

Intérêt diagnostique de l'utilisation du β -D-glucane dans les infections fongiques invasives chez les patients VIH, en particulier dans l'histoplasmosse, en Guyane française

A.Pignata, D.Blanchet, M.Demar, H.Kallel, A.Adenis,
M.Nacher, P.Couppie, F.Djossou, L.Epelboin



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Aucun

Introduction

- **Introduction :**
 - Epidémiologie du VIH
 - Epidémiologie des infections fongiques invasives (IFI)
 - Histoplasmosse
 - β -D-glucane (BDG)
- **Matériel et méthode**
- **Résultats**
- **Discussion**
- **Conclusion**





- **Epidémiologie VIH en 2018¹ :**

- France métropolitaine² :

- 1,9 pour 1000 tests VIH réalisés positifs,
- En diminution

- Guyane française (GF)² :

- 6,9 pour 1000 tests VIH réalisés positifs,
- 896 découvertes VIH par millions d'habitants
- Plus sévère : CD4 plus bas, découverte stade SIDA.....

Problème de
santé
publique

Introduction



- **Epidémiologie IFI en France :**

- Mortalité de 28 %³
- 39 pour 1000 PVVIH
- VIH : 5^{ème} cause d'IFI
- Pneumocystose et cryptococcose : 1^{ère}

- **IFI et GF :**

- Première cause IFI chez PVVIH : histoplasmose⁴
- Jusqu'à 25-30 % des PVVIH⁵
- Première cause maladie classant SIDA⁶
- Première cause mortalité chez PVVIH⁶



Problème de
santé
publique

Introduction



- **Histoplasmosse (1) :**

- Dimorphique :
 - Levuriforme à 37° C, intracellulaire
 - Filamenteux à 25-30 ° C : forme contagieuse, dans environnement
- Clinique aspécifique :
 - Forme pulmonaire : Principalement asymptomatique
 - pneumopathie aigue communautaire, SDRA
 - Forme disséminée : expression polymorphe et multifocale
 - Tableau de pseudo-miliaire et poly-adénopathie principalement
 - Forme hématologique (avec SAM), digestive, surrénalienne....
 - ++ chez PVVIH avec choc septique et défaillance multiviscérale

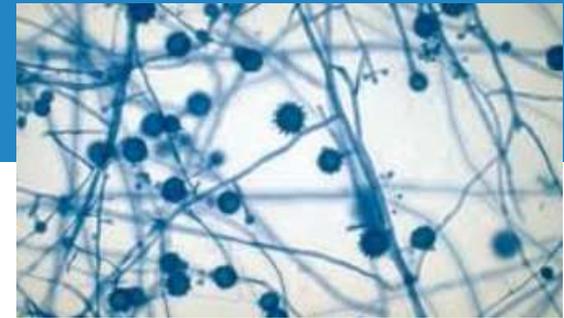


Introduction

- **Histoplasmose (2) :**

- **Diagnostic :**

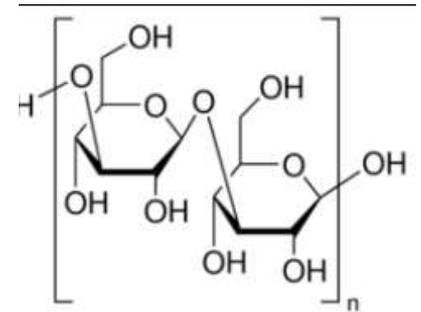
- Culture et examen direct : gold standard,
 - Sensibilité variable, risque sanitaire
 - Délai 30 jours pour culture
- Antigène *histoplasma* :
 - Bonne sensibilité et spécificité^{7,8}
 - Problème d'accessibilité et de coûts en Amérique latine
- Sérologies :
 - Faible sensibilité chez PVVIH,
 - Délai 3-4 semaines
- PCR : bonne sensibilité sur prélèvements positifs



