

Capacité de Médecine Tropicale 2014-2015

HISTOPLASMOSE A *HISTOPLASMA CAPSULATUM* var. *CAPSULATUM* A LA REUNION : INFECTION EXOTIQUE ou ENDEMIQUE ?

Présenté par
Marie Lagrange-Xélot
Né(e) le 28 juin 1974

Directeur
Dr Bernard Gaüzère

Rapporteur
Pr Pierre Aubry

JURY

| | |
|-----------|---|
| Président | Pr D Malvy |
| Membres | Dr BA Gaüzère Dr MP Moiton Dr T Le Taillandier de Gabory Dr D Vandroux |

RESUME

L'histoplasmose à *H. capsulatum* var. *capsulatum* est une infection fongique ubiquitaire particulièrement fréquente dans la région Centre-Est des Etats-Unis et certains Départements Français d'Amérique, et rapportée dans un nombre croissant de pays proches de la zone Océan Indien (Tanzanie, Afrique du Sud, Inde), à l'exception de Madagascar. A la Réunion, les cas diagnostiqués sont rares, et l'histoplasmose jusque là considérée comme une infection d'importation uniquement. Pourtant les conditions environnementales (climat, faune) semblent compatibles avec l'existence du pathogène. Cinq patients ont été pris en charge pour une histoplasmose sur l'île depuis 20 ans, avec les tableaux cliniques suivants : primo-infection aiguë (n=1), histoplasmome (n=1), histoplasmose progressive disséminée aiguë (n=3). Les 3 cas d'histoplasmose disséminée sont survenus chez des patients immunodéprimés : infection par le VIH, hémopathie, greffe rénale ; cette dernière patiente est décédée de son infection. Le diagnostic a été confirmé histologiquement et/ou microbiologiquement dans 3 cas. Le traitement était adapté aux recommandations. Trois patients avaient une exposition avérée à des chauves-souris en zone d'endémie à *Histoplasma* (Martinique n=1, Guyane n=2). Les deux autres n'avaient pas séjourné en zone d'endémie, faisant évoquer la possibilité d'une contamination autochtone y compris pour la patiente greffée rénale (donneur originaire de la Réunion, histoplasmose de survenue tardive par rapport à la greffe). Une étude sérologique de la population réunionnaise permettrait de confirmer la réalité et le cas échéant la prévalence de l'histoplasmose au sein de cette population. Compte-tenu du pronostic défavorable de l'histoplasmose disséminée, ce diagnostic doit être évoqué devant un tableau clinique compatible y compris chez des patients réunionnais immunodéprimés n'ayant pas séjourné en zone d'endémie avérée.

SOMMAIRE

| | |
|--|------|
| Introduction..... | p.4 |
| 1. L’Ile de la Réunion, Département français d’Outre-Mer ... | p.4 |
| a. Géographie..... | p.4 |
| b. Climat..... | p.6 |
| c. Faune..... | p.6 |
| 2. L’histoplasmosse..... | p.8 |
| a. Généralités..... | p.8 |
| b. Epidémiologie..... | p.9 |
| 3. Les cas d’histoplasmosse à la Réunion..... | p.10 |
| a. Description des cas..... | p.10 |
| b. Tableau de synthèse des cas..... | p.21 |
| 4. Discussion..... | p.24 |
| 5. Conclusion..... | p.32 |
| Bibliographie..... | p.33 |

Introduction

L'histoplasmosse à *H. capsulatum* var. *capsulatum* est une infection fongique ubiquitaire particulièrement fréquente dans la région Centre-Est des Etats-Unis et certains Départements Français d'Amérique (DFA). A la Réunion, les cas d'histoplasmosse diagnostiqués sont rares, et l'infection considérée comme une infection d'importation uniquement. Dans ces conditions, le diagnostic d'histoplasmosse n'est qu'exceptionnellement évoqué, y compris devant des nodules pulmonaires calcifiés, en particulier si le patient est originaire de l'île et n'a jamais séjourné en zone d'endémie. La prise en charge de 2 patients atteints d'histoplasmosse (suspectée pour l'un, confirmée pour l'autre) en 2011 m'a incité à reprendre les cas diagnostiqués à la Réunion pour déterminer si l'histoplasmosse y était uniquement importée/exotique ou s'il existait des cas autochtones.

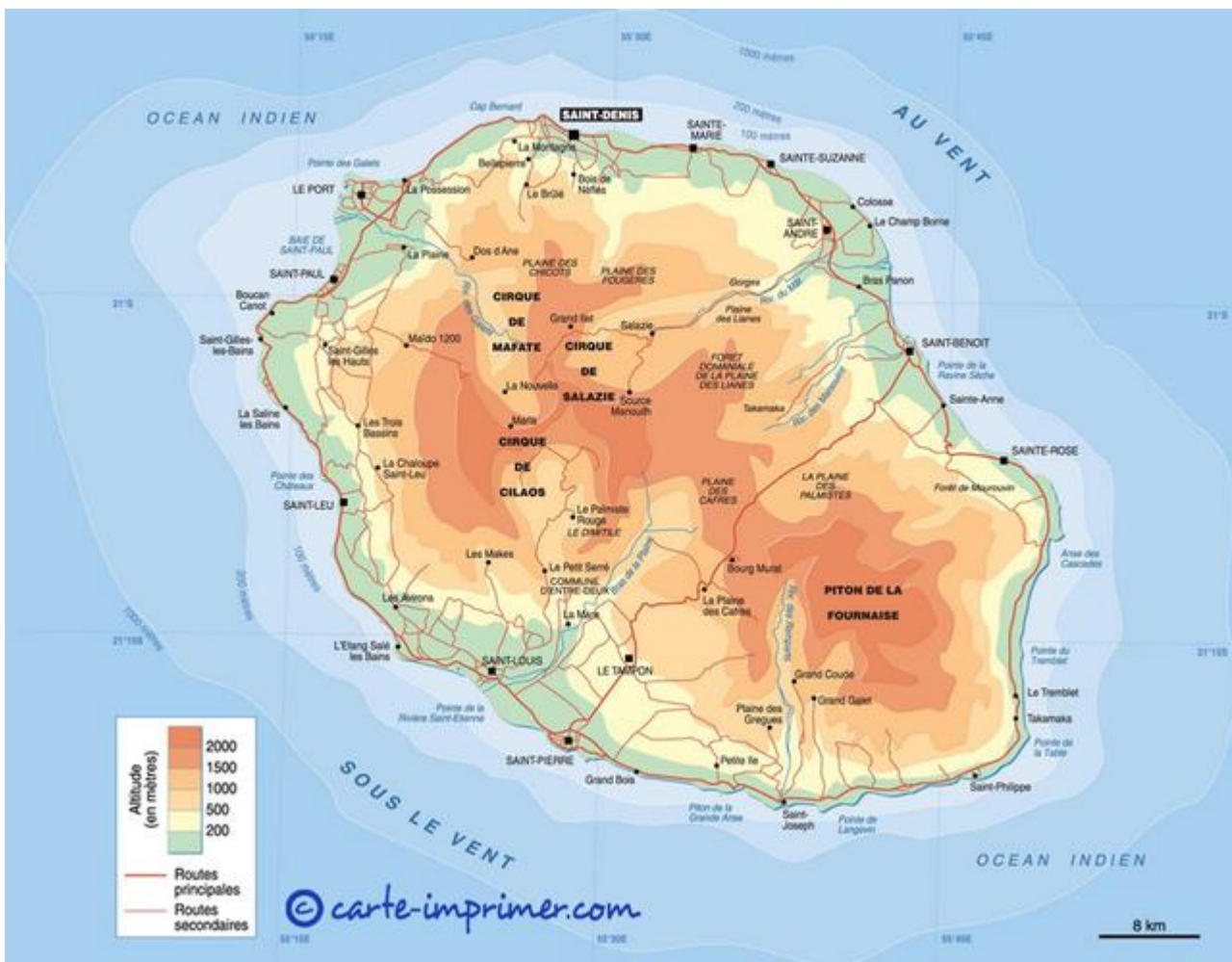
1. L'île de la Réunion, Département français d'Outre-Mer

a. Géographie (Cartes 1 et 2)

L'île de la Réunion, département français d'Outre-Mer, est située dans la partie sud-ouest de l'Océan Indien à 55°29 de longitude Est et 21°53 de latitude Sud. Elle fait partie, avec l'île Maurice et l'île Rodrigues, de l'archipel des Mascareignes découvert par le navigateur portugais Pedro Mascarenhas en 1518. La Réunion est une île volcanique dont la surface (2500 km²), est aux deux tiers montagneuse. Cet édifice se compose de deux massifs jumelés, le Piton de la Fournaise, volcan en forte activité, et le Piton des Neiges, désormais éteint. Les cirques de Mafate, Salazie et Cilaos résultent de l'effondrement et de l'érosion de ces massifs, tandis que la plaine des Cafres et la plaine des Palmistes proviennent de leur ensellement. La bande littorale, d'une longueur totale de 207 Km, est étroite et comporte des plages plutôt à l'ouest et au sud et des falaises.



