

FRÉQUENCE DE L'HISTOPLASMOSE DANS LA POPULATION INFANTILE D'ÂGE SCOLAIRE

L. CORRIVEAU¹, Lucette LAFLEUR² et Luc CHICOINE³

Reconnue pour la première fois en 1905 par Samuel Taylor Darling comme une maladie d'évolution fatale, ce n'est qu'en 1945 que l'histoplasmosse fut considérée comme une maladie possiblement bénigne, lorsqu'on s'aperçut que les porteurs de calcifications pulmonaires négatifs au test cutané à la tuberculine, réagissaient à l'histoplasmine.¹

L'agent causal de l'histoplasmosse est un champignon qui, dans l'organisme ou en culture à 37° C, présente des cellules levuriformes ovales et bourgeonnantes. Sa culture à 22° C donne des colonies blanches et cotonnées dont le mycélium contient de grandes chlamydozoospores à parois épaisses, sphériques et équinoxiales qui sont caractéristiques de l'histoplasma capsulatum (2).

Au point de vue épidémiologique, la fréquence de la réponse au test cutané à l'histoplasmine varie beaucoup selon les continents et elle s'observe surtout aux États-Unis où, dans les États du centre et de l'est, jusqu'à 90% de la population adulte réagirait positivement (3).

Au Québec en 1948, une équipe de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal trouva, chez 75 écoliers, âgés de six à quinze ans, demeurant dans une municipalité de la région du Richelieu, une fréquence de 26.7% (4). Depuis quelques années, on a signalé, dans les hôpitaux de Montréal, une cinquantaine de cas cliniques d'histoplasmosse, dont trente-et-un admis au Jewish General Hospital (5); et en novembre 1963, on a constaté que le pourcentage de tests positifs à l'histoplasmine atteignait à l'hôpital "Royal Edward Laurentian" 61.7%, pour redescendre par la suite (6). Enfin au cours de l'été 1965, chez trois enfants de l'Hôpital Sainte-Justine, les tests cutanés et les analyses sérologiques ont été fortement suggestifs d'une infection à l'histoplasma.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude que nous avons entreprise avait pour but de définir la fréquence des primo-infections

¹ Méd. III, Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, stagiaire de recherche, laboratoire de bactériologie, Hôpital Ste-Justine.

² M.D., M.Sc., F.R.C.P.(C), médecin bactériologiste, Hôpital Ste-Justine, assistant-professeur à la Faculté de Médecine, Université de Montréal.

³ M.D., F.R.C.P.(C), pédiatre, Hôpital Ste-Justine, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal.

chez les sujets d'âge scolaire (5 à 10 ans), des deux sexes, qui fréquentent l'Hôpital Sainte-Justine.

Les enfants souffrant d'allergie et de collagénose, porteurs de néoplasie, ou sous traitement aux stéroïdes ou aux anti-histaminiques, étaient exclus de l'échantillonnage dans le but d'éliminer toute cause d'erreur dans la réaction d'hypersensibilité retardée. Nous avons aussi exclu ceux qui présentaient déjà des signes compatibles avec l'histoplasmosse, c'est-à-dire des infections du système respiratoire, de l'adénopathie ou une hépatosplénomégalie.

Les sujets de la recherche étaient par ailleurs choisis au hasard.

Notre protocole comprenait:

a) Une revue des antécédents médicaux des sujets, une radiographie pulmonaire, et deux tests sérologiques:

l'agglutination, qui met en présence le sérum du sujet et une suspension de particules de latex sensibilisées à l'histoplasmine⁴ (7, 8)

et la fixation du complément, où les antigènes sont des suspensions de la phase mycélienne et de la phase levure de l'histoplasma⁵;

b) trois tests cutanés d'hypersensibilité retardée: (après prélèvement de sérum)

le test à la tuberculine purifiée, concentration intermédiaire (0.0001 mg de P.P.D.);

l'intradermo-réaction témoin, faite avec le solvant de la tuberculine et de l'histoplasmine;

le test à l'histoplasmine standardisée et diluée au 100^{ième}.⁶

Ces tests cutanés étaient faits sur la face interne de l'avant-bras, après désinfection locale, par l'injection intra-dermique de 0.1 ml de la solution antigénique; la lecture était faite, après 48 heures, en termes de millimètres au diamètre moyen, d'érythème et d'induration. Les réactions, présentant 5 mm ou plus d'induration étaient considérées positives.

