

# Histoplasmose pulmonaire chez les personnes vivant avec le VIH : cohorte rétrospective sur 32 ans

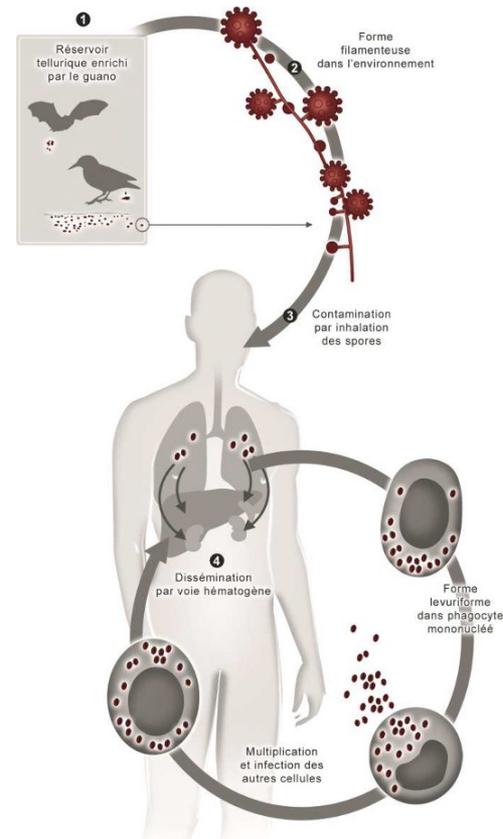
*M. Bourne-Watrin, A. Adenis, G. Doppelt, M. Zappa, L. Epelboin, M. Nacher, K. Drak  
Alsibai, R. Blaizot, M. Demar, F. Djossou, P. Couppié*

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Aucun
- Intérêts indirects : Aucun

# Introduction : Physiopathologie

- ❑ *H. capsulatum var capsulatum* : Champignon **dimorphique** :
  - ❑ forme **filamenteuse** dans le sol infestante
  - ❑ forme de **levures** à l'intérieur du corps humain
- ❑ Dans le sol, enrichi par les déjections aviaires ou le guano
- ❑ Infection par **inhalation** de matériel contaminé
- ❑ Pas de contamination via les animaux ou interhumaine



# Formes cliniques

Infection classique de l'immuno-compétent

Exposition faible

Exposition forte

PI +/-

Histoplasmose pulmonaire aiguë

Nodules de découverte fortuite à distance

Sd pseudogrippal / pneumopathie aiguë communautaire foyers alvéolaires

Infection opportuniste de l'hôte anormal

"ID" pulmonaire

ID généralisée

Histoplasmose pulmonaire cavitaire chronique

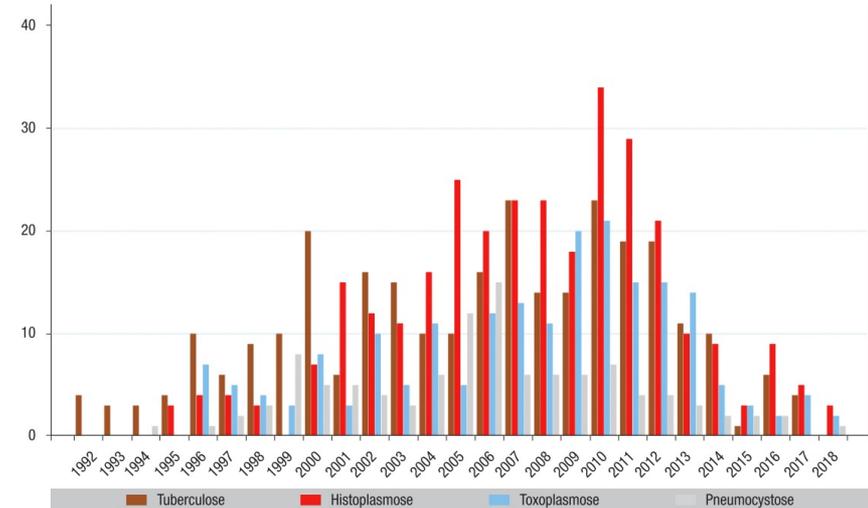
Histoplasmose disséminée

♂ fumeur cavernes (TB-like) vs ♀ non fumeuse nodules

« TB like » : AEG, s. digestifs miliaire, ADP

# Introduction : Épidémiologie

- ❑ 1<sup>ère</sup> cause d'infection fongique invasive chez PVVIH
- ❑ 1<sup>ère</sup> cause d'infection opportuniste en GF
- ❑ Présentation disséminée chez PVVIH avec risque de mortalité rapide en absence de ttt antifongique



Source : Dat'AIDS.

