

3

Développement du premier score pronostique de l'histoplasmose associée au VIH : the Histoplasmosis case-Fatality Score

Ugo FRANÇOISE¹, Mathieu NACHER^{1,2}, Morgane BOURNE-WATRIN³, Loïc EPELBOIN⁴, Camille THOREY⁵, Magalie DEMAR⁶, Jean François CAROD⁷, Félix DJOSSOU⁴, Pierre COUPPIÉ³, Antoine ADENIS¹



CONTEXTE

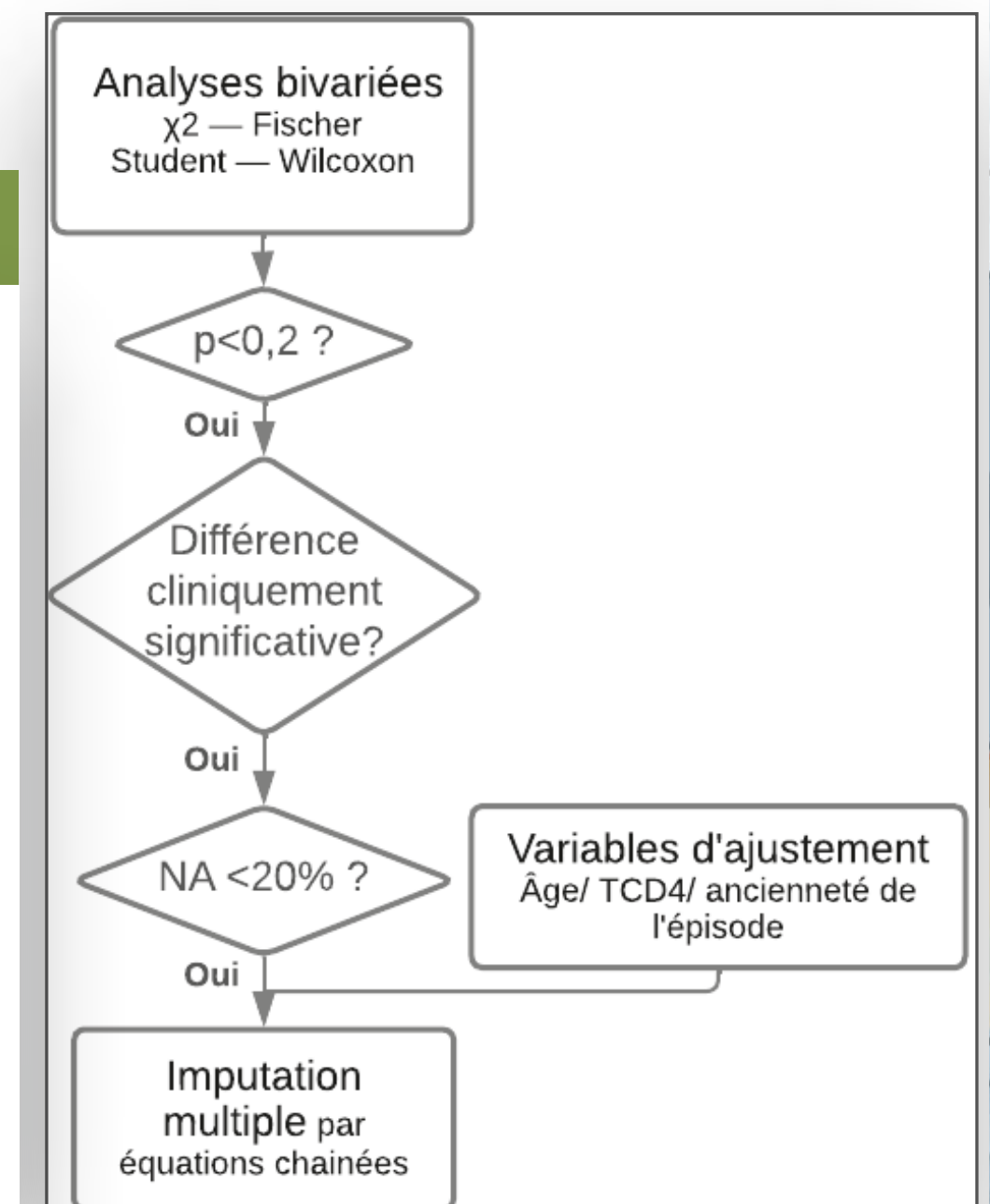
En Amérique latine, l'incidence de l'histoplasmose associée au VIH est au moins aussi élevée que celle de la tuberculose, et la mortalité attribuable à cette infection fongique pourrait même être supérieure. La prise en charge des formes graves repose sur un traitement d'induction par amphotéricine B liposomale, les autres étant traitées par itraconazole. Ce choix thérapeutique repose donc sur l'évaluation de la gravité, qui reste mal définie et repose sur l'expérience du médecin.

