



HAL
open science

Évaluation clinique, des traitements et du pronostic de l'histoplasmosse en réanimation : une étude rétrospective en Guadeloupe

Arthur Surel

► **To cite this version:**

Arthur Surel. Évaluation clinique, des traitements et du pronostic de l'histoplasmosse en réanimation : une étude rétrospective en Guadeloupe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04176099

HAL Id: dumas-04176099

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04176099>

Submitted on 2 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2021

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2021ANTI0719

**EVALUATION CLINIQUE, DES TRAITEMENTS ET
DU PRONOSTIC DE L'HISTOPLASMOSE EN
REANIMATION : UNE ETUDE RETROSPECTIVE EN
GUADELOUPE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 29 octobre 2021

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

SUREL ARTHUR

Examineurs de la thèse :

Président du jury : Monsieur le Professeur CARLES Michel

Membres du jury : Madame le Docteur ROLLE Amélie

Monsieur le Docteur MARKOWICZ Samuel

Madame le Docteur NICOLAS Muriel

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur CAMOUS Laurent

LISTE DES ENSEIGNANTS

Le Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Antoine ADENIS,
Epidémiologie, économie de la santé et prévention – CH de Cayenne

Pascal BLANCHET,
Chirurgie Urologique - CHU de Guadeloupe

André CABIE,
Maladies Infectieuses - CHU de Martinique

Philippe CABRE,
Neurologie - CHU de Martinique

Sébastien BREUREC,
Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière – CHU de Guadeloupe

Michel CARLES,
Anesthésiologie-Réanimation - CHU de Guadeloupe

Raymond CESAIRE,
Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie - CHU de Martinique

Nadège CORDEL-WATTIER,
Dermato-vénérologie - CHU de Guadeloupe

Pierre COUPPIE,
Dermatolo-vénérologie - CH de Cayenne

Michel DE BANDT,
Rhumatologie - CHU de Martinique

Bertrand DE TOFFOL,
Neurologie – CH de Cayenne

Christophe DELIGNY,
Médecine Interne - CHU de Martinique

Magalie DEMAR – PIERRE,
Parasitologie – CH de Cayenne

Félix DJOSSOU,
Maladies infectieuses et tropicales – CH de Cayenne

Moustapha DRAMÉ,
Épidémiologie, Économie de la Santé et prévention - CHU de Martinique

Suzy DUFLO,
ORL – CHU de Guadeloupe

Narcisse ELENGA,
Pédiatrie - CH de Cayenne

Karim FARID,
Médecine Nucléaire – CHU de Martinique

Louis-Etienne GAYET,
Chirurgie orthopédique et traumatologique – CHU de Martinique

Kallel HATEM,
Médecine intensive-réanimation – CH de Cayenne

Eustase JANKY,
Gynécologie-Obstétrique - CHU de Guadeloupe

Philippe KADHEL,
Gynécologie-Obstétrique - CHU de Guadeloupe

Annie LANNUZEL,
Neurologie - CHU de Guadeloupe

Mehdi MEDJOUBI,
Radiologie et Imagerie – CHU de Martinique

Harold MERLE,
Ophtalmologie – CHU Martinique

Vincent MOLINIE,
Anatomie et Cytologie – CHU de Martinique

Mathieu NACHER,
Épidémiologie, économie de la santé et prévention – CH de Cayenne

Rémi NEVIÈRE,
Physiologie - CHU de Martinique

Stéphanie PUGET,
Neurochirurgie – CHU de Martinique

Pierre-Marie ROGER, r
Maladies infectieuses et tropicales - CHU de Guadeloupe

François ROQUES,
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire - CHU de Martinique

Jean ROUDIE,
Chirurgie Digestive - CHU de Martinique

Maturin TABUE TEGUO,
Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe

André-Pierre UZEL,
Chirurgie Orthopédique-Traumatologie - CHU de Guadeloupe

Nicolas VENISSAC,
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire - CHU de Martinique

Professeurs des Universités associé

Papa Ngalgou GUEYE,
Médecine d'Urgence – CHU de Martinique

Hossein MEHDAOUI,
Médecine intensive-réanimation – CHU de Martinique

Professeur de Médecine Générale

Jeannie HELENE-PELAGE,
Médecine Générale - CHU de Guadeloupe

Professeur Associé de Médecine Générale

Franciane GANE-TROPLENT,
Médecine générale – Cabinet libéral

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Véronique BACCINI,
Hématologie - CHU de Guadeloupe

Laurent BRUREAU,
Chirurgie urologie - CHU de Guadeloupe

Laurence BERAL,
Ophtalmologie - CHU de Guadeloupe

Moana GELU-SIMEON,
Gastroentérologie - CHU de Guadeloupe

Jocelyn INAMO,
Cardiologie - CHU de Martinique

Clarisse JOACHIM-CONTARET,
Epidémiologie, économie de la santé et prévention - CHU de Martinique

Marie-Laure LALANNE-MISTRICH,
Nutrition - CHU de Guadeloupe

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE,
Endocrinologie - CHU de Guadeloupe

Amélie ROLLE,
Anesthésiologie-Réanimation - CHU de Guadeloupe

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale

Philippe CARRERE,
Médecine générale – CHU de Guadeloupe

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

Walé KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT,
Médecine générale

Franck MASSE,
Médecine générale

REMERCIEMENTS

À **monsieur le Docteur Laurent Camous**, mon directeur de thèse, je te suis très reconnaissant pour ton soutien sans faille et ta disponibilité pour mener à bien ce projet passionnant.

À **monsieur le Professeur Michel Carles**, mon coordinateur de DES, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je tiens à te remercier pour l'encadrement chaleureux que tu nous as apporté dès nos premiers pas dans l'internat et de ton implication dans notre formation de spécialité. J'espère que tu apporteras autant aux internes niçois.

À **madame le Docteur Amélie Rolle** qui me fait l'honneur de participer à ce jury. Je pense que tu excelleras dans ton nouveau rôle de coordinatrice du DES, cela promet un bel avenir pour notre spécialité dans les Antilles.

À **monsieur le Docteur Samuel Markowicz**, qui me fait l'honneur de participer à ce jury, votre avis toujours avisé m'a apporté beaucoup d'expérience dans la prise en charge de mes patients en réanimation, je vous en remercie.

À **madame le Docteur Muriel Nicolas**, qui a accepté de participer à ce jury, je suis fier de bénéficier de votre expertise dans cette pathologie. De plus, je tenais à vous remercier pour votre aide dans le recrutement des patients.