⁴ Histoplasmosis Latex Antigen: Consolidated Laboratories, Weston, Ontario, Canada.

⁵ Cette épreuve sérologique a été exécutée ou par le Laboratoire Provincial de Santé du Québec ou par celui d'Ontario.

⁶ Histoplasmine. Parke Davis, Détroit, Michigan, U.S.A.

RÉSULTATS

Chez les 104 enfants qui ont subi les trois intradermo-réactions, nous avons observé deux réactions positives à la tuberculine, six réactions positives à l'histoplasmine et aucune réponse au solvant témoin. Une réaction à l'histoplasmine a été douteuse.

De plus, nous avons eu l'occasion de poursuivre notre enquête chez dix-sept personnes, membres des familles de quatre sujets positifs à l'histoplasmine, que nous nommerons le groupe "contact". Chez celles-ci il y eut deux réactions positives à la tuberculine et sept à l'histoplasmine (Tableau I).

TABLEAU I
RÉSULTATS DES TESTS CUTANÉS

	Intradermo-Réactions positives	
	tuberculine	histoplasmine
Echantillonnage: 104 cas	2/104 (1.9%)	6/104 (5.7%)
Contacts: 17 cas	2/17 (11.7%)	7/17 (41.1%)

La réaction d'agglutination, dans le groupe échantillon, fut positive chez un seul sujet négatif à l'histoplasmine. La fixation du complément fut positive chez un des six sujets positifs à l'histoplasmine et chez trois des 97 sujets négatifs. Chez celui dont la réaction cutanée à l'histoplasmine fut douteuse, l'agglutination et la fixation de complément furent négatives (Tableau II).

TABLEAU II
ÉCHANTILLONNAGE

Analyses sérologiques positives	Intradermo-réaction à l'histoplasmine	
	Positive	Négative
Agglutination latex-histoplasmine	0/6 (0%)	1/97 (1.0%)
Fixation du complément	1/6 (16.6%)	3/97 (3.1%)

Le groupe "contact" nous a fourni des résultats plus franchés. Aucune agglutination ne fut observée. La fixation du complément fut positive chez la totalité des cas étudiés, soit six, qui étaient positifs à l'histoplasmine et négative chez la totalité des cas négatifs à l'histoplasmine, soit dix (Tableau III).

TABLEAU III

CONTACTS

Analyses sérologiques positives	Intradermo-réaction à l'histoplasmine	
	Positive	Négative
Agglutination latex-histoplasmine	0/6 (0%)	0/10 (0%)
Fixation du complément	6/6 (100%)	0/10 (0%)

A la radiographie pulmonaire, dans le groupe échantillon, nous avons observé des calcifications chez 33% des sujets positifs à l'histoplasmine et chez aucun des sujets négatifs à l'histoplasmine. Notons cependant que le sujet à intradermo-réaction douteuse était porteur de calcifications.

Dans le groupe "contact", nous avons retrouvé des calcifications chez deux sujets positifs à l'histoplasmine sur cinq et chez un sujet négatif à la tuberculine sur dix; ce dernier était cependant un ancien tuberculeux reconnu (Tableau IV).

DISCUSSION

L'intradermo-réaction à l'histoplasmine est le test universellement employé pour le diagnostic des primo-infections à l'histoplasmosse. Il devint positif, selon les auteurs, de quatre à huit semaines après le contact. L'opinion générale veut que la réaction positive demeure de nombreuses années, sinon durant la vie entière (9).

Le test a cependant ses limites, puisqu'on a rapporté des cas d'intradermo-réaction négative en dépit de l'évidence d'une infection antérieure. De plus, on observe des réactions croisées surtout avec la blastomycine, mais aussi avec la coccidioïdomycine et l'haplosporangine. Mais il faut noter que la probabilité d'une réaction croisée diminue dans les régions exemptes de blastomycose ou de coccidioïdomycose, comme le Québec et chez les enfants d'âge scolaire qui sont peu susceptibles d'avoir voyagé à l'étranger. Enfin, les réactions franchement positives, dont l'induration dépasse 12 mm comme dans 66% de nos cas, suggèrent la spécificité. Puisque la littérature ne rapporte pas de réactions croisées tuberculine-histoplasmine et que notre étude n'a mis en évidence aucune hypersensibilité non-spécifique au solvant utilisé, il faut donc croire qu'une réaction positive à l'histoplasmine est le signe d'une primo-infection à l'histoplasmosse et qu'une réaction positive à la tuberculine est le signe d'une primo-infection à la tuberculose.

