

Une histoplasmosse africaine chez un patient malgache immunocompétent

African histoplasmosis in an immunocompetent Malagasy patient

R.A. Rakotoarivelo · S.H. Razafimahefa · H.D. Andrianiaina · M.J.D. Randria

Reçu le 28 avril 2009 ; accepté le 7 juillet 2009
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2009

Résumé L'histoplasmosse africaine est une maladie rare, mais non exceptionnelle, récemment découverte à Madagascar. Nous décrivons, ici, le cinquième cas malgache touchant la peau et les nodules chez un patient immunocompétent. La prise en charge de l'histoplasmosse africaine se heurte à de nombreux problèmes concernant la disponibilité de l'amphotéricine B et le coût des tests biochimiques pour éviter les principaux effets indésirables en cas d'échec du traitement antimycotique oral.

Mots clés Histoplasmosse · *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* · Immunocompétence · Itraconazole · Amphotéricine B · Hôpital · Madagascar

Abstract African histoplasmosis is a rare but not an exceptional condition and recently discovered in Madagascar. We report the fifth Malagasy case involving skin and nodes in an immunocompetent patient. Management of African histoplasmosis encountered many problems because of the availability of amphotericin B and cost of the biochemical tests in order to prevent major side effects in case of failure of oral antimycotic drug.

Keywords Histoplasmosis · *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* · Immunocompetency · Itraconazole · Amphotericin B · Hospital · Madagascar

R.A. Rakotoarivelo (✉) · M.J.D. Randria
Service des maladies infectieuses,
hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,
CHU d'Antananarivo, 101 Antananarivo, Madagascar
e-mail : rakotoarivelo.rivo@yahoo.fr

S.H. Razafimahefa
Service de gastroentérologie, hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,
CHU d'Antananarivo, 101 Antananarivo, Madagascar

H.D. Andrianiaina
Service de chirurgie, CHRR de Diana,
201 Diégo-Suarez, Madagascar

Introduction

L'histoplasmosse africaine est une mycose profonde due à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. Elle est retrouvée presque exclusivement en Afrique de l'Ouest et centrale, et rarement à Madagascar [1,2,8]. Les principales localisations sont la peau, les ganglions et les os [9].

Nous rapportons une nouvelle observation d'une histoplasmosse africaine chez un patient immunocompétent, en insistant sur la difficulté de sa prise en charge à Madagascar.

Observation

Il s'agit d'un homme de 39 ans, habitant dans la région Nord de Madagascar, hospitalisé pour des adénopathies inguinales évoluant depuis un an. Il n'a ni antécédents particuliers, ni notion de voyage en Afrique continentale. Un an avant son admission, apparaissent des tuméfactions inguinales, bilatérales, de 2 cm de diamètre, douloureuses à la palpation. Six mois après, les tuméfactions se sont fistulisées et des nodules sous-cutanés sont mis en évidence au niveau de la face externe de la fesse droite. Au cours de sa première hospitalisation à Diégo-Suarez, une biopsie ganglionnaire a conduit au diagnostic d'une histoplasmosse africaine. La sérologie VIH était revenue négative.

Il a bénéficié d'un drainage chirurgical des collections liquidiennes inguinales et fessières, associé à l'itraconazole à la dose de 400 mg/j pendant 45 jours. D'autres fistules inguinales et fessières apparaissent malgré ce traitement, à l'origine d'ulcérations avec des écoulements sérosanguinolents.

Le patient est réhospitalisé à Antananarivo. À son admission, il est apyrétique, il présente une altération de l'état général, un état hémodynamique stable et satisfaisant. L'examen physique retrouve plusieurs ulcérations inguinales bilatérales avec un halo foncé (Fig. 1) et des fistules dans la région fessière droite. Le reste de l'examen est sans particularité.



Fig. 1 Adénopathies inguinales bilatérales fistulisées Figure 1. Bilateral inguinal fistulised nodes

L'hémogramme montre une anémie microcytaire (Hb à 9 g/100 ml, VGM à $73 \mu^3$). Le dosage de la ferritinémie n'est pas réalisé. La créatininémie est à $65 \mu\text{mol/l}$. La sérologie VIH est négative. La radiographie du thorax ne retrouve aucune anomalie particulière. L'examen anatomopathologique de la pièce d'une nouvelle biopsie ganglionnaire inguinale montre un granulome épithélioïde gigantocellulaire. L'examen direct avec la coloration au Gomori-Grocott révèle la présence de *H. capsulatum* var. *duboisii* (Fig. 2). La culture sur milieu de Sabouraud n'est pas réalisée.