À **mes parents**, pour votre soutien de chaque instant, malgré la distance et les sacrifices vous m'avez toujours soutenu et encouragé dans mes choix et mes objectifs. Je me sens si chanceux de vous avoir eu à mes côtés. Ma réussite, c'est votre réussite.

À **mes frères, Hadrien et Léon**, toujours près de moi dans les bons moments comme dans les épreuves difficiles. Vous avez tous les deux trouvés votre voie et vous excellez dans tout ce que vous entreprenez, je suis fier de vous.

À **Sarah**, avec qui je partage ma vie depuis mon arrivée aux Antilles, je te remercie pour la tendresse et le bonheur que tu m'apportes au quotidien depuis maintenant 4 ans. Ton soutien inconditionnel m'a permis de me surpasser dans ma vie professionnelle comme dans ma vie personnelle.

À **mon plus vieil ami, Julien**, nous avons fait ensemble nos premiers pas en maternelle, puis notre amitié n'a fait que grandir et se fortifier avec le temps.

À **mes amis de village, Lambert, Dimitri et Simon** avec qui j'ai partagé mon enfance et dont l'amitié ne s'est jamais tarie malgré les années.

À **tous mes potes de lycée**, plus particulièrement à **Mathieu et JE**, ou le trident maléfique. Nos aventures ensemble ont débutés sur un air des Beatles puis n'ont cessés de perdurer à Montpellier et à Paris. Je vous remercie pour votre amitié sans faille.

À **tous mes copains de fac** : mes premiers colocataires, Tiphanie et Maxime, avec qui j'ai partagé des incroyables moments de convivialité et des soirées mémorables, et à tous les autres : Marco, Carca, Xavier, Loulou, Julien, Totor, Amaury, Thibaud et Corentin, des rencontres qui m'ont permis de passer sept années incroyables en terre auvergnate.

À **mes nombreux colocataires**, du Diamant jusqu'aux Abymes, à Antoine, Alexia, Léandre, Marion, Maxime, Maëlle, Maxence, Axelle, Ben, Constance, Marine et Alicia, vous avez tous su, chacun à votre manière, apporter une touche de chaleur et de bonheur à cette vie d'interne loin de nos repères.

À **tous mes amis marseillais**, à Vincent, Mathieu, Charly, Antoine, Camille, Sophie qui ont su me faire vibrer au rythme de la vie (et de la nuit) de la cité Phocéenne.

À **mes co-internes**, antillais et marseillais, merci pour votre solidarité et votre abnégation quelque soit la difficulté des épreuves auxquelles nous sommes confrontés au cours de notre internat. Bon nombre d'entre vous sont devenus des amis.

À **toute la team de la Réanimation de Pointe à pitre**, à Paulo, Camille, Margaux, Suni, Nicolas, Antoine, Jeanne, Romain et Diafara, qui ont toujours su animer avec retenue et sobriété nos longues pauses café. A Célia et Giulia, mes trentenaires dynamiques préférées. Et à Jordan qui a parfaitement endossé la double casquette de co-interne et de moniteur de kite.

À **mes chirurgiens préférés** et colocataires par procuration, Grégoire et Medhi, qui ont su lutter contre la lobotomie imposée par leurs spécialités, ne changez rien.

À **tous les praticiens hospitaliers ou universitaires**, anesthésiste ou réanimateur, qui ont su m'encadrer et me former en Martinique, en Guadeloupe et à Marseille, à ce magnifique métier.

*Je dédie cette thèse à mon père, saches qu'il ne passe pas un jour sans que je pense à toi.
J'aurais tant voulu que tu partages ce moment avec moi.*

TABLE DES MATIERES

Thèse.....	1
Remerciements.....	6
Résumé	10
Abstract.....	11
Contribution des auteurs du travail	12
Abréviations	13
1. Introduction.....	14
2. Matériels et méthodes.....	16
i. Schéma d'étude	16
ii. Objectif	16
iii. Population d'étude.....	16
iv. Recueil des données	17
v. Réduction des biais.....	18
vi. Analyses statistiques.....	18
vii. Ethique et réglementation	18
3. Résultats.....	19
i. Caractéristiques de la population.....	19
ii. Facteurs associés à la mortalité en réanimation chez les patients atteints d'histoplasmose	21
4. Discussion	23
i. Analyse des caractéristiques de la population.....	23
ii. Analyse de la prise en charge réanimatoire	24
iii. Diagnostic et traitement	25
iv. Points forts et limites de l'étude.....	26
5. Conclusion	27
6. Références.....	28
Serment d'Hippocrate.....	31

RESUME

Introduction

L'histoplasmosse est une infection fongique ubiquitaire responsable de manifestations cliniques sévères chez l'immunodéprimé pouvant mener à des séjours en réanimation. La Guadeloupe fait partie des territoires où la pathologie est endémique.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'histoplasmosse nécessitant une prise en charge en réanimation entre janvier 2014 et septembre 2021.

L'objectif secondaire est de tenter d'évaluer les facteurs prédictifs de morbi-mortalité de cette pathologie en réanimation.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective des patients pris en charge dans le service de réanimation du CHU de Guadeloupe entre janvier 2014 et septembre 2021 avec le diagnostic CIM principal ou associé « Histoplasmosse » au cours de leur hospitalisation.

Résultats

Sur les 21 patients hospitalisés en réanimation pour une histoplasmosse, on retrouvait une prédominance masculine (57%) et un âge moyen de 59 ans. Il existait de façon majoritaire une immunosuppression (81%) dont 38 % d'infection par le VIH, 33% de patients sous immunosuppresseurs, 14 % de transplantés et 10% de patients avec un cancer. Les patients présentaient des tableaux de choc (81%), de détresse respiratoire (71%), de coma (52%) ou de syndrome d'activation lympho-histiocytaire (48%). Le recours à la ventilation mécanique était important (76%) ainsi que la nécessité d'une épuration extra-rénale (52%).

La mortalité dans notre série était de 57%. Les critères suivants étaient significativement associés à une surmortalité chez nos patients : score IGSII, choc, ventilation mécanique et épuration extra-rénale. Aucune variable étudiée du bilan biologique n'était corrélée significativement à une surmortalité. Les patients avaient bénéficié d'un traitement adapté par amphotéricine B liposomale dans 62 % des cas. Concernant le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation en réanimation (23 jours) et le délai entre l'hospitalisation et le début du traitement antifongique (2 jours), on ne retrouve pas d'association significative avec la mortalité.

Conclusion

Notre étude permet de décrire les caractéristiques actuelles et le pronostic des cas d'histoplasmosse en réanimation. On retrouve une proportion importante de patients atteints du VIH au stade SIDA et une prédominance des formes disséminées.