Introduction

- **β -D-glucane (BDG) :**

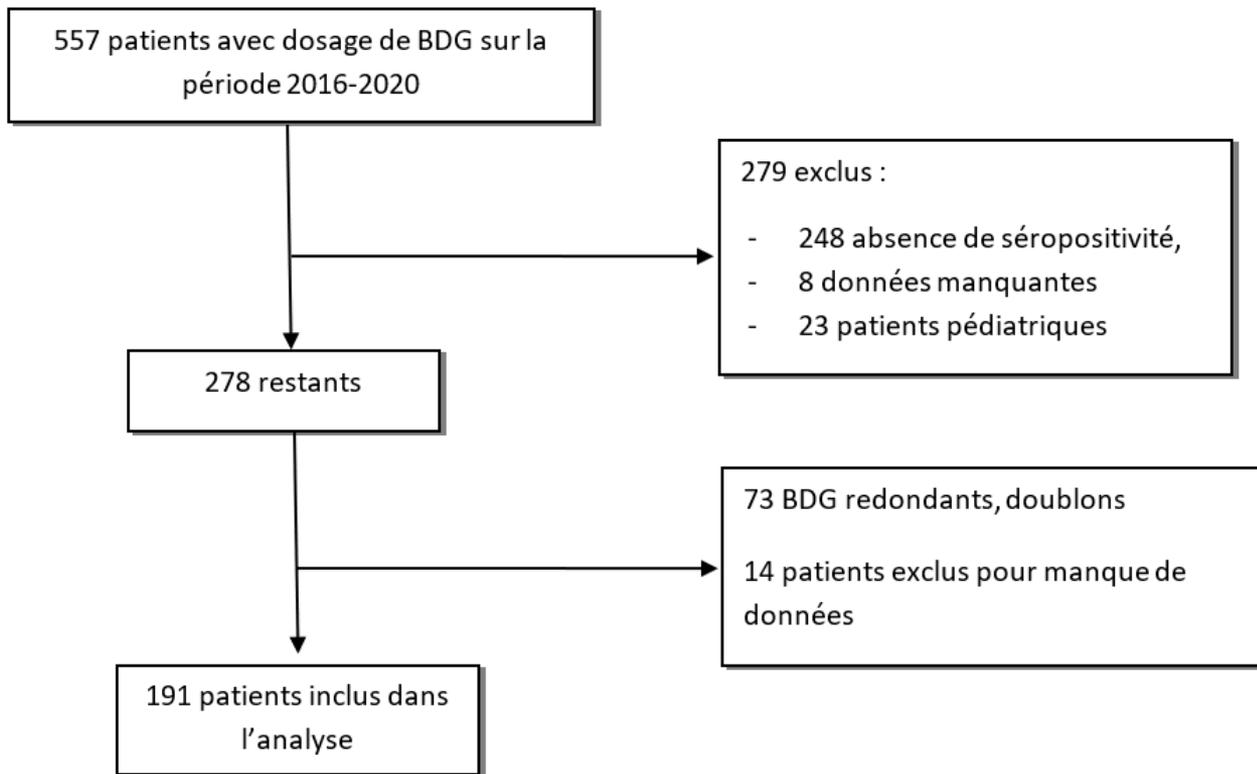
- Polysaccharide de paroi de la plupart des champignons
- IFI et BDG :
 - Se : 52 à 97 %
 - Sp : 76 à 97 %
 - **VPN : 91 à 93 %**
- Test fungitel sur sérum, mais aussi LCR
- Norme à 80 pg/mL



Objectifs

- **Principal :**
 - Décrire les caractéristiques diagnostiques des BDG dans les IFI et principalement dans l'histoplasmosse en Guyane française, chez les PVVIH
- **Secondaire :**
 - Etudier les critères cliniques, biologiques et radiologiques associés à l'histoplasmosse chez PVVIH