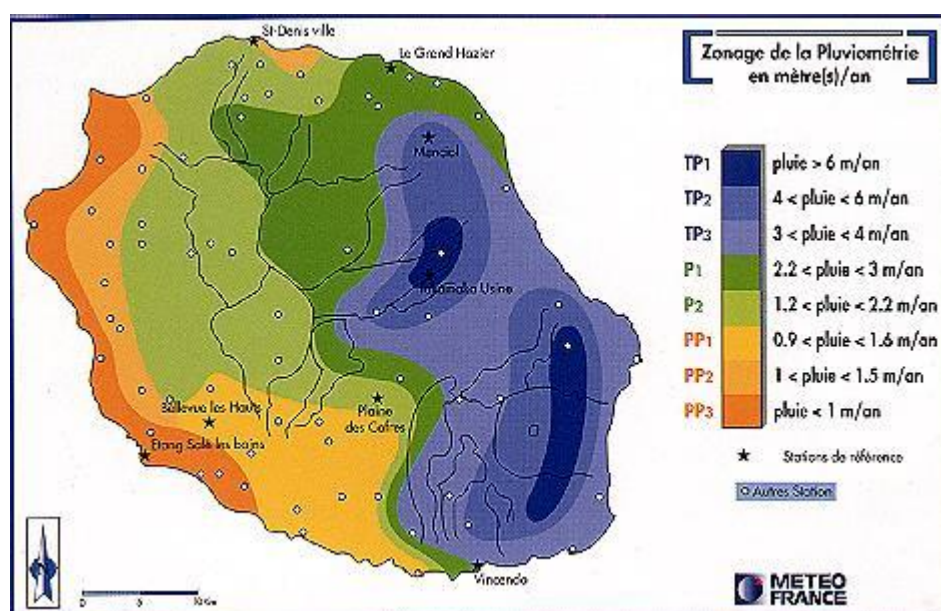
Carte 1 : Situation de la Réunion



Carte 2 : Géographie de la Réunion

b. Climat (Carte 3)

Sur le plan climatique, le relief montagneux et l'environnement marin vont faire se côtoyer de multiples climats différents, avec deux grandes zones climatiques : la Côte au Vent (Sud-Est), exposée aux alizés et très humide, à l'inverse de la Côte sous le Vent (Ouest), à l'abri des montagnes. Les alizés, en provenance de l'Océan Antarctique, tempèrent le climat et les températures, même en été, dépassent rarement 33-34°C. L'humidité peut être importante au cours de la saison des pluies estivale (décembre-mars) mais les eaux sont vite absorbées par les sols volcaniques. Le pourcentage d'humidité varie de 42-98% selon les régions de l'île et les saisons.



Carte 3 : Pluviométrie de la Réunion

c. Faune

La faune endémique de la Réunion (Solitaire de Bourbon, Tortue de Bourbon, Poule sultane, Perruche verte de la Réunion...), décimée lors du premier siècle d'occupation humaine est relativement pauvre et se compose principalement d'oiseaux (13 espèces) : rapace, oiseaux marins et oiseaux forestiers. Le seul mammifère endémique de l'île est une chauve-souris de petite taille (20cm d'envergure), le petit molosse (*Mormopterus francoismoutoni*), qui vit en colonies de plusieurs dizaines à plusieurs centaines d'individus. Il gîte dans des fissures de falaise ou des cavernes mais peut aussi être endophile et coloniser l'habitat humain (espaces étroits sur les bâtiments ou sous les ponts) (**Image 1**).



Image 1 : Petit Molosse, espèce endémique

Deux autres espèces de chauve-souris sont présentes sur l'île :

-le Taphien (*Taphozous mauritanus*), d'une envergure de 30cm, vit sur les troncs d'arbres, les fissures de rochers, les façades, les disjointements de bâtiments et de ponts (**Image 2**).

-la Roussette Noire (*Pteropus Niger*), d'une envergure de 1 m, se repose suspendue sur une branche d'arbre (**Image 3**).



Image 2 : Taphien de Maurice



Image 3 : Roussette Noire

2. L'histoplasmose

a. Généralités

Histoplasma capsulatum a été isolé pour la première fois en 1905 à Panama par S. Darling chez un patient martiniquais initialement suspect de tuberculose disséminée. Des études ultérieures permettront de cultiver *in vitro* le micro-organisme qui présente un aspect de champignon filamenteux à température ambiante et de levure à 37°C. Dans les années 1930 aux Etats-Unis, la réalisation à grande échelle d'intra-dermoréactions à l'histoplasmine mettra en évidence une prévalence élevée de l'histoplasmose dans les vallées de l'Ohio et du Mississippi. De nombreux cas de tuberculose diagnostiqués sur l'existence de nodules calcifiés sur la radiographie thoracique seront alors requalifiés en cas d'histoplasmose, y compris chez des patients en sanatoriums.

L'histoplasmose, transmise par l'inhalation de fragments mycéliens et de microconidies de *H. capsulatum*, est une infection très souvent asymptomatique ou peu sévère. Elle se manifeste par une atteinte pulmonaire lors de la primo-infection aiguë, qui peut laisser des séquelles (histoplasmome, granulome médiastinal, fibrose) ou évoluer vers une histoplasmose pulmonaire chronique (forme cavitaire et non cavitaire). Au sein des polynucléaires neutrophiles et des macrophages des alvéoles pulmonaires, les conidies vont se transformer en levures en quelques heures à quelques jours, puis migrer vers les ganglions de drainage de voisinage, puis vers le foie et la rate. Dans ces tissus, *H. capsulatum* va rester quiescent pendant de nombreuses années, et peut se réactiver en cas de déficit immunitaire (traitement immuno-suppresseur, infection par le VIH), entraînant alors une histoplasmose disséminée (forme aiguë, subaiguë ou chronique).

On distingue deux variétés d'*H. capsulatum* pathogènes pour l'homme : *H. capsulatum* var. *capsulatum* (habituellement désignée comme *H. capsulatum*), responsable de l'histoplasmose dite américaine et *H. capsulatum* var. *duboisii*, principalement retrouvée en Afrique, responsable de l'histoplasmose africaine ou « à grandes formes » qui a un tropisme cutané et osseux. La 3^e variété d'*Histoplasma* est un pathogène équin, *H. capsulatum* var. *farcinosum*.

b. Epidémiologie

H capsulatum est un champignon tellurique isolé dans de nombreuses régions du monde en particulier dans les vallées de grands fleuves tels que le Mississippi et l'Ohio aux Etats-Unis, zone de prévalence particulièrement élevée (60-80% des conscrits ont une intradermoréaction- IDR- à l'histoplasmine positive). Huit clades d'*H capsulatum* ont été identifiés par biologie moléculaire (2 en Amérique du Nord, 2 en Amérique Latine, un en Australie, en Indonésie, en Eurasie et en Afrique). La dissémination du champignon semble être intervenue il y a 3 à 13 millions d'années à partir de l'Amérique Latine.

Les conditions environnementales qui favorisent la croissance du champignon dans le sol sont une température moyenne de 22 à 29°C, des précipitations annuelles de 90-130cm, et une humidité relative de 67% à 87%, conditions retrouvées dans les zones tempérées entre 45° nord et 30° sud. Le champignon est habituellement retrouvé dans les 20 cm sous la surface du sol, et préfère les sols acides, riches en nitrogène et humides (1). Dans les zones d'élevage de volaille, *H capsulatum* est plus fréquemment retrouvé là où le guano se décompose et se mélange avec la terre, avec des concentrations pouvant atteindre 10.5 particules infectieuses par gramme de terre. A l'inverse le guano frais contient plus rarement des particules infectieuses. Il y a un lien épidémiologique fort entre la présence de guano d'oiseaux ou de chauves-souris et la présence d'*H capsulatum*. Les oiseaux ne sont pas infectés par le champignon car leur température corporelle est trop élevée. A l'inverse les chauves-souris en sont porteuses dans leur tube digestif et l'excrètent ; certaines espèces peuvent ainsi être porteuses chroniques saines, et source de dissémination, alors que d'autres seront infectées (2). *H capsulatum* a été isolé chez de nombreuses espèces de chauves-souris, en particulier celles vivant en colonies et les espèces cavernicoles d'Amérique Centrale et du Sud mais de façon variable au cours du temps. Toutefois le rôle des chauves-souris dans la dissémination de la maladie est limité (des taux élevés d'infection chez elles ne sont pas corrélés à des taux élevés d'infection humaine). Même si des cas ont été décrits dans des habitats colonisés par des chauves-souris endophiles, les personnes les plus exposées à l'histoplasmosse sont celles qui ont une exposition tellurique intense professionnelle ou au cours d'activités de loisir: spéléologues dans les grottes habitées par des chauves-souris, agriculture, chantiers de construction extérieurs avec terrassement ou rénovation de bâtiments ayant abrité des oiseaux ou des chauves-souris, militaires en zone forestière

profonde tropicale. Des cas groupés de contamination après une exposition commune sont documentés (3). La transmission inter-humaine par voie respiratoire n'a jamais été rapportée. En dehors du foyer hyper-endémique nord-américain, des cas d'histoplasmoses ont été rapportés sur tous les continents sauf l'Antarctique, et le diagnostic est sans doute insuffisamment évoqué comme diagnostic différentiel de la tuberculose et de la leishmaniose (4). En Europe, plusieurs cas autochtones ont été décrits dans la plaine du Po italienne. Parmi les départements et territoires français d'Outre-Mer, la Guyane est une zone particulièrement prévalente de même que les Antilles : prévalence de 12% de la positivité de l'IDR à l'histoplasmine à la Martinique, description de cas groupés (5,6); des cas moins nombreux sont également rapportés en Nouvelle Calédonie (3). Dans les pays « voisins » de notre île, l'histoplasmoses a été décrite en Inde (*H capsulatum* et *H duboisii*) particulièrement au Bengale et en Assam, régions traversées par les grands fleuves que sont le Gange et le Brahmapoutre, en Tanzanie (*H capsulatum* et *H duboisii*), en Afrique du Sud (7-9). La recherche bibliographique n'a pas mis en évidence de cas à Maurice, aux Seychelles, aux Comores. A Madagascar les rares cas d'histoplasmoses rapportés sont à *H duboisii* (10). A la Réunion, trois cas ont été rapportés, tous considérés comme importés. (11,12).

