwon YS, Koh WJ. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *J Korean Med Sci.* 2016;31:649-59.
4. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Benwill JL, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium abscessus*. "Pleased to meet you, hope you guess my name...". *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:436-9
5. Hamilton LA, Falkinham JO. Aerosolization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* from a household ultrasonic humidifier. *J Med Microbiol.* 2018;67:1491-5.
6. Koh WJ, Jeong BH, Kim SY, Jeon K, Park KU, Jhun BW, et al. Mycobacterial Characteristics and Treatment Outcomes in *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Clin Infect Dis.* 2017;64:309-16
7. Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1638-46.
8. Nagano H, Kinjo T, Nei Y, Yamashiro S, Fujita J, Kishaba T. Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of *Mycobacterium abscessus* complex disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan. *PLoS One.* 2017;12:e0186826.
9. Shin SH, Jhun BW, Kim SY, Choe J, Jeon K, Huh HJ, et al. Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases Caused by Mixed Infection with *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium abscessus* Complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62.
10. Strnad L, Winthrop KL. Treatment of *Mycobacterium abscessus* Complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39:362-76.

Cas N°05 - Véronique Hofman - Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patient de 73 ans, tabagique (60 paquets année ; exposition stoppée il y a 15 ans), exposition à l'amiante. Antécédents de BPCO de stade II. Patient suivi dans un protocole de recherche

clinique (projet AIR) (1). Scanner réalisé dans le cadre de ce protocole de recherche. Nodule de l'apex du lobe inférieur gauche sur le scanner (LCT) et hyperfixation au PET scanner, puis lobectomie.

Diagnostic

Infection pulmonaire pseudotumorale liée à une aspergillose semi-invasive

Description radiologique et macroscopique

Nodule mal limité dense de 1,5 centimètre de grand axe sous pleural avec une hyperfixation au PET scanner (SUV : 11) évoquant fortement un carcinome pulmonaire.

La pièce de lobectomie inférieure gauche montre un nodule sous pleural du segment apical de 1,4 x 1 cm, dense et nécrosé en son centre.

Description histologique

La lésion correspond à un nodule nécrosé plurilobé, entouré d'une coque fibreuse, parsemé d'histiocytes disposés parfois de façon palissadique, associés à des nodules lymphoïdes. Le centre du nodule est totalement nécrosé, occupé par une nécrose de type acidophile avec quelques polynucléaires neutrophiles, plus rarement éosinophiles, ainsi que des débris cellulaires. On y observe de nombreux filaments mycéliens de calibre régulier, de 3 à 6 microns de diamètre, ramifiés à angle aigu, septés, adoptant une disposition radiaire ou plus rarement isolés au sein de la nécrose. Il n'a pas été observé de cellules géantes multinucléées. Les colorations complémentaires réalisées, coloration argentique (Gomori-Grocott), PAS, Ziehl-Neelsen et Gram (système automatisée de coloration BenchMark Special Stains, Ventana, Roche), confirment la présence de filaments mycéliens de type aspergillaire sans autres pathogènes identifiables. Le parenchyme pulmonaire adjacent est remanié par des lésions de bronchiolite fibreuse, lymphocytaire, d'emphysème péri centro-lobulaire, accompagné de micro nodules fibreux et musculaires lisses (nodules liés au tabac). Il n'a pas été observé de territoire carcinomateux

Commentaires

Agents infectieux

Il existe environ 180 espèces connues, dont une vingtaine est pathogènes chez l'homme. Les espèces les plus pathogènes sont *Aspergillus fumigatus*, puis *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus terreus*.

Epidémiologie

Patient immunocompétent (rare) ou le plus souvent présentant une immunosuppression plus ou moins sévère (traité par corti stéroïdes, diabétique, alcool-tabagique, atteint d'une mucoviscidose, etc.)

Présentation clinique et radiologique

Plusieurs tableaux clinico-pathologique d'aspergillose pulmonaire sont possible ; *i*) soit une aspergillose broncho-pulmonaire allergique : due à une hypersensibilité réactive à *Aspergillus* spp. (le plus souvent *A. fumigatus*). Fréquemment observée chez les patients atteints de mucoviscidose, avec des granulomes bronchocentriques et une éosinophilie et parfois une évolution fibrosante ; *ii*) soit une aspergillose pulmonaire chronique, de type aspergillome, de type cavitare, de type fibreux ou de type nécrosant ; *iii*) soit une aspergillose invasive (souvent systémique) et chez le sujet immunodéprimé (2, 3). Sur le plan radiologique il peut exister des signes évocateurs sur le scanner avec un nodule pulmonaire avec un signe du halo (aspect en verre dépoli entourant le nodule) ou bien avec un croissant d'air qui survient en cas d'invasion vasculaire par les filaments mycéliens avec hémorragie.