*Incidence des quatre principales infections opportunistes en Guyane Française entre 1992 et 2018*

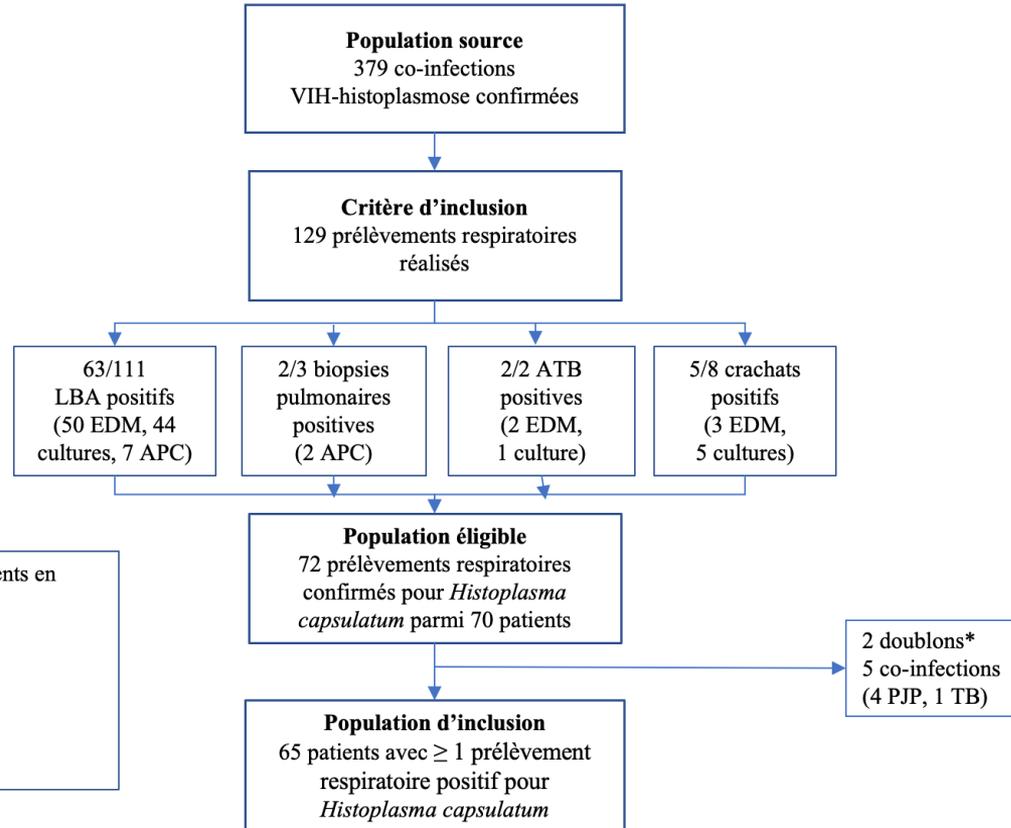
# Objectif de l'étude

- Décrire la présentation
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique
- De l'histoplasmosse **pulmonaire**
- chez les personnes vivant avec le VIH, en Guyane Française

# Matériel et Méthodes

- Étude rétrospective, descriptive, multicentrique entre janvier 1988 et octobre 2019 sur les 3 centres hospitaliers de Guyane
- PVVIH > 18 ans
- Critères d'inclusion : histoplasmosse confirmée par examen direct ou culture mycologique ou anatomopathologie, sur un prélèvement respiratoire
- **Exclusion :**
  - Sérologie ou PCR positive seule
  - Histoplasmosse probable (efficacité traitement empirique)
  - Histoplasmosse d'un autre organe sans documentation pulmonaire

# Flowchart



# Caractéristiques socio-démographiques

	No/Total (%)
	Médiane [IQR25%-75%]
<b>Sex ratio H : F</b>	2.4
<b>Âge médian (années)</b>	39 [34-44]
<b>Lieu de naissance</b>	
Haiti	24/65 (37)
Guyane française	20/65 (31)
Suriname	9/65 (14)
Brésil	5/65 (8)
France métropolitaine	3/65 (5)
Guadeloupe	1/65 (2)
Inconnu	3/65 (5)
<b>Temps médian depuis l'arrivée en Guyane française (mois)</b>	8.4 [4-14]

# Caractéristiques socio-démographiques

	No/Total (%) Médiane [IQR25%-75%]
<b>Mode de transmission du VIH</b>	
Hétérosexuel	54/65 (83)
Usager de Drogue Injectable	2/65 (3)
Inconnu	9/65 (14)
<b>Addictions</b>	10/25 (40)
Tabac	7/25 (28)
Alcool	5/25 (20)
Marijuana	3/25 (12)
Crack	3/25 (12)
Cocaïne	2/25 (8)
Addictions multiples	7/25 (28)

# Caractéristiques socio-démographiques

	No/Total (%)
	Médiane [IQR25%-75%]
<b>Traitement antiretroviral</b>	3/65 (5)
Temps médian entre le diagnostic de VIH et d'histoplasmosse (années) (n = 46)	1 [0-4]
<b>Histoplasmosse comme évènement classant SIDA</b>	57/65 (88)
Évènements classants SIDA antérieurs	8/65 (12)
<b>Évènements classants SIDA concomitants</b>	19/65 (29)
Infection cutanéomuqueuse récurrente à HSV	7/65 (11)
Candidose oesophagienne	6/65 (9)
Maladie à CMV	2/65 (3)
Isosporose intestinale chronique	2/65 (3)
Infection extrapulmonaire à Mycobacterium avium complex	1/65 (2)
Toxoplasmose cérébrale	1/65 (2)
Bactériémie à Salmonella sp.	1/65 (2)

