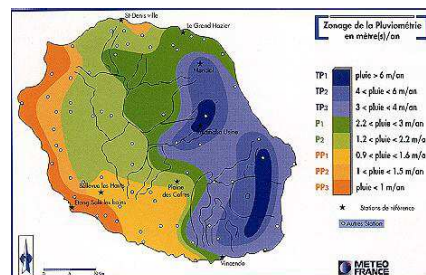
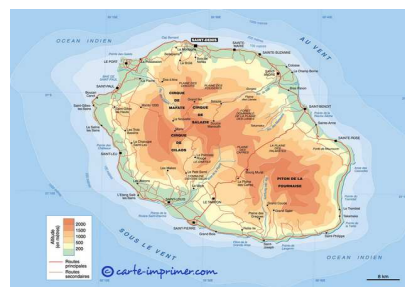


# HISTOPLASMOSE A HISTOPLASMA CAPSULATUM var. CAPSULATUM A LA REUNION: INFECTION EXOTIQUE OU ENDEMIQUE?

Marie Lagrange-Xélot  
Mémoire de Capacité de Médecine Tropicale  
Soutenance 26 novembre 2015

## Ile de la Réunion


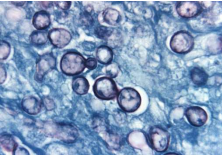
- Département Français d'Outre Mer, 55°29 de longitude Est, 21°53 de latitude Sud
- Géographie
- Climat
  - Alizés, T maxi 33-34°C
  - Humidité 42-98%

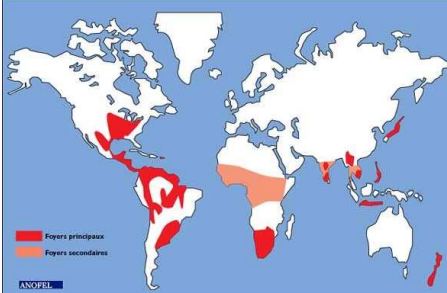




## *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

- Champignon dimorphique (Darling, 1905)
  - Diagnostic différentiel de la tuberculose disséminée
- Deux espèces chez l'homme: *H. capsulatum* var. *capsulatum* et *H. capsulatum* var. *duboisii*
- Pathogène environnemental: sols riches en guano d'oiseaux et de chauves-souris
  - 20cm de surface, guano en décomposition,
  - sols acides et humides
  - T° moyenne 22-29°C
  - précipitations 90-130cm
  - humidité 67-87%
- Zones tempérées 45°N-30°S
  - Kentucky, Missouri, Indiana, Ohio,
  - Michigan, Wisconsin, Mississippi 40-80%
  - Martinique 12%, DFA
  - Nouvelle-Calédonie
  - Inde, Tanzanie, Afrique du Sud
  - Madagascar: *H. duboisii*



## ***Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum***

- Transmission respiratoire par inhalation de fragments mycéliens et de microconidies
  - Personnes à risque: spéléologues, chantiers de construction avec terrassement, militaires en zone forestière tropicale (cas groupés), vieux bâtiments (démolition, restauration, nettoyage), nettoyage ou destruction de poulaillers, campeurs, élagueurs
- Atteinte souvent asymptomatique ou peu sévère
- Manifestations cliniques
  - Primo-infection aiguë
    - Séquelles: histoplasmome, granulome médiastinal, fibrose pulmonaire
  - Histoplasmose pulmonaire chronique (cavitaire/non cavitaire)
  - Histoplasmose disséminée
    - Forme aiguë, subaiguë ou chronique
    - Terrain: jeunes enfants, immunosuppresseurs (chimiothérapie, anti-TNF $\alpha$ , greffe d'organe), infection par le VIH CD4<150