Au cours de l'hospitalisation en réanimation la présence d'un choc, la mise sous ventilation mécanique et l'introduction d'une épuration extra rénale sont corrélées à une surmortalité chez nos patients.

ABSTRACT

Introduction

Histoplasmosis is a ubiquitous fungal infection responsible for severe clinical signs in the immunocompromised patient which may lead to stays in intensive care. Guadeloupe is one of the territories where the pathology is endemic.

The main objective of this study is to describe the characteristics of patients with histoplasmosis requiring intensive care from January 2014 to September 2021.

The second objective is to assess the predictive factors of morbidity and mortality from this pathology in intensive care.

Materials and methods

We carried out a retrospective study on patients who were treated in the intensive care unit of the Guadeloupe University Hospital from January 2014 to September 2021 with the main or associated “Histoplasmosis” CIM diagnosis during their hospitalization.

Results

Of the 21 patients hospitalized in intensive care for histoplasmosis, there was a predominance of men (57%) and an average age of 59 years. There was a majority of immunosuppression (81%) of which 38% were infected with HIV, 33% were patients on immunosuppressants, 14% were transplant patients and 10% were patients with cancer. The patients showed signs of shock (81%), respiratory distress (71%), coma (52%) or hemophagocytic lymphohistiocytosis (48%). The use of mechanical ventilation was high (76%), as well as the need for dialysis (52%).

Mortality in our study is 57%. The following criteria were significantly associated with excessive mortality rates among our patients: IGSII score, shock, mechanical ventilation and dialysis. No variable studied in the biological assessment is significantly correlated with excessive mortality rates. Patients had received appropriate treatment with liposomal amphotericin B in 62% of cases. In regard of the time between the onset of symptoms and hospitalization in intensive care (23 days), and the time between hospitalization and the start of antifungal treatment (2 days), there was no significant association with mortality.

Conclusion

Our study makes it possible to precisely describe the epidemiological, clinical and biological characteristics of histoplasmosis cases in intensive care. There is a large proportion of patients in the AIDS stage and a predominance of disseminated forms.

During intensive care hospitalization, the presence of shock, mechanical ventilation and dialysis is correlated with excessive mortality rates in our patients.

CONTRIBUTION DES AUTEURS DU TRAVAIL

Dr Laurent CAMOUS : proposition du sujet, recherche bibliographique, création de la liste de patients, recueil de données, corrections et relectures régulières.

Pr Michel CARLES : validation du sujet.

Dr Muriel NICOLAS : aide au recrutement des patients, envoi d'iconographies.

Dr Jean David POMMIER : analyses statistiques.

Service de Réanimation du CHUG du Dr VALETTE : envoi des comptes rendus d'hospitalisation des patients inclus dans l'étude.

Arthur SUREL : recueil de données dans les dossiers médicaux, récupérations des données manquantes, recherches bibliographiques, interprétations des données statistiques et rédaction du manuscrit.

ABREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral

CD : cluster de différenciation

CHU : centre hospitalier et universitaire

CIM : classification internationale des maladies

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CRP : protéine C réactive

ECMO : oxygénation par membrane extra-corporelle

EER : épuration extra rénale

HAART : highly active antiretroviral therapy

IGS : index de gravité simplifié

LBA : lavage broncho alvéolaire

LDH : lactate déshydrogénase

PAM : pression artérielle moyenne

PCR : réaction en chaîne par polymérase

SALH : syndrome d'activation lympho-histiocytaire

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : système nerveux central

TNF : facteur de nécrose tumorale

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

L'histoplasmosse est une mycose endémique ubiquitaire dans la région subtropicale présente sur les cinq continents, notamment aux Etats-Unis où sa prévalence est importante principalement dans les états du Sud (Missouri, Ohio et Mississippi) (1). Dans les autres zones endémiques à l'échelle du globe, on retrouve l'Amérique du Sud avec une positivité à l'histoplasmine (intra dermo-réaction) variant de 7 à 90 %, avec entre autres la Guyane française avec une positivité de 30 % (2).

L'agent pathogène est *Histoplasma capsulatum*, étymologie donnée par le bactériologiste américain Samuel Darling qui le découvre en 1905, dans le cadre de recherches sur l'agent causal de la leishmaniose. Il met en évidence dans les histiocytes d'un malade martiniquais décédé d'une fièvre inexplicée, un organisme sensiblement similaire à la leishmaniose et semblant encapsulé (3).

La transmission vers l'être humain repose sur l'inhalation de microconidies, des spores présentes dans le milieu tellurique contaminé par des fientes d'oiseau ou du guano de chauve-souris. Les microconidies se transforment en levures au sein de l'organisme.

L'immunité contre cette pathologie passe par l'activité des lymphocytes T CD4, avec comme principaux médiateurs l'interferon gamma et le TNF alpha, permettant d'activer les macrophages qui vont phagocyter ces levures.

Les différentes formes cliniques vont principalement dépendre de l'inoculum et du statut immunitaire des patients (4). Les formes rencontrées en réanimation sont, selon le consensus international de 2002 sur la définition des infections mycotiques, la forme pulmonaire, la forme systémique correspondant à une atteinte de plusieurs organes (poumon, moelle osseuse, rein, SNC, surrénale, tube digestif, etc) ou la forme disséminée associant une forme systémique et des hémocultures positives à *Histoplasma* (ou une antigénurie ou antigénémie positive).(5)

L'immunodépression est le principal facteur de risque de développer une forme disséminée reporté dans la littérature (6). L'étiologie de l'immunodépression retrouvée varie selon les zones analysées et la temporalité des séries. Aux États-Unis, depuis les années 2000, les formes disséminées sont principalement retrouvées chez des patients bénéficiant de thérapeutiques immunomodulatrice ou immunosuppressive : 37 % de corticothérapie, 25 % de chimiothérapie et 17 % d'immunosuppresseurs (7). L'incidence des formes disséminées chez les patients traités par anti-TNF alpha augmente avec l'utilisation de ces thérapeutiques dans

de nombreuses pathologies rhumatismales et auto-immunes (8), avec une mortalité retrouvée dans la littérature de l'ordre de 20 % (9).

En Amérique du Sud et aux Antilles, on retrouve plus fréquemment de façon sous-jacente une co-infection au VIH(10). L'histoplasmosse disséminée aux Antilles est retrouvée chez 2,9 % des patients séropositifs. C'est la deuxième cause d'infection opportuniste chez les patients VIH en Guyane française, et la première cause de décès en 2005 (11).

Depuis 1986, l'histoplasmosse disséminée fait partie des infections opportunistes définissant le stade SIDA (12).