Diagnostic positif

Filaments de morphologie typique : 3 à 6 microns de diamètre, à bord rectiligne, septés, se ramifiant à angle aigue et pouvant avoir une disposition radiaire. Parfois invasion des vaisseaux et suffusions hémorragiques associées à des foyers de nécrose et d'inflammation purulente. Peu ou pas de polynucléaires neutrophiles chez le patient immunodéprimé.

Les colorations histochimiques (PAS et coloration argentique de Gomori Grocott) confirment souvent le diagnostic porté sur l'HE. Ces colorations sont parfois peu sensibles notamment pour identifier les filaments dans les zones de nécrose.

Les anticorps spécifiques d'espèces (anti-aspergillus) sont peu accessibles et peu souvent utilisés. La biologie moléculaire sur coupes déparaffinées pour identifier la présence d'aspergillus est possible mais exceptionnellement effectuée (4). Le diagnostic d'espèces ne peut se faire uniquement par un examen mycologique précis et il faut tenir compte aussi des discordances pouvant exister entre l'histologie et les examens mycologiques (5).

Diagnostic différentiel

Il s'agit des autres mycoses filamenteuses : *i*) mucormycose (filaments tordus ou collabés, de calibre irrégulier, parfois large de 5 à 30 microns, sans septa et se ramifiant à angle variable, souvent droit). Les granulomes sont rares mais peuvent être présents avec quelques cellules géantes. Le plus souvent nécrose étendue et images de destruction, de thrombi et d'invasion veineuse et artérielle. Il faut toujours rechercher l'éventualité d'une association entre plusieurs agents pathogènes et notamment de deux mycoses filamenteuses et l'association aspergillose et mucormycose est peut-être moins rare que prévue, notamment chez des patients bénéficiant déjà d'un traitement anti-fongique ; *ii*) candidose (association de spores et de pseudofilaments agencés parfois en « chapelet de saucisses ») ; *iii*) autres mycoses filamenteuses rares (hyalohyphomycosis, fusariose, etc.)

Discussion sur le cas présenté

La présentation clinique et radiologique de ce cas était particulièrement trompeuse, ce patient étant suivi dans un protocole de recherche visant à rechercher des biomarqueurs circulants de cancer pulmonaire (détection de cellules tumorales circulantes) prédictifs du développement d'un cancer dans une population à haut risque de cancer du poumon (patient ayant fumé plus de trente paquets année, âgé de plus de 55 ans et ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive) (projet AIR, *ClinicalTrials.gov identifier NCT023725587*) (1). L'imagerie était hautement significative d'un cancer de stade I. Ce diagnostic différentiel radiologique est une situation décrite dans la littérature, des patients atteints d'une aspergillose ayant été opérés pour un diagnostic pré opératoire de cancer pulmonaire (6-11). D'autres discordances entre le diagnostic radiologique (suspicion de tuberculose pulmonaire) et le diagnostic final d'aspergillose ont été également rapportées (12)

Le diagnostic histologique de ce cas était relativement simple et correspondait à une mycose filamenteuse dont les caractéristiques morphologiques étaient celles d'une aspergillose : filaments fins de 3 à 6 microns, réguliers, à bords « rigides » droits, septés, présentant une dichotomie à angle aigu d'environ 45 ° et avec une disposition souvent radiaire. L'intérêt des colorations histochimiques est ici de voir si certains filaments mycéliens ne peuvent pas aussi présenter des aspects morphologiques correspondant à une co-infection mycotique (en particulier par une mucormycose), situation qui est parfois décrite (4). En fait les mucorales ont tendance à venir coloniser une lésion aspergillaire en cours de traitement anti-mycotique compte tenu d'une « pression de sélection ». Les caractéristiques morphologiques (parfois

difficiles à identifier sur une coloration par l'hématoxyline éosine, surtout au sein des territoires de nécrose) sont typiques (voir diagnostic différentiel ci-dessus).