TABLEAU IV
RADIOGRAPHIES PULMONAIRES

	<i>Image pulmonaire</i>	
	<i>Positive (calcifications)</i>	<i>négative</i>
Echantillonnage (104)	I.-D. réaction + (6)	2/6 (33.3%); 4/6 (66.7%)
	I.-D. réaction - (91)+	0/91 (0%); 91/91 (100.0%)
Cas de contact (17)	I.-D. réaction + (5)++	2/5 (40.0%); 3/5 (60.0%)
	I.-D. réaction - (10)	1/10 (10%)+++; 9/10 (90%)

+ Six sujets sont demeurés sans radiographie

++ Deux sujets sont demeurés sans radiographie

+++ Ce sujet était positif au test à la tuberculine (P.P.D.)

Notre enquête met ainsi en lumière une incidence plus forte des primo-infections à l'histoplasmosse, 5.7%, qu'à la tuberculose, 1.9%. Le test d'agglutination, selon les auteurs, devient positif précocement et temporairement, dans le cas d'une infection; les titres significatifs demeurent de deux semaines à quatre mois. Ce test présente aussi des réactions croisées avec la blastomycine et la coccidioïdomycine.

La valeur de ce test dans le dépistage tardif des primo-infections est discutable. Nos six cas de réaction positive à l'histoplasmine n'ont présenté aucune agglutination, alors qu'un réacteur négatif agglutina les particules. Cette réaction positive est d'une signification douteuse dans le contexte d'une histoire par ailleurs négative, car la concordance de deux tests ou plus aurait prouvé la valeur de la réponse obtenue.

La fixation du complément constitue, selon la littérature, le meilleur critère de diagnostic chez les porteurs d'une vieille infection, inactive ou asymptomatique. Elle revient positive deux semaines après l'infection et son titre diminue graduellement après l'infection, de quelques semaines à quelques années. L'utilisation de deux antigènes entiers, phase mycélienne et phase levure, élimine, pour un titre élevé, la possibilité de réactions croisées, de même que la concordance de deux tests sérologiques. Nous avons obtenu, chez nos sujets négatifs à l'histoplasmine, trois fixations du complément à des titres faibles. Par ailleurs, chez les trois, toute autre observation s'avérait négative.

Chez les cas d'intradermo-réaction positive à l'histoplasmine, nous n'avons noté qu'une fixation du complément positive au titre faible de un sur huit, mais chez un sujet dont l'intradermo-réaction était spécifique et où la radiographie pulmonaire révélait des calcifications. En somme la fixation du complément, sans confirmer dans tous les cas nos observations à l'intradermo-réaction, ne les a pas infirmées.

L'intérêt de la radiographie pulmonaire vient de ce que l'histoplasmosse est d'abord une infection pulmonaire contractée par inhalation, qui, en phase aiguë, peut produire des infiltrations avec adénopathies hilaires, des condensations segmentaires ou lombaires, ou une réaction pleurale; la cicatrisation des lésions laisse des calcifications éparées ou miliars. Ces calcifications n'ont cependant pas de forme caractéristique et leur étiologie doit être précisée par les tests cutanés et sérologiques. Nous n'avons pas découvert de calcification chez les sujets négatifs à l'histoplasmine, alors que parmi les six sujets positifs à l'histoplasmine, deux enfants — dont l'un avait une fixation du complément positive — -taient porteurs de calcifications. Le sujet dont l'intradermo-réaction à l'histoplasmine était considérée douteuse, présentait aussi des calcifications; les deux cas positifs à la tuberculine avaient les poumons clairs. Il apparaît donc que chez ces enfants, toutes les calcifications soient possiblement des séquelles d'histoplasmosse; il nous semble en outre exister une relation plus étroite entre le test cutané et la présence de calcifications

pulmonaires qu'entre le test cutané et les analyses sérologiques.

Dans le groupe "contact", composé de huit adultes et de neuf enfants, nous avons découvert une fréquence de réaction positive aux tests cutanés beaucoup plus grande que dans le groupe échantillon, soit 11.7% pour la tuberculine et 41.1% pour l'histoplasmine. Ceci peut être imputable à l'âge des sujets, puisque les adultes constituent 100% des réacteurs positifs à la tuberculine, et 71% des réacteurs positifs à l'histoplasmine. Mais la fréquence des réactions positives à l'histoplasmine chez les enfants d'âge scolaire est aussi supérieure à celle de l'échantillonnage. Il est donc possible qu'il y ait des foyers d'infection communs pour les familles.