Résultats

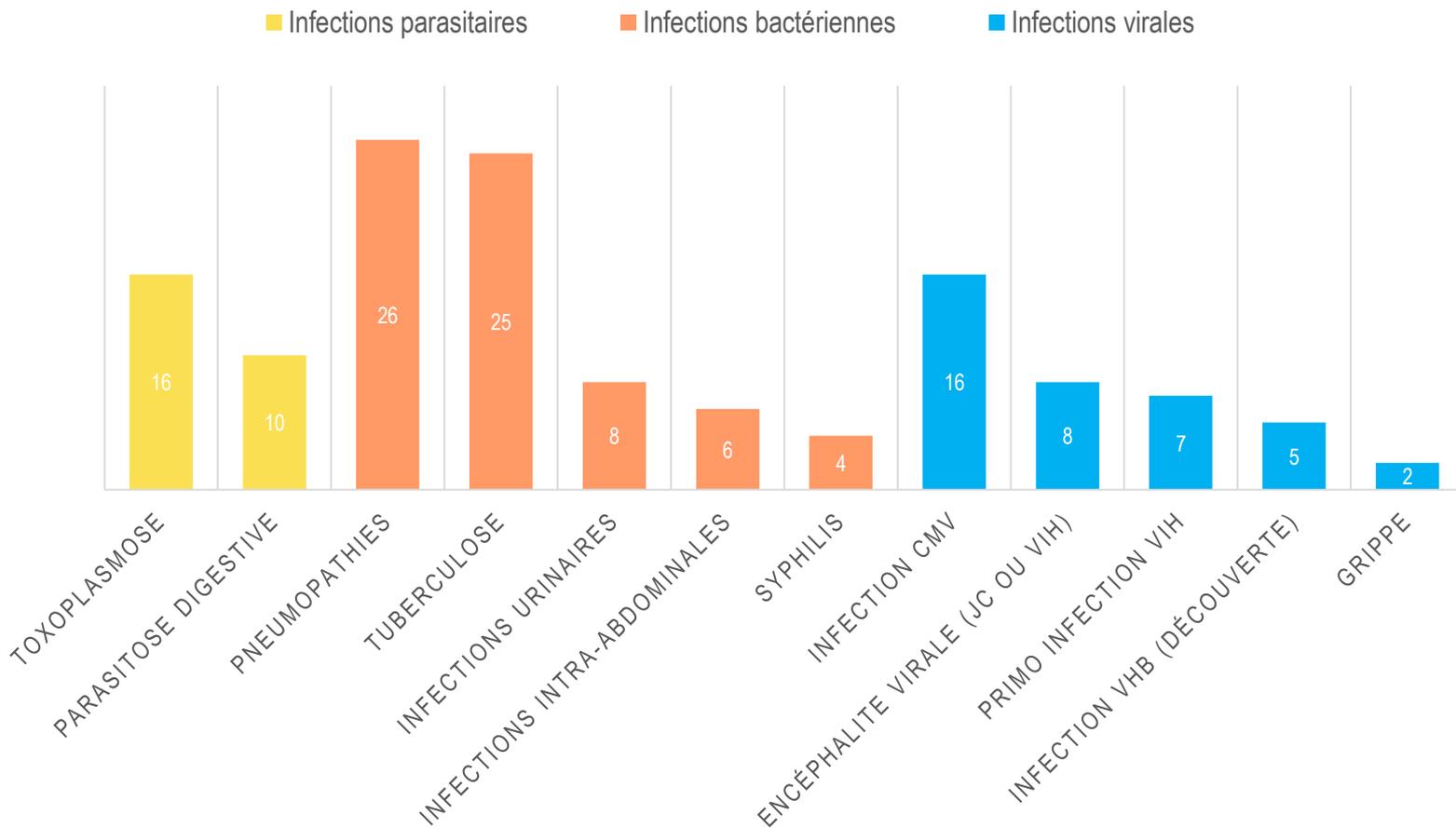


Matériel et méthode : recueil

- **Définition de cas :**

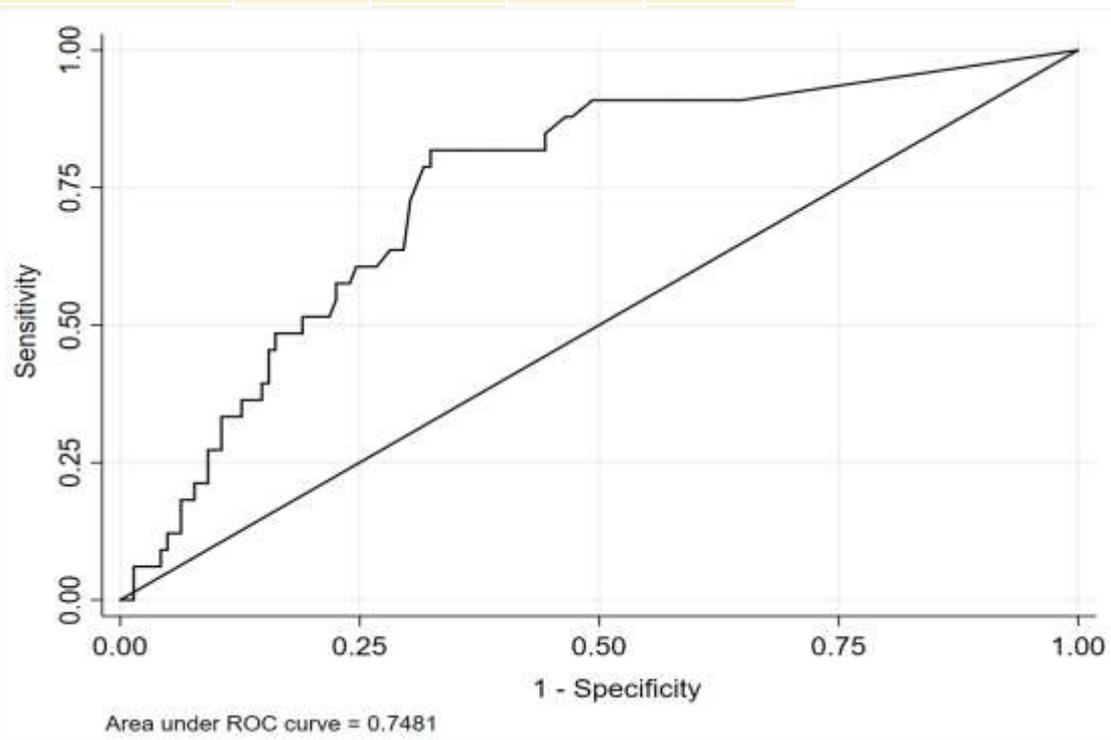
- Pneumocystose et cryptococcose : EORTC/MSGERC 2019⁸
- Histoplasmose
 - Prouvée : présentation compatible et preuve microbiologique
 - Probable :
 - Présentation clinique + biologique + radiologique compatibles
 - Amélioration sous traitement
 - Absence de diagnostic + traitements concomitants et confondants (tuberculose et pneumocystose)
 - Possible :
 - Diagnostic retenu en fin hospitalisation
 - Traitement spécifique entrepris
 - Mais absence de critère pour une d'histoplasmose prouvée ou probable

Témoins : absence d'histoplasmose prouvée, probable ou possible



Résultats

Norme (pg/ml)	Cible	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