# Présentation clinique générale

	No/Total (%)
	Médiane [IQR25%-75%]
<b>État général</b>	
Score OMS > 2	28/65 (43)
Perte de poids	19/22 (86)
Pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg	3/26 (12)
<b>Fièvre (&gt; 38.3° C)</b>	58/65 (89)
Durée médiane de la fièvre (jours) (n = 40)	21 [10-30]
<b>Adénopathies superficielles</b>	7/65 (11)
<b>Splénomégalie</b>	12/65 (19)
<b>Hepatomegalie</b>	16/65 (25)
Lésions cutanées	15/65 (23)
Lésions orales	11/65 (17)
<b>Signes et symptômes digestifs</b>	42/65 (65)
Douleur abdominale	21/65 (32)
Diarrhée	20/65 (31)
Complication abdominale	4/65 (6)
<b>Signes et symptômes neurologiques</b>	9/65 (14)

# Présentation clinique pulmonaire

	No/Total (%) Médiane [IQR25%-75%]
<b>Signes et symptômes pulmonaires</b>	52/65 (80)
Douleur thoracique	0/65
Insuffisance respiratoire	4/65 (6)
<b>Dyspnée</b>	23/65 (35)
<b>Toux</b>	38/65 (59)
Expectorations	9/65 (14)
Hémoptysie	3/65 (5)
<b>Anomalies auscultatoires (n = 15)</b>	9/15 (60)
Crépitants	2/15 (13)
Ronchi	3/15 (20)
Hypoventilation	4/15 (27)
Sibilants	0/15

# Anomalies biologiques

	No/Total (%) Médiane [IQR25%-75%]
CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	57/61 (93)
CD4 médians (/mm <sup>3</sup> ) (n = 60 <sup>††</sup> )	24 [11-71]
Charge virale VIH médiane (copies/mL) (n = 20)	175 695 <sup>††</sup> [70 665-500 250]
Hémoglobine < 11.5g/dL	55/60 (92)
Plaquettes < 150 G/L	29/59 (49)
Polynucléaires neutrophiles < 1.5 G/L	7/57 (12)
Ferritine > 1000 mg/L	19/24 (79)
Lactate dehydrogenase > 600 U/L	22/50 (44)
Protéine C réactive médiane (mg/L) (n = 51)	74 [42-147]
Creatinine > 100 mg/L	17/63 (27)
ASAT > 34 U/L	42/58 (72)
ALAT > 55 U/L	10/57 (18)
Ratio ASAT/ALAT (n = 57)	2.4 [1.9-2.9]
Phosphatase alcaline > 150 U/L	23/57 (40)
γ-Glutamyl transférase > 50 U/L	45/56 (80)

Immunodépression profonde  
Infection VIH avancée

Cytopénies

CRP peu élevée  
LDH et ferritine comme marqueurs +  
« spécifiques »

Cytolyse avec ASAT > ALAT  
Cholestase par atteinte  
macrophagique

# Anomalies radiologiques

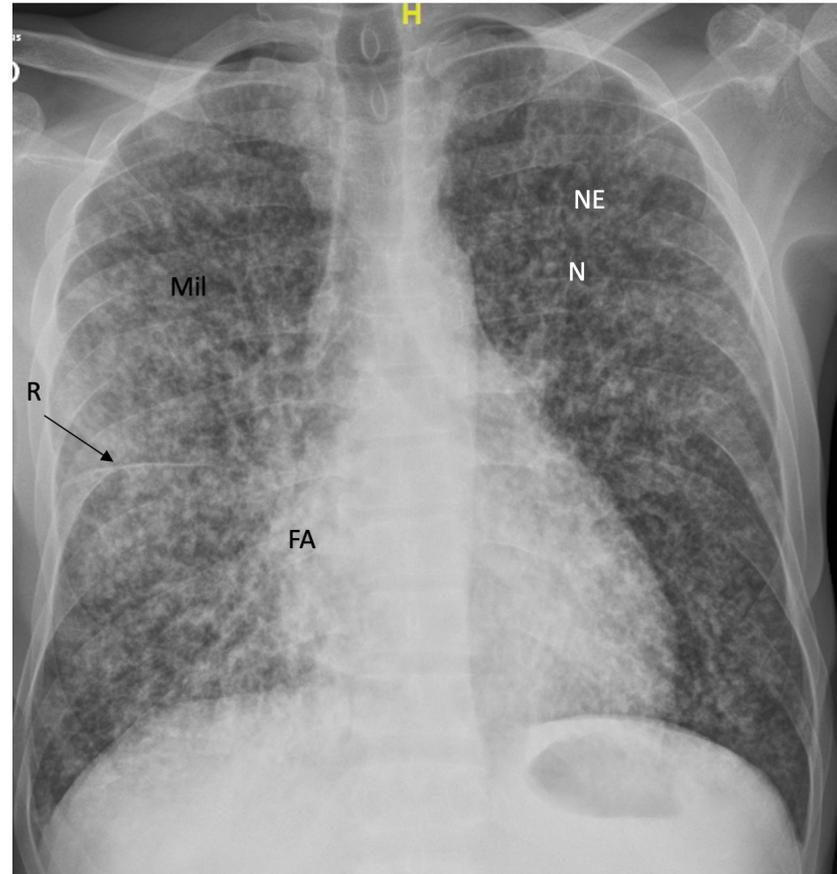
	RADIO THORACIQUE No/Total (%) Médiane [IQR25%-75%]
<b>IMAGERIE ANORMALE</b>	53/61 (87)
> 1 anomalie pulmonaire distincte	18/61 (30)
Nb médian de lésions quand > 1 anomalie	3 [2-3.75]
<b>DISTRIBUTION</b>	
<b>Diffuse</b>	47/53 (89)
<b>Focale</b>	6/53 (11)
Lobes supérieurs	1/53 (2)
Zone centrale / médiastinale	4/53 (8)
Lobes inférieurs	2/53 (4)
Unilatérale	5/53 (9)
Bilatérale mais non diffuse	1/53 (2)

