

# APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE L'HISTOPLASMOSE DISSÉMINÉE

MANTO A (1), HAYETTE MP (2), GIOT JB (1), DELPORTE G (3), COLLEYE O (3), LÉONARD PH (1)

**RÉSUMÉ :** L'histoplasmose disséminée est une affection présentant des signes cliniques peu spécifiques. En cas de fièvre chez un patient sous anti-TNF alpha, la recherche de voyages dans les régions de haute endémicité par une anamnèse rigoureuse permet la suspicion de l'infection. Lorsqu'elle est suspectée, son diagnostic se fait par la recherche des antigènes dans les urines et dans le sang (si cette analyse est disponible), la réalisation d'une sérologie, ainsi que le prélèvement d'un échantillon infecté par lavage broncho-alvéolaire ou biopsie tissulaire pour la mise en culture, la recherche directe par microscopie et l'analyse anatomopathologique. Il est également possible de réaliser une PCR *Histoplasma*. Lorsque le traitement est initié précocement, l'évolution est favorable dans la grande majorité des cas. Il nécessite l'administration IV d'amphotéricine B suivie d'itraconazole *per os*.

**MOTS-CLÉS :** *Histoplasmose - Histoplasma capsulatum - Anti-TNF alpha - Diagnostic*

## DIAGNOSTIC APPROACH TO DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS

**SUMMARY :** Disseminated histoplasmosis is a condition with nonspecific clinical signs. In case of fever in a patient receiving anti-TNF alpha therapy, a thorough history that includes travel to areas of high endemicity can raise suspicion of infection. When suspected, diagnosis is made by detecting antigens in urine and blood (if this analysis is available), conducting serology, and obtaining a specimen for culture, direct microscopy, and histopathological analysis. PCR for *Histoplasma* can also be performed. When treatment is initiated early, the outcome is favourable in the vast majority of cases. Treatment requires intravenous administration of amphotericin B followed by oral itraconazole.

**KEYWORDS :** *Histoplasmosis - Histoplasma capsulatum - Anti-TNF alpha - Diagnosis*

## INTRODUCTION

L'histoplasmose est une infection fongique causée par *Histoplasma capsulatum*, un champignon dimorphique endémique de certaines régions du monde telles que la vallée du Mississippi aux États-Unis, l'Amérique centrale, le nord de l'Amérique du Sud, l'Afrique intertropicale et l'Océanie. La contamination humaine s'opère via l'inhalation de spores aérosolisées dans l'air à partir des sols infestés. Si l'infection est souvent asymptomatique ou bénigne chez l'hôte immunocompétent, elle peut évoluer vers des formes graves, notamment chez les patients immunodéprimés. Le diagnostic de l'histoplasmose représente un défi en raison de la diversité des présentations cliniques et de l'absence de signes pathognomoniques. Il repose sur une combinaison de méthodes dont la pertinence dépend du contexte clinique. L'examen direct et la culture permettent une identification formelle du champignon, mais cette dernière reste limitée par son délai de positivité prolongé. La détection des antigènes fongiques, notamment dans l'urine et le sérum, constitue une approche

rapide et sensible, particulièrement indiquée dans les formes disséminées. La sérologie peut être utile dans les formes subaiguës ou chroniques, bien que sa sensibilité soit réduite chez les patients immunodéprimés. La PCR, encore peu standardisée, représente une alternative prometteuse pour une détection rapide de l'ADN fongique. Enfin, l'analyse histopathologique permet d'identifier les levures dans les tissus infectés, notamment dans les biopsies pulmonaires, ganglionnaires ou médullaires. Face à ces multiples approches, le choix des tests diagnostiques doit être adapté à la présentation clinique et au statut immunitaire du patient. Cet article propose une revue des stratégies diagnostiques de l'histoplasmose, en analysant leur performance, leurs indications et leurs limites dans la pratique clinique.

## PRÉSENTATION DU CAS

Une femme belge de 48 ans est hospitalisée dans le service d'Infectiologie du CHU de Liège (Belgique) pour fièvre d'origine indéterminée. Elle présente depuis deux semaines des pics de température une à deux fois par jour, situés entre 38,0°C et 39,0°C, et prédominant l'après-midi. On relève dans ses antécédents une recto-colite ulcéro-hémorragique diagnostiquée six ans auparavant, actuellement traitée par infliximab (traitement inhibiteur du TNF-alpha), un épisode de pancréatite aiguë survenu lors de la prise de méسالazine et une cholécystectomie. On note, à l'anamnèse, une notion de séjour au

(1) Service d'Infectiologie, CHU de Liège, Belgique.  
(2) Service de Microbiologie clinique, CHU de Liège, Belgique.  
(3) Service d'Anatomie pathologique, CHU de Liège, Belgique.