Le diagnostic de cette pathologie est souvent difficile. En effet, le diagnostic histopathologique, qui reste le gold standard, est complexe avec un examen direct difficilement interprétable devant une similitude avec de nombreux autres pathogènes. La culture est longue (entre 2 et 3 semaines) retardant, de ce fait, le diagnostic et la mise en place de thérapeutiques adaptées (13).

L'obtention des échantillons nécessite parfois de réaliser des prélèvements profonds par des procédures invasives : myélogramme et LBA pour les formes disséminées, ponction trans-bronchique ou médiastinoscopie pour les formes médiastinales (14).

Ces formes systémiques et disséminées sont associées à une morbi-mortalité importante, probablement corrélée au retard diagnostique et au délai d'introduction des thérapeutiques. L'absence de spécificité des signes cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques de la maladie est un frein pour poser un diagnostic sans culture mycologique et la différencier d'autres pathologies de l'immunodéprimé comme notamment la tuberculose (15).

Le traitement de référence de ces formes disséminées repose sur l'amphotéricine B liposomale qui sera ensuite relayé par un imidazolé : l'itraconazole (16).

Parmi tous les types d'infections menant à une admission ou compliquant un séjour en réanimation, la fréquence des infections fongiques est moindre que les infections bactériennes mais leur mortalité est bien plus importante (14).

De nombreuses cohortes ont cherché à décrire les caractéristiques des patients atteints d'histoplasmosse, allant de la forme simple à des formes disséminées (2,3,8,9,11,17–20). Cependant aucune de ces études ne s'est intéressée spécifiquement aux formes nécessitant une hospitalisation en réanimation.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'histoplasmosse nécessitant une prise en charge en réanimation entre janvier 2014 et septembre 2021.

2. MATERIELS ET METHODES

i. Schéma d'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et uni-centrique de patients ayant développé une histoplasmosse nécessitant une hospitalisation en réanimation.

ii. Objectif

L'objectif principal de l'étude était de décrire les caractéristiques des patients atteints d'histoplasmosse en réanimation au CHU de Guadeloupe entre janvier 2014 et septembre 2021. L'objectif secondaire était de tenter de définir les facteurs de mauvais pronostic de cette pathologie pour en améliorer la prise en charge.

iii. Population d'étude

Nous avons inclus tous les patients ayant présenté entre janvier 2014 et septembre 2021 une histoplasmosse nécessitant une hospitalisation dans la réanimation du CHUG.

Il existe un seul service de Réanimation pour la Guadeloupe, son archipel et les « Îles du Nord » (Saint Martin, Saint Barthélémy) situé à Pointe-à-Pitre. Il prend en charge environ 1200 patients par an.

Le diagnostic d'histoplasmosse était défini par l'histopathologie : la mise en évidence d'*Histoplasma Capsulatum* à l'examen direct ou à la culture au sein de prélèvements de tissus ou de fluides biologiques. La présence d'ADN d'*Histoplasma Capsulatum* sur RT-PCR dans les prélèvements en l'absence d'autres étiologies permettait aussi de poser le diagnostic

Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur à 18 ans, une admission en réanimation et un diagnostic histopathologique d'histoplasmosse.

iv. Recueil des données

Nous avons inclus les patients rétrospectivement via le diagnostic microbiologique d'histoplasmose et à partir des données du Département d'Information Médicale (DIM) pour lesquels le codage CIM établissait le diagnostic d'infection par l'histoplasmose (code CIM B39).



Figure 1: Image 1 : Histoplasma intra cellulaire sur examen direct de moelle osseuse ; Image 2 : Histoplasma sous forme filamenteuse après culture ; Image 3 : Scanner thoracique Mme A. : atteinte réticulo nodulaire, condensations sous pleurale et adénopathies péri-hilaires

Les données des patients ont été collectées à partir des dossiers médicaux : comptes rendus d'hospitalisation, résultats biologiques et comptes rendus d'imagerie.

Les données recueillies étaient composées des données démographiques des patients (âge et sexe), des comorbidités, des données cliniques et biologiques à l'admission en réanimation, des données radiologiques, des données microbiologiques, des durées d'hospitalisation en réanimation, de la mortalité, des traitements antifongiques et leurs délais d'introduction.

Le statut immunologique des patients comprenait plusieurs groupes : immunocompétent, virus de l'immunodéficience humaine, cancer et chimiothérapie, greffe d'organe et traitement anti-rejet, immunomodulateur et immunosuppresseur (dont corticoïdes).

Les défaillances d'organes développées au cours de l'hospitalisation étaient définies par plusieurs catégories :

- Présence d'un tableau de choc nécessitant d'avoir recours à des vasopresseurs pour maintenir une PAM > 65mmHg.
- Présence d'une détresse respiratoire associant une dyspnée et des troubles de l'hématose.
- Nécessité d'une ventilation mécanique.
- Nécessité d'une épuration extra rénale.
- Présence d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire selon les critères de Saint-Antoine (REF)

v. Réduction des biais

Concernant les biais de sélection, nous en avons diminué les risques en recrutant les patients au sein d'un des principaux services de réanimation de l'arc antillais, une zone du monde où l'Histoplasmosse est endémique.

La réduction des biais d'information a été permise par l'étude des dossiers informatisés (comptes rendus d'hospitalisation, données biologiques), des dossiers manuscrits et des données de cotation.

vi. Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse descriptive des caractéristiques de la population. Les résultats ont été présentés sous la forme de médiane associée à leur écart interquartile pour les données quantitatives et sous la forme de pourcentage pour les données qualitatives.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux facteurs liés à la morbi-mortalité des patients atteints d'histoplasmosse en réanimation via une analyse univariée.

Nous avons utilisé un test du Chi² ou Fisher pour les variables qualitatives et un test de Student pour comparer les variables quantitatives. Dans l'ensemble des analyses des données de l'étude, nous avons utilisé un risque alpha à 5%.

vii. Ethique et réglementation

Un engagement de conformité à la méthodologie de référence, telle que spécifiée par le règlement général sur la protection des données a été transmis à la CNIL.

Toutes les données des patients de réanimation sont consignées dans un dossier informatisé, protégées par des codes nominatifs qui respectent les règles d'anonymat et de confidentialité.

3. RESULTATS

i. Caractéristiques de la population

Un total de 21 patients atteints d'une histoplasmosse nécessitant une hospitalisation en réanimation ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques de cette population sont décrites dans les tableaux 1,2 et 3. L'incidence de l'histoplasmosse est restée globalement constante au cours du temps, témoignant du caractère endémique de la pathologie.

Les hommes étaient majoritaires dans 60 % des cas, avec un âge médian de 61 ans. Les types d'immunodépressions retrouvés étaient respectivement une infection au VIH (38%), un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (33%), une transplantation d'organe (14%) ou un cancer (10%).