Points importants à retenir

Certaines formes d'aspergillose (aspergillose chronique) peuvent prendre une forme radiologique de cancer pulmonaire

L'aspergillose pulmonaire se présente sous plusieurs formes anatomo-cliniques selon l'état d'hypersensibilité et selon l'état d'immunosuppression du patient.

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire est souvent réalisé histologiquement sur l'HE près une analyse attentive, les colorations histochimiques (PAS, Gomori Grocott) confirmant ensuite le diagnostic. Ces dernières peuvent être très utiles en cas d'infestation minime ou de débris mycotiques au sein de foyers inflammatoires ou exceptionnellement au sein de cellules géantes ; elles sont moins utiles pour la mise en évidence des champignons dans les zones nécrotiques.

L'immunohistochimie avec des anticorps anti-aspergillus et la biologie moléculaire sur des coupes déparaffinées peuvent en théorie aider au diagnostic mais elles sont en pratique exceptionnellement utilisées dans les laboratoires d'ACP

Le principal diagnostic différentiel est la mucormycose, mais les critères morphologiques d'identification sont en principe suffisant pour faire le diagnostic, même si ces deux champignons peuvent s'associer au sein d'une même lésion.

Références

1. Leroy S, Benzaquen J, Mazzetta A, Marchand-Adam S, Padovani B, Israel-Biet D, et al. Circulating tumour cells as a potential screening tool for lung cancer (the AIR study): protocol of a prospective multicentre cohort study in France. *BMJ Open*. 2017 26;7:e018884
2. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70:270-7. Doi
3. Sherif R, Segal BH. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:242-50

4. Hofman V, Dhouibi A, Butori C, Padovani B, Gari-Toussaint M, Garcia-Hermoso D, et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol.* 2010;5:1.
5. Lee S, Yun NR, Kim KH, Jeon JH, Kim EC, Chung DH, et al. Discrepancy between histology and culture in filamentous fungal infections. *Med Mycol.* 2010;48:886-8.
6. Baxter CG, Bishop P, Low SE, Baiden-Amisah K, Denning DW. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F]FDG positron emission tomography. *Thorax.* 2011;66:638-40.
7. Folliet L, Perpoint T, Pignat JC, Laurent F, Devouassoux M, Perol M, et al. Tumor-bronchial actinomycosis simulating a recurrence of lung cancer 14 years after initial treatment: A case report. *Rev Mal Respir.* 2015;32:524-9.
8. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses.* 2014;57:197-208
9. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Ofner D, Stein HJ. Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach. *Ir J Med Sci.* 2013;182:73-80.
10. Stern JB, Wyplosz B, Validire P, Angoulvant A, Fregeville A, Caliandro R, et al. Bulky mediastinal aspergillosis mimicking cancer in an immunocompetent patient. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1472-5.
11. Vanfleteren MJEGW, Dingemans AC, Surmont VF, Vermaelen KY, Postma AA, Oude Lashof AML, et al. Invasive Aspergillosis Mimicking Metastatic Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:188.
12. Maheshwari V, Varshney M, Alam K, Khan R, Jain A, Gaur K, et al. Aspergilloma lung mimicking tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2011;2011.

Cas N°06 - Véronique Hofman , Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patient de 53 ans, tabagique actif (25 paquets année), lésion pulmonaire tumorale très suspecte (cT3N0M0). Amaigrissement de 8 kilos en un mois. Hyperfixation au PET scanner, puis bilobectomie supérieure droite et moyenne

Diagnostic

Infection pulmonaire pseudotumorale liée à une actinomycose

Description radiologique et macroscopique

Image suspecte mal limitée transcissurale au lobe supérieur droit et moyen, hyperfixante au PET scanner. La pièce opératoire comporte une masse tumorale sous pleurale mesurant 9 cm sur 5.5 cm sur 4 cm, mal limitée avec des abcès multiples de 0,5 à 3 cm parfois confluents. Il s'y associe un volumineux paquet ganglionnaire au niveau du hile mesurant 5 cm sur 2 cm et sur 2 cm comportant au moins 4 ganglions lymphatiques.