3. Les cas d'histoplasmoses à la Réunion

L'analyse des fichiers des laboratoires hospitaliers de l'île et des données DIM depuis 1995 fait état de 5 cas d'histoplasmoses à la Réunion, le premier rapporté en 2003. Tous ont été pris en charge au CHU Site Nord (Félix Guyon), trois d'entre eux ont fait l'objet de publications (11,12).

a. Description des cas

Patiente 1, mars 2003 : Il s'agit d'une femme de 43 ans, réunionnaise, diabétique, greffée rénale en mai 2011. Elle est hospitalisée le 11 mars 2013 (22 mois post-greffe) pour toux, dyspnée, fièvre, asthénie et perte de poids de 6kg en un mois ; son traitement comporte méthylprednisolone 10mg/j, aziathoprine 50mg/j et tacrolimus 6mg/j. L'examen clinique

initial retrouve des sous-crépitations et une diminution du murmure vésiculaire en base gauche. La radiographie thoracique objective un syndrome interstitiel diffus associé à une opacité de base gauche. Biologiquement on note une pancytopénie avec 2490 leucocytes/ μL (94% de PNN), 69000 plaquettes/ μL , 7.1g/dL, ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë avec créatininémie à 402 $\mu\text{mol/l}$.

La prise en charge initiale comporte une antibiothérapie par ceftriaxone et ofloxacine, avec aggravation sur le plan respiratoire qui conduit à un séjour en Réanimation Polyvalente à J3-J4 (pas d'intubation). La fibroscopie bronchique réalisée à J3 retrouve une hémorragie du lobe inférieur gauche. L'examen direct du liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) après coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG) révèle des parasites intra-macrophagiques et extracellulaires faisant évoquer le diagnostic de pneumocystose.

L'antibiothérapie est alors modifiée pour ceftazidime, ciprofloxacine, cotrimoxazole, avec une majoration de la corticothérapie systémique à la dose de 2mg/kg/j. La patiente reste fébrile, avec une aggravation progressive sur le plan respiratoire. Deux techniques d'immuno-fluorescence successives sur le LBA sont négatives pour *Pneumocystis*.

L'examen direct du myélogramme réalisé à J5 et la mise en évidence d'agents fongiques intra-macrophagiques PAS positifs sur l'analyse histologique du LBA vont permettre le diagnostic d'histoplasmosse disséminée. Un traitement par amphotéricine B liposomale (AmphoB L) 150mg/j associé à de l'itraconazole est débuté à J7. La patiente est de nouveau transférée en Réanimation à J8 et évolue vers une défaillance respiratoire nécessitant une intubation à J13, une diarrhée profuse, une insuffisance surrénalienne, une CIVD et un état de choc réfractaire dont elle décède à J14.

La culture du LBA sur milieu de Sabouraud à 27°C va identifier *Histoplasma* dans sa variété *capsulatum* sur l'aspect blanc et duveteux des colonies (pas de possibilité d'examen microscopique de la culture en l'absence de laboratoire type P3 en 2003 au CH Félix Guyon). Les cultures du LBA sont négatives pour les mycobactéries.

La patiente est non fumeuse, n'a jamais voyagé en dehors de la Réunion, n'a pas d'élevage de volaille familial ni d'exposition aux chauves-souris.

Le donneur d'organe est un homme réunionnais, décédé d'un traumatisme crânien avec hémorragie méningée, sa sérologie VIH est négative. Pas d'information disponible sur des séjours en zone endémique pour l'histoplasmosse ; le receveur du 2^e rein, métropolitain, est

décédé 6 mois après la greffe de complications liées au traitement immuno-suppresseur (pas d'histoplasmose documentée).

Patient 2, avril 2004 : Il s'agit d'un homme de 43 ans, métropolitain, chiroptérologue de profession, aux antécédents de tabagisme non sevré à 10 PA avec BPCO post-tabagique. Dans les deux semaines suivant le retour d'un séjour professionnel de un mois en Martinique, avec des expositions répétées dans les grottes et plusieurs cas de primo-infection à *Histoplasma* survenus au cours du même séjour chez ses collègues, il présente le 5 avril 2004 un syndrome pseudo-grippal avec toux et fièvre. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et monocytose, CRP à 82. La sérologie histoplasmose prélevée en métropole retrouve un arc M spécifique. Aucun traitement n'est entrepris initialement devant cette primo-infection à *Histoplasma*. Un nouveau déplacement professionnel l'amène à la Réunion où il consulte le 28 avril (J23) devant la persistance de la toux, avec auscultation claire. L'examen clinique est inchangé. Biologiquement il persiste une modeste hyperleucocytose (leucocytes 9900/ μ L, polynucléaires neutrophiles (PNN) 3110/ μ L, lymphocytes 6300/ μ L) avec une CRP à 13, un fibrinogène à 4,1g/l. Le reste de la NFS et le bilan hépatique sont normaux. La radiographie thoracique est normale, le scanner thoracique réalisé à J32 retrouve une quinzaine de nodules pulmonaires bilatéraux sous pleuraux de 5 à 13mm de diamètre, un nodule péri-hilaire droit, un infiltrat interstitiel autour des nodules, une double excavation centimétrique du lobe supérieur droit, des ganglions infra-centimétriques latéro-trachéaux et de la loge de Baréty. On ne note pas de calcification. Le LBA prélevé par fibroscopie bronchique à J32 retrouve 150 éléments (macrophages 70%, lymphocytes 16%, PNN 14%). L'examen direct et la culture, y compris sur milieu de Sabouraud à 25° pendant 4 semaines sont négatifs, en particulier absence d'*Histoplasma*.

Devant la persistance des symptômes à plus d'un mois de cette primo-infection à *Histoplasma*, un traitement par itraconazole 200mg x3/j est débuté à J32 après 4j de traitement par ketoconazole. Le patient rentre en métropole. Il est réhospitalisé à J65 à l'Hôpital de la Croix Rousse à Lyon devant la persistance de la toux, l'apparition de sueurs nocturnes avec un état sub-fébrile (T° 38°C maximum), une asthénie majeure en dépit d'un poids conservé. L'examen clinique est normal. La 2° sérologie retrouve toujours un arc M

spécifique. Le scanner thoracique de contrôle révèle de multiples nodules parenchymateux bilatéraux, un syndrome interstitiel de la base droite, des adénopathies hilaires bilatérales et sous-carénaies. Un complément de bilan immunologique (sérologie VIH, analyse des sous-populations lymphocytaires, dosage pondéral des immunoglobulines) ne retrouve pas d'élément favorisant. Les cultures d'un nouveau LBA, d'un myélogramme et d'une biopsie ostéo-médullaire ne retrouvent pas d'*Histoplasma*. Le 15/6 (J72), un traitement par amphotéricine B liposomale à la dose de 3mg/kg/j est débuté en remplacement de l'itraconazole. Ce traitement permet une disparition transitoire de la toux, des sueurs et de l'asthénie qui vont réapparaître au bout de 10-15j avec persistance du train sub-fébrile. Le scanner de contrôle à 3 semaines de ce traitement est inchangé. Les symptômes vont finir par s'amender, et après 6 semaines d'amphotéricine B liposomale l'itraconazole est reprise pour une durée de un an au total, interrompue en août 2005.

Patient 3, septembre 2011 : Il s'agit d'un homme de 49 ans, métropolitain, séropositif pour le VIH depuis 1986, aux antécédents de tuberculose méningée en 2000, de BPCO post-tabagique (non sevré, 30PA), de toxicomanie aux opiacés sevrée, d'hépatite C chronique (Fibrotest F1). Il consulte le 17 août 2011 après 8 mois de rupture de suivi et de traitement anti-rétroviral, suite à son retour d'un séjour de plusieurs années en Guyane (régions forestières), pour toux, dyspnée, fièvre, diarrhée avec douleurs abdominales et amaigrissement évoluant depuis 15j. L'examen clinique retrouve un patient hypoxique à 92% en air ambiant, des ronchi avec crépitants en base gauche, une hépatosplénomégalie sans signe de cirrhose. La pression artérielle est à 92/62mmHg, la température à 37.2°C. Le bilan biologique retrouve une leucopénie à 2850/ μ l (PNN 1200, lymphocytes 1080), une thrombopénie à 119/ μ l, une hémoglobine 14.1g/l, une cytolysse et une cholestase anictérique avec ASAT 7N, ALAT 3N, PAL 1.5N, GGT 9N, bilirubine normale, 62 CD4 (5.7%), une charge virale VIH >75000 copies/ml. La PCR CMV est négative dans le sang de même que le frottis sanguin pour le paludisme. Le scanner thoracoabdomopelvien à J1 retrouve des adénopathies médiastinale, sous carénaire, hilaires droite, paratrachéale gauche de 11 à 19mm de diamètre, une bulle d'emphysème paracardiaque droite et centrale, un nodule calcifié lobaire inférieur droit de 5.7mm de diamètre, deux micronodules sous pleuraux droits ; une hépatosplénomégalie homogène (foie 19cm, rate 10cm), des adénopathies

jugulocarotidiennes bilatérales, du hile hépatique et para-aortiques. Le patient est initialement traité pour une pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* (examen cytobactériologique des crachats du 17/8) par amoxicilline-acide clavulanique de J3 à J7, puis pipéracilline –tazobactam, amikacine et rovamycine de J7 à J14 devant la persistance de la fièvre et de la dyspnée. Le LBA à J7 comporte 100 éléments avec 70% de lymphocytes, 19% de PNN, culture négative y compris pour les mycobactéries, PCR *Pneumocystis* et Cytomegalovirus (CMV) négatives. ; les colorations fongiques ne sont pas réalisées sur l’histologie. L’échographie abdominale à J14 retrouve un épaissement oedémateux de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques associé à de l’ascite. La rectosigmoidoscopie à J28 retrouve une sigmoïdite modérée avec histologiquement lésions de colite discrètes, non spécifiques ; PCR Herpes Simplex Virus (HSV) et CMV négatives, culture mycobactéries négatives.