## **Histoplasmose à la Réunion**

- Fichiers DIM et laboratoires 1995-2005: 5 cas dont 3 publiés *Schlossmacher Med Tropicale* 2010, *Fernandez, Rev Mal Respir* 2014
- 1<sup>e</sup> cas, mars 2003
  - Femme, 43 ans, réunionnaise; diabétique, greffée rénale 22 mois plus tôt
  - Hospitalisée pour toux, fièvre, dyspnée, asthénie, amaigrissement depuis 1 mois; pancytopénie
  - RP: infiltrat interstitiel, opacité de base G
  - Antibiothérapie, bactrim après LBA (parasites intra macrophagiques et extracellulaires mais IF Pneumocystis négatives)
  - Myélogramme à J5: examen direct + histologie du LBA (agents fongiques intra-macrophagiques PAS+): diagnostic d'**histoplasmose disséminée**
    - Culture Sabouraud 27°C: colonies blanches d'aspect duveteux; examen microscopique au CNR: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*
  - Amphotéricine B liposomale (AmphoB L)+ itraconazole débuté à J7
  - Transfert en Réanimation à J8, décès à J14: diarrhée profuse, insuffisance surrénalienne, CIVD, choc réfractaire.
  - Pas de voyage en dehors de la Réunion, pas d'exposition à des volailles ou des chauves-souris. Donneur d'organe réunionnais; receveur du 2<sup>e</sup> rein décédé 6 mois après la greffe de complications liées aux immuno-suppresseurs.

## Histoplasmosse à la Réunion

- 2<sup>e</sup> cas, avril 2004
  - Homme, 43 ans, métropolitain, chiroptérologue; tabagisme, BPCO; séjour de 1 mois en Martinique (grottes++, plusieurs cas de primo-infection)
  - 15j après le retour: toux et fièvre; sérologie histoplasmosse arc M spécifique
  - A la Réunion à J23, persistance des symptômes; RP normale, TDM thorax: 15 micro-nodules sous pleuraux bilatéraux, nodule péri-hilaire droit, infiltrat interstitiel, adénopathies latéro-trachéales
  - LBA: 150 éléments (macrophages 70%, lymphocytes 16%, PNN 14%), examen direct et culture négatives.
  - J32: itraconazole
  - J65: hospitalisation à Lyon pour toux, sueurs nocturnes, T°38°C, asthénie majeure; TDM inchangé; LBA, myélogramme, BOM négatifs
  - J72: AmphoB L 3mg/kg/j: amélioration, puis reprise des symptômes, puis évolution favorable.
  - J114: arrêt AmphoB L à 6 semaines et reprise itraconazole pour un an.
  - Diagnostic retenu: **probable primo-infection ou réinfection aiguë à *H. capsulatum***

