

CAPACITE DE MEDECINE TROPICALE

Réactivation d'histoplasmose : aspects cliniques à propos d'un cas chez un sujet âgé et revue de la littérature sur les techniques de diagnostic biologique

Mémoire présenté le 23 Juin 2009
par le Dr Anicet IBARA
Médecin biologiste au CH de Morlaix

Histoplasmose américaine

- **Agent pathogène** : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*
champignon dimorphique, biotope : sol, ≠ *H.c. var. duboisii*

- **Contamination** : inhalation de spores ou de fragments de filaments

- **Géo** : USA et Amérique latine +++ , Afrique/Asie/Océanie + , Europe = 0

- **Principaux tableaux cliniques** :

- . Primo-infection pulmonaire ou histoplasmose pulmonaire aiguë
- . Histoplasmose disséminée (forme secondaire)
- . Histoplasmose pulmonaire chronique (forme tertiaire)
- . Histoplasmose à forme pseudotumorale (histoplasmome)

Sujet âgé et déficit immunitaire

Vieillesse du système immunitaire = immunosenescence
Baisse de l'immunité cellulaire > baisse de l'immunité humorale
⇒ sensibilité accrue aux infections, réactivation d'infections latentes

Effets de l'immunosenescence :

- Défaut de prolifération des Ly
- Epuisement des Ly T naïfs
- Diminution de IL2 et IL2R
- Dysfonctionnement des CPA
- Diminution des Ly B

Exploration du déficit immunitaire :

- Immunophénotypage lymphocytaire
- Etude des réponses prolifératives in vitro
- Dosages des cytokines (IFN γ , IL1 β , IL2, IL12)
- Etude des récepteurs IFN γ R, IL2R

Notre cas clinique

P. Ad. 80 ans (né le 14/07/1922)

Gendarme affecté en Afrique de 1949 à 1954

- 1949 : Guinée-Conakry

- 1952 : Côte d'Ivoire

- 1954 : retour en France et pas de voyage hors de France après ATCD : HTA, ACFA, CEC en 2002, Paludisme ancien

En décembre 2002 : hospit en Cardio (CH de Douarnenez)

Dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre

10 jours auparavant : morsure par une taupe

Ex : ACFA, SS d'IM, naevus papillomateux, lésion cutanéopilaire

RP : cardiomégalie V2-V3 avec stase pulmonaire

Bio : GB : 12600/mm³, VS : 55 mm, CRP : 53 mg/l, 1 hémoc+ (S α HNG)

ASAT : 42 UI/l, ALAT : 24 UI/l, LDH : 619 UI/l, Créat : 115 μ mol/l, Tnlc : 0,02 ng/ml

⇒ Trt par Amoxicilline et Genta

7 décembre 2002 : transfert en Médecine (CH Douarnenez)

Poursuite du trt

Bonne évolution : fièvre = 0, IC = 0, Sd inflam = 0, Hémocs : nég

Sortie

3 septembre 2003 : Hosp en Médecine (CH Douarnenez)