Devant l’absence d’amélioration clinique (patient très fébrile, majoration de l’hépatosplénomégalie avec rate à 13 cm puis 15 cm, persistance d’une dyspnée avec apparition d’un syndrome interstitiel bilatéral et de micronodulations péribronchiolaires, apparition d’une anémie microcytaire nécessitant la transfusion de 2 culots globulaires, thrombopénie sévère à 17000, état neurologique fluctuant sans signe IRM d’encéphalite, sans méningite biologique, ferritine à 9000 sans activation macrophagique mise en évidence sur le myélogramme) et le terrain immunodéprimé, un traitement mixte anti-mycobactéries est débuté le 3/9/11 (J17) par rifabutine, ethambutol, isoniazide, pyrazinamide, clarithromycine. La biopsie ostéoméduillaire (J14) retrouve une moëlle riche d’allure réactionnelle avec un micro granulome mal constitué avec cellules épithélioïdes sans cellule géante ni nécrose ; colorations Ziehl, Grocott, GIEMSA négatives, pas de protozoaires genre Leishmanie. Un traitement anti-rétroviral associant abacavir-lamivudine-darunavir-ritonavir est repris à J21. On note l’absence d’amélioration de l’ensemble de la symptomatologie jusqu’à un tableau de choc hypovolémique sur diarrhée à J31 motivant un transfert en Réanimation Polyvalente et le début d’un traitement antifongique par amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j, permettant une amélioration nette de l’état clinique et biologique avec apyrexie en 5j. Ce traitement va être relayé après 14j par de l’itraconazole 300mg x2/j 3j puis 200mg x2/j.

L'ensemble des prélèvements microbiologiques sont négatifs pour les mycobactéries (LBA, tubages x 3, sang x6, moëlle osseuse, Quantiferon®), la leishmaniose (frottis médullaire, PCR sanguine, sérologie). L'antigène galactomannane est négatif dans le sang. La sérologie histoplasme (électrosynérèse) est positive avec 1 arc spécifique M suggérant un contact avec *Histoplasma capsulatum*. La recherche d'histoplasme dans le sang par leucoconcentration est négative le 14/10/11 (J27 de traitement par antifongique).

Le scanner de novembre 2011 à 2 mois de traitement retrouve une diminution nette des adénopathies thoraciques, la disparition des adénopathies abdominales, des micronodules pulmonaires et de la splénomégalie.

Devant l'absence de certitude diagnostique le patient sera traité par rifabutine, ethambutol, clarithromycine et itraconazole jusqu'à mai 2012 (interruption à la demande du patient) soit 9 mois au total. A ce jour le patient ne présente pas de rechute, malgré un taux de CD4 toujours inférieur à 200/mm³ du fait d'interruptions répétées du traitement anti-rétroviral.

Patient 4, septembre 2011 : Il s'agit d'un homme de 59 ans, métropolitain, suivi depuis 1991 pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC), traitée par chloraminophène et rituximab puis 6 cures de rituximab en 2007, avec cures d'immunoglobulines polyvalentes toutes les 4 semaines depuis cette date. En mars 2011, des douleurs basithoraciques gauches associées à de la toux et à une fièvre révèlent une splénomégalie pseudo-tumorale et un traitement par alemtuzumab est réalisé, associé à une corticothérapie (complicquée de diabète cortico-induit) et à une prophylaxie par aérosol de pentamidine. Le 27/9/11, il est hospitalisé pour une neutropénie fébrile avec frissons, toux et expectoration blanchâtre. Il présente également des lésions nodulaires de 1 à 15mm de diamètre du thorax et des membres. Le bilan biologique retrouve 850 leucocytes/ μ l (PNN 400/ μ l, lymphocytes 330/ μ l), plaquettes 52000/ μ l, hémoglobine 10grammes/dl, CRP=107mg/l, procalcitonine 0.18, LDH 530 UI/l (N<480). Les hémocultures, les PCR CMV et HSV dans le sang, la PCR grippe naso-pharyngée sont négatives. Une antibiothérapie par cefixime et ofloxacine est débutée à l'admission. Le scanner thoracique à J20 retrouve un infiltrat interstitiel diffus avec micronodules péri-bronchiolaires multiples bilatéraux (**Image 4**). Le LBA (J16) retrouve 200 éléments avec 57% de macrophages, 23% de PNN, 15% de lymphocytes, 5% de PN éosinophiles, et à l'examen direct de nombreuses levures; en histologie ces levures sont ovalaires à bout effilé

de 3 µm de diamètre extra et intra-macrophagiques, PAS et Grocott+, Ziehl-, évocatrices d'*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (**Image 5**). La biopsie des lésions cutanées met en évidence une localisation cutanée de l'histoplasmose avec des nappes d'histiocytes comprenant de nombreuses levures (**Images 6-7**). Un traitement par amphotéricine B liposomale est débuté le 14/10 (J17) à la dose de 3mg/kg/j. La biopsie médullaire réalisée le même jour est normale, sans signe d'histoplasmose (pas de culture médullaire). La sérologie VIH du patient est négative, de même que la sérologie histoplasmose réalisée un mois après le diagnostic. Devant l'évolution favorable, un relais par itraconazole 200mgx2/j est réalisé après un mois le 13/11, avec majoration de la posologie à 300mgx2/j devant la réapparition de lésions cutanées et de la toux (taux sérique d'itraconazole satisfaisant à 0.6mg/l sous 200mg x2/j le 26/11). Survenue d'une cytololyse hépatique avec ASAT à 15 puis 25N (ALAT 12N, GGT 8N, PAL 5N) motivant un arrêt de l'itraconazole le 26/12/11, et devant une nouvelle évolutivité cutanée et respiratoire le traitement par amphotéricine B liposomale est repris le 10/01/2012, puis relayé par du posaconazole 10mlx2/j à partir du 10/02/2012, traitement que le patient va poursuivre jusqu'à juin 2013 (17 mois). L'évolution clinique et radiologique est satisfaisante avec la persistance de micronodules pulmonaires séquellaires stables depuis octobre 2012. A ce jour le patient est stable sur le plan hématologique (cures d'immunoglobulines uniquement) et n'a pas rechuté de l'histoplasmose.

Le patient est né et a vécu en Guinée-Conakry puis à Dakar jusqu'à l'âge de 20 ans, puis en Guyane de 1985 à 1996, puis aux Antilles avant d'arriver à la Réunion en 2002. Il décrit une exposition importante aux fientes de chauves-souris dans son domicile guyanais.

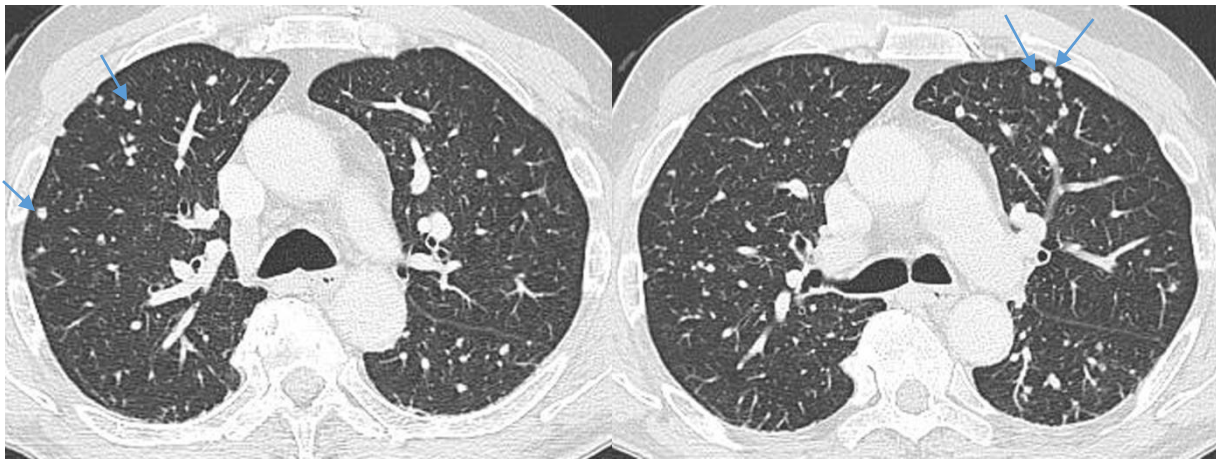


Image 4 : Scanner thoracique du Patient 4 avec lésions micro-nodulaires à prédominance sous-pleurale, non excavés. (C. Fernandez CF)