Les présentations cliniques initiales étaient dominées par les signes respiratoires (90%). On retrouvait ensuite les signes digestifs et des anomalies des lignées sanguines (57%) et enfin les troubles neurologiques (48%).

Selon le consensus de 2002 sur la classification des infections fongiques, nos patients présentaient principalement des formes disséminées associées à une fongémie (52%), des formes systémiques chez 33 % des patients et des formes pulmonaires simples chez 14 % des patients. Concernant le diagnostic microbiologique, *Histoplasma* était principalement retrouvé dans les LBA (90%) et près de 48 % des patients présentaient une invasion médullaire.

L'évolution en réanimation était principalement marquée par des tableaux de choc (81%), de détresse respiratoire (71%), de coma (52%) et de SALH (48%). Le recours à la ventilation mécanique était important (76%), la moitié des patients (52%) nécessitait au moins une séance d'épuration extra-rénale.

L'analyse des imageries thoraciques retrouvait une prédominance de miliaires (66%). On retrouvait également des lésions macro-nodulaires et des adénopathies médiastinales respectivement chez 28 % et 14 % des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Total	21 (100%)
Sexe-ratio (M/F)	12/9 (57%)
Age (années)	61.0 [50.0;67.0]
Durée d'hospitalisation (jours)	4.0 [4.0;6.0]
Score IGS II	63.0 [43.0;81.5]
Immunocompétent	4 (19%)
Immunodépression	16 (76%)
VIH	8 (38%)
HAART (VIH)	3/8 (38%)
Cancer	2 (10%)
Transplanté	3 (14%)
Immunosuppresseur ou immunomodulateurs	7 (33%)
Présentation clinique initiale	
Température (°C)	38,4 ± 1.17
Signes neurologiques	10 (48%)
Signes respiratoires	19 (90%)
Troubles digestifs	12 (57%)
Troubles des lignées sanguines	12 (57%)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population, prise en charge en réanimation

Défaillances d'organes	
Déresse respiratoire	15 (71%)
Ventilation mécanique	16 (76%)
Durée de ventilation mécanique (jours)	3.50 [2.00;5.25]
Choc	17 (81%)
Epuration extra-rénale	11 (52%)
Coma	11 (52%)
Syndrome d'activation lympho-histiocytaire	10 (48%)
Diagnostique microbiologique	
LBA	19 (90%)
Myélogramme	10 (48%)
Hémoculture	11 (52%)
Biologie	
Plaquettes (G/L)	61.0 [22.0;152]
Lactates (mmol/L)	3.00 [1.95;4.60]
Ferritine (ng/ml)	30000 [3025 ;40000]
Créatinine (µmol/L)	127 [85.0;411]
Bilirubine totale (µmol/L)	32.0 [13.5;49.0]
LDH (UI/L)	781 [427 ;1396]
CRP (mg/L)	117 [71.8;198]
CD4 chez VIH (cellules/mm3)	27.5 [21.5;40.8]
Scanner thoracique	
Macro-nodule	6 (28%)
Miliaire	14 (66%)
Adénopathie médiastinale	3 (14%)

Les thérapeutiques anti-fongiques employées étaient respectivement, l'amphotéricine B liposomale (62%), l'itraconazole (10%), le posaconazole (5%) et le voriconazole (5%). Seulement 4 patients (19%) n'ont pas bénéficié pas de traitement (diagnostic post mortem) Au total on décomptait 12 décès dans la cohorte (mortalité 57%).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population, prise en charge et traitements

Traitement	
Amphotéricine B liposomale	13 (62%)
Itraconazole	2 (10%)
Posaconazole	1 (5%)
Voriconazole	1 (5%)
Aucun	4 (19%)
Délai entre les symptômes et l'admission en réanimation (jour)	23.5 [14.0;31.0]
Délai entre l'admission en réanimation et le traitement (jour)	2.00 [0.00;7.00]
Mortalité	12 (57 %)

ii. Facteurs associés à la mortalité en réanimation chez les patients atteints d'histoplasmosse

Les tableaux 4 et 5 comparent les caractéristiques cliniques et biologiques des patients suivant la mortalité.

Parmi tous les paramètres biologiques étudiés, aucun n'était corrélé significativement avec le pronostic des patients.

Les délais de prise en charge (délai d'admission et délai d'instauration du traitement) ne sont pas associés significativement avec le pronostic.

Concernant la prise en charge réanimatoire, on retrouvait une augmentation significative de la mortalité chez les patients présentant un tableau de choc nécessitant des amines vasopressives ($p=0,021$) ainsi que chez les patients sous ventilation mécanique ($p=0,006$) et chez les patients bénéficiant d'EER ($p=0,03$).

On retrouvait une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients présentant un SALH sans significativité statistique ($p=0,08$).

Le sexe masculin n'était pas associé à un pronostic péjoratif dans notre étude.

Concernant les étiologies d'immunosuppression, l'infection au VIH et l'absence de thérapie anti-rétrovirale n'étaient pas associées à une surmortalité.

Tableau 4 : Comparaison de caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints d'histoplasmoses hospitalisés en réanimation au CHU de Guadeloupe de 2014 à 2021 suivant le décès, variables quantitatives

Variable	Décès en Réa N=12 (57%)	Pas de décès en Réa n=9 (43%)	P value
Age	61.5 [48.8;71.2]	60.0 [59.0;62.0]	0.722
IGS II	74.0 [65.0;82.5]	45.0 [32.2;54.8]	0.039
Durée de VM	3.50 [2.75;4.50]	3.50 [1.75;7.75]	0.951
Température	38.2 (1.22)	38.6 (1.13)	0.495
CD4 chez VIH	26.0 [20.5;37.5]	36.0 [30.5;41.5]	0.317
Lactate	3.35 [2.38;5.00]	2.10 [1.70;3.38]	0.122
Ferritine	40000 [13750;40000]	10000 [3000;30000]	0.082
Plaquette	57.5 [25.0;176]	76.0 [10.0;137]	0.670
Créatinine	148 [94.8;486]	102 [84.0;134]	0.286
Bilirubine	32.0 [12.5;44.5]	28.0 [17.8;49.2]	0.967
LDH	820 [396;2071]	781 [475;1051]	0.787
CRP	104 [72.5;222]	130 [79.0;170]	0.879
Délai symptômes-ICU	26.0 [14.8;34.2]	20.0 [13.0;27.8]	0.536
Délai ICU-traitement	2.00 [0.00;7.00]	2.00 [0.00;4.50]	0.843