AEG, DH₂O, - 6kg, ACFA, IC=0

RP : syndrome alvéolo-interstitiel

Echo abdo et échoendo biliaire : RAS

Echodoppler cardio et écho TO : IM, IA, IT, image filamenteuse mitrale 1,5 cm

Bio : CRP : 65 mg/l, BT : 28 mg/l, BC : 10 mg/l, ASAT : 77 UI/l,

ALAT : 33 UI/l, GGT : 519 UI/l, PAL : 553 UI/l, Créat : 126 μ mol/l

GB : 7250/mm³, PNN : 4350/mm³, Ly : 1885/mm³, Mo : 870/mm³

6 Hémocs : nég, ECBU : nég, Crachats : nég, AB : Nb colo S α HNG

Trt par Augmentin + Oflocect puis Rocéphine + Amiklin

Evolution : persistance de la fièvre

17 septembre 2003 : transfert en Médecine interne CHU de Brest

Fièvre à 40°C, IC globale, pH : 7,51, pCO₂ : 31,9, pO₂ : 51, SaO₂ : 89%

Hypothèse : DC sur endocardite infectieuse

4 Hémoc : nég

Trt : Amoxicilline + Gentamicine

Evolution : aggravation, IC, IRn aiguë

21 septembre 2003 : transfert en Réa CHU de Brest

IRp aiguë avec encéphalopathie hypercapnique

pH : 7,21, pCO₂ : 68,5, pO₂ : 56, SaO₂ : 81%

Echo TO : IM grade I + végétation de 1,5 cm, IAo grade I

RP : pneumopathie bilatérale

LBA : présence d'histoplasmes

Trt : Ampho B IV

Evolution : décès le 23/09/2003



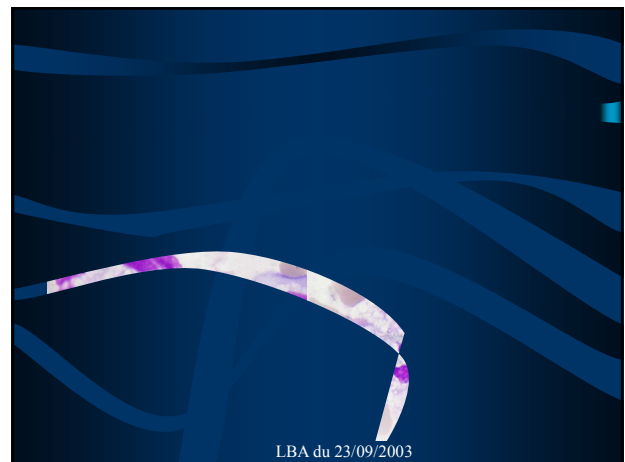
21/09/2003



22/09/2003



23/09/2003



LBA du 23/09/2003

Bilan histopathologique

Ganglions	BT et MGG : rares histoplasmes
Poumons	BT et MGG : très nombreux histoplasmes et présence d'autres levures du genre Candida
Foie et diaphragme	BT et MGG : négatifs
Cerveau et méninges	BT et MGG : rares levures non histoplasmes
Valves mitrales	BT et MGG : très nombreux histoplasmes

Autres cas du sujet âgé (littérature)

Cas n°1 [Chauvet 2003]:

France : homme, 78 ans, retour d'Afrique: 34 ans (Guinée et Côte d'Ivoire 1938-1956), douleur buccale depuis 6 mois, - 14 kg
To plancher buccal de 3 cm, framboisée, ±indurée, sensible
ADP sous angulomaxillaires bil. <1cm, RP: Nle

Biopsie : granulome EGC + remaniements nécrotiques, BK nég

IDR tuber : nég, tubage gastrique : nég, PCR tuber : nég

Séro Histoplasmose : pos, Relecture biopsie : histoplasmes+

Evolution favorable sous trt par Itraconazole

Cas n°2 [Mawahoter 2000]

USA (Ohio Nord): Homme 77 ans, fièvre, - 16 kg, démence

Pollakiurie/hypertrophie prostatique, IDR tuber nég

PL: 14 élts, G: 0,44 g/l [glycémie 1,16 g/l], Prot 0,69 g/l

Scanner et IRM : To cérébrale + lésions hémorragiques

Cas n°2 (suite)

Séro histoplasmose sang et LCR : pos
 Sonde ADN Histoplasma sur Hémoes et Urocultures : pos
 Antigène Histoplasma : nég
 Biopsie prostatique : granulome nécrosant + Histoplasmes
 Trt : Itraconazole, bonne évolution

Cas n°3 (Carvalho en 2007)

Brésil (Sao Paulo) Homme, 84 ans, asthénie depuis 4 mois, -15 kg, chutes

Ex : confusion, faiblesse musculaire, DH2O, hTA ortho
 Scanner : nodules surrenaliens bilatéraux
 Biopsie : nécrose caséuse, BK nég, levures nég
 Evolution : IR/nécrose tubulaire aiguë, choc septique, décès
 Autopsie : histoplasmes dans les 2 surrenaliens

Notre cas

Histoplasmose disséminée : pneumopathie, endocardite, atteinte ggl
 Immunodépression ? : grand âge (80 ans)
 Infection récente par inoculation (piqûre de taupe) ?
 Réactivation d'une infection ancienne ?