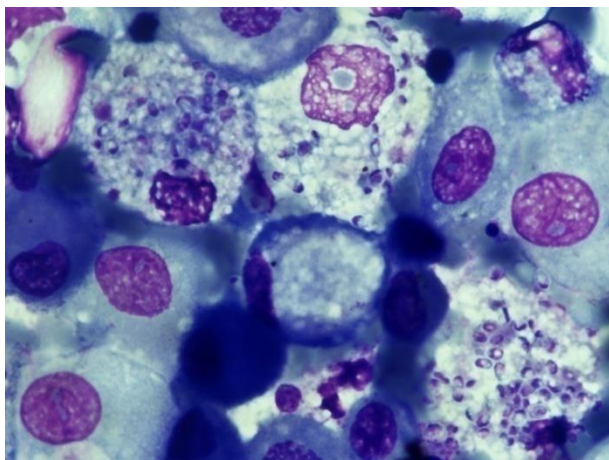


Image 5 : LBA coloré par le MGG : présence de nombreuses levures ovalaires libres ou dans le cytoplasme des macrophages alvéolaires. (CF)

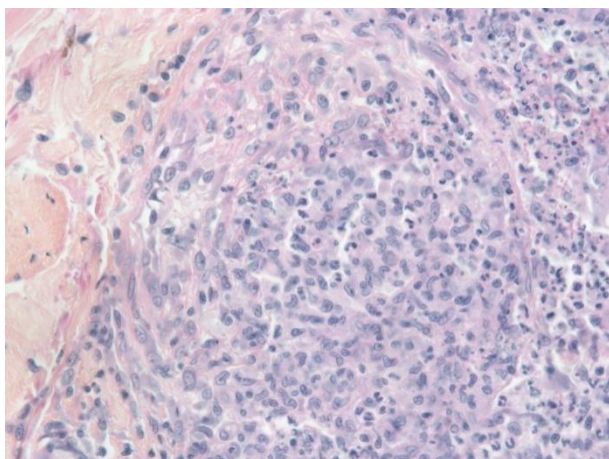


Image 6 : Biopsie d'une lésion cutanée : Infiltrat macrophagique intra-dermique en nappe avec ébauches de granulomes mal définis. (CF)

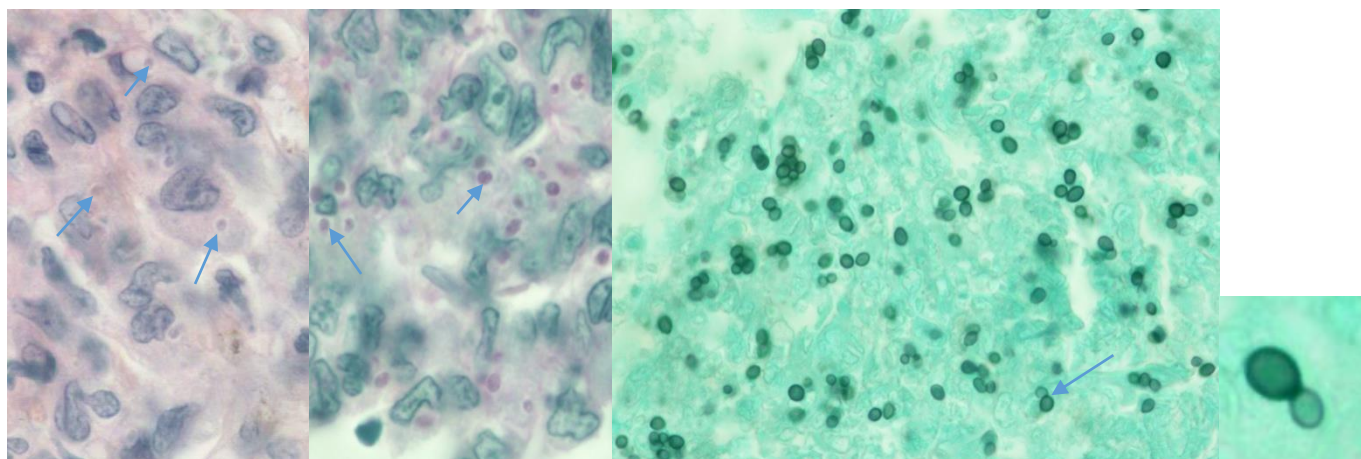


Image 7 : Examen à fort grossissement de la biopsie cutanée. A gauche coloration standard : structures ovalaires entourées d'un halo clair dans le cytoplasme des macrophages. Au centre coloration PAS. A droite coloration de Gomori-Grocott : quelques bourgeonnements à base étroite. (CF)

Patient 5, avril 2012 : Il s'agit d'un homme de 61 ans, réunionnais, ancien magasinier, aux antécédents d'asthme et de tabagisme sevré depuis 11 ans (6 PA), sous traitement au long cours par fluticasone 250. Il est pris en charge en février 2012 pour un nodule spiculé pulmonaire du lobe supérieur droit de 12x15mm révélé par une toux chronique avec amaigrissement de 2kg en 3 mois, sans fièvre (**Image 8**). La fibroscopie bronchique retrouve un rétrécissement para-cardiaque droit, la lésion est modérément hyper-métabolique au pet-scan, qui retrouve également 3 foyers hypermétaboliques ganglionnaires (para-trachéal supérieur droit, sous-carénaire, péri-hilaire droit). Le bilan biologique standard est normal, la CRP<2, le Quantiferon® négatif, de même que la sérologie VIH. Dans l'hypothèse d'une lésion tumorale, une résection pulmonaire atypique avec exérèse du nodule est réalisée le 3 avril 2012. Après la réalisation de tubages pour recherche de mycobactéries, une quadrithérapie anti-tuberculeuse (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) est débutée le 6 avril. L'analyse histologique retrouve une lésion granulomateuse épithélio-gigantocellulaire à centre nécrotique avec des structures levuriformes au sein de la nécrose, d'un diamètre de 4-5µm, PAS-, Grocott+ faisant évoquer une histoplasmosse (**Images 9,10**). La relecture des lames au Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques (Institut Pasteur, Paris) confirme le diagnostic d'histoplasmosse à *H capsulatum* var. *capsulatum* (levures de 5µm de diamètre avec bourgeonnement unique à base étroite, présentes au sein de la nécrose, dans le cytoplasme des macrophages, dans les

cellules géantes). Devant la négativité des cultures du nodule pulmonaire et des tubages, le traitement anti-tuberculeux est interrompu après 3 mois, et le diagnostic retenu celui d'histoplasmose américaine nodulaire pseudo-tumorale. Aucun traitement complémentaire n'est réalisé. Le scanner pulmonaire à 3 mois de l'intervention retrouve une adénopathie sous carénaire droite de 11mm et un nodule de 17mm du lobe inférieur droit.

Le patient a voyagé à plusieurs reprises en métropole et a séjourné 7 mois à Madagascar 17 ans avant le diagnostic d'histoplasmose. Il ne rapporte pas de contact avec les chauves-souris, mais élève des oiseaux en volière.

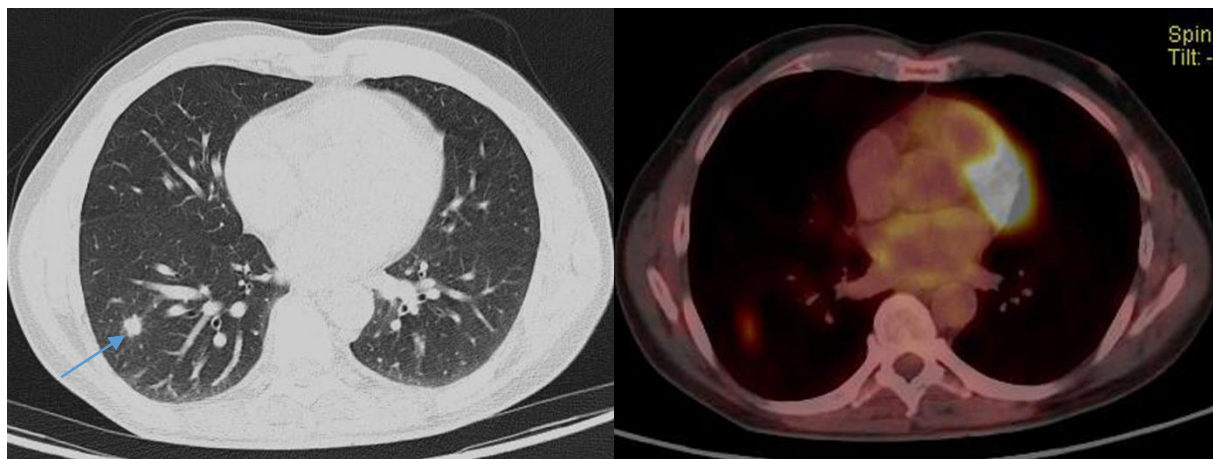


Image 8 : Scanner thoracique (à gauche) et pet-scan (à droite) du Patient 5 retrouvant un nodule spiculé du lobe inférieur droit modérément hyper-métabolique. (CF)