Tableau 5: Comparaison de caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints d'histoplasmoses hospitalisés en réanimation au CHU de Guadeloupe de 2014 à 2021 suivant le décès, variables qualitatives

Variable	Décès en Réa N=12 (57%)	Pas de décès en Réa n=9 (43%)	P value
Sexe masculin	8 (66.7%)	4 (44.4%)	0.396
VIH	6 (50.0%)	2 (22.2%)	0.367
HAART			0.314
Non	3 (25.0%)	2 (22.2%)	
Oui	3 (25.0%)	0 (0.00%)	
Cancer	1 (8,33%)	1 (11,1%)	0,830
Transplanté	1 (8.33%)	2 (22.2%)	0.553
Immunosuppresseur	1 (8.33%)	6 (66.7%)	0.016
Signes neurologiques	7 (58.3%)	3 (33.3%)	0.387
Signes respiratoires	10 (83.3%)	9 (100%)	0.486
Troubles digestifs	5 (41.7%)	7 (77.8%)	0.184
Troubles des lignées sanguines	6 (50.0%)	6 (66.7%)	0.660
Détresse respiratoire	8 (66.7%)	7 (77.8%)	0.659
Ventilation mécanique	12 (100%)	4 (44.4%)	0.006
EER	9 (75.0%)	2 (22.2%)	0.030
Choc	12 (100%)	5 (55.6%)	0.021
Coma	8 (66.7%)	3 (33.3%)	0.198
SALH	8 (66.7%)	2 (22.2%)	0.080

4. DISCUSSION

i. Analyse des caractéristiques de la population

Dans notre cohorte, l'âge médian des patients est de 61 ans avec une prédominance masculine (SR à 1,5). Cela est comparable avec des cohortes étudiant l'histoplasmosse disséminée, cette pathologie touchant plus spécifiquement les personnes d'âge moyen (> 54 ans) (6). Le sexe masculin est considéré comme un facteur de mauvais pronostic dans certaines études (21), différence non retrouvée au sein de notre cohorte.

Concernant les présentations cliniques, l'atteinte respiratoire est majoritaire puisque 90% des patients présentent des signes respiratoires. Les atteintes respiratoires sont rapportées dans plus de 97 % des cas dans certaines cohortes (22)

L'atteinte médullaire, les signes digestifs et les signes neurologiques sont respectivement retrouvés dans 57%, 57% et 48 %.

L'immunodépression est le principal facteur de risque retrouvé de développer une histoplasmosse disséminée. Dans une large cohorte étudiant les facteurs de risque de cette pathologie, 75 % des patients immunodéprimés présentaient une forme disséminée contre seulement 6,5 % pour les immunocompétents. (6) Dans notre étude, confirmant ces données, seulement 4/21 patients ne présentent pas d'immunodépression (20%) avec toutefois des pathologies sous-jacentes : 3 patients diabétiques et 1 éthylique chronique.

Le type d'immunodépression retrouvé majoritairement dans cette étude est l'infection par le VIH avec 38 % des patients, comparables aux données épidémiologiques des facteurs prédisposants en Amérique de Sud et notamment en Guyane Française. La majorité des patients présente une infection à VIH non traitée (62 %) avec un très faible taux de CD4 (62% avec $CD4 < 30 \text{ c/mm}^3$). Dans les cohortes sud-américaine, les taux de lymphocytes CD4 ($< 50 \text{ c/mm}^3$) et l'absence de HAART sont décrits comme des critères de mauvais pronostic (2,21). Cependant ces facteurs pronostiques ne sont pas significativement mis en évidence dans notre étude.

Les résultats des paramètres biologiques étudiés dans notre cohorte retranscrivent parfaitement l'étendu de la réponse inflammatoire dans ces formes d'histoplasmosse. Aucune des variables du bilan biologique n'est pourtant corrélée significativement à une surmortalité chez nos patients. Malgré la surmortalité avérée chez les patients dialysés dans notre étude, on

ne retrouve pas d'association significative entre l'insuffisance rénale biologique et la mortalité.

Les données d'imagerie thoracique de cette série montrent les spécificités de ces formes graves d'histoplasmose. En effet, on retrouve de nombreuses images de miliaires (66%), probablement corrélées à la forte proportion de formes disséminées et donc à la dissémination hématogène fongique. Ces présentations radiologiques peuvent faire suspecter une tuberculose, ce qui peut retarder le diagnostic.(15)

ii. Analyse de la prise en charge réanimatoire

Les patients se présentent principalement pour des tableaux respiratoires graves (71 % de détresse respiratoire) nécessitant la mise sous ventilation mécanique. L'instauration de cette thérapeutique est associée significativement à une surmortalité dans notre étude. Dans cette pathologie l'atteinte pulmonaire peut être sévère, selon la profondeur de la réponse inflammatoire, entraînant des hypoxémies profondes et parfois réfractaires. (23)

Les tableaux de choc septique sont retrouvés chez 81 % des patients et sont significativement corrélés à une surmortalité ($p = 0,021$). Toutefois, contrairement à d'autres séries, peu de surinfections bactériennes semblent associées dans notre cohorte. La présence d'un choc aggrave significativement le pronostic de nos patients ($p=0,021$).

Il est intéressant de remarquer que l'apparition d'une IRA nécessitant la mise en place d'une EER chez 52 % de nos patients est significativement corrélée à une surmortalité ($p=0,03$). Certaines études vont dans ce sens, les patients présentant une insuffisance rénale associée à une élévation des LDH ou une prise d'amphotéricine B sont de mauvais pronostic. (21)

La mortalité rapportée en cas de SALH est très élevée avec 80% de décès, elle est bien plus importante que certaines séries étudiant spécifiquement cette complication (31% de mortalité).(24) Nous supposons que l'augmentation du taux de ferritine et le SALH, deux entités intimement liées, sont associés à une surmortalité malgré l'absence de significativité probablement par manque de puissance($p=0,082$ et $p=0,08$). La prise en charge du SALH lié

à l'histoplasmosse est peu codifiée dans la littérature compte tenu de la rareté de la pathologie : traitement anti-fongique seul ou en association avec un traitement spécifique du SAM (VP16).

Dans notre étude, environ 50 % des patients ont une défaillance neurologique ce qui est associé à une mortalité importante de 73 %.

Dans la littérature, les atteintes du SNC peuvent atteindre jusqu'à 20 % des cas d'histoplasmosse disséminées (25) avec un taux de mortalité variant entre 20 et 40 % et un taux de rechute de 50 %.(26) Ces atteintes sont très polymorphes : méningite, myélite, AVC sur des embolies septiques ou lésions focales intra-parenchymateuses.(27)

iii. Diagnostic et traitement

Le délai retrouvé entre l'admission en réanimation et l'introduction du traitement antifongique est de 2 jours (médiane). Malgré un temps de culture long, ce délai est plutôt faible, probablement dû aux diagnostics à l'examen direct (corrélé à la charge fongique), à l'introduction de thérapeutiques probabilistes et à l'admission de patients déjà traités (28,6%).

