

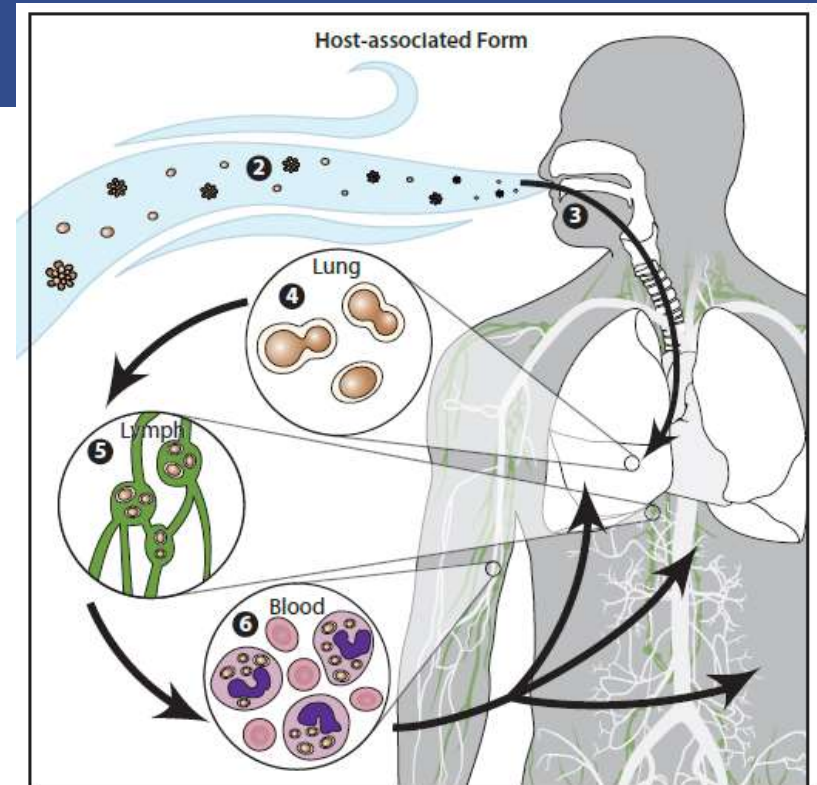
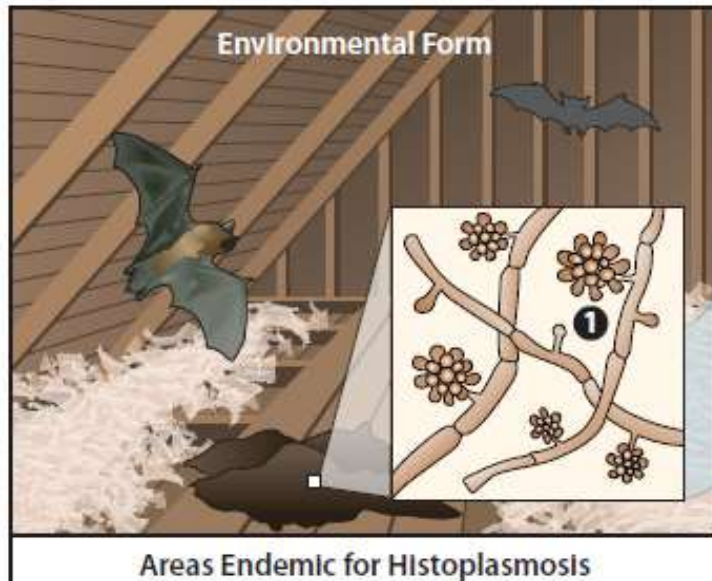


L'histoplasmosse neuro-méningée au cours du SIDA: une étude descriptive sur 25 ans en zone d'endémie