13% de Rx normales

# Syndromes radiologiques

SYNDROMES RADIOGRAPHIQUES	No/Total (%)
<b>SYNDROME INTERSTITIEL</b>	<b>47/61 (77)</b>
<b>SYNDROME NODULAIRE</b>	<b>15/61 (25)</b>
<b>Micronodules (&lt; 3 mm)</b>	11/61 (18)
Distribution diffuse	10/61 (16)
Distribution focale	1/61 (2)
<b>Nodules (3-30 mm)</b>	5/61 (8)
Multiples et distribution diffuse	3/61 (5)
2-5 et distribution focale	2/61 (3)
<b>Masse intrathoracique</b>	1/61 (2)
<b>SYNDROME ALVÉOLAIRE</b>	<b>9/61 (15)</b>
<b>SYNDROME CAVITAIRE</b>	<b>5/61 (8)</b>
<b>ADÉNOPATHIES INTRA THORACIQUES</b>	<b>6/61 (10)</b>
<b>ATÉLECTASIE</b>	<b>1/61 (2)</b>
<b>EPANCHEMENT PLEURAL</b>	<b>2/61 (3)</b>

# Syndromes radiologiques



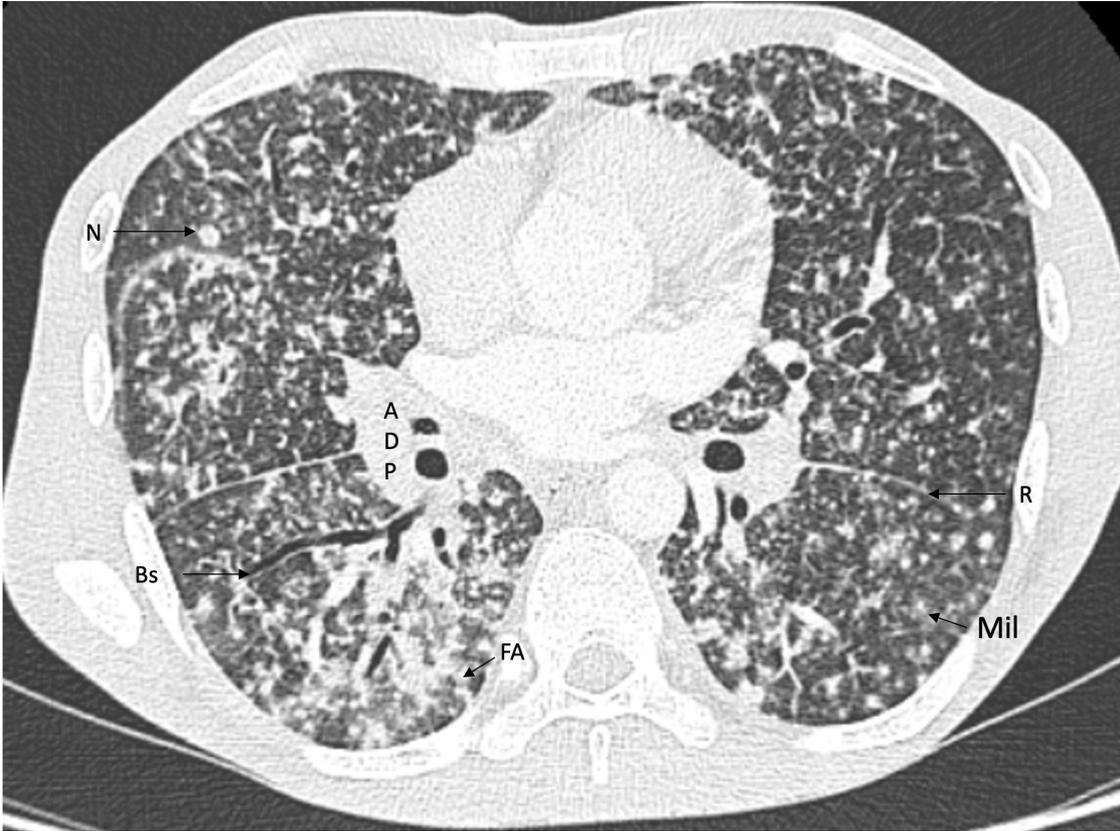
# Anomalies scannographiques

SCANNER THORACIQUE	No/Total (%)
<b>IMAGERIE ANORMALE</b>	24/24 (100)
> 1 anomalie pulmonaire distincte	20/24 (83)
Nb médian de lésions quand > 1 anomalie	4 [3-5.25]
<b>DISTRIBUTION</b>	
<b>Diffuse</b>	19/24 (79)
<b>Focale</b>	5/24 (21)
Lobes supérieurs	0/24
Zone centrale / médiastinale	3/24 (13)
Lobes inférieurs	2/24 (8)
Unilatérale	2/24 (8)
Bilatérale mais non diffuse	3/24 (13)