Costa-Rica, trois mois avant son admission, au cours duquel elle a pratiqué la spéléologie.

Depuis deux mois, elle présente des céphalées frontales prédominantes le matin. Une antibiothérapie *per os* par amoxicilline + acide clavulanique 875/125 mg 3x/j pendant 15 jours accompagnée d'une corticothérapie par méthylprednisolone *per os* à la dose de 0,5 mg/kg pendant 30 jours a été prescrite pour une suspicion de sinusite aiguë. La patiente rapporte également une toux sèche et une dyspnée de grade II, ainsi qu'une sensation de dysgueusie. La biologie révèle la présence d'un syndrome inflammatoire avec une CRP dosée à 76,2 mg/L et une leucopénie (4.030 GB/mm<sup>3</sup>). Une légère cytolyse et une cholestase sont également observées (TGP 44 U/L (normes 9 - 45 U/L), TGO 46 U/L (norme 15 - 37 U/L), phosphatase alcaline 514 U/L (norme 41 - 125 U/L), gamma-GT 175 U/L (norme 12 - 64 UI/L)). La ponction lombaire et l'IRM cérébrale s'avèrent être sans particularité.

Au vu de nombreux voyages exotiques réalisés par la patiente, un screening sérologique étendu pour l'histoplasmoze, la leishmaniose, la schistosomiase, la coxiellose, la toxoplasmose, la syphilis, la brucellose, les rickettsioses, la leptospirose, la bartonellose, la borréliose, le HIV, les hépatites A, B et C, l'EBV, le CMV, l'hantavirose et la fièvre du Nil-Occidental est réalisé et s'avère négatif.

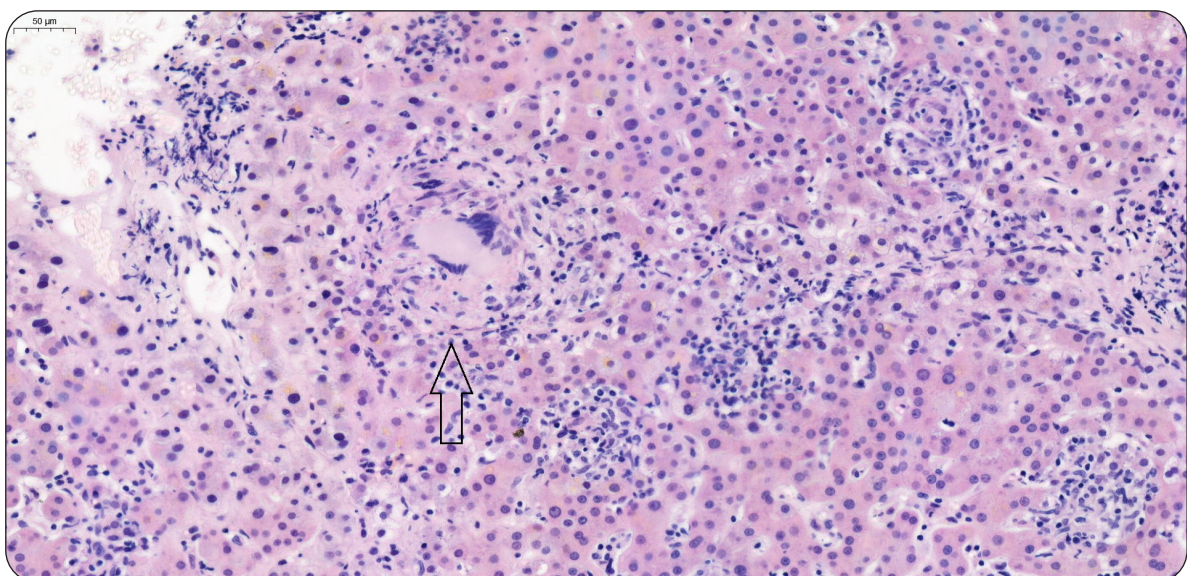
En l'absence de diagnostic étiologique, un PET-CT corps entier est finalement réalisé.