Description histologique

L'analyse histologique montre des foyers de bronchopneumopathie aigue et des abcès multiples centrés parfois par des bronches et des bronchioles. Les abcès comportent des polynucléaires neutrophiles et quelques polynucléaires éosinophiles. Ils sont souvent centrés par des amas ou grains foncés et denses donnant naissance à quelques images filamenteuses. Les colorations histochimiques (Benchmark special stain, Ventana) confirment des amas bactériens, positifs à la coloration de Gram, de PAS et de Gomori Grocott, et négatifs à la coloration de Zielh Neelsen. Les filaments périphériques sont fins (de 1 à 2 microns de diamètre) et s'enchevêtrent de façon anarchique autour des grains denses centraux, de taille variable (de 5 à 200 microns de grand axe).

Commentaires

Agents infectieux

Bien que de nombreuses aient été identifiées les plus fréquentes et pathogènes pour l'homme sont *Actinomyces israeli* (le plus fréquent et pathogène), *Actinomyces viscosus* et *Actinomyces meyeri* (formes souvent disséminées) (1).

Epidémiologie

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes (incidence x 3) (2)

Mauvaise hygiène bucco-dentaire

Corticothérapie, utilisation de biphosphonates

Terrain éthylique et/ou diabétique

Présentation clinique

Tableau de pneumonie avec fébricule chronique et toux persistante. Dyspnée, et parfois perte de poids rapide avec hémoptysie (2). Le diagnostic préopératoire fait souvent discuter un cancer pulmonaire (3-8) ou plus rarement une autre maladie pulmonaire, dont une maladie infectieuse (9).

Diagnostic positif

Foyers nécrotiques, purulents et abcès nécrotiques centrés par des grains denses de taille variable (20 à 300 microns) (bien visibles sur l'HE ou ils apparaissent en rouge violet avec plus rarement en périphérie une zone éosinophile réalisant un phénomène de Splendore-Hoeppli). Les bactéries filamenteuses sont plus exceptionnellement libres, non associées à ces grains. Elles sont souvent visibles en périphérie des grains et sont d'un calibre très étroit (1 à 3 microns) et elles se disposent « en cheveux d'ange ». Elles sont parfois visibles sur l'HE, mais elles sont surtout bien colorées par le Gram, le PAS et la coloration de Gomori Grocott. Ces bactéries ne sont pas colorées par la coloration de Ziehl-Neelsen.

Diagnostic différentiel

Au niveau du parenchyme pulmonaire, un des principaux diagnostics différentiels est une nocardiose (10). Les bactéries filamenteuses Gram positives peuvent aussi s'agencer en grains de taille similaire, souvent plus petits. Elles sont de positivité variable pour les colorations de Ziehl-Neelsen (coloration ZN à l'huile ou coloration de Kinyoun). On peut aussi discuter selon les cas et les localisations, une botryomycose.

Discussion sur le cas présenté

L'actinomycose parenchymateuse pulmonaire dans sa forme pseudotumorale est très fréquemment un piège pré opératoire car le diagnostic de cancer (primitif ou métastatique) peut être fortement évoqué dans un terrain épidémiologique souvent commun, et des images radiologiques d'une lésion mal limitée et dense, avec une fixation intense au PET scanner (3-8).

Points importants à retenir

Affection pulmonaire fréquente chez certains patients (en particulier avec une mauvaise hygiène bucco-dentaire, éthylique ou diabétique) pouvant, dans sa forme intra parenchymateuse et abcédée, prendre le masque clinique et radiologique d'un carcinome pulmonaire.

Grains de taille variable parfois peu visibles (faire plusieurs niveaux de coupes ou prélever la pièce opératoire au besoin)

Grains associés à des bactéries filamenteuses en périphérie de ces grains et visibles sur les colorations de Gram, de PAS et de Gomori-Grocott

Agents pathogènes non colorés par la coloration de Zielh-Neelsen

L'actinomyose parenchymateuse pulmonaire peut s'associer à un carcinome pulmonaire.