Autres cas de sujets âgés (littérature)

3 aspects cliniques :

- Histoplasmose de la base de la langue
- Histoplasmose prostatique et cérébrale
- Histoplasmose des surrenaliens

Synthèse des 4 cas

- Immunodépression non établie
- Nature de l'exposition non connue et primo-infection non retrouvée
- tableaux cliniques sévères avec AEG+++ et contexte infectieux
- Diagnostics tardifs

Diagnostic biologique

- **NFS** : Normal, Hyperleucocytose, Pancytopenie
- **Bilan inflamm** : ↑VS, ↑CRP
- **Bilan hépatique** : ↑Transa, ↑PAL, ↑LDH
- **IDR Histoplasmine** : intérêt épidémio+++ , intérêt diag ± (pos ap 2 à 4 sem, nég ds 50% des F. disséminées)
- **Sérologie** : stt sujet IC et ds F. chroniques, ± ds F. sévères et sujet ID ID et ES : bande ou arc M= contact, bande ou arc H= infection active
 Délai : 2-6 sem, FN < 2 sem, FP : IF, Tuber., sarco., M. pneu, Légion.
 Corrélation des taux d'Ac avec exposition et sévérité
 Persistance : jusqu'à 5 ans.
- **Antigène** : stt sujet ID, F. disséminées ou sévères (phase aiguë)
 Urine, Sérum, LBA, LCR, Dg précoce, surv Trt
 H. disséminée : Se urine 92%, sérum 88,5%
 H. pulmo : Se LBA 93% , Méningite : Se LCR 40-66%
 FP : blasto., penicilliose, coccidioïdo., paracocci. H. duboisii, FR, Trt
 FN : charge fongique faible, différence antigénique
 (Rq: réaction croisée avec le Test Ag Aspergillus)

Mycologie : F. levures à l'ED, F. filaments à la culture (25-30°C)

Culture 1mois, pousse 10-30j, ≠ Sepedonium

Confirmation : exoAg, ADN, conversion

Hémoculture positive : Isolator* ou Bactec*

Histopathologie : GEGC avec nécrose centrale, pce d'histoplasmes

Confirmation par techniques immunohistochimiques

Biologie moléculaire : PCR tissus ou fluides corporels, sonde ADN

Performances dépendantes de : prélèvement, technique, cible

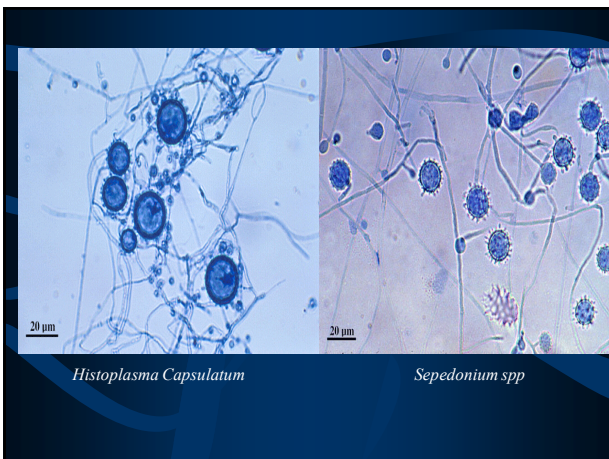
Se PCR sérum = 70% et sécrétions respiratoire = 100% [Builtrago]

PCR LBA +/culture nég après 10 j [Rickerts]

Se PCR tissus < Se Histopathologie

Se PCR urine < Se Ag urinaire

Spécificité +++

**Conclusion**

- Histoplasmose disséminée = maladie grave
- A évoquer devant tout tableaux infectieux en cas de notion de séjour en zone d'endémie
- Le grand âge doit être considéré comme un facteur de risque
- La sérologie et la recherche d'antigène sont utiles au diagnostic mais compte tenu des FP et FN la mee des histoplasmes à l'examen microscopique direct ou après culture est capital pour la confirmation du diagnostic
- Les techniques de biologie moléculaire peuvent être utiles mais elles ne sont pas encore standardisées et leur place n'est pas encore correctement définie