Celui-ci montre la présence d'une hyperfixation hépatique intense, diffuse et hétérogène de l'ensemble du lobe hépatique droit et une hyperfixation diffuse moins intense au niveau lobaire gauche, ainsi que la présence de plusieurs foyers ganglionnaires en régions para-trachéale droite, célio-mésentérique et rétropéritonéale. L'analyse anatomo-pathologique de la ponction-biopsie hépatique met en évidence la présence de lésions granulomateuses non nécrosantes, sans objectivation de micro-organisme, évoquant une sarcoïdose en première intention (Figure 1). Une nouvelle corticothérapie à la dose de 1 mg/kg est donc initiée, sans amélioration des symptômes.

Finalement, la culture fongique de la biopsie hépatique se positive après trois semaines pour la présence d'*Histoplasma capsulatum* (résultat confirmé par séquençage moléculaire du gène ITS («Internal Transcribed Spacer»)). Une coloration de Grocott sera réalisée *a posteriori* sur une coupe de la biopsie hépatique, confirmant la présence de levures à l'examen microscopique anatomo-pathologique (Figure 2).

Un traitement par amphotéricine B liposomale à la dose de 3 mg/kg est initié. En cours de traitement, la patiente présente un trouble phasique transitoire. L'IRM cérébrale met en évidence une lésion ischémique, secondairement hémorragique de 21 mm au niveau de la tête du noyau caudé gauche avec hémoventriculie secondaire, ainsi qu'une autre lésion plus petite au niveau du toit du quatrième ventricule.

**Figure 1.** Examen microscopique de la biopsie hépatique. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine mettant en évidence un granulome épithélioïde non nécrosant (flèche)



**Figure 1.** Examen microscopique de la biopsie hépatique. Coloration de Grocott mettant en évidence des levures (flèches)



La dose d'amphotéricine B est donc majorée à 5 mg/kg pour permettre une meilleure concentration dans le système nerveux central. Comme l'évolution était finalement favorable, et au vu de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, un relais *per os* par itraconazole est décidé après 17 jours de traitement par amphotéricine B.

## DISCUSSION

Le traitement par inhibiteur du TNF-alpha est responsable d'un déficit de recrutement et d'activation des macrophages et des lymphocytes au niveau tissulaire, entraînant une sensibilité accrue aux infections opportunistes (1). En effet, en présence d'un agent infectieux, les macrophages alvéolaires produisent une quantité importante de TNF-alpha, une cytokine cruciale pour la formation des granulomes. Ces granulomes jouent un rôle-clé en contenant les agents pathogènes sur le site infecté. Par ailleurs, le TNF-alpha active la formation des phagosomes qui sont nécessaire à l'élimination des pathogènes intracellulaires. Le germe le plus fréquemment identifié chez les patients présentant une infection granulomateuse associée à une thérapie par inhibiteurs du TNF-alpha est *Mycobacterium tuberculosis* (2, 3). Chez ces patients, le risque relatif de développer une tuberculose varie de 2 à 25, en fonction du pays, de la maladie sous-jacente et de l'utilisation concomitante d'autres immunomodulateurs (4). Il existe

d'ailleurs une obligation légale de réaliser un dépistage de la tuberculose avant d'initier ce traitement (5). Les autres causes d'infections identifiées sont principalement d'origine fongique, incluant l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, les candidoses, l'aspergillose, la cryptococcose, la pneumocystose et la blastomycose (6), ainsi que des infections d'origine bactérienne (1). Cet article se concentre sur l'approche diagnostique de l'histoplasmosse.

## RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE ET MODE DE TRANSMISSION

L'histoplasmosse est une infection méconnue dans nos régions. En effet, *Histoplasma capsulatum*, l'agent pathogène responsable de l'histoplasmosse américaine, est un champignon essentiellement retrouvé dans des régions de haute endémicité telles que la vallée du Mississippi aux États-Unis, où elle représente d'ailleurs l'infection fongique invasive la plus courante (7). Il est également présent, mais en moindre quantité, en Amérique centrale, dans le nord de l'Amérique du Sud, en Afrique intertropicale et en Océanie.