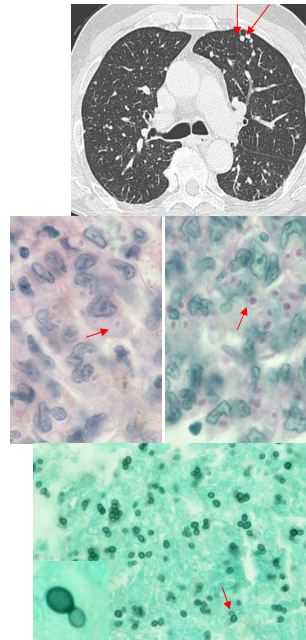
## Histoplasmosse à la Réunion

- 3<sup>e</sup> cas, septembre 2011
  - Homme, 49 ans, métropolitain; PVVIH (1986) en rupture de traitement, tuberculose méningée (2000), tabagisme, BPCO, toxicomanie sevrée, hépatite C chronique; retour 8 mois plus tôt d'un séjour prolongé en Guyane
  - Hospitalisé en août 2011 pour toux, dyspnée, fièvre, diarrhée, amaigrissement depuis 15j
  - Hypoxie, ronchi, hépatosplénomégalie; pancytopenie d'aggravation progressive, cytolyse ASAT 7N, CD4 62
  - TDM: adénopathies médiastinales, hile hépatique, para-aortiques, nodule calcifié lobaire inférieur droit, micronodules sous-pleuraux droits, foie 19cm, rate 10cm
  - LBA J7: 100 éléments, lymphocytes 70%, PNN 19%; recherche *Pneumocystis*, CMV.
  - BOM J14: moëlle riche réactionnelle, **un microgranulome** avec cellules épithélioïdes sans cellule géante ni nécrose; Zielh, Grocott, GIEMSA négatives.
  - Aggravation clinique, HSMG (rate 13 puis 15cm), dyspnée, encéphalite a minima, ferritine 9000: traitement mixte anti-mycobactéries débuté à J17.
  - HAART débuté à J21
  - Choc hypovolémique : transfert en Réanimation à J31, ajout AmphoB L 3mg/kg/j; nette amélioration clinique et apyrexie en 5j; relais itraconazole après 14j; traitement poursuivi jusqu'à mai 2012.
  - Bilan mycobactérie (LBA, tubages, hémocultures, myéloculture) et leishmaniose viscérale (frottis médullaire, PCR sanguine, sérologie) négatif.
  - Sérologie histoplasmosse positive avec 1 arc spécifique M; possible **histoplasmosse aiguë disséminée**.

## Histoplasmose à la Réunion

- 4<sup>e</sup> cas, septembre 2011

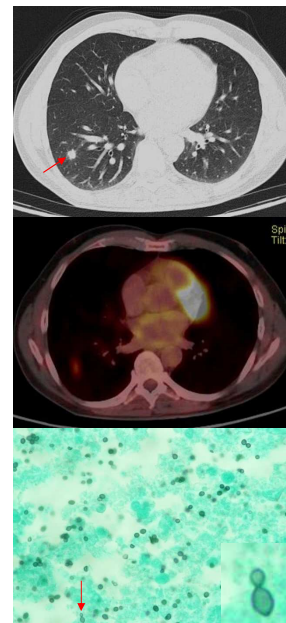
- Homme, 59 ans métropolitain à la Réunion depuis 2002; LLC depuis 1991, cure d'alemtuzumab en mars 2011+ corticothérapie, diabète
- Hospitalisation fin septembre 2011 pour neutropénie fébrile avec toux et frissons, lésions nodulaires du thorax et des membres. Pancytopénie; hémocultures, PCR CMV et HSV sang, PCR grippe nasopharyngée négatives.
- TDM: infiltrat interstitiel diffus, micronodules pérobronchiolaires multiples.
- LBA (J16): 200 éléments, macrophages 57%, PNN 23%, lymphocytes 15%; examen direct+ histologie: nombreuses levures évocatrices d'*H. capsulatum*, présentes aussi sur la biopsie cutanée. **Histoplasmose aiguë disséminée.**
- BOM: histologie normale, pas de culture.
- Sérologie histoplasmose négative.
- TDM: infiltrat interstitiel diffus, micronodules pérobronchiolaires multiples.
- Ampho B L 3mg/kg/j débuté à J17, 4 semaines puis relais itraconazole.
- Toxicité hépatique (ASAT 25N) à 6 semaines de traitement, reprise AmphoB L 1 mois puis relais posaconazole 17 mois.
- Patient ayant vécu en Guinée-Conakry, au Sénégal, en Guyane (1985-1996), aux Antilles; exposition importante aux fientes de chauves-souris en Guyane.



## Histoplasmose à la Réunion

- 5<sup>e</sup> cas: avril 2012

- Homme, 61 ans, réunionnais; asthme, tabagisme sous fluticasone.
- Février 2012: toux chronique et amaigrissement de 2kg en 3 mois, sans fièvre, révélant un nodule spiculé du lobe inférieur droit.
- Avril 2012: résection pulmonaire atypique, tubages, début quadrithérapie anti-tuberculeuse.
- Histologie: lésion granulomateuse épithélio-giganto-cellulaire à centre nécrotique avec structures levuriformes au sein de la nécrose, PAS- Grocott+; diagnostic d'histoplasmose à *H. capsulatum* confirmé par le CNR.
- Traitement anti-tuberculeux interrompu à 3 mois, pas de ttt de l'**histoplasmome**.
- Patient ayant vécu en métropole et séjourné plusieurs mois à Madagascar 17 ans plus tôt. Elève des oiseaux en volière, pas de contact avec les chauves-souris.