La culture est largement utilisée dans notre centre comme test diagnostique, cette méthode étant toujours considérée comme le gold standard dans cette pathologie. La sensibilité de ce test va dépendre de l'origine du prélèvement analysé. Dans notre étude, les prélèvements respiratoires (LBA) sont majoritairement positifs à *Histoplasma* chez 90 % des patients, les hémocultures et les myélogrammes sont respectivement positifs dans 52 % et 48%. Par rapport aux grandes cohortes étudiant l'histoplasmosse systémique, on retrouve plus d'invasions respiratoires et moins d'invasions médullaires (7,28), ce qui est expliqué par la grande part des insuffisances respiratoires aiguës dans notre cohorte.

L'intérêt des tests moléculaires de types PCR, devenu le gold standard pour le diagnostic de nombreuses pathologies, reste encore débattu pour l'histoplasmosse. Cela est dû à l'hétérogénéité des techniques de tests et des cibles utilisées, des faibles effectifs au sein des études et des variations des types d'échantillons étudiés. Cependant, l'avenir de ces tests devrait améliorer le diagnostic de l'histoplasmosse.(29)

La révolution actuelle pour le diagnostic de cette pathologie est la recherche d'antigènes spécifiques de l'histoplasmosse. Il permet un résultat rapide et elle est réalisée sur des prélèvements sanguins ou urinaire. Leur supériorité par rapport à la culture se retrouve

principalement dans les formes aiguës, chroniques et disséminées avec respectivement une sensibilité de 83%, 88% et 92% (contre 42%, 66% et 74% pour la culture). Le rendement de ce test étant médiocre pour les formes sub aigue et médiastinale.(4) Les performances de ce test vont dépendre de la charge fongique, de ce fait la sensibilité est augmentée chez nos patients de réanimation (patients fortement symptomatiques et immunodéprimés).

La performance de ces tests, dans certaines cohortes américaines, permettrait un raccourcissement des délais d'introduction de thérapeutiques adaptées et de ce fait une diminution de la mortalité liée à ces formes disséminées. (7,30) Malheureusement ces tests antigéniques ne sont disponibles qu'à Atlanta aux Etats Unis.

Certains praticiens utilisent des tests antigéniques disponibles tels que le galactomannane aspergillaire et le bêta D Glucane pour orienter leur diagnostic, qui présentent des réactions croisées avec *Histoplasma* mais avec une sensibilité plus faible.

Dans cette étude, les patients vont majoritairement bénéficier (62%) du traitement de référence pour les formes graves d'histoplasmoses(16) : l'amphotéricine B liposomale.

On ne retrouve cependant pas de corrélation entre l'absence de traitement (19%) et la mortalité étant donné les faibles effectifs.

iv. Points forts et limites de l'étude

Cette étude est la première cohorte de la littérature décrivant les caractéristiques de patients atteints de formes graves d'histoplasmoses nécessitant une hospitalisation en réanimation. L'effectif de cette étude (21 patients) paraît, à priori, faible pour permettre des interprétations statistiques solides sur les critères pronostiques, mais connaissant l'incidence des formes graves de cette pathologie, ce recrutement reste conséquent.

Il est cependant difficile de s'affranchir d'un potentiel biais d'information dans le recueil étant donné le caractère rétrospectif de l'étude et l'utilisation des comptes rendus d'hospitalisation qui ne retracent que partiellement les détails de l'hospitalisation.

Le caractère monocentrique de cette étude nous expose à un potentiel biais de sélection de la population. Cela est pondéré par le large bassin de population couvert par cet unique service de réanimation : la Guadeloupe, son archipel et les îles du Nord (Saint Martin et Saint Barthélemy), pour un total de 444 173 habitants en 2020 ainsi que les ressources diagnostiques uniques dans cette zone de forte endémie.

5. CONCLUSION

L'histoplasmosse est une pathologie endémique en Guadeloupe et dans les Antilles, les formes graves de cette pathologie compliquée de défaillance multiviscérale sont associées à une morbi-mortalité importante. Notre étude est la première cohorte de la littérature s'intéressant exclusivement aux cas d'histoplasmosse admis en réanimation.

Les observations que nous avons rapportées permettent de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette pathologie sur le territoire guadeloupéen. Les étiologies d'immunosuppression sont comparables aux cohortes guyanaise et d'Amérique du Sud avec une proportion importante des patients porteurs du VIH souvent peu observants et avec une immunodépression profonde. Les présentations cliniques sont variées, mais la symptomatologie respiratoire reste dominante. De plus, la profondeur de la réponse inflammatoire est corrélée à des anomalies sévères du bilan biologique.

Au cours de l'hospitalisation en réanimation, la présence d'un choc, la mise sous ventilation mécanique et l'introduction d'une épuration extra rénale sont corrélées à une surmortalité chez nos patients. Par ailleurs, la présence d'un SALH semble être associée à un pronostic péjoratif chez nos patients, le traitement de cette complication reste encore peu codifié dans la littérature.

Malgré l'introduction de thérapeutiques adaptées et un délai de prise en charge optimisé, la mortalité de cette pathologie en réanimation reste élevée. Il est donc important de former les équipes médicales à cette pathologie de l'immunodéprimé pour en faciliter le diagnostic.