Le champignon se développe dans l'environnement sous forme de moisissures présentes dans les sols riches en excréments d'oiseaux ou de chauves-souris, dans des endroits fortement infestés et confinés tels que les grottes, les galeries, les fermes et les silos d'élevage. La contamination humaine s'opère via l'inhalation de spores aérosolisées dans l'air à

partir des sols infestés. *Histoplasma capsulatum* est un champignon dimorphique qui présente une phase mycélienne lorsqu'il est à température ambiante, produisant alors les spores responsables de l'infection, et une phase levurique à température corporelle qui, elle, n'est pas contagieuse, ce qui explique l'absence de contamination interhumaine. Des épidémies sont, par contre, fréquemment observées lors d'abatages d'arbres et sur les chantiers de construction (8).

Le germe est donc peu présent en Europe (en dehors de très rares cas sporadiques en Italie et en Allemagne). Pourtant, l'histoplasmosse représente la seconde infection granulomateuse et la première infection fongique au monde chez les patients sous anti-TNF alpha (6) et il reste donc important qu'elle soit connue des cliniciens de nos régions. Par ailleurs, tout comme la tuberculose, l'histoplasmosse peut être responsable d'une infection latente qui peut se réactiver suite à l'apparition ultérieure d'une immunodéficience, parfois des années après son acquisition en zone endémique. Au vu de l'accroissement récent du nombre de traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs administrés, l'incidence de l'histoplasmosse est actuellement en augmentation dans les pays non endémiques (6).

## PRÉSENTATION CLINIQUE

L'expression clinique de la maladie est principalement dépendante de la taille de l'inoculum auquel le patient est exposé. Lors d'une primo-infection, seulement 50 % des patients développeront des symptômes (7).

Après une période d'incubation de deux semaines, lorsque la maladie s'exprime, les spores sont responsables d'une pneumonie aiguë ou subaiguë, engendrant une symptomatologie aspécifique : toux, dyspnée, douleur thoracique, fièvre, frisson et asthénie. La radiographie thoracique permettra souvent de mettre en évidence la présence d'un infiltrat interstitiel bilatéral diffus avec adénopathies médiastinales. Cette phase est appelée l'histoplasmosse primitive aiguë (9).

Après l'épisode aigu, trois cas de figure sont possibles : soit le germe sera éliminé de l'organisme du patient, soit il persistera sous forme latente au sein de granulomes intrathoraciques, soit il provoquera une infection pulmonaire chronique, cavitaire et prédominant aux apex, appelée histoplasmosse chronique cavitaire (phase similaire à une tuberculose cavitaire) (9).

La forme disséminée, quant à elle, appelée histoplasmosse disséminée évolutive, est présente seulement chez un patient sur deux mille, avec comme facteur de risque principal un sta-

tut immunitaire déficient (59 % des cas d'histoplasmosse disséminée), mais aussi l'enfance, l'âge supérieur à 55 ans et l'exposition prolongée à de grands inoculums d'*Histoplasma* (10). Elle apparaît à la suite d'une dissémination du champignon à l'ensemble du système réticulo-endothélial, avec atteinte hépatosplénique, adénopathies, parfois un envahissement médullaire et plus rarement présence d'ulcérations du tractus gastro-intestinal. Elle se développe alors de façon subaiguë ou chronique et se manifeste par des symptômes pseudo-grippaux aspécifiques tels qu'une fièvre, une asthénie, une perte de poids ou une sensation de malaise. Elle peut alors se compliquer secondairement d'une dissémination de l'infection par voie hématogène, responsable d'atteintes focales du système nerveux central et d'une propagation aux surrénales (11).

## DIAGNOSTIC

Lorsqu'il existe une suspicion d'histoplasmosse, les recommandations de l'IDSA («Infectious Diseases Society of America») préconisent la mise au point par la recherche d'antigènes urinaires, un screening sérologique et le prélèvement d'un échantillon infecté pour la mise en culture et l'analyse anatomo-pathologique (12).