Adéquation du traitement <small>IDSA 2007</small>		
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	AIII
	Methylprednisolone (0.5-1mg/kg/j) 1-2 semaines	BIII
Primo-infection pulmonaire peu sévère	<u>Symptômes &lt; 4 semaines</u> : aucun	AIII
	<u>Symptômes &gt; 4 semaines</u> : itraconazole (20 mg 1 à 2 fois/j) 6-12 semaines	BIII
Nodule pulmonaire (histoplasmome)	Aucun	AIII
Histoplasmose 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
Histoplasmose progressive disséminée peu sévère	Itraconazole (200mgx2/j) au moins 12 mois au total (plus prolongé si l'immunodépression persiste)	AII

Diagnostic biologique des 5 cas					
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
<b>Diagnostic microbiologique</b>					
Examen direct	LBA+, moëlle+	LBA-	LBA-	LBA+	NR
Culture	LBA+, moëlle+	LBA-	LBA- sang – (sous ttt)	LBA+	NR
<b>Sérologie</b>					
Ag galactomannane	NR	+ 1 arc M	+ 1 arc M	-	NR
	NR	NR	-	NR	NR
<b>Histologie</b>					
	<u>LBA</u> : agents fongiques intra-macrophages PAS+		<u>Moëlle</u> : un micro-granulome PAS- Grocott-	<u>LBA</u> : levures ovalaires de 3 µm de diamètre extra et intra-macrophages PAS+ Grocott+ <u>Peau</u> : nappes d'histiocytes comprenant de nombreuses levures <u>Moëlle</u> : normale	<u>Nodule pulmonaire</u> : granulome épithélio-giganto-cellulaire à centre nécrotique, levures de 5µm de diamètre PAS- Grocott+

<b>Méthodes diagnostiques</b> <small>Mandell, Wheat 1990, Assi 2013</small>			
	Histoplasmose pulmonaire aiguë	Histoplasmose pulmonaire cavitaires	Histoplasmose disséminée
<b>Culture</b>			
-expectorations	<25%	5-70%	50-85%
-moëlle osseuse			50%-90%
-hémocultures			50%-90%
<b>Histologie</b>	Granulome caséux et non caséux, peu de levures, cellules géantes	Granulome non caséux, nécrose levures en quantité modérée, fibrose interstitielle	Prolifération macrophagique, nombreuses levures, peu de cellules géantes
<b>Antigénurie</b>	20% -75%	40%	95% (PVVIH), 92%
<b>Antigénémie</b>			86% (PVVIH), 50%
<b>Sérologie titre<math>\geq</math>1 :8</b>	25-85%	75-95%	50-70% (PVVIH) 70-90%
<b>Intradermoréaction</b>	>90%	70-90%	30-55%