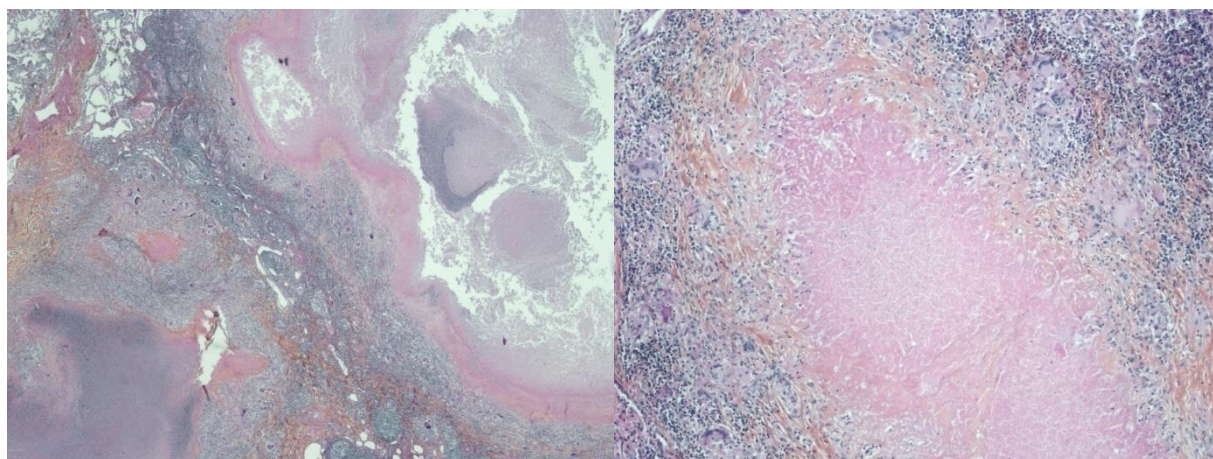


Image 9 : Examen histologique du nodule : volumineux granulomes épithélioïdes riches en cellules géantes et centrées par une nécrose éosinophile anhiste (à droite). (CF)

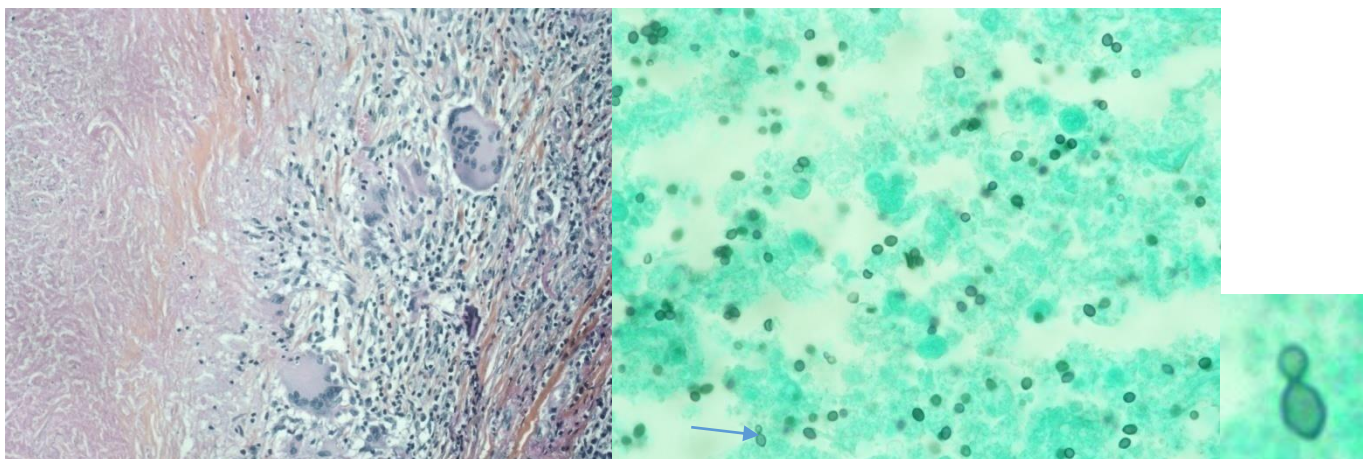


Image 10 : Examen histologique du nodule coloration standard (à gauche), pas de micro-organisme visible. Coloration Gomori-Grocott (à droite) : nombreuses levures de 2-4 μ m de diamètre ovalaires à bouts effilés, certaines avec un bourgeonnement unique à base étroite. (CF)

b. Tableau de synthèse des cas

| Patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|---|---|---|--|---|
| Sexe, âge | F, 43 ans | M, 43 ans | M, 49 ans | M, 59 ans | M, 61 ans |
| Facteurs de risque | Diabète | Tabac, BPCO | Tabac, BPCO | Diabète cortico-induit | Tabac sévère, asthme |
| Immunodépression | Greffe rénale, IS | 0 | VIH | LLC, alemtuzumab | 0 |
| Type d'exposition | Greffe ? | | | | |
| Zone d'endémie | 0 | + | + | + | 0 |
| Oiseaux | 0 | 0 | 0 | 0 | + |
| Chauve souris | 0 | + | + | + | 0 |
| Symptômes | | | | | |
| Toux | + | + | + | + | + |
| Dyspnée | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Fièvre | + | + | + | + | 0 |
| Asthénie | + | + | + | + | 0 |
| Perte de poids | + | 0 | + | 0 | + |
| Diarrhée | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Nodules cutanés | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| Biologie | Pancytopénie | Hyper-leucocytose, monocytose | Leucopénie, thrombopénie, cytolyse et cholestase anictérique | Pancytopénie | normale |
| Imagerie RP/ scanner | RP : -infiltrat interstitiel -opacité de base G | RP normale Scanner : -infiltrat interstitiel -nodules sous pleuraux bilatéraux et | Scanner : -nodule calcifié lobaire inférieur droit, micronodules sous pleuraux droits | Scanner : -infiltrat interstitiel diffus -micronodules péribronchiolaires multiples bilatéraux | Scanner : nodule spiculé pulmonaire du lobe supérieur droit 12x15mm |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|--|--|--|
| | | péri-hilaire -excavation du lobe supérieur droit -adénopathies | -adénopathies médiastinale, sous carénaire, hilaire droite, paratrachéale gauche -hépto- splénomégalie homogène -adénopathies jugulo carotidiennes hile hépatique, para-aortiques | | |
| Diagnostic microbiologique | | | | | |
| Examen direct | LBA+, moëlle+ | LBA- | LBA- | LBA+ | NR |
| Culture | LBA+, moëlle+ | LBA- | LBA- sang – (sous ttt) | LBA+ | NR |
| Sérologie | NR | + 1 arc M | + 1 arc M | - | NR |
| Ag galactomannane | NR | NR | - | NR | NR |
| Histologie | <u>LBA</u> : agents fongiques intra- macrophagiques PAS+ | | <u>Moëlle</u> : un microgranulome PAS- Grocott- | <u>LBA</u> : levures ovales à bout effilé de 3 µm de diamètre extra et intra- macrophagiques PAS+ Grocott+ <u>Peau</u> : nappes d'histiocytes comprenant de nombreuses levures <u>Moëlle</u> : normale | <u>Nodule</u> <u>pulmonaire</u> : lésion granulomateuse épithélio- gigantocellulaire à centre nécrotique, levures de 5µm de diamètre Grocott+ PAS- |

| | | | | | |
|-------------------------|------------------------------|--|--|---|----------------|
| Traitement Durée | AmphoB L+ itraconazole 7j | Itraconazole 40j AmphoB L 1 mois Itraconazole 11 mois | AmphoB L 14j Itraconazole 8.5 mois | AmphoB L 1 mois Itraconazole 1.5 mois AmphoB L 1 mois Posaconazole 17 mois | 0 |
| Evolution | Décès | Guérison | Guérison | Guérison | Guérison |
| Type d'histoplasrose | Aiguë disséminée | Primo- infection aiguë | Aiguë disséminée | Aiguë disséminée | Histoplasmosis |

4. Discussion

Caractère certain, ou non, des cas

Les méthodes diagnostiques de l'histoplasmosse et leur sensibilité sont rappelées dans le tableau ci-dessous (13).

| | Histoplasmosse pulmonaire aiguë | Histoplasmosse pulmonaire cavitaire | Histoplasmosse disséminée |
|--|--|--|--|
| Culture (1) | | | |
| -expectorations | <25% | 5-70% | 50-70% |
| -moëlle osseuse | | | 50% |
| -hémocultures | | | 50% |
| Histologie (2) | Granulome caséux et non caséux, peu de levures, cellules géantes | Granulome non caséux, fibrose interstitielle, nécrose, levures en quantité modérée | Prolifération macrophagique, nombreuses levures, peu de cellules géantes |
| Antigénurie (3) | 20% (formes modérées) | 40% | 95% (PVVIH) |
| Antigénémié | 75% (formes sévères), | | 92% (VIH-) 86% (PVVIH), 50% (VIH-) |
| Sérologie (4) | 25-85% | 75-95% | 70-90% |
| titre \geq 1 :8 (fixation de complément) | | | |
| Intradermoréaction (5) | >90% | 70-90% | 30-55% |

- (1) Culture : sur milieu de Sabouraud, incubation à 25°C, croissance lente (croissance en 7-21j le plus souvent, jusqu'à 6 semaines). Prélèvements : sang, biopsie médullaire, hépatique ou cutanée, autres sites d'infection. Meilleure sensibilité en cas d'infection disséminée, d'infection pulmonaire cavitaire chronique, d'histoplasmose pulmonaire aiguë après inoculation massive. En général négative pour les atteintes pulmonaires modérées, les méningites chroniques.
- (2) Histologie : examen indispensable. Coloration argentique (Grocott) ou PAS : mise en évidence de levures ovales de 2-4µm avec bourgeonnement à base étroite, intra-macrophagiques ou libres. En cas d'infection disséminée, positivité des biopsies médullaires, hépatique, cutanée, muqueuses, parfois du frottis sanguin.
- (3) Détection d'antigène: Antigénurie, antigénémié (technique ELISA) ; non disponible en France.
- (4) Sérologie : technique de fixation du complément (multiplication du titre par 4 en faveur d'une infection récente) ou technique d'immunodiffusion (précipitines : bande M au cours des infections aiguës et chroniques, positivité très prolongée après guérison ; bande H au cours des infections chroniques ou aiguës sévères) ; positivité en 2-6 semaines, sensibilité 80% pour la technique d'immunodiffusion, moindre en cas d'immunodépression ou d'infection aiguë.
- (5) Intradermoréaction à l'histoplasmine : test historique permettant d'évaluer la prévalence de l'exposition à *Histoplasma*, moindre sensibilité chez les immunodéprimés ; actuellement abandonné.