L'agglutination aux particules de latex, négative dans tous les cas, attire les mêmes commentaires que pour l'échantillonnage. Par contre, les résultats de fixation du complément, positive chez tous les sujets positifs à l'histoplasmine et négative chez tous les autres, concordent avec l'opinion des auteurs qui veulent que ce soit le meilleur test sérologique d'une infection ancienne.

La radiographie pulmonaire nous a donné des résultats superposables à ceux livrés par l'échantillonnage; 40% des réacteurs positifs à l'histoplasmine étaient porteurs de calcifications et le seul porteur négatif à l'histoplasmine avait déjà souffert de tuberculose.

Enfin une revue des dossiers des sujets de l'enquête, dont 63.4% proviennent de l'extérieur de Montréal, révèle que tous les cas de primo-infection décelés habitaient l'Île de Montréal. Bien que la littérature américaine rapporte une fréquence plus forte chez les ruraux, nous ne croyons pas devoir nécessairement conclure qu'une source d'infection différente est en cause.

CONCLUSION

En conclusion, notre enquête nous a permis de mettre en évidence une fréquence des primo-infections à l'histoplasmosse chez des sujets d'âge scolaire, d'au moins 5.7%, c'est-à-dire supérieure à la fréquence des primo-infections à la tubercu-

lose. Cela ne peut qu'appuyer les médecins qui incluent dans leur diagnostic différentiel, l'histoplasmosse, une maladie récemment retracée au Québec.

Résumé

Afin d'obtenir des données sur l'incidence de l'histoplasmosse chez les enfants, 104 enfants, de 5 à 10 ans, et 17 contacts familiaux furent étudiés, au moyen d'épreuves sérologiques, de tests cutanés et d'une radiographie pulmonaire. L'épreuve cutanée fut positive chez 6 enfants et chez 7 de leurs contacts familiaux. Une seule épreuve sérologique fut positive chez les enfants mais 6/6 le furent chez les contacts. La radiographie pulmonaire montra des calcifications chez 4 des sujets positifs à l'intradermo-réaction et chez aucun des autres.

Notre étude montre dans une incidence de 5.7% chez les enfants d'âge scolaire.

Summary

In order to obtain data on the incidence of histoplasmosis among school aged children living in our region, 104 children and 17 immediate familial contacts were investigated through immunological and radiological procedures. 6 children and 7 contacts have a positive intradermal reaction. However serological studies were positive in only one of the children and in the six contacts studied. Chest-films revealed calcifications in 4 of the positive histoplasmin reactors and none among the negative reactors.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEGRONI, P.: Histoplasmosis Ch. I. General Characteristics of Histoplasmosis. p. 3-5. C. C. Thomas, édit., Springfield, 1965.
2. PINE, L.: Morphological and Physiological Characteristics of Histoplasma Capsulatum. Histoplasmosis Ed. Sweany H. C., C. C. Thomas, édit., Springfield, 1960.
3. AJELLO, L.: Geographic Distribution of Histoplasma Capsulatum. Histoplasmosis Ed. Sweany, H.C., p. 88-95. C. C. Thomas, édit., Springfield, 1960.
4. GUY, R. et coll.: Histoplasmin Sensitivity: Preliminary Observations in a Group of School Children in the Province of Quebec, Canada. *J. Public Health*, 40: 68-71, 1949.
5. LESNOFF, A. et coll.: Histoplasmosis in Montreal during Fall of 1963 with Observations on Erythema Multiform. *Canad. Med. Ass. J.*, 91: 1154-1160 (28 nov.) 1964.
6. Cité par CHAREST, G. dans l'Histoplasmosse. *Soc. d'Hyg. et Méd. Préventive de la Province de Québec*, 17: 8-11 (oct.) 1964.
7. SASLAW, S. et CARLISLE, N. H.: A Histoplasmin-latex Agglutination Test. *J. Lab. Clin. Med.*, 50: 949, 1957.
8. SASLAW, S. et CARLISLE, N. H.: Histoplasmin-Latex Agglutination Test. II. Result with Human Sera. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97: 700-703, 1958.
9. PALMER, C. E. et EDWARD, P. Q.: The Histoplasmin Skin Test. Histoplasmosis Ed Sweany, H. C., p. 189-207. C. C. Thomas, édit., Springfield, 1960.