Références

1. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. G. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist.* 2014;7:183-97.
2. Kim SR, Jung LY, Oh IJ, Kim YC, Shin KC, Lee MK, et al. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: cases of 94 patients. *BMC Infect Dis.* 2013;13:216.
3. Aarnio P, Keskitalo E, Nieminen E. Actinomycosis simulating pulmonary neoplasm in a previously healthy man. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;24:93-4
4. Choi H, Lee H, Jeong SH, Um SW, Kwon OJ, Kim H. Pulmonary actinomycosis mimicking lung cancer on positron emission tomography. *Ann Thorac Med.* 2017;12:121-4
5. Grzywa-Celińska A, Emeryk-Maksymiuk J, Szmygin-Milanowska K, Czekajska-Chehab E, Milanowski J. Pulmonary actinomycosis - the great imitator. *Ann Agric Environ Med.* 2017;25:211-2.
6. Katsenos S, Galinos I, Styliara P, Galanopoulou N, Psathakis K. Primary Bronchopulmonary Actinomycosis Masquerading as Lung Cancer: Apropos of Two Cases and Literature Review. *Case Rep Infect Dis.* 2015;2015:609637.
7. Nagao M, Fukuda A, Matsumura T, Kimura T, Seno H. Pulmonary actinomycosis mimicking a lung metastasis from esophageal cancer; a case report. *BMC Pulm Med.* 2018;18:39
8. Prabhu S, Sripathi H, Rao R, Hameed S. Thoracopulmonary actinomycosis: the masquerader. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:262-5
9. Higashi Y, Nakamura S, Ashizawa N, Oshima K, Tanaka A, Miyazaki T, et al. Pulmonary Actinomycosis Mimicking Pulmonary Aspergilloma and a Brief Review of the Literature. *Intern Med.* 2017;56:449-53

10. McHugh KE, Sturgis CD, Procop GW, Rhoads DD. The cytopathology of Actinomyces, Nocardia, and their mimickers. *Diagn Cytopathol.* 2017;45:1105-15.

Cas N°07 - Paul Hofman, Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patiente de 78 ans, ancienne fumeuse (48 paquets année), arrêt du tabac il y a 10 ans, lésion très suspecte du lobe supérieur droit. Hyperfixation au PET scanner et lobectomie.

Diagnostic

Infection pulmonaire pseudotumorale liée à *Rhodococcus equi*.

Description radiologique et macroscopique

Image mal limitée, dense, de 3 cm de grand axe sur le scanner à faible dose, avec une hyperfixation au PET Scanner (SUV=12). La résection chirurgicale réalisée 15 jours après l'examen radiologique montre un lobe droit dont l'apex est quasiment détruit par une nécrose extensive et on retrouve un nodule légèrement plus dense mal limitée jaunâtre et friable.

Description histologique

L'analyse histologique montre l'association de plusieurs lésions, i) des plages denses constituées de macrophages agencés de manière diffuse. Ces macrophages ont un noyau régulier et un cytoplasme abondant éosinophile. Parfois des neutrophiles s'infiltrent entre ces macrophages ; ii) des territoires riches en polynucléaires neutrophiles réalisant des micro abcès ou des nappes diffuses mal limitées ; iii) des territoires nécrotiques quasi anhistes, formés d'une nécrose acidophile. Les colorations histochimiques (Benchmark special stain, Ventana, Roche) montrent des bactéries positives sur la coloration de Gram, de PAS, et de Gomori Grocott et dont certaines sont aussi positives avec la coloration de Zielh-Neelsen et sont localisées au niveau des cytoplasmes macrophagiques.

Commentaires

Agents infectieux

Rhodococcus (du Grec, « Rhodon » « rose » et « kokkos » « grain ») est largement répandu dans l'environnement et l'infection se transmet par voie aérienne par inhalation de poussières (1).

Epidémiologie

Largement répandue et infectant les équidés, cette affection est rare chez l'homme, se développant surtout chez le patient immunodéprimé (VIH, transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse, corticothérapie, diabète...), bien que certains patients immunocompétents puissent être aussi atteints (2-5).

Présentation clinique et radiologique

Le tableau clinique s'aggrave progressivement et commence par une fièvre peu importante mais prolongée avec une toux, des douleurs thoraciques et une dyspnée. L'atteinte pulmonaire survient dans 80% des cas (les autres localisations sont surtout oculaires, coliques ou disséminées en cas d'immunosuppression). L'image radiologique montre typiquement des lésions cavitaires et un épanchement pleural, mais comme dans notre observation les images peuvent être trompeuses prenant le masque d'un carcinome ou d'une autre maladie infectieuse. Il s'agit d'une maladie au pronostic sévère chez l'immunodéprimé mais aussi chez le sujet immunocompétent avec plus de 15% de décès malgré un traitement adapté par antibiothérapie (macrolides ou rifampicine).