### RECHERCHE D'ANTIGÈNES URINAIRES

Le diagnostic de l'histoplasmosse par la recherche d'antigènes dans les urines se fait par immunoassay, un test rapide, mais dont la performance dépend de plusieurs facteurs (13, 14). Ce test présente une très haute sensibilité chez les patients immunodéprimés atteints d'une forme disséminée. Chez ces patients, l'antigène d'*H. capsulatum* est retrouvé dans les urines dans 94 % des cas alors que la sensibilité chez les patients non-immunodéprimés n'est que de 73 %. La sensibilité de l'antigénurie dans les formes disséminées est dépendante également de la sévérité de l'infection. En cas de forme disséminée grave, elle est de 100 %, contre 96 % dans les formes modérées et 79 % dans les formes légères. Par contre, chez les patients présentant une forme non disséminée, la sensibilité de l'antigénurie est seulement de 43 % (50 % chez les patients immunodéprimés contre 41 % chez les non-immunodéprimés). En cas d'atteinte pulmonaire, certains centres réalisent également ce test sur le lavage broncho-alvéolaire (LBA). La première limite de cette analyse urinaire est sa disponibilité très restreinte en Europe où seuls quelques centres spécialisés en disposent. Elle n'a d'ailleurs pas été

réalisée chez notre patiente. La seconde limite se situe dans sa faible spécificité, qui est due à une réaction croisée avec d'autres infections fongiques, surtout l'aspergillose et la blastomycose. Des réactions croisées entre l'histoplasme et l'antigène galactomannane sont d'ailleurs également observées. Sa recherche au niveau sérique peut être utilisée pour orienter le diagnostic vers une étiologie fongique en cas d'infection disséminée d'origine indéterminée.

### RECHERCHE D'ANTICORPS SÉRIQUES

La recherche d'anticorps, elle, au contraire, perd de sa sensibilité chez les patients immunodéprimés : en cas de forme disséminée, les anticorps sont présents chez 90 % des patients immunocompétents contre seulement 70 % des patients immunodéficients (13). Il existe, cependant, une grande variabilité selon la cause de l'immunodéficiences. Les dernières séries rétrospectives font état d'une sensibilité de 38 % chez les patients greffés d'organe solide contre 83 % chez les patients sous anti-TNF alpha (15, 16), comme on le voit chez notre patiente chez qui la sérologie est restée négative. Par ailleurs, la production d'anticorps apparaît lentement après l'infection aiguë, prenant dans certains cas jusqu'à trois mois avant d'être détectable. La sensibilité de la sérologie dépend donc également de la phase de l'infection (13). Elle est seulement de 67 % dans l'infection pulmonaire aiguë (symptômes présents depuis moins d'un mois) contre 95 % dans l'infection pulmonaire subaiguë (symptômes présents depuis plus d'un mois). Dans les régions de haute endémicité, au vu de la persistance d'anticorps sériques plusieurs années après que l'individu ait été exposé au germe, l'intérêt de cette analyse est modéré car sa valeur prédictive positive est faible. Elle devient, par contre, très élevée lorsqu'elle est positive chez un patient européen.

### RECHERCHE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le prélèvement d'un échantillon infecté est un geste très utile au diagnostic, car il permet la réalisation de plusieurs analyses distinctes. Toutefois, ce prélèvement n'est pas toujours possible à réaliser en pratique clinique. Lors de l'examen direct, la coloration de May-Grünwald Giemsa peut mettre en évidence de petites levures de 3 à 5 µm de diamètre à l'intérieur des macrophages. Ces levures se colorent en rose fuchsia au «Periodic-Acid-Schiff» (PAS). La culture fongique, quant à elle, se réalise sur milieu de Sabouraud incubée entre 25 et 30°C. Elle nécessite un délai long de 2 à 6 semaines pour obtenir les résultats (17). Enfin, l'ana-