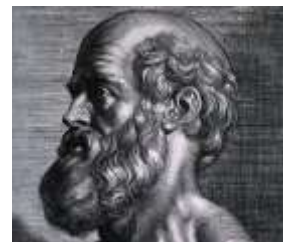
6. REFERENCES

1. Armstrong PA, Jackson BR, Haselow D, Fields V, Ireland M, Austin C, et al. Multistate Epidemiology of Histoplasmosis, United States, 2011–2014 ¹. *Emerg Infect Dis.* mars 2017;24(3):425-31.
2. Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, Basurko C, et al. Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected Patients in French Guiana. *Wanke B, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 30 janv 2014;8(1):e2638.
3. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore).* janv 1980;59(1):1-33.
4. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* févr 2020;41(01):013-30.
5. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2002;34(1):7-14.
6. Wheat LJ. Risk Factors for Disseminated or Fatal Histoplasmosis: Analysis of a Large Urban Outbreak. *Ann Intern Med.* 1 févr 1982;96(2):159.
7. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic Histoplasmosis: A 15-Year Retrospective Institutional Review of 111 Patients. *Medicine (Baltimore).* mai 2007;86(3):162-9.
8. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL, Assi MA, Antoun SA, et al. Histoplasmosis Complicating Tumor Necrosis Factor- α Blocker Therapy: A Retrospective Analysis of 98 Cases. *Clin Infect Dis.* 1 août 2015;61(3):409-17.
9. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Joseph Wheat L. Recognition, Diagnosis, and Treatment of Histoplasmosis Complicating Tumor Necrosis Factor Blocker Therapy. *Clin Infect Dis.* janv 2010;50(1):85-92.
10. Adenis A, Aznar C, Dufour J, Nacher M, Hanf M, Couppié P, et al. What Is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the Burden of Disseminated Histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg.* 4 févr 2011;84(2):239-40.
11. Nacher M, Aznar C, Blanchet D, Demar M, el guedj M. AIDS-related disseminated histoplasmosis in the greater Caribbean : how frequen is it? 2006.
12. World Health Organization. ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (AIDS) : WHO/CDC case definition for AIDS. 1986.

13. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2011;53(5):448-54.
14. Garbee DD, Pierce SS, Manning J. Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units. *Crit Care Nurs Clin North Am*. mars 2017;29(1):67-79.
15. Hanf M, Basurko C, Dufour J, Couppie P, Huber F, Adenis A, et al. Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Comparative Study. *Am J Trop Med Hyg*. 5 févr 2014;90(2):216-23.
16. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2011;183(1):96-128.
17. Peigne V, Dromer F, Elie C, Lidove O, Lortholary O. Imported Acquired Immunodeficiency Syndrome–Related Histoplasmosis in Metropolitan France: A Comparison of Pre–Highly Active Anti-Retroviral Therapy and Highly Active Anti-Retroviral Therapy Eras. :8.
18. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis After Solid Organ Transplant. :8.
19. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in Patients With Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS): Multicenter Study of Outcomes and Factors Associated With Relapse. *Medicine (Baltimore)*. janv 2014;93(1):11-8.
20. Azar MM, Zhang X, Assi R, Hage C, Wheat LJ, Malinis MF. Clinical and epidemiological characterization of histoplasmosis cases in a nonendemic area, Connecticut, United States. :4.
21. Nacher M, Drak Alsibai K, Valdes A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Risk Factors for Mortality among HIV-Infected Patients with Disseminated Histoplasmosis. *J Fungi*. 30 nov 2020;6(4):326.
22. Falci DR, Monteiro AA, Caurio CFB, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. :10.
23. Wynne JW, Olsen GN. Acute Histoplasmosis Presenting as the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. août 1974;66(2):158-61.
24. Jabr R, El Atrouni W, Male HJ, Hammoud KA. Histoplasmosis-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Review of the Literature. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 1 oct 2019;2019:1-8.
25. Trofa D, Nosanchuk JD. Histoplasmosis of the Central Nervous System. *J Neuroparasitology*. 2012;3:1-7.

26. Black KE, Baden LR. Fungal Infections of the CNS: Treatment Strategies for the Immunocompromised Patient. *CNS Drugs*. 2007;21(4):293-318.
27. Hariri O, Minasian T, Quadri S, Dyurgerova A, Farr S, Miulli D, et al. Histoplasmosis with Deep CNS Involvement: Case Presentation with Discussion and Literature Review. *J Neurol Surg Rep*. 26 juin 2015;76(01):e167-72.
28. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. nov 1990;69(6):361-74.
29. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. Kraft CS, éditeur. *J Clin Microbiol*. juin 2017;55(6):1612-20.
30. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi*. 18 août 2019;5(3):76.

SERMENT D'HIPPOCRATE



Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Arthur SUREL

Sujet de la thèse : Evaluation clinique, des traitements et du pronostic de l'histoplasmosse en réanimation : une étude rétrospective en Guadeloupe

Thèse : Médecine - Anesthésie Réanimation
Université des Antilles - Année 2021

Numéro d'identification : 2021ANTI0719

Mots-clés : Histoplasmosse, disséminée, réanimation

Résumé :

Introduction : L'histoplasmosse est une infection fongique ubiquitaire responsable de manifestations cliniques sévères chez l'immunodéprimé pouvant mener à des séjours en réanimation. La Guadeloupe fait partie des territoires où la pathologie est endémique.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'histoplasmosse nécessitant une prise en charge en réanimation entre janvier 2014 et septembre 2021. L'objectifs secondaires est de tenter d'évaluer les facteurs prédictifs de morbi-mortalité de cette pathologie en réanimation.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective des patients pris en charge dans le service de réanimation du CHU de Guadeloupe entre janvier 2014 et septembre 2021 avec le diagnostic CIM principal ou associé « Histoplasmosse » au cours de leur hospitalisation.

Résultats : Sur les 21 patients hospitalisés en réanimation pour une histoplasmosse, on retrouvait une prédominance masculine (57%) et un âge moyen de 59 ans. Il existait de façon majoritaire une immunosuppression (81%) dont 38 % d'infection par le VIH, 33% de patients sous immunosuppresseurs, 14 % de transplantés et 10% de patients avec un cancer. Les patients présentaient des tableaux de choc (81%), de détresse respiratoire (71%), de coma (52%) ou de syndrome d'activation lympho-histiocytaire (48%). Le recours à la ventilation mécanique était important (76%) ainsi que la nécessité d'une épuration extra rénale (52%).

La mortalité dans notre série était de 57%. Les critères suivants étaient significativement associés à une surmortalité chez nos patients : score IGSII, choc, ventilation mécanique et épuration extra-rénale. Aucune variable étudiée du bilan biologique n'était corrélée significativement à une surmortalité. Les patients avaient bénéficié d'un traitement adapté par amphotéricine B liposomale dans 62 % des cas. Concernant le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation en réanimation (23 jours), et le délai entre l'hospitalisation et le début du traitement antifongique (2 jours), on ne retrouve pas d'association significative avec la mortalité.

Conclusion : Notre étude permet de décrire les caractéristiques actuelles et le pronostic des cas d'histoplasmosse en réanimation. On retrouve une proportion importante de patients atteints du VIH au stade SIDA et une prédominance des formes disséminées.

Au cours de l'hospitalisation en réanimation la présence d'un choc, la mise sous ventilation mécanique et l'introduction d'une épuration extra rénale sont corrélées à une surmortalité chez nos patients.

Jury :

- Président du jury : Monsieur le Professeur CARLES Michel
- Membres du jury : Madame le Docteur ROLLE Amélie
Monsieur le Docteur MARKOWICZ Samuel
Madame le Docteur NICOLAS Muriel
- Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur CAMOUS Laurent