Le patient reçoit de l'amphotéricine B injectable à la dose de 1 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse. L'évolution est marquée par le décès du patient dans un tableau de choc cardiogénique, probablement lié à des troubles du rythme cardiaque au cinquième jour du traitement.

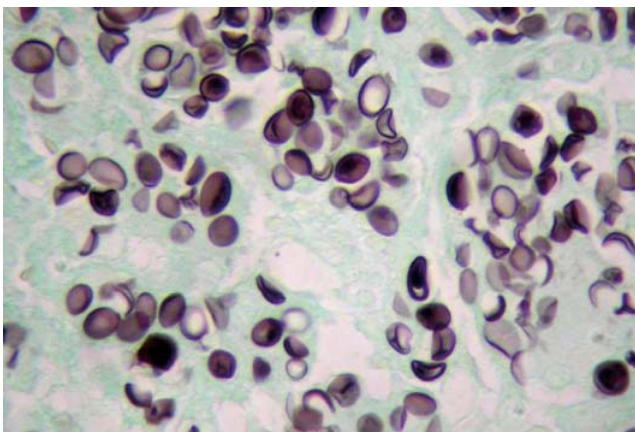


Fig. 2 Levures de grande taille de *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (Gomori-Grocott $\times 40$) Figure 2. Yeast large form of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (Gomori-Grocott $\times 40$)

Discussion

L'histoplasmose africaine, ou histoplasmose à grandes formes, sévit en Afrique, de part et d'autre de l'équateur, entre 20° de latitude nord et 20° de latitude sud. Environ 250 cas d'histoplasmose africaine sont rapportés dans la littérature [5]. Madagascar est le seul autre foyer connu d'histoplasmose africaine, en dehors de l'Afrique continentale [2]. Quatre cas d'histoplasmose africaine y ont été antérieurement décrits (Tableau 1), et nous rapportons le cinquième cas [1,8]. Comme le nôtre, tous les patients étaient originaires de la région Nord de la Grande Île, une zone à climat tropical humide [1,8]. Aucune enquête épidémiologique malgache n'est encore disponible concernant la distribution exacte de l'histoplasmose africaine. L'histoplasmose américaine est une autre mycose profonde due à *H. capsulatum* var. *capsulatum* : il s'agit d'une infection opportuniste très fréquente dans les pays hyperendémiques [6]. Contrairement à l'histoplasmose américaine, l'histoplasmose africaine est rarement associée au VIH, même en Afrique continentale où l'incidence de l'infection par le VIH est élevée. La prédominance masculine est retrouvée à Madagascar, comme dans la littérature, avec un sex-ratio respectivement de 3 et 2 [1,5,8].

Notre patient présentait des localisations typiques de l'histoplasmose africaine. L'expression clinique est souvent localisée (70 %). Elle intéresse la peau (31 %), les os (24 %) et les ganglions (6 %) [9].

La recherche d'une histoplasmose africaine doit faire partie d'un bilan d'une ulcération cutanée chronique en milieu tropical pour éviter un retard diagnostique. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'histoplasme à l'examen mycologique du pus ou à l'examen anatomopathologique des pièces biopsiques [7]. Tel était notre cas. L'examen direct avec la coloration au Gomori-Grocott ou à l'hématéine-éosine-safran (HES) montre une levure intracellulaire, de 7 à $15 \mu\text{m}$ de diamètre, à paroi épaisse et très réfringente, réalisant parfois un aspect pseudocapsulé en « verre de montre ». La culture sur le milieu de Sabouraud est à garder au moins six semaines, car son développement est lent, de 10 à 30 jours [6].

Lors de la première hospitalisation, l'itraconazole a été choisi en première intention du fait de sa disponibilité et de son maniement plus facile. Plusieurs auteurs utilisent en premier lieu l'itraconazole, le kétoconazole ou le fluconazole dans le traitement de l'histoplasmose africaine [6,9]. En cas d'inefficacité clinique ou d'une menace du pronostic vital, l'itraconazole peut être remplacé par l'amphotéricine B [6]. Le décès brutal de notre patient pourrait être expliqué par la toxicité cardiaque et/ou rénale de l'amphotéricine B.