OBJECTIF

Développer un score pronostique de la mortalité à 30 jours de l'instauration du traitement antifongique — critère fort et objectif de la gravité de la maladie — peu coûteux et utilisable au chevet du patient.

MÉTHODES

Population : Base de données VIH-Histoplasmose de la Guyane de 1982 à 2020.
Modélisation : Après sélection des variables d'intérêt (**Diagramme de flux**), nous avons construit un modèle explicatif par régression logistique multivariée, à partir duquel nous avons obtenu un modèle prédictif par pas à pas descendant manuel. Nous avons construit le score à partir de ce modèle (**Tableau 2**), et évalué sa calibration par méthode graphique (**Figure 1**), ainsi que ses performances de discrimination par courbes ROC (Receiver Operating Characteristic, en utilisant des méthodes d'échantillonnage fractionné et de validations croisées (**Figure 2**)).
Seuil : Afin de conclure sur le caractère grave ou non de l'infection, nous avons défini un seuil en privilégiant la sensibilité, afin que le moins de cas graves soient classés à tort comme des cas non graves.



RÉSULTATS

Tableau 1. Population

Caractéristiques	Vivant à J30	Décédé à J30
n (%)	359 (86.5)	56 (13.5)
Âge moyen (SD)	40.7 (9.9)	39.7 (10.1)
Sexe masculin (%)	233 (64.9)	36 (64.3)
Autre infection opportuniste concomitante (%)	159 (44.3)	26 (46.4)
Histoplasmose révélant l'infection par le VIH (%)	285 (79.4)	42 (75.0)
Performance status ≥ 3 (%)	130 (36.2)	48 (85.7)
Fièvre (%)	301 (84.8)	54 (96.4)
Trouble de la vigilance (%)	14 (3.9)	16 (28.6)
Dyspnée (%)	39 (10.9)	33 (58.9)
Lésions cutanées (%)	42 (11.8)	10 (17.9)
Signes digestifs (%)	255 (71.4)	36 (64.3)
Taux médian de lymphocytes TCD4 / μ L [IQR]	35 [13-77]	20 [7-48]
Étendue de la numération lymphocytaire TCD4 / μ L	0-590	0-98
Charge virale VIH médiane en log ₁₀ /mL [IQR]	5.3 [4.7-5.7]	5.4 [5.1-5.8]
Hémoglobine moyenne en g/dL (SD)	9.28 (2.04)	8.18 (1.88)
Taux plaquettaire médian en G/L [IQR]	198 [111-274]	93 [40-178]
Albuminémie moyenne en g/L (SD)	24.8 (6.8)	18.8 (7.6)
Concentration médiane de CRP en mg/L [IQR]	46 [17-88]	119 [78-148]
Créatininémie médiane en μ mol/L [IQR]	76 [63-95]	88 [77-127]
Taux médian d'ASAT en UI/L [IQR]	54 [33-90]	73 [33-145]
Taux médian de LDH en UI/L [IQR]	393 [277-740]	834 [377-1840]
Syndrome interstitiel sur la radiographie thoracique (%)	92 (32.1)	36 (67.9)

Tableau 2. Critères de l'Histoplasmosis case-Fatality Score

Variable	N	Odds ratio	p	HFS
Performance status ≥ 3	No	Reference		
	Yes	5.60 (2.35, 14.87)	<0.001	+2
Altered mental status	No	Reference		
	Yes	6.62 (2.18, 21.23)	0.001	+3
Dyspnea	No	Reference		
	Yes	3.87 (1.54, 9.94)	0.004	+2
Interstitial lung pattern on the chest X-ray	No	Reference		
	Yes	2.09 (0.84, 5.16)	0.107	+1
CRP ≥ 75 mg/L	No	Reference		
	Yes	5.45 (2.44, 13.06)	<0.001	+2
Cytopenia*	No cytopenia	Reference		
	One cytopenia	2.35 (0.93, 6.39)	0.080	+1
	Two cytopenia	5.74 (2.00, 17.64)	0.001	+2

Adjusted odds ratio from logistic regression coefficients with 95% confidence interval
 HFS : Histoplasmosis case-Fatality Score, obtained by dividing the model's explanatory variable coefficients by the smallest of them and rounding to the nearest integer
 *One cytopenia (anaemia <9g/dL or thrombocytopenia <100000/mL) and two cytopenia (anaemia <9g/dL and thrombocytopenia <100000/mL)

Résultats principaux

- L'HFS est le **premier score** pronostique de l'histoplasmose associée au VIH.
- L'HFS **prédit la mortalité à 30 jours** de l'initiation du traitement antifongique (AUC 0,91 ; IC95%= 0,87-0,94).
- Le **seuil $\geq 5/12$** a permis de classer les patients avec une sensibilité de 84%, une spécificité de 81%, une valeur prédictive positive de 40% et une **valeur prédictive négative de 97%**.
- Un **HFS <5** était associé à une mortalité à 30 jours **<5%**.