Trois de nos patients ont une histoplasmose confirmée par la culture et l'histologie (histoplasmose disséminée) ou l'histologie seule (histoplasmome ; pas de culture fongique réalisée). Le patient 2 présentait une primo-infection pulmonaire dont le diagnostic repose de façon classique sur l'anamnèse (cultures fréquemment négatives). Le dernier patient (patient 3) a un tableau clinique compatible et une sérologie histoplasmose positive (bande M, ne préjugant pas du caractère évolutif ou non) et s'est amélioré rapidement sous amphotéricine B liposomale après 14j de traitement anti-mycobactérie mixte sans effet.

Sur ce terrain de séropositivité VIH, le diagnostic différentiel de tuberculose est systématiquement évoqué. Dans une étude rétrospective guyanaise (janvier 1997-décembre 2008) comparant les caractéristiques des patients vivant avec le VIH (PVVIH) avec tuberculose (n=99) ou histoplasmose (n=106) prouvées microbiologiquement, les caractéristiques en faveur de l'histoplasmose étaient **(5)** :

- patients originaires de Guyane Française (31% vs 12%) ou du Surinam (16% vs 1%) ; les patients originaires de Guyana ou du Brésil étaient plus susceptibles d'avoir une tuberculose.
- un séjour de plus de 18 ans en Guyane Française (61% vs 41% p=0.01).

-le fait d'habiter en dehors de Cayenne, le plus souvent en Guyane Ouest, le long du Maroni (29% vs 14% p=0.035).

-un score ECOG>2 à l'admission (81% vs 24% p<0.001).

-une température moyenne de 39.5°C (vs 39°C pour la tuberculose)

-une TAs<90mmHg (34% vs 6% p=0.001), une TAd<60mmHg (34% vs 11% p=0.009).

-des signes digestifs (70% vs 48% pour la tuberculose, p=0.001), des rectorragies (7% vs 1% p=0.073).

-une hépatomégalie (39% vs 19% p=0.003).

-une splénomégalie (20% vs 4% p=0.002).

-des adénopathies>2cm (29% vs 15% p=0.019).

-des CD4<60/mm³ (68% vs 32% p<0.001).

-un taux d'hémoglobine<9g/dl (60% vs 42% p=0.012).

-un taux de PNN<2750/mm³ (74% vs 24% p<0.001).

-un taux de plaquettes<150000/mm³ (43% vs 9% p<0.001).

-un taux d'ASAT>34 UI/l (77% vs 45% p<0.001).

-une ferritinémie>1000µg/l (71% vs 28% p=0.001).

A l'inverse les signes respiratoires (toux, douleur thoracique) étaient plus fréquents au cours de la tuberculose (78% vs 49% p<0.001), de même que sur le scanner thoracique la présence d'une atteinte alvéolaire (37% vs 18% p=0.270), d'épanchement pleural (20% vs 9% p=0.423), d'adénopathies médiastinales (53% vs 36% p=0.340).

Au vu de cette étude le diagnostic d'histoplasmosse disséminée semble très probable chez notre patient.

Présentations cliniques et adéquation du traitement

Les indications thérapeutiques des différentes formes d'histoplasmoses (IDSA, 2007) sont rappelées dans le tableau suivant.

| Présentation | Traitement recommandé | Grade |
|--|---|------------------------------|
| Primo-infection pulmonaire modérée à sévère | AmphoB liposomale (3-5mg/kg/j) ou AmphoB deoxycholate (0.7-1mg/kg/j) 1 à 2 semaines puis itraconazole (200mg x2/j) 12 semaines au total Methylprednisolone (0.5-1mg/kg/j) 1-2 semaines | AIII BIII |
| Primo-infection pulmonaire peu sévère | <u>Symptômes < 4 semaines</u> : aucun <u>Symptômes > 4 semaines</u> : itraconazole (20 mg 1 à 2 fois/j) 6-12 semaines | AIII BIII |
| Nodule pulmonaire (histoplasmosome) | Aucun | AIII |
| Histoplasmoses progressive disséminée modérée à sévère | AmphoB liposomale (3-5mg/kg/j) ou AmphoB lipidique (5mg/kg/j) ou AmphoB deoxycholate (0.7-1mg/kg/j) 1 à 2 semaines puis itraconazole (200mg x2/j) au moins 12 mois au total (plus prolongé si l'immunodépression persiste) | AI |
| Histoplasmoses progressive disséminée peu sévère | Itraconazole (200mgx2/j) au moins 12 mois au total (plus prolongé si l'immunodépression persiste) | AII |

Primo-infection

Plus de 90% des primo-infections ne sont pas diagnostiquées, qu'elles soient asymptomatiques ou qu'elles entraînent un tableau clinique modéré grippe-like. A l'inverse, une faible proportion de patients présente une symptomatologie marquée, en particulier si l'inoculum a été important et que le patient est immuno-compétent : fièvre élevée, céphalées, toux non productive, frissons, douleurs thoraciques provoquées par les adénopathies médiastinales et/ou hilaires. Dans 6% des cas des arthralgies ou un érythème noueux sont présents voire révélateurs. Le patient 2 présente une primo-infection classique avec toux dans le mois qui suit une exposition possiblement massive et répétée (délai d'incubation habituel 7-21j) et un scanner thoracique qui retrouve des lésions nodulaires et des adénopathies médiastinales. La culture du LBA est négative ce qui est le cas dans plus de 75% des primo-infections. La sérologie est positive avec un arc M. Le caractère inhabituel de cette primo-infection est sa longue durée d'évolution sous traitement par itraconazole, avec escalade vers l'amphotéricine B nécessaire (problème d'observance ?). La durée de traitement est inhabituellement longue (recommandation de 12 semaines pour une primo-infection vs 1 an de traitement pour ce patient).

Histoplasmome

Le patient 5 présente un histoplasmome confirmé histologiquement (cultures sur milieux fongiques non réalisées). Cette complication rare et plus ou moins tardive de la primo-infection à *Histoplasma* est déclenchée par la persistance d'une faible stimulation antigénique fongique ; le nodule pulmonaire est composé d'un centre fibreux, parfois calcifié, et d'une inflammation périphérique. La sérologie histoplasmose (non réalisée) est en général négative. Le diagnostic différentiel est celui de tumeur pulmonaire, et en zone d'endémie une surveillance par scanner thoracique tous les 3 à 6 mois est recommandée avant d'envisager une prise en charge chirurgicale en cas d'évolutivité. Si le patient est asymptomatique et la culture fongique négative le traitement anti-fongique n'est pas recommandé, et n'a pas été réalisé chez notre patient.

Histoplasmosse progressive disséminée

Les patients 1,3 et 4 présentent une histoplasmosse sous sa forme progressive disséminée aiguë, décrite principalement chez les enfants et les personnes immuno-déprimées (infection par le VIH-cas du patient 3, hémopathies-cas du patient 4, greffe d'organe-cas de la patiente 1, patients traités par immuno-suppresseurs). Le début des symptômes est en général assez brutal sur quelques jours. Les symptômes les plus fréquents sont l'asthénie et la fièvre, associés à un amaigrissement, une toux et une diarrhée. Cliniquement les patients présentent une hépato-splénomégalie, des adénopathies et dans 30% des cas des crépitations à l'auscultation. Une éruption cutanée maculo-papuleuse, pétéchiale ou ecchymotique est observée chez 10% des patients, beaucoup plus fréquemment dans les cas d'histoplasmosse du PVVIH en Amérique du Sud (jusqu'à 66% avec lésions papuleuses et croûteuses). Une atteinte neurologique (encéphalite, méningite, encéphalopathie), une endocardite peuvent être observées. Les anomalies biologiques les plus fréquemment rencontrées sont l'anémie (90% des patients), la leucopénie et la thrombopénie (80% des enfants), une augmentation marquée des enzymes hépatiques (Alanine-Amino-Transferase ASAT et phosphatases alcalines PAL). La radiographie thoracique retrouve fréquemment une pneumonie nodulaire avec adénopathies médiastinales et hilaires, ou un infiltrat interstitiel diffus ; dans 30% des cas la radiographie thoracique est normale. Dans ces formes disséminées le diagnostic repose sur la mise en évidence du pathogène : hémocultures, mise en culture sur milieux fungiques de biopsies médullaire, hépatique, cutanée ; histologie positive ; frottis sanguin avec présence d'*Histoplasma* dans les PNN en cas d'infection disséminée sévère. La sérologie est fréquemment négative sur ce terrain d'immuno-dépression.