Aïda Dione¹, Antoine Adenis^{1,2}, Denis Blanchet^{1,2}, Bastien Bidaud¹, Emilie Mosnier^{1,2},
Mathieu Nacher^{1,2}, Magalie Demar^{1,2}, Pierre Couppié^{1,2}, Félix Djossou^{1,2}, Loïc
Epelboin^{1,2}

1. CH Andrée Rosemon, Cayenne; 2. Université de la Guyane, Cayenne

Histoplasmose



- **Champignon dimorphique :**
 - Phase levure > 35° C (tissus : pathogène dans les poumons)
 - Phase filamenteuse < 35C (environnement: fientes d'oiseaux, infectante non pathogène)
- **Pas de transmission inter humaine**
- **Manifestations cliniques dépends du statut immunitaire, la virulence de la souche et la quantité de spores inhalées**
- **Réservoir environnemental : sols enrichis par du guano (oiseaux, chauve-souris)**

Histoplasmosse

« Immunocompétent »

Profil clinique

- Asymptomatique (~95%)
- Sd pseudo-grippal résolutif
- Disséminée, sévère (rare)
- Mortalité (rare)

Diagnostic

- Nodule pulmonaire isolé
- Sérologies +/- PCR
- Mycologie prlvmt respi

Traitement

- Résolution spontanée
- Formes modérées à sévères
- Itraconazole per os

« Immunodéprimé »

Profil clinique

- Présentation polymorphe : fièvre isolée, atteinte pulmonaire +++, poly ADP, atteinte digestive (K-like, appendicite-like)
- Formes graves : SAM, défaillance multiviscérale
- Évolution généralement défavorable sans traitement : sévère (10-20%) ; Mortalité (10-70%)

Diagnostic

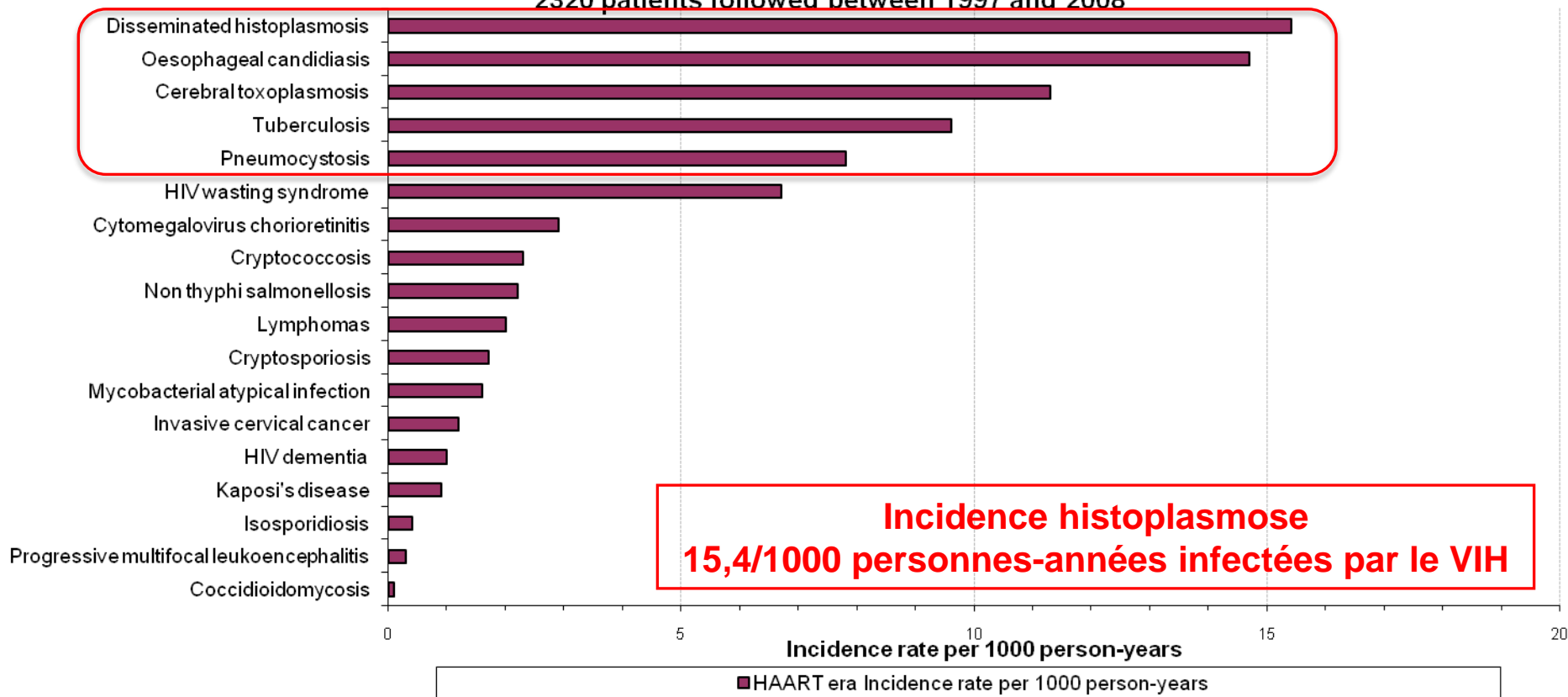
- Direct et culture (tissus/fluides)
- Détection antigène +/- PCR
- β -D-glycane? Ag galactomannane?

