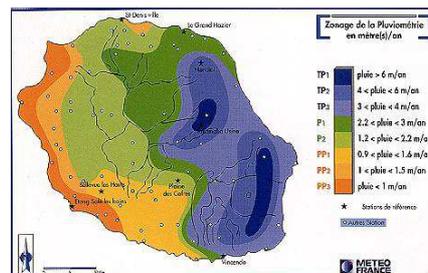
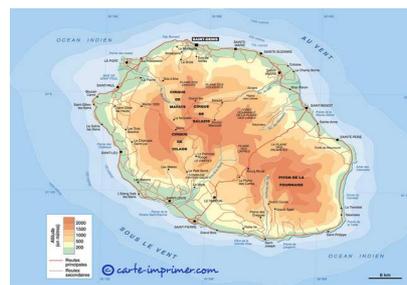


HISTOPLASMOSE A HISTOPLASMA CAPSULATUM var. CAPSULATUM A LA REUNION: INFECTION EXOTIQUE OU ENDEMIQUE?

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

Ile de la Réunion

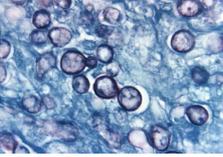
- Département Français d'Outre Mer, 55°29 de longitude Est, 21°53 de latitude Sud
- Géographie
- Climat
 - Alizés, T maxi 33-34°C
 - Humidité 42-98%

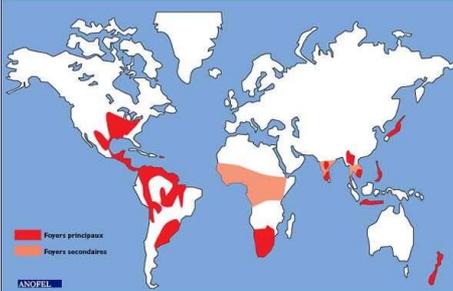




Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

- 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 α , 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^e 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^e rein décédé 6 mois après la greffe de complications liées aux immuno-suppresseurs.

Histoplasmosse à la Réunion

- 2^e 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***

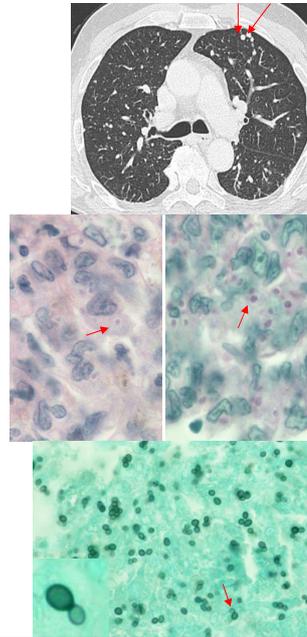
Histoplasmosse à la Réunion

- 3^e 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^e cas, septembre 2011

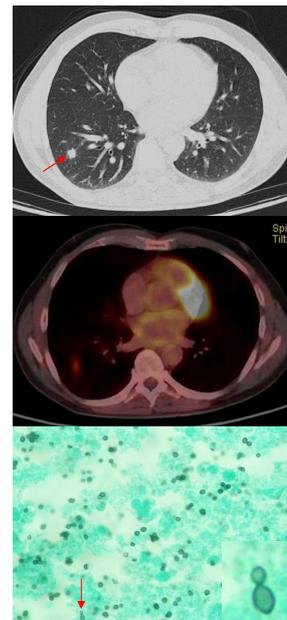
- Homme, 59 ans métropolitain à la Réunion depuis 2002; LLC depuis 1991, cure d'alemtuzumab en mars 2011+ corticothérapie, diabète
- Hospitalisation fin septembre 2011 pour neutropénie fébrile avec toux et frissons, lésions nodulaires du thorax et des membres. Pancytopénie; hémocultures, PCR CMV et HSV 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^e 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 < 4 semaines</u> : aucun	AIII
	<u>Symptômes > 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
Diagnostic microbiologique					
Examen direct	LBA+, moëlle+	LBA-	LBA-	LBA+	NR
Culture	LBA+, moëlle+	LBA-	LBA- sang – (sous ttt)	LBA+	NR
Sérologie					
Ag galactomannane	NR	+ 1 arc M	+ 1 arc M	-	NR
	NR	NR	-	NR	NR
Histologie					
	<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+

Méthodes diagnostiques <small>Mandell, Wheat 1990, Assi 2013</small>			
	Histoplasmose pulmonaire aiguë	Histoplasmose pulmonaire cavitaires	Histoplasmose disséminée
Culture			
-expectorations	<25%	5-70%	50-85%
-moëlle osseuse			50%-90%
-hémocultures			50%-90%
Histologie	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
Antigénurie	20% -75%	40%	95% (PVVIH), 92%
Antigénémie			86% (PVVIH), 50%
Sérologie titre\geq1 :8	25-85%	75-95%	50-70% (PVVIH) 70-90%
Intradermoréaction	>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/mm³ (68% vs 32% p<0.001)**
 - hémoglobine<9g/dl (60% vs 42% p=0.012)
 - **taux de PNN<2750/mm³ (74% vs 24% p<0.001)**
 - **thrombopénie <150000/mm³ (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^{er} mois post-greffe ou granulome dans l'organe greffé et 1^e 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