## Histoplasmose et VIH Adenis, Am J Trop Med Hyg 2014

- **Etude rétrospective guyanaise (janvier 1997-décembre 2008), patients vivant avec le VIH (PVVIH) avec tuberculose (n=99) ou histoplasmose (n=106) prouvées microbiologiquement**
- **En faveur de l'histoplasmose**
  - patients originaires de Guyane Française (31% vs 12%) ou du Surinam (16% vs 1%)
  - séjour de plus de 18 ans en Guyane Française (61% vs 41% p=0.01).
  - résidence en dehors de Cayenne, Guyane Ouest, le long du Maroni (29% vs 14% p=0.035).
  - **ECOG>2 à l'admission (81% vs 24% p<0.001)**
  - température moyenne de 39.5°C (vs 39°C pour la tuberculose)
  - **TAs<90mmHg (34% vs 6% p=0.001)**
  - **signes digestifs (70% vs 48% pour la tuberculose, p=0.001)**, rectorragies (7% vs 1% p=0.073)
  - hépatomégalie (39% vs 19% p=0.003)
  - splénomégalie (20% vs 4% p=0.002)
  - Adénopathies >2cm (29% vs 15% p=0.019)
  - **CD4<60/mm<sup>3</sup> (68% vs 32% p<0.001)**
  - hémoglobine<9g/dl (60% vs 42% p=0.012)
  - **taux de PNN<2750/mm<sup>3</sup> (74% vs 24% p<0.001)**
  - **thrombopénie <150000/mm<sup>3</sup> (43% vs 9% p<0.001)**
  - **ASAT>34 UI/l (77% vs 45% p<0.001)**
  - **ferritinémie>1000µg/l (71% vs 28% p=0.001)**
- **En faveur de la tuberculose**
  - **signes respiratoires (toux, douleur thoracique) (78% vs 49% p<0.001)**
  - atteinte alvéolaire (37% vs 18% p=0.270)
  - épanchement pleural (20% vs 9% p=0.423)
  - adénopathies médiastinales (53% vs 36% p=0.340).

## Histoplasmose et greffe d'organe Assi, CID 2013

- Histoplasmose post-transplant: incidence 0.2% en zone endémique, prévalence 0,1-0,5%
  - Réinfection+++ (contexte épidémique; variation saisonnière)
  - Réactivation (nodules pulmonaires ou ganglions calcifiés)
  - Transmise par le greffon
- **Etude rétrospective multicentrique aux Etats-Unis, 24 centres, 152 cas d'histoplasmose post-greffe**
- Greffe rein 51%, foie 16%, rein-pancréas 14%, cœur 9%
- 10% des patients traités pour rejet dans les 3 mois avant l'infection; ttt inhibiteur de calcineurine+ MFm+ corticoïdes
- Délai moyen greffe-histoplasmose 27 mois (2%<1 mois, 34%<1 an; maxi 20 ans).
- Infection disséminée 81%
  - Poumon 79-86%, moëlle 21-37%, foie 18%, rate 9-21%, peau 2-4%
  - Fungémie 49-90%
- Méthodes diagnostiques
  - Antigénurie 93%, antigénémie 86%, histologie 79%, culture 71%, sérologie 36%
- Décès liés à l'histoplasmose 10%, 72% dans le premier mois après le diagnostic (délai médian 2 semaines)
- Rechutes 6%, plutôt précoces (<2 ans)
- Infections liées au donneur: 8 cas
  - 1<sup>er</sup> mois post-greffe ou granulome dans l'organe greffé et 1<sup>e</sup> année post-greffe

## Histoplasmose endémique à la Réunion?

- Patiente 1 et patient 5: contamination à la Réunion non exclue
- Climat et faune compatibles
- Analyses environnementales: intérêt et limites
- Conditions favorables?
  - Climat moins chaud et plus sec que dans les DFA, sols plus drainés
  - Moindre colonisation de l'habitat par les microchiroptères
  - Pas de spéléologie
  - VIH: moindre prévalence et moindre immunodépression qu'en Guyane



## Conclusion

- **« More widespread than previously thought »**  
Antinori 2014
- Nouvelles zones d'endémie régulièrement rapportées en particulier en Asie
- A la Réunion: exposition endémique à faible niveau non exclue
  - Intérêt d'un screening sérologique et/ou environnemental
- Cas autochtones ou importés: diagnostic à évoquer devant une présentation clinique compatible même en l'absence de séjour en zone d'endémie avérée, en particulier chez l'immunodéprimé
  - Cultures fongiques, biopsies, sérologies