Traitement

Itraconazole per os vs. AmBL IV

Le SIDA en Guyane : une épidémiologie différente

HAART era incidence rates of AIDS defining illnesses in French Guiana :
2320 patients followed between 1997 and 2008



Localisation neuro-méningée

- Ne faisait pas spécialement partie des hypothèses évoquées, malgré la fréquence de l'histoplasmose
- Examen mycologique et culture systématique pour cryptococcose
- 1 cas en 2014 découvert tardivement, chez une patiente traitée comme une tuberculose neuro-méningée et/ou encéphalite à VIH

GRAND PRIX VIH
Virus de l'immunodéficience humaine

Méningo-encéphalite à *Histoplasma capsulatum* chez une patiente infectée par le VIH : une pathologie à évoquer chez les patients vivant en Amérique latine ou en revenant

Histoplasma capsulatum est un champignon dimorphe qui peut être un pathogène opportuniste chez les patients atteints de VIH. Il est responsable de la méningo-encéphalite à *Histoplasma capsulatum* chez les patients atteints de VIH.

A. Demeure¹, L. Lepoint^{1,2,3}, A. Leuf⁴, C. Walter⁵, F. Pflieger⁶, B. Bédouf⁷, C. Carreau⁸, D. Jourdain⁹, A. Adams¹⁰, M. Fischer¹¹, D. Blanchet¹², J. Savatovsky¹³, M. Pierre-Dominic¹⁴, F. Djinnou¹⁵

Une brevêtée de 28 ans est admise à l'hôpital de Cayenne pour des céphalées, une confusion fébrile et une altération de l'état général. Six mois plus tôt, une infection par le VIH avait été diagnostiquée (charge virale de 147 415 copies/ml, CD4 à 56/mm³), au début, par un tableau de tuberculose presymptomatique non documentée. Elle suit depuis un traitement antirétroviral et une quadrithérapie antituberculeuse, sans complication, traitement toujours en cours à son entrée.

NTV (humain ?) (morphologie VIH), antirétroviraux, 3 B4 cochant, antigènes sériques et Oligoclonaux, toxoplasme IgG positif et IgM négatives, β-2-microglobuline à 112 pg/ml (valeur supérieure de la normale [5-10] x 10³) et PCR Chx négative à 16 000 copies/ml.