La toxicité rénale est la plus fréquente et est sévère. Elle entraîne une insuffisance rénale ($> 50\%$), une hypokaliémie (25–75 %) ou une hypomagnésémie (30–75 %) [4]. Par ailleurs, la toxicité cardiaque se manifeste par une hyper- ou

Tableau 1 Caractéristiques épidémiocliniques des cas d'histoplasmosse africaine rapportés à Madagascar**Table 1** Epidemic and clinical characteristics of the previous cases of African histoplasmosis in Madagascar

| Cas | Sexe | Âge (ans) | Origine | Localisations | Traitement | Évolution | Références |
|-----|----------|-----------|------------|-------------------------|-------------------------------|-----------|------------|
| 1 | Masculin | 22 | Nord-ouest | Peau, ganglions | Aucun | Décès | [1,2] |
| 2 | Masculin | 72 | Nord | Peau | Exérèse chirurgicale | Guérison | [1] |
| 3 | Masculin | ND | Nord-est | Rate | Splénectomie | Guérison | [1] |
| 4 | Féminin | 47 | Nord | Peau, ganglions, ovaire | Hystérectomie, kétocoazole | Guérison | [8] |

hypotension artérielle, une arythmie ventriculaire, une bradycardie ou, plus rarement, une myocardiopathie dilatée. Elle peut survenir indépendamment du taux de la kaliémie [3]. L'amphotéricine B liposomale est moins toxique, mais coûte plus cher.

À Madagascar, la difficulté de la prise en charge de cette maladie se pose en cas d'échec des médicaments per os. La prescription de l'amphotéricine B injectable se heurte à deux problèmes majeurs : primo, son indisponibilité liée au coût élevé, secundo, sa surveillance biologique (ionogramme sanguin, créatininémie, magnésémie), difficile à réaliser, faute de laboratoire facilement accessible à toutes les catégories de malades.

Conclusion

L'histoplasmosse africaine est une maladie rare et de découverte récente à Madagascar. Nous attirons l'attention des médecins à garder à l'esprit l'éventualité d'une infection à *H. capsulatum* var. *duboisii* et à réaliser des examens mycologiques des pièces biopsiques ou du pus devant toutes ulcérations cutanées ou adénopathies chroniques. Les antifongiques per os sont plus faciles à manier que les produits injectables.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Coulanges P (1989) L'histoplasmosse à grandes formes (*H. duboisii*) à Madagascar : à propos de trois cas. Arch Inst Pasteur Madagascar 56(1):169–74
2. Coulanges P, Raveloarison G, Ravisse P (1982) Existence de l'histoplasmosse à *Histoplasma duboisii* en dehors de l'Afrique continentale : à propos du premier cas malgache. Bull Soc Pathol Exot 75:400–3
3. Danaher PJ, Cao MK, Anstead GM, et al (2004) Reversible dilated cardiomyopathy related to amphotericin B therapy. J Antimicrob Chemother 53:115–7
4. Deray G (2002) Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother 49: S137–S141
5. Gughani HC (2000) Histoplasmosis in Africa: a review. Indian J Chest Dis Allied Sci 42:271–7
6. Loulergue P, Bastides F, Baudouin V, et al (2007) Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* infections in HIV-infected patients. Emerg Infect Dis 13(11): 1647–52
7. Ngatse-oko A, Peko JF, Ntsiba H, et al (2006) Fracture pathologique révélant une histoplasmosse osseuse. À propos d'une observation chez une patiente de 60 ans. Bull Soc Pathol Exot 4:227–9 [http://www.pathexo.fr/SPE/abstract.php?id_article=4309]
8. Rapelanoro Rabenja F, Andriamampionona T, Zanasatra R, et al (2004) Histoplasmosse africaine à localisation multiple. Ann Dermatol Venereol 131(SPI/1):204
9. Velho GC, Cabral JM, Massa A (1998) African histoplasmosis: therapeutic efficacy of itraconazole. J Eur Acad Dermatol Venereol 10(1):77–80