40	Histoplasmosse prouvée	58	68	20	91
	Histoplasmosse prouvée/pr				
	IFI totales				
80	Histoplasmosse prouvée				
	Histoplasmosse prouvée/pr				
	IFI totales				



	HP	HPP	Temoins	HP vs Temoins		HPP vs temoins	
	(n=24)	(n = 33)	(n=142)	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Age (ans)	46,7+-11,6	45,7+-11	45 +/- 11,4		0,22		0,34
Sexe M/F	19/5 (79/21%)	24/9 (72/28 %)	50/92 (35/65%)	6,21 IC95% [2,1 ; 22,4]	0,0002	4,86 IC95% [1,99 ; 12,8]	0,0001
Absence ARV	19 (79 %)	27 (82%)	91 (64%)		0,16		0,06
Anomalie TDM-TAP	<u>23 (96%)</u>	<u>31 (94%)</u>	<u>78 (55%)</u>	18,6 IC95% [2,9 ; 786,4]	6.10 ⁻⁵	8,4 IC95% [2,4 ; 44,9]	5.10 ⁻⁵
Évolution VIH (années)	7+-8,9	6+-7,9	7,1+/- 6,9		0,42		0,15
Dénutrition	17(71)	18(54)	43(30)	5,2 IC95% [1,9 ; 15,7]	0,004	2,4 IC95% [1,1 ; 5,6]	0,03
Décès	2 (8%)	2 (6%)	4 (3%)		0,2		0,32