Examen

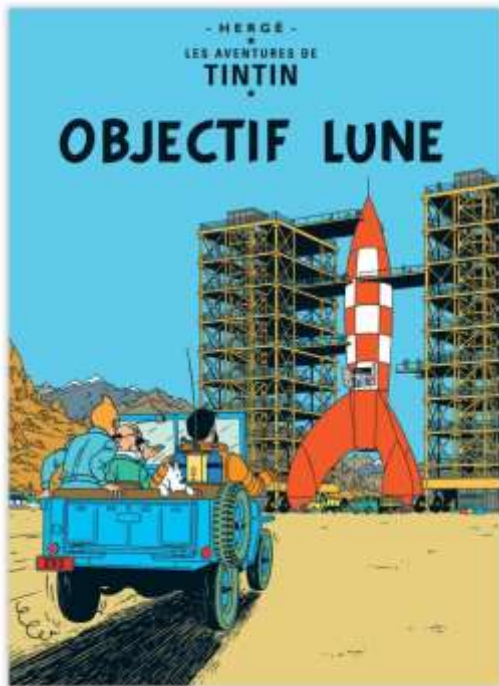
L'examen neurologique retrouve une confusion fébrile, un syndrome méningé, une diplopie avec paralysie du VI droit et une ataxie. Les prélèvements infectieux initialement négatifs (serologiques, examen cytohistochimique des arômes, sérologies VIH, VHC,



1) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
2) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
3) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
4) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
5) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
6) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
7) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
8) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
9) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
10) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
11) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
12) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
13) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
14) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française
15) Centre de référence VIH de la Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Cayenne, Guyane-Française

104

Objectifs de l'étude



- **Primaire**

- Décrire les caractéristiques anamnétiques, cliniques biologiques, radiologiques et évolutives de l'histoplasmose du SNC

- **Secondaires**

- Estimer le taux d'incidence annuelle de l'histoplasmose neuro-méningée
- Estimer la prévalence des localisations neuro-méningées

Méthodologie

- Étude observationnelle prospective multicentrique
- 3 centres hospitaliers de Guyane: Cayenne, Kourou, Saint Laurent du Maroni
- Cohorte depuis 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2014



De Pauw, Clin Inf Dis, 2008

Critères d'inclusion / définition de cas

- Patients identifiés parmi les patients avec diagnostic de 1^{er} épisode d'histoplasmose selon les critères EORTC-MSG*
- Identification d'*Histoplasma capsulatum* dans le LCS
 - Culture
 - PCR