Diagnostic positif

Sur le plan histologique, les lésions tissulaires associent des zones nécrotiques et des zones riches en plages de macrophages qui peuvent contenir des coccobacilles visualisés par les colorations de Gram, de Gram-Weigert et de Gomori-Grocott. La coloration de Zielh-Neelsen met en évidence, mais de manière inconstante, ces bactéries dans le cytoplasme des macrophages. Souvent les lésions plus chroniques donnent des images de malacoplaque avec des histiocytes PAS positifs contenant des corps arrondis de petite taille au niveau de leur cytoplasme, colorés par la coloration de von Kossa (corps de Michaelis Gutman) dans les cellules macrophagiques de Von Hanseman (2-5). L'identification microbiologique se fait après culture et isole des cocci Gram positifs avec des colonies positives pour le Ziehl.

Diagnostic différentiel

Plusieurs maladies pulmonaires peuvent être associées à des nappes d'histiocytes (*Mycobacterium avium* complex et *Mycobacterium genevense*, plus rarement cryptococcose et histoplasmosse, exceptionnelle maladie de Whipple pulmonaire). D'autres causes de

malacoplaquie (infection à *Escherichia coli*, etc) ; certaines maladies sont très rarement observées au niveau pulmonaire comme les maladies xanthogranulomateuses.

Discussion sur le cas présenté

Cette infection à *Rhodococcus* se développe sur un terrain certainement immunodéprimé (patient alcool-tabagique chronique avec BPCO), mais l'image radiologique est trompeuse car le nodule est non cavitaire et fixe fortement sur le PET Scanner. Le diagnostic pré opératoire de cancer était porté aussi sur une image mal limitée et dense, hyperfixante. Plusieurs diagnostics peuvent aussi se discuter devant des agents pathogènes positifs sur la coloration de Ziehl, hormis le diagnostic retenu d'infection à *Rhodococcus equi*. Il existe d'exceptionnelles infections pulmonaires à microsporidies (mais chez des patients immunodéprimés par le VIH). Ces microsporidies sont également de petite taille et sont positives sur la coloration de Ziehl et intracytoplasmiques. Certaines mycobactéries positives de même que certaines nocardia positives au Ziehl peuvent être fragmentées (images liées à la mort bactérienne) et ces infections doivent se discuter. Seule l'examen microbiologique permet de faire le diagnostic. Hormis *Rhodococcus equi* d'autres pathogènes peuvent entraîner des lésions de type malacoplaquie, comme *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, et *Staphylococcus aureus*.

Points importants à retenir

80% des infections à *Rhodococcus equi* sont localisées au niveau du parenchyme pulmonaire (1)

La réaction tissulaire à une infection à *Rhodococcus equi* est caractéristique avec des nappes de macrophages à cytoplasme acidophile contenant des coccobacilles Gram positifs, et des zones purulentes riches en neutrophiles et en foyers nécrotiques.

Rhodococcus peut être identifié par une affinité tinctoriale variable à la coloration de Ziehl

Les infections à *R. equi* se développe chez le patient immunodéprimé (dont le patient VIH positif) mais aussi chez le patient immunocompétent.

Le diagnostic pré opératoire d'une infection pulmonaire à *R. equi* (essentiellement dans sa forme associée à une malacoplaquie) est très trompeur et prend le masque d'un carcinome dans une grande majorité des cas (6-9).

Un examen histo-cytologique préopératoire (ponction ou biopsie bronchique) peut permettre de réaliser ce diagnostic (10)

Références

1. Ayoade F, Alam MU. *Rhodococcus Equi*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2017 Oct 10
2. Dasgupta P, Womack C, Turner AG, Blackford HN. Malacoplakia: von Hanseemann's disease. *BJU Int*. 1999;84:464-9.
3. de Peralta-Venturina MN, Clubb FJ, Kielhofner MA. Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:459-6
4. Guerrero MF, Ramos JM, Renedo G, Gadea I, Alix A. Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1334-6.
5. Kumar P, Rassl DM, Hamilton JR, Spencer DA. Pulmonary malacoplakia in an immunocompetent girl: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:450-2
6. Crouch E, White V, Wright J, Churg A. Malakoplakia mimicking carcinoma metastatic to lung. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:151-5
7. Mandal P, Wallace WA, Skwarski KM. Pulmonary malakoplakia: a rare presentation mimicking extensive stage IV lung cancer. *Eur Respir J*. 2011;38:983-5.
8. Pang LC. Pulmonary malakoplakia coexistent with tuberculosis of the hilar lymph node mimicking malignancy. *Respiration*. 2005;72:95-100
9. Speck D, Koneth I, Diethelm M, Binet I. A pulmonary mass caused by *Rhodococcus equi* infection in a renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:398-403
10. Lambert C, Gansler T, Mansour KA, Schwartzmann SW, Duffell GM, Gal AA. Pulmonary malakoplakia diagnosed by fine needle aspiration. A case report. *Acta Cytol*. 1997 Nov-Dec;41:1833-