Le traitement recommandé est l'amphotéricine B pendant 2 semaines (prescrit aux 3 patients) puis un relais par itraconazole pour une durée de 12 mois (plus prolongé si l'immunodépression persiste), interrompu un peu prématurément par le patient 3, et compliqué d'une toxicité hépatique sévère chez le patient 4.

La patiente 1, greffée rénale, est décédée 7j après le diagnostic d'histoplasmosse et l'initiation d'un traitement adapté. Chez les greffés d'organe, l'incidence de l'histoplasmosse est <0.5% en zone d'endémie. Une étude rétrospective aux Etats-Unis (2003-2010) retrouvait 152 cas dans 24 centres de greffe (**14**). La majorité (51%) des patients était des greffés de rein, suivis par les greffes de foie (16%) et rein/pancréas (14%). Le délai moyen entre la greffe et la

survenue de l'histoplasmosse était de 27 mois (maximum 20 ans); 2% des patients des patients présentaient une histoplasmosse dans le mois suivant la greffe, 34% dans l'année. La plupart (81%) des patients présentaient une histoplasmosse disséminée (sévère 27%, modérée 63% ; atteinte pulmonaire 80%, médullaire 25%, hépatique 17%, cutanée 3%), 63% une fungémie. L'antigénurie était le test diagnostique le plus sensible (93%), suivie par l'antigénémie (86%), la cytologie (79%), la culture fongique (71%). La sérologie n'était positive que chez 36% des patients. Le taux de mortalité était de 10%, avec un décès survenant généralement dans le mois suivant le diagnostic (72%). Le traitement comportait de l'amphotéricine B puis un azolé pour une durée médiane de 1 an, 21% des patients poursuivaient un traitement anti-fongique au long cours. Chez plus de 90% des patients le traitement immunosuppresseur était diminué. Le taux de rechute était de 6%, suggérant un faible bénéfice pour le traitement au long cours. Huit patients présentaient des critères faisant évoquer une histoplasmosse liée au greffon : survenue dans le mois suivant la greffe, ou mise en évidence de granulome dans l'organe greffé associé à une survenue dans l'année suivant la greffe.

Histoplasmosse endémique à la Réunion ?

Parmi les 5 patients, 3 (patients 2, 3, 4) ont séjourné de façon prolongée en zone d'endémie (Martinique, Guyane). La patiente 1 n'a jamais quitté la Réunion mais est considérée comme contaminée par la greffe rénale. Toutefois le donneur était lui aussi originaire de la Réunion (pas d'information disponible sur des séjours en zone d'endémie), et le délai de survenue de l'histoplasmosse de plus d'un an après la greffe, plus long que le délai habituellement retenu pour attribuer la contamination histoplasmienne au greffon (14,15). Le receveur du 2^e rein de ce donneur n'a pas présenté d'histoplasmosse, mais est décédé dans un délai assez court après la greffe. Le patient 5 a séjourné de façon prolongée à Madagascar mais les cas d'histoplasmosse rapportés à Madagascar sont à *Histoplasma duboisii* (histoplasmosse africaine). On ne peut donc exclure chez ces 2 patients une contamination autochtone.

La recherche d'*Histoplasma* dans les sols de grottes colonisées par des chauves-souris dans l'Ouest de la Réunion est en cours. Sa négativité ne saurait exclure la présence d'*Histoplasma* : en effet, les prélèvements multiples (sol, parois, échantillons d'atmosphère)

de la grotte de Touaourou en Nouvelle-Calédonie réalisés après la contamination de 21 personnes en 1994 étaient tous négatifs (3).

Si l'on admet que *Histoplasma* peut être présent à la Réunion, pourquoi si peu de cas diagnostiqués ? Plusieurs explications peuvent être avancées.

Tout d'abord, le climat réunionnais est sans doute moins propice au développement du champignon que les climats plus chauds et plus humides des DFA (Source Météo France):
-Martinique (14°N), températures moyennes (Le Lamentin) 22-31°C, pluviométrie annuelle 2000 mm, hygrométrie 80-85%.

-Guyane (2-6°N) : température moyenne 27.2°C en 2012 (minima 16-18°C, maxima 34-36°C), pluviométrie annuelle 3000 mm, hygrométrie 75-85%.

Les plus grands bassins de population de l'île sont situés dans des zones de pluviométrie inférieure à 1m par an.

Ensuite les conditions d'exposition sont différentes :

-moindre colonisation de l'habitat par des chauves-souris endophiles ; espèces de chauves-souris présentes sur l'île possiblement moins colonisées que les espèces présentes dans les Départements Français d'Amérique.

-quasi-absence de spéléologie à la Réunion, du fait de l'origine volcanique de l'île (les tunnels de lave récemment « exploités » sur le plan touristique ne sont pas colonisés par des chauves-souris).

Enfin la prévalence de l'immunodépression et donc le nombre de personnes susceptibles de réactiver une histoplasmosse latente sous forme d'histoplasmosse disséminée est probablement moins importante que dans les régions plus endémiques. En particulier, la prévalence de l'immunodépression liée au VIH est plus faible à la Réunion (0.1% de la population) que dans les Départements Français d'Amérique (Guyane : 0.5% de la population générale, 1.3% des femmes enceintes), et les patients suivis moins immunodéprimés : 54% des patients traités pour le VIH à la Réunion ont des CDA₄>500/mm³ vs 24% en Guyane (Etude VESPA2, 2011).

« More widespread than previously thought » (4) ?

Enfin, on ne trouve que ce qu'on cherche et du fait de sa rareté, le diagnostic d'histoplasmosse n'est quasiment jamais évoqué en particulier pour les patients n'ayant pas séjourné en dehors de la Réunion. De même jusqu'en 2011, la Réunion était considérée

exempte de rickettsiose et ce diagnostic exceptionnellement envisagé ; depuis cette date et le premier cas autochtone publié, plus d'une quinzaine d'autres cas ont été diagnostiqués. De nouvelles zones d'endémie histoplasmienne sont régulièrement rapportées, en particulier en Asie (Chine, Inde...). Un screening sérologique pourrait nous aider à documenter la réalité et l'importance de l'exposition à *Histoplasma capsulatum var capsulatum* sur l'Ile de la Réunion et élargir le champ des hypothèses diagnostiques devant un tableau clinique compatible, en particulier chez l'immuno-déprimé.

Conclusion

L'histoplasmose à *H capsulatum var. capsulatum* est une infection rarement diagnostiquée à la Réunion. Une exposition endémique à un faible niveau semble toutefois possible devant l'absence de séjour en zone d'endémie pour 2 des 5 patients, l'existence du pathogène dans de nombreux pays « voisins » d'Afrique ou d'Asie, et des conditions environnementales (climat, acidité du sol d'origine volcanique, chauve-souris endophiles) compatibles, sinon favorable, avec la présence du pathogène. Un screening sérologique de la population réunionnaise permettrait de confirmer la réalité et le cas échéant la prévalence de cette exposition. Compte-tenu du pronostic défavorable de l'histoplasmose disséminée, ce diagnostic doit être évoqué devant un tableau clinique compatible y compris chez des patients réunionnais immunodéprimés n'ayant pas séjourné en zone d'endémie avérée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Physical and chemical factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. Zeidberg LD, *Science*, 1955 ; 122 :33-34.
2. The role of bats in the propagation and spread of histoplasmosis : a review. Hoff GL, *Journal of Wildlife Diseases* 1981(2)191-196.
3. Epidémie d'histoplasmose pulmonaire après visite d'une grotte en Nouvelle-Calédonie. Noël M, *Cahiers Santé*, 1995; 5 :219-25.
4. *Histoplasma capsulatum*: More Widespread than Previously Thought. Antinori S, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2014(90,6) 982–983.
5. Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Comparative Study. Adenis A, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 90(2), 2014, 216–223.
6. Cutaneous sensitivity to histoplasmin in a Martinique hospitalized population. Verneuil L, *Ann Dermatol Venereol*, 1999 ; 126(5) : 405-407.
7. Disseminated histoplasmosis : a comparative study of the clinical features and outcome among immunocompromised and immunocompetent patients. Deodhar D, *Natl Med J India*, 2013 ;26 :214-215.
8. Histoplasmosis among hospitalized febrile patients in northern Tanzania. Lofgren S, *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012 August ; 106(8): 504–507.
9. A Case of Immune Reconstitution Syndrome to Disseminated Histoplasmosis. Dawood H, *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 2011 (0) 1-3.
10. Une histoplasmose africaine chez un patient malgache immunocompétent. Rakotoarivelo RA, *Bull Soc Pathol Exot*, 2010,103:19-21.
11. Premier cas d'histoplasmose disséminée à *Histoplasma capsulatum* à la Réunion, chez une transplantée rénale. Schlossmacher P, *Médecine Tropicale*, 2010;70:391-394.
12. Histoplasmose : aspects clinico-pathologiques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé. A propos de deux cas d'infection à *Histoplasma capsulatum* sur l'Ile de la Réunion. Fernandez C, *Revue des Maladies Respiratoires* 2014 (31) 447-453.
13. Histoplasmosis, A Clinical and Laboratory Update. Kaufman C, *Clinical Microbiology Reviews*, 2007 ;20(1) :115-132.

14. Histoplasmosis After Solid Organ Transplant. Assi M, *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(11):1542–9.

15. Transmission of Disseminated Histoplasmosis via Cadaveric Renal Transplantation: Case Report. Wong SY, *Clinical Infectious Diseases*, 1992;14:232-4.