*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

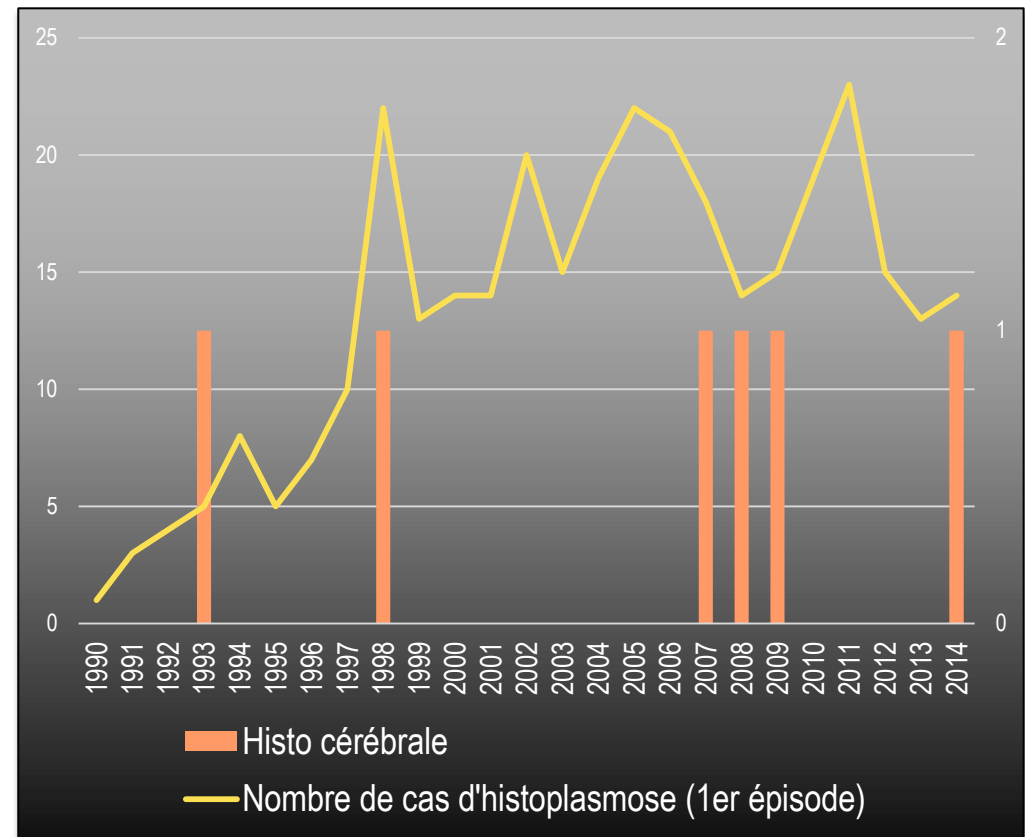
Résultats

- **339 PVVIH avec diagnostic d'histoplasmosse sur 25 ans**

- Médiane 14/an
- IQR : 8-19
- range : 4-23/an

- **6 cas d'histoplasmosse neuro-méningée**

- 1,8% des histo disséminées
- 0,24 cas/an



Données démographiques

Patient	Hôpital	Année	Délai début des signes - date du dg (jours)	Décès à M1	Survie (mois)	Sexe	Age (ans)	Nationalité
cas n° 1	Saint Laurent	1993	18	oui	1	F	33	Haïti
cas n° 2	Kourou	1998	69	non	88	F	36	Haïti
cas n° 3	Saint Laurent	2007	1	non	96	H	47	France (Guyane)
cas n° 4	Saint Laurent	2008	7	non	53	H	35	Surinam
cas n° 5	Saint Laurent	2009	28	oui	0	F	48	Guyana
cas n° 6	Cayenne	2014	39	non	12	F	39	Brésil
Médiane (IQR)			23 (9,8-36,3)	DC=2/6 (33,3%)	33 (4-79)	F=2/6 (33,3%)	37,5 (35,3-45)	

Statut immunovirologique

Patient	Charge virale (copies/mL)	CD4 (/mm ³)	Co-infection VHC	Infection opportuniste concomitante	ARV en cours
cas n° 1	*	29	Oui	Non	AZT?
cas n° 2	*	62	Oui	Non	0
cas n° 3	*	29	Non	Toxoplasmose cérébrale ? et BK pulmonaire et hépatique	0
cas n° 4	687 000	7	Non	Candida	?
cas n° 5	59 894	65	Non	0	AZT 3TC LPV/r
cas n° 6	147 615	56	Non	CMV; PJP? BK pulm?	AZT 3TC EFV
Médiane (IQR)		42,5 (29-62,5)			

Biologie standard

Patient	Diagnostic	LCS	LDH	plaquettes	CRP	PNN	hémoglobine g/l
cas n° 1	Culture	*	5280	24 000	*	*	*
cas n° 2	Culture	70 GB (lympho+++) Prot 0,98;g/l gly 2,2 mM	320	308 000	24	1932	8,9
cas n° 3	PCR	*	209	217 000	37	1293	11,5
cas n° 4	Culture	*	334	157 000	11	1749	8,6
cas n° 5	Culture	44 GB (75% lympho), prot 1,73 g/L, gly normale	225	371 000	125	3728	10,4
cas n° 6	Culture	11 GB (lympho), prot 0,72 g/l, gly 1,2 mM	225	482 000	19,2	1580	8,5

Tableau de méningite lymphocytaire avec réaction cellulaire modérée, hyperprotéinorachie modérée et hypoglycorachie inconstante