lyse anatomopathologique, si elle est positive, révélera la présence de granulomes lymphohistiocytaires, qui évolueront avec le temps vers une nécrose caséiforme (18). La performance de ces analyses dépendra principalement de la forme clinique au moment du prélèvement (9). Chez les patients présentant des signes de pneumonie aiguë, un diagnostic rapide justifiant la réalisation d'un LBA est souvent nécessaire. Malheureusement, à ce stade, la sensibilité de l'examen direct est faible, de l'ordre de 50 %, et est fortement dépendante de l'expertise de l'opérateur. Si une bronchoscopie est réalisée, une biopsie trans-bronchique pour analyse anatomopathologique doit donc également être considérée si l'état clinique du patient le permet et qu'il ne présente pas de coagulopathie significative. Un infiltrat interstitiel en présence de levures intracellulaires sera alors observé aux coupes histologiques. Il est important de noter qu'à ce stade, les granulomes n'auront pas encore eu le temps de se former. Chez les patients présentant une forme cavitaire, la sensibilité de l'examen direct et de la culture sur LBA est plus élevée, atteignant alors 50 à 85 % (13). Chez ces patients, l'analyse d'une simple expectoration peut être tentée en première intention. Enfin, en cas de forme disséminée, la réalisation d'un prélèvement peut s'avérer être compliquée car il n'existe pas systématiquement une atteinte pulmonaire associée. Dans les pays européens, en l'absence d'accès aux tests antigéniques, cette forme peut, par conséquent, être difficile à diagnostiquer. Dans ce cas de figure, l'examen direct et la culture peuvent être effectués sur frottis sanguin ou, lorsque qu'il existe une suspicion d'atteinte médullaire, sur biopsie de moelle osseuse (19). La coloration de Giemsa pourra alors identifier la présence de levures intracellulaires contenues à l'intérieur des cellules phagocytaires mononucléées ou polynucléées, combinée en cas de positivité à un examen après colorations spéciales (Gomori-Grocott ou «Periodic Acid Schiff»). Il est également possible de réaliser une PCR *Histoplasma* directement sur le sang ou sur la biopsie de moelle osseuse. Enfin, en dernier recours, une biopsie tissulaire d'un organe atteint peut être prélevée. Chez notre patiente, c'est la mise en culture de la biopsie hépatique qui a permis le diagnostic.

### IMPLICATION CLINIQUE

Les infections fongiques telles que l'histoplasme sont des infections qui peuvent être difficiles à diagnostiquer. Cette difficulté est d'abord

liée à l'expression polymorphe de la maladie, tant sur le plan clinique que biologique, variant en fonction de l'état immunitaire du patient ainsi qu'au cours de la progression de l'infection. Elle est ensuite liée à la faible sensibilité des méthodes diagnostiques non invasives et au très long délai nécessaire à la mise en évidence du germe par culture fongique. Il n'est pas rare qu'un traitement doive être initié avant la réception du résultat de cette culture. Le traitement consiste en l'administration d'amphotéricine B pour les infections sévères ou disséminées, tandis que l'itraconazole est utilisé pour les formes modérées à légères. Comme le diagnostic différentiel se fait principalement avec la tuberculose et la sarcoïdose, leur traitement sera dans le premier cas inefficace et potentiellement toxique, dans le second cas potentiellement délétère. Savoir évoquer le diagnostic d'histoplasmosis et connaître les différentes méthodes diagnostiques disponibles et leur limite semblent donc primordiaux dans la gestion de ce genre de cas.

## CONCLUSION

Le diagnostic de l'histoplasmosis repose sur une approche combinant plusieurs techniques. La culture fongique reste la référence pour une identification définitive, mais son délai prolongé limite son utilité en contexte d'urgence. La détection des antigènes, en particulier dans l'urine et le sérum, s'est imposée comme un outil diagnostique rapide et performant, notamment dans les formes disséminées. La sérologie conserve une place dans les formes subaiguës et chroniques, bien qu'elle soit d'interprétation plus complexe chez les patients immunodéprimés. La PCR représente une méthode prometteuse, bien que sa standardisation doive encore être affinée pour une généralisation en routine clinique. Enfin, l'analyse histopathologique reste une méthode clé pour confirmer le diagnostic en cas de prélèvements tissulaires. L'optimisation de la prise en charge diagnostique repose sur une sélection raisonnée des tests en fonction du contexte clinique et du statut immunitaire du patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;**5**:79-99.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;**345**:1098-104.

3. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1261-5.
4. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;**36**:1185-206.
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;**60**:800-5.
6. Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. *Clin Chest Med* 2009;**30**:279-86.
7. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, et al. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:822-5.
8. Kasuga T, White TJ, Koenig G, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Molecular Ecology* 2003;**12**:3383-401.
9. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;**25**:129-44.
10. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, et al. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:162-9.
11. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis). In: Bennett JE, Raphael D, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3162-76.
12. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:807.
13. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:448-54.
14. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis* 2010;**50**:85-92.
15. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-alpha blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015;**61**:409-17.
16. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis* 2013;**57**:1542-9.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Cloud J, et al. Histoplasmosis: a clinical review. *JAMA* 2004;**291**:2568-77.
18. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;**30**:207-27.
19. Evrard S, Caprasse P, Gavage P, et al. Disseminated histoplasmosis: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2018;**73**:356-63.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Manto A, service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : manto.andrea@hotmail.com