# Syndromes scannographiques

	No/Total (%)
<b>SYNDROME NODULAIRE</b>	<b>20/24 (83)</b>
Micronodules (< 3 mm)	<b>15/24 (63)</b>
Distribution diffuse / Miliaire	15/24 (63)
Macronodules (3-30 mm)	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	1/20 (5)
2-5 et distribution focale	6/20 (30)
Association de micronodules et nodules	2/20 (10)
Nodules excavés	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	3/20 (15)
Isolés	4/20 (20)
<b>SYNDROME ALVÉOLAIRE</b>	<b>11/24 (46)</b>
Association avec nodules	7/24
Foyer alvéolaire sans nodule	4/24 (17)
Verre dépoli associé	3/24 (13)
<b>ADÉNOPATHIES INTRA THORACIQUES</b>	<b>14/24 (58)</b>
Hilaires et symétriques	8/18 (44)
Non symétriques	6/18 (33)
<b>ÉPANCHEMENT PLEURAL</b>	<b>3/24 (13)</b>
<b>ÉPANCHEMENT PÉRICARDIQUE</b>	<b>1/24 (4)</b>
<b>ATÉLECTASIE</b>	<b>1/24 (4)</b>

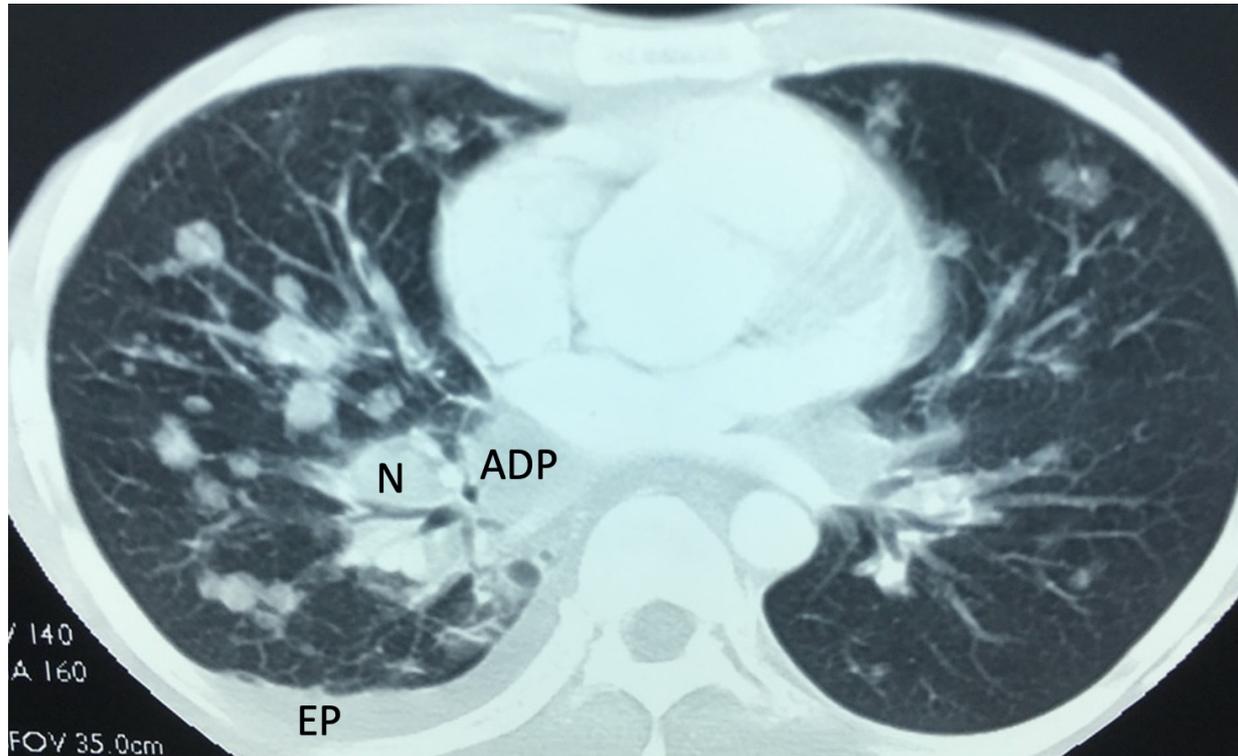
# Miliaire et ADP hilaires symétriques



# Syndromes scannographiques

	No/Total (%)
<b>SYNDROME NODULAIRE</b>	<b>20/24 (83)</b>
Micronodules (< 3 mm)	<b>15/24 (63)</b>
Distribution diffuse / Miliaire	15/24 (63)
<b>Macronodules (3-30 mm)</b>	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	1/20 (5)
2-5 et distribution focale	6/20 (30)
Association de micronodules et nodules	2/20 (10)
Nodules excavés	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	3/20 (15)