Cas N°08 - Paul Hofman, Hôpital Pasteur, CHU de Nice

Renseignements cliniques

Patiente de 53 ans, tabagique (60 paquets année), lésion suspecte hilare du lobe moyen droit avec adénopathie. Exposition professionnelle à l'amiante et aux solvants organiques. Hyperfixation au PET scanner (SUV à 10), puis bilobectomie moyenne et supérieure droite

Diagnostic

Infection pulmonaire pseudotumorale liée à une nocardiose.

Description radiologique et macroscopique

Image tumorale mal limitée trans-scissurale de 5 cm x 3 cm x 2,5 cm, avec une forte fixation au PET scanner. La pièce de bilobectomie moyenne et supérieure montre une formation tumorale irrégulière et très mal limitée, indurée, de 5 cm de grand axe, avec des foyers jaunes nécrotiques.

Description histologique

L'analyse histologique met en évidence de multiples foyers nécrotiques et abcédés de taille variée avec parfois des micro - abcès avec des centres riches en polynucléaires neutrophiles et en débris cellulaires. A distance de ces granulomes on observe des foyers de fibrose dense et pauci cellulaire. Les microorganismes sont très peu visibles ou bien non visibles sur l'HE. Les colorations histochimiques (colorations de Gram et de Gomori Grocott ; Benchmark special stain, Ventana) permettent de visualiser les agents pathogènes qui sont colorés de façon caractéristique par la coloration de Zielh Neelsen. Ces bactéries sont très fines d'un diamètre de 1 à 2 microns et s'agencent classiquement (même si cette disposition est en fait rarement observée) en caractères chinois. Ces bactéries filamenteuses sont intimement mêlées aux débris des polynucléaires neutrophiles.

Commentaires

Agents infectieux

Nocardia asteroides et *Nocardia brasiliensis* sont les deux espèces pathogènes les plus fréquentes chez l'homme. Il s'agit de bactéries colorées de façon variable par le Gram variable ou faiblement Gram positif (1-3).

Epidémiologie

Les patients infectés qui sont symptomatiques sont souvent des patients immunodéprimés (1-3).

Présentation clinique et radiologique

Les deux organes les plus concernés par cette infection sont le poumon et le cerveau (1-3). Plus rarement il peut s'agir d'une endocardite, d'une kératite, d'une endophtalmie, d'une lymphangite, d'une cellulite ou d'une présentation sous forme de mycétome (1-3). L'atteinte respiratoire se traduit par des signes cliniques généraux à type de fièvre, toux et sueurs nocturnes. Les images radiologiques classiques sont celles de nodules cavitaires unique ou multiple. Plus exceptionnellement les images radiologiques sont moins caractéristiques et prennent le masque d'un cancer pulmonaire ou bien de métastases (4-8).

Diagnostic positif

La macroscopie consiste en de large abcès contenant de la nécrose purulente. L'histologie montre des abcès nécrotiques avec des neutrophiles et des débris de neutrophiles. Les agents pathogènes sont souvent non visibles ou peu visibles sur l'HE et les lésions peuvent être paucibacillaires. Les organismes sont par contre visibles sur les colorations de Gram et les argentique (Gomori Grocott) et de façon variable sur la coloration de Ziehl Neelsen modifiée (colorations de Kinyoun et de Fite-Faraco). Ces bactéries filamenteuses sont branchées de façon irrégulière et peuvent réaliser classiquement des images en caractères chinois (9).