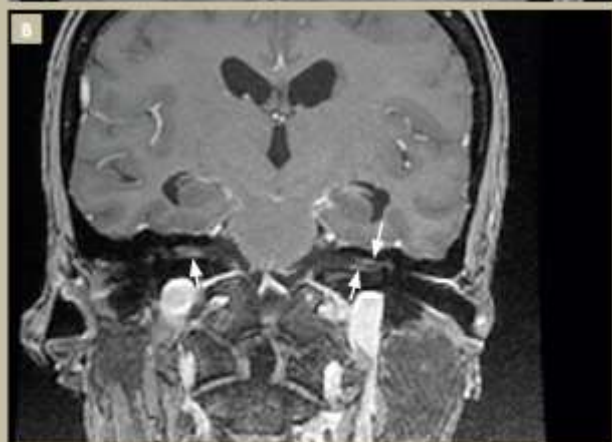
Tableau clinique et imagerie

Patient	Tableau clinique	Scanner TAP	Scanner cérébral	IRM cérébrale
1	Méningo-encéphalite	*	0	0
2	Syndrome méningé, désorientation temporo-spatiale, céphalées fébriles « syndrome démentiel »	Splénomégalie, ADP lombos-aortiques, opacité LSD d'allure séquellaire	Hydrocéphalie; dilatation quadrivericulaire	0
3	Déficit focal, Céphalées fébriles, Ralentissement psycho-moteur	Nombreuses ADP cm médiastinales, axillaires abdominales, pelviennes (nécrotiques, hétérogènes)	Lésion parenchymateuse en cocarde + effet de masse	0
4	Aucun	*	Normal	0
5	Ataxie	Opacités alvéolo-interstitielles diffuses (G>D) et épanchement pleural G minime, ADP précarénaire	Normal	0
6	Céphalées fébriles, syndrome confusionnel, syndrome méningé, déficit focal et dysarthrie	Syndrome interstitiel diffus, épanchement pleural	Lacunes hypodenses	Dilatation ventriculaire; hypersignaux noyaux gris FLAIR et T1B

Evolution

Patient	Délai découverte VIH – histo (jours)	Autre localisation de l'histo	Ttt mis en place	Traitement
cas n° 1	52	?	Ttt anti BK, AZT, oflo, genta	Amphotéricine B
cas n° 2	57	Non	Ttt anti-BK, bithérapie ARV	Itraconazole + CTC
cas n° 3	0	Moelle	Anti BK?	Ampho B liposomale 7 j puis itraconazole
cas n° 4	18	Moelle	?	Itraconazole
cas n° 5	48	Non	Oflo, cefixime, ddl, AZT, LPV/r	Ampho B liposomale
cas n° 6	6	Moelle, poumon	ARV, ttt anti-BK, TMP/STX, foscavir	Ampho B liposomale 1 j puis itraconazole
Médiane (IQR)	33 (9-51)		3/6 ttt anti BK (50%)	

IRM cérébrale patiente 6



Figures 2A et 2B. 3D T1 injecté reconstruit dans le plan axial (A) et coronal (B) : prises de contraste leptoméningées (flèches), intéressant notamment la région périmésencéphalique, les 2 vallées sylviennes, certains sillons basifrontaux et les conduits auditifs internes.