Isolés	4/20 (20)
<b>SYNDROME ALVÉOLAIRE</b>	<b>11/24 (46)</b>
Association avec nodules	7/24
Foyer alvéolaire sans nodule	4/24 (17)
Verre dépoli associé	3/24 (13)
<b>ADÉNOPATHIES INTRA THORACIQUES</b>	<b>14/24 (58)</b>
Hilaires et symétriques	8/18 (44)
Non symétriques	6/18 (33)
<b>ÉPANCHEMENT PLEURAL</b>	<b>3/24 (13)</b>
<b>ÉPANCHEMENT PÉRICARDIQUE</b>	<b>1/24 (4)</b>
<b>ATÉLECTASIE</b>	<b>1/24 (4)</b>

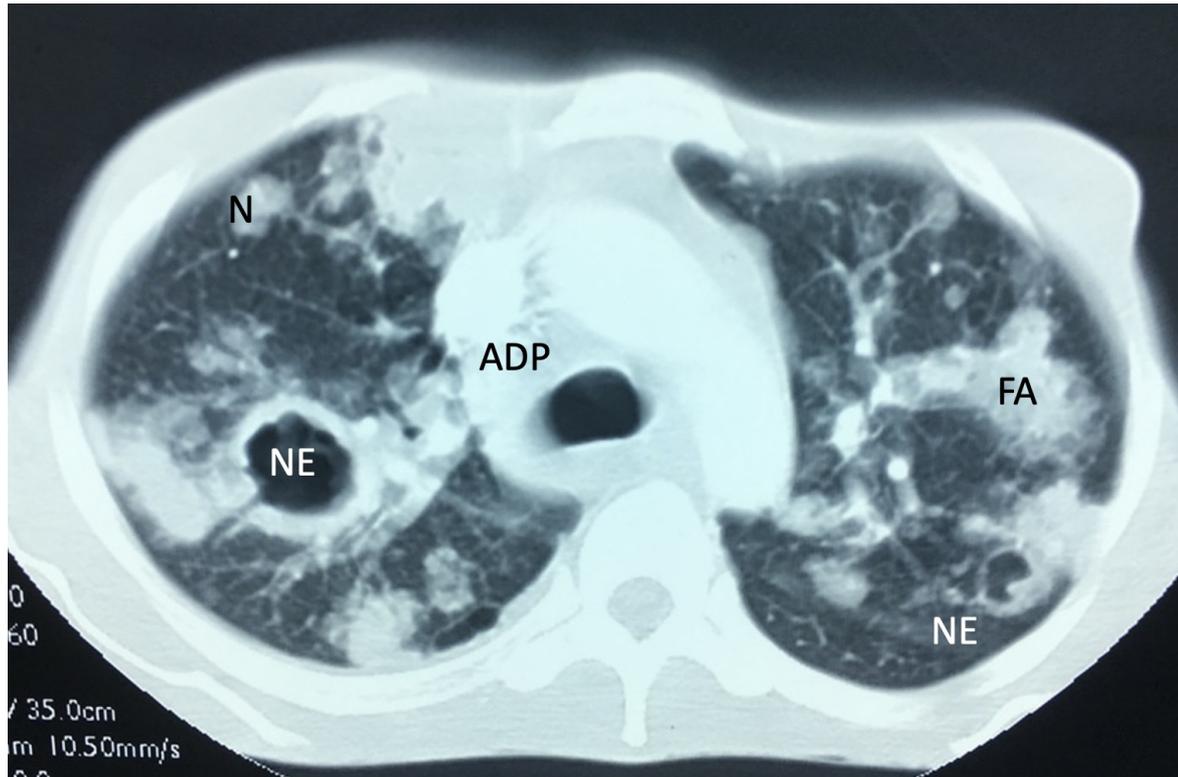
# Macronodules



# Syndromes scannographiques

	No/Total (%)
<b>SYNDROME NODULAIRE</b>	<b>20/24 (83)</b>
Micronodules (< 3 mm)	<b>15/24 (63)</b>
Distribution diffuse / Miliaire	15/24 (63)
Macronodules (3-30 mm)	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	1/20 (5)
2-5 et distribution focale	6/20 (30)
Association de micronodules et nodules	2/20 (10)
<b>Nodules excavés</b>	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	3/20 (15)
Isolés	4/20 (20)
<b>SYNDROME ALVEOLAIRE</b>	<b>11/24 (46)</b>
Association avec nodules	7/24
Foyer alvéolaire sans nodule	4/24 (17)
Verre dépoli associé	3/24 (13)
<b>ADÉNOPATHIES INTRA THORACIQUES</b>	<b>14/24 (58)</b>
Hilaires et symétriques	8/18 (44)
Non symétriques	6/18 (33)
<b>ÉPANCHEMENT PLEURAL</b>	<b>3/24 (13)</b>
<b>ÉPANCHEMENT PÉRICARDIQUE</b>	<b>1/24 (4)</b>
<b>ATÉLECTASIE</b>	<b>1/24 (4)</b>