Diagnostic différentiel

Il existe deux principaux diagnostics différentiels, l'actinomycose et la candidose. L'actinomycose est plus fréquente que la nocardiose et les grains sont souvent plus volumineux et bien visibles même sur l'HE. Les actinomycètes sont bien colorés par le Gram et le PAS mais pas par les colorations de Ziehl-Neelsen (9). Plus exceptionnellement certaines candidoses peuvent se discuter lorsque les hyphes sont très fins et que les spores sont peu visibles ou absents. La coloration de Ziehl est alors négative. Il faut éliminer les pathogènes colorés par le Ziehl mais dont la morphologie est bien évidemment différente (mycobactéries, microsporidiose pulmonaire, rhodococcus).

Discussion sur le cas présenté

Le diagnostic pré opératoire de cancer pulmonaire a été fortement évoqué devant ce nodule aux contours irréguliers, dense, sans cavitation, et hyperfixant au PET scanner. Le contexte clinique était également en faveur d'un carcinome. L'analyse histologique a montré en fait de

rare pathogènes et le diagnostic différentiel avec une actinomycose a été discuté. La coloration de Ziel-Neelsen modifiée était positive et l'étude microbiologique permit de faire le diagnostic de nocardiose à *Nocardia asteroides*. Cette étude permis de les identifier sur une culture de colonie strictement aérobie et les germes avaient des caractéristiques très proches de rhodococcus.

Points importants à retenir

Les infections pulmonaires à nocardia peuvent rarement prennent le masque d'une tumeur pulmonaire primitive (cancer non à petites cellules ou à petites cellules) ou métastatique, en l'absence d'images de cavitation sous le plan radiologique.

Le diagnostic pré opératoire sur biopsies bronchiques est quasiment jamais réalisé et le diagnostic sur biopsies transthoraciques permet exceptionnellement ce diagnostic compte tenu de la distribution hétérogène des pathogènes et de leur caractère quasi invisible sur l'HE

Tous les micro abcès et les microgranulomes abcédés pulmonaires sans agents pathogènes identifiés imposent de réaliser systématiquement une coloration de Ziehl-Neelsen modifiée

Il existe plusieurs colorations permettant de mettre en évidence les nocardia (il s'agit de la coloration de Kinyoun et de Fite Faraco classiquement) et ces colorations ne correspondent pas à une coloration de Ziehl classique.

Le principal diagnostic différentiel au niveau pulmonaire est l'actinomycose, plus fréquente montrant des grains bactériens plus volumineux et abondants et souvent bien visibles sur l'HE.

Hormis le poumon, les nocardia ont un tropisme très marqué pour le système nerveux central pouvant alors donner des images d'abcès trompeuses faisant évoquer parfois des métastases (10).

Références

1. Haussaire D, Fournier PE, Djiguiba K, Moal V, Legris T, Purgus R, et al. Nocardiosis in the south of France over a 10-years period, 2004-2014. *Int J Infect Dis.* 2017 ;57:13-20
2. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:250-61.
3. Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:228-3

4. Kobayashi K, Asakura T, Ishii M, Ueda S, Irie H, Ozawa H, et al. Pulmonary nocardiosis mimicking small cell lung cancer in ectopic ACTH syndrome associated with transformation of olfactory neuroblastoma: a case report. *BMC Pulm Med.* 2018;18:142.
5. Larobina M, McLean C, Davis BB. Clinical-pathologic conference in general thoracic surgery: Disseminated nocardiosis presenting as Pancoast syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:568-71.
6. Nenoff P, Kellermann S, Borte G, Horn LC, Pönisch W, Winkler J, et al. Pulmonary nocardiosis with cutaneous involvement mimicking a metastasizing lung carcinoma in a patient with chronic myelogenous leukaemia. *Eur J Dermatol.* 2000;10:47-51
7. Taneja J, Sen B, Dang N. Pulmonary nocardiosis mimicking malignancy. *Indian J Med Microbiol.* 2016;34:117-8
8. Voide C, Zimmermann S, Adjei AA, Betticher DC, Meuli R, Prod'hom G, et al. Cerebral nocardiosis mimicking multiple brain metastases in a patient with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 201;9:e24-6.
9. McHugh KE, Sturgis CD, Procop GW, Rhoads DD. The cytopathology of *Actinomyces*, *Nocardia*, and their mimickers. *Diagn Cytopathol.* 2017 Dec;45(12):1105-1115.
10. Fourrier A, Kerjouan M, Piau C, Lentz PA, Ricordel C, Léna H, et al. Pulmonary nocardiosis with cerebral abscesses mimicking metastatic lung cancer: Three cases and a review of literature. *Rev Mal Respir.* 2017;34:1016-21.