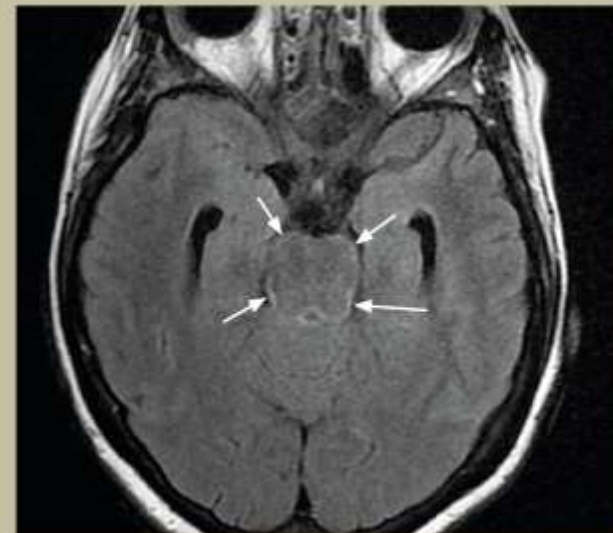


Figure 1. IRM cérébrale en séquence FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) : hypersignal feutrant le mésencéphale, qui témoigne d'une méningite (flèches). À noter également : la dilatation des cornes temporales dans le cadre de l'hydrocéphalie.

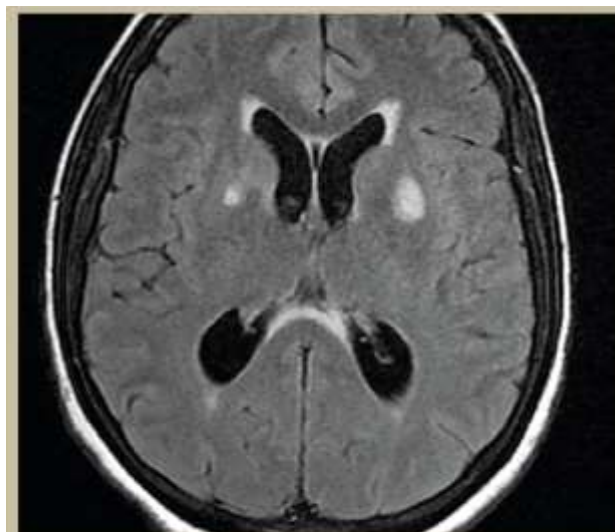


Figure 3. Séquence FLAIR mettant en évidence des hypersignaux bilatéraux des noyaux lenticulaires à prédominance gauche et une hydrocéphalie.

Discussion

- **Pathologie rare : 1,7% des histoplasmoses disséminées vs 5 à 10%**
- **Patients très immunodéprimés**
- **Mortalité élevée : 1/3 mortalité à un mois**
- **Retard au diagnostic alors qu'examen mycologique demandé d'emblée → problème de l'outil diagnostique microbiologique (PCR, antigène sur LCR)**
- **Signes cliniques, biologiques et radiologiques peu spécifiques → diagnostic différentiel BK+++**

Limites de l'étude

- **Étude rétrospective avec cas anciens**
 - nombreuses informations manquantes.
 - Pas d'IRM réalisée 5 cas sur 6
 - Pas de possibilité de reprendre rétrospectivement les imageries
- **Pas de groupe témoin**
 - Histoplasmosse disséminée sans atteinte du SNC
 - Autre infection neuro-méningée du patient VIH :
TUBERCULOSE +++
- **Biais de sélection / d'information**
 - PCR difficilement disponible en Guyane pour des raisons techniques
 - Pas réalisée systématiquement sur les LCS des PVVIH

Service médicale rendue

- **Petite série** mais pathologie rare et critères d'exclusion stricts (autres séries : diagnostic sérologique, atteinte du SNC sans cause en contexte d'histo disséminée)
- Peu de publications sur le sujet, même si publication récente avec 77 cas 1997-2010 multicentrique USA (*Wheat, Medicine (Baltimore), 2018*)
- Histoplasmosse disséminée à évoquer chez tout patient immunodéprimé originaire de ou vivant en zone d'endémie (y compris non VIH)
- Histoplasmosse neuroméningée à évoquer chez tout patient ID originaire d'Amérique latine
- Mise en place de meilleurs outils diagnostiques

Merci pour votre attention!



Remerciements aux équipes des 3 centres hospitaliers de Guyane qui ont pris en charge ces patients et aux biologistes qui ont réalisé les diagnostics