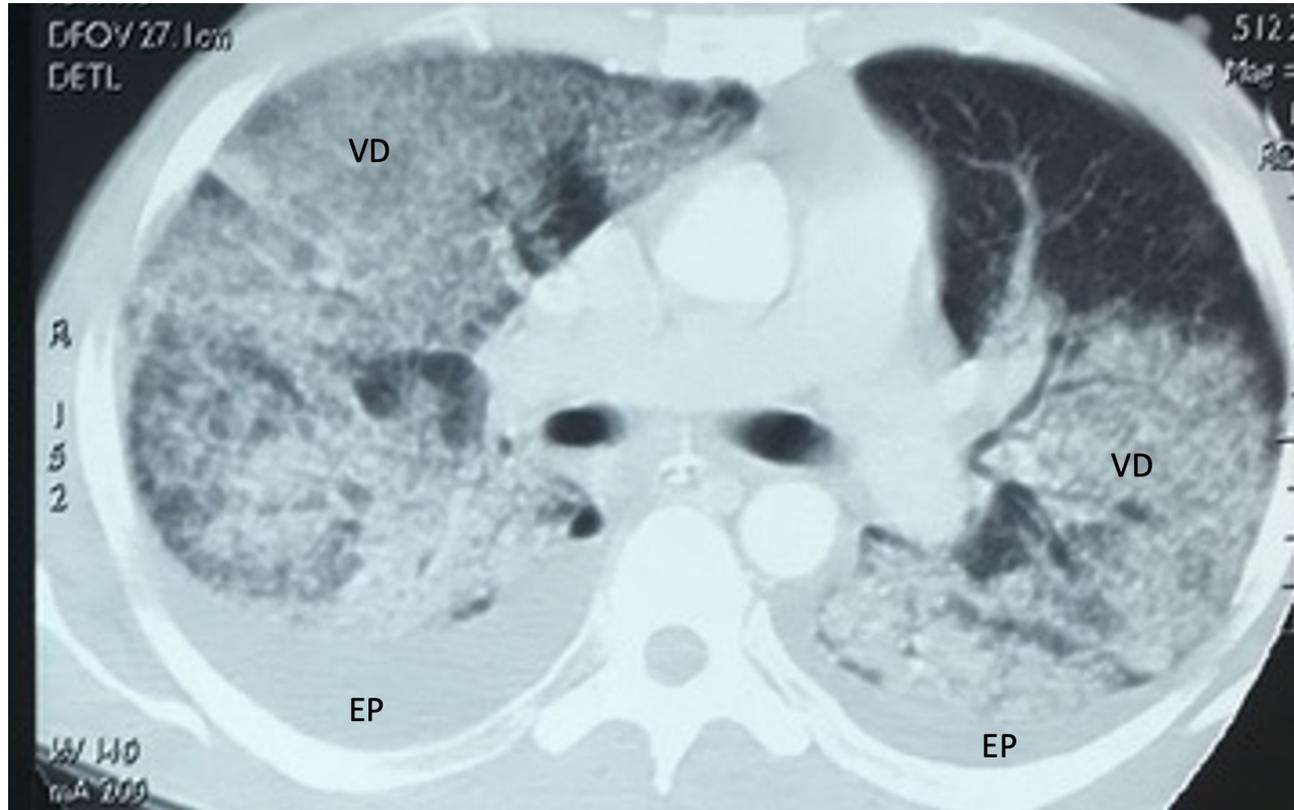
# Nodules excavés et foyer alvéolaire



# Syndromes scannographiques

	No/Total (%)
<b>SYNDROME NODULAIRE</b>	20/24 (83)
Micronodules (< 3 mm)	<b>15/24 (63)</b>
Distribution diffuse / Miliaire	15/24 (63)
Macronodules (3-30 mm)	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	1/20 (5)
2-5 et distribution focale	6/20 (30)
Association de micronodules et nodules	2/20 (10)
Nodules excavés	<b>7/20 (35)</b>
Multiples et distribution diffuse	3/20 (15)
Isolés	4/20 (20)
<b>SYNDROME ALVÉOLAIRE</b>	<b>11/24 (46)</b>
Association avec nodules	7/24
Foyer alvéolaire sans nodule	4/24 (17)
<b>Verre dépoli associé</b>	<b>3/24 (13)</b>
<b>ADÉNOPATHIES INTRA THORACIQUES</b>	<b>14/24 (58)</b>
Hilaires et symétriques	8/18 (44)
Non symétriques	6/18 (33)
<b>ÉPANCHEMENT PLEURAL</b>	<b>3/24 (13)</b>
<b>ÉPANCHEMENT PÉRICARDIQUE</b>	<b>1/24 (4)</b>
<b>ATÉLECTASIE</b>	<b>1/24 (4)</b>