	HP	HPP	Témoins	HP vs Témoins		HPP vs témoins	
	(n=24)	(n = 33)	(n=142)	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Hb (g/dl)	9,4+-1.64	9,6+-1,9	11,1 +/- 1,8		0,04		0,002
Pq (G/l)	194+-94	191+-100	246 +/- 91,1		0,028		0,006
Leucocytes (G/L)	4,2+-2.3	3,8+-2,2	5,2 +/- 2		0,07		0,005
Tg (mmol/l)	1,6+-0,7	1,7+-0,7	1,4 +/- 0,5		0,0037		0,005
Ferritine (µg/l)	1570+-2017	1516+-1839	519 +/- 367,8		0,0003		0,000002
Fibrinogène (g/l)	1,95+-0,9	2,9+-0,8	4,3 +/- 1,3		0,002		0,0004
CD4 lors dosage (/mm3)	98+-120	96,4+-110,2	226 +/- 171,7		0,008		0,001
CV lors dosage (log)	4,99+-1,26	5,0+-1,3	3.97 +/- 1,6		0,009		0,002
Moyenne BDG (pg/ml)	100,4+-127,2	149+-242,1	58,8 +/- 75		0,15		0,27
BDG ≥ 40 pg/ml	14 (58%)	20 (60%)	38 (27%)	3,8 IC95%[1,4 ; 10,4]	0,003	4,1 IC95%[1,7 ; 10,1]	0,0004
BDG ≥ 80 pg/ml	9 (37%)	14 (42%)	22 (15%)	3,2 IC95 % [1,1 ; 9,1]	0,02	3,9 IC95%[1,6 ; 9,8]	0,001
Dissociation ferritine/fibrinogene	14 (58%)	18 (55%)	14 (10%)	12,5 IC95%[4,3 ; 38,3]	3.10^-7	10,7 IC95%[4,2 ; 28,9]	8.10^-8

Discussion

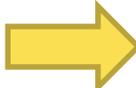
- BDG et histoplasmosse :
 - Peu d'outils diagnostiques
 - Endémique avec une mortalité importante
 - Peu d'études :
 - 0 en Amérique latine,
 - 0 sur les sujets VIH.
- Intéressant avec norme 40 pg/ml :

Valeur prédictive négative ++++

- **Peut mieux faire ?**
 - BDG négatifs et histoplasmoses avec signes pulmonaires
 - Interprétation BDG négatifs et signes pulmonaires?
 - Répéter les dosages, prélèvements orientés?
 - Élévation BDG (>80 pg/ml) et absence d'histoplasmoses
 - 26 causes de « faux positifs » retrouvés sur 30
 - Organomégalie et BDG 40 pg/ml :
 - Spécificité 87 % et valeur prédictive négative 88 %

- **Autres paramètres associés à l'histoplasmosse :**
 - Dissociation de la ferritine et du fibrinogène :
 - Consommation (CIVD) ou diminution synthèse (dénutrition ou insuffisance hépato-cellulaire)
 - **Spécificité** ++++ (90%) et valeur prédictive négative (90%)
 - Présence anomalies radiologiques :
 - Bonne sensibilité (91 %) et **valeur prédictive négative (96%)** ++++++
 - Faible spécificité : 50 % de la population totale....
 - Cytopénie :
 - Déjà décrit dans la littérature

Discussion

- **Etude rétrospective**
- **Biais recueil avec BDG : CD4 plus bas, ++ hospitalisation...**
-  **Représentatif des PVVIH cible du dosage des BDG**
- **Biais de sélection sur définition d'histoplasmosse probable :**
 - Utilisation paramètres biologiques et radiologiques
 - Mais : proche des outils utilisés en pratique
 - Mais : paramètres déjà démontrés comme associés à histoplasmosse^{9,10}
 - Mais : association persistante avec histoplasmosse prouvée (sauf pour la leucopénie)

Conclusion

- 1^{ère} étude sur les BDG et l'histoplasmosse chez le PVVIH en Amérique latine
- Intérêts des BDG chez le PVVIH en Amérique Latine :
 - ➔ **Valeur prédictive négative** +++++
- Association BDG avec réalisation de score diagnostique :
 - ➔ **Spécificité** +++++
- Ne dispense pas d'une exploration microbiologique approfondie