# Opacités en verre dépoli



# Traitement

	No/Total (%)
<b>TRAITEMENT D'ATTAQUE</b>	63/65 (97)
Itraconazole 600 mg/j, po	43/63 (68)
Monothérapie	29/43 (46)
Association avec amphotéricine B liposomale ou déoxycholate	14/43 (22)
Amphotéricine B liposomale 3-4 mg/kg/j, IV	20/63 (32)
Amphotéricine B deoxycholate 1 mg/kg/j, IV	14/63 (22)
<b>Délai avant initiation des traitements</b>	
Traitement probabiliste	14/63 (22)
Même jour que le diagnostic	48/63 (76)
> 1 jour après le diagnostic	1/63 (2)
<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN</b>	16/65 (25)

46% de traitement de « forme simple »

54% de traitement de « forme sévère »

# Traitement

	No/Total (%)
<b>TRAITEMENT D'ATTAQUE</b>	63/65 (97)
Itraconazole 600 mg/j, po	43/63 (68)
Monothérapie	29/43 (46)
Association avec amphotéricine B liposomale ou déoxycholate	14/43 (22)
Amphotéricine B liposomale 3-4 mg/kg/j, IV	20/63 (32)
Amphotéricine B deoxycholate 1 mg/kg/j, IV	14/63 (22)
<b>Délai avant initiation des traitements</b>	
Traitement probabiliste	14/63 (22)
Même jour que le diagnostic	48/63 (76)
> 1 jour après le diagnostic	1/63 (2)
<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN</b>	16/65 (25)

# Devenir

	No/Total (%)
Décès < 1 mois après l'instauration du traitement	14/65 (22)
Décès > 1 mois après l'instauration du traitement	15/65 (23)
Perdu de vue	14/65 (22)
Vivant à la fin de la période d'inclusion	22/65 (34)
≥ 1 critère de sévérité (recommandations OMS 2020)	46/65 (71)
Insuffisance respiratoire ou hémodynamique	11/26 (42)
Signes neurologiques	9/65 (14)
Insuffisance rénale	7/63 (11)
Anomalies vasculaires	29/59 (49)
Score OMS > 2	28/65 (43)

# Discussion

- Mortalité à 1 mois 22% : plupart des patients inclus dans les 1990's : moyens de PEC pour VIH et histoplasmoses <
- Dyspnée et atteinte diffuse : facteurs de mauvais pronostic quelque soit l'année de PEC
- 13% Rx normales malgré atteinte pulmonaire : idem littérature
- Nodules : principale anomalie TDM, **habituellement + fréquemment décrite dans forme A ou C que chez PVVIH**
- **Macronodules, nodules excavés, ADP : peu décrits dans HD**



# Conclusion

- Étude rétrospective multicentrique guyanaise sur 32 ans chez les PVVIH adultes
- Inclusion de 65 PVVIH présentant une atteinte pulmonaire de l'histoplasmoses
  - 22% d'atteinte pulmonaire isolée / 78% d'atteinte disséminée
- Histoplasmoses = évènement classant SIDA dans 88%
- Immunodépression sévère : CD4 médians 24/mm<sup>3</sup>
- Clinique : Fièvre, AEG, toux et dyspnée mais peu d'anomalies auscultatoires
- Biologie ~ atteinte disséminée : cytopénies, cytolysse, cholestase, ↗ ferritine et LDH
- Rx : syndrome interstitiel
- TDM : atteintes multiples et variées : miliaire mais aussi macronodules, ADP, foyer alvéolaire, nodules excavés
- Traitement par Amphotéricine B nécessaire dans 54%
- Malgré traitement antifongique adapté, décès à un mois : 22%
- 22% de perdus de vue

MERCI DE VOTRE ATTENTION



# Limites de l'étude

- Étude rétrospective : biais de sélections potentiels et données manquantes (auscultation, addictions)
- **Exclusion des HD** avec anomalies thoraciques sans prélèvement pulmonaire réalisé ou négatif : biais de sélection
- Inclusion sur une grande période de temps : hétérogénéité de prise en charge
- Peu de données scannographiques car peu de scanners réalisés < 2010
- Faible sensibilité de la radiographie avec de nombreux syndromes interstitiels correspondant probablement à des syndromes nodulaires



# Points positifs

- Histoplasmose pulmonaire **prouvée** selon les Gold Standard : mycologie et anatomopathologie
- Données radiologiques et scannographiques détaillées
- Suivi prolongé
- Seule étude avec données cliniques et radiologiques sur l'histoplasmose pulmonaire chez les PVVIH sans infection pulmonaire concomitante



# Résultats mycologiques et anatomopathologiques

	No/Total (%)
<b>LBA</b>	59/60 (98)
EDM positif	46/58 (79)
Culture positive	40/54 (74)
APC positive	7/13 (54)
<b>BIOPSIE PULMONAIRE</b>	2/65 (3)
APC positive	2/2 (100)
<b>ASPIRATION TRACHÉO-BRONCHIQUE</b>	2/65 (3)
EDM positif	2/2 (100)
Culture positive	1/2 (50)
<b>EXPECTORATION</b>	8/65 (12)
EDM positif	3/8 (38)
Culture positive	5/8 (63)