Calibration

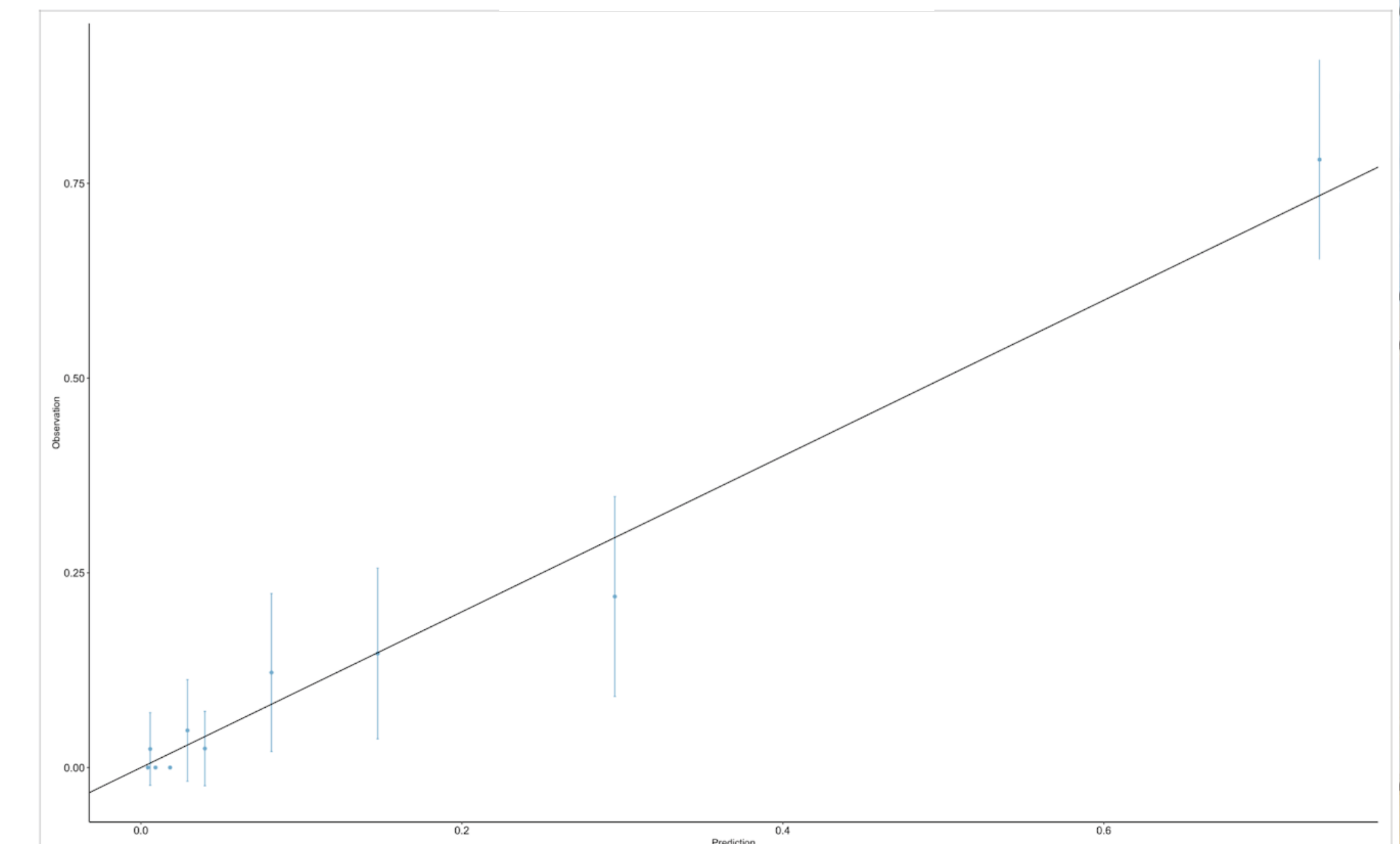


Figure 1. Évaluation de la calibration de l'Histoplasmosis case-Fatality Score (HFS) par méthode graphique

- L'HFS est correctement calibré : plus le score est élevé, plus la proportion de décès précoces est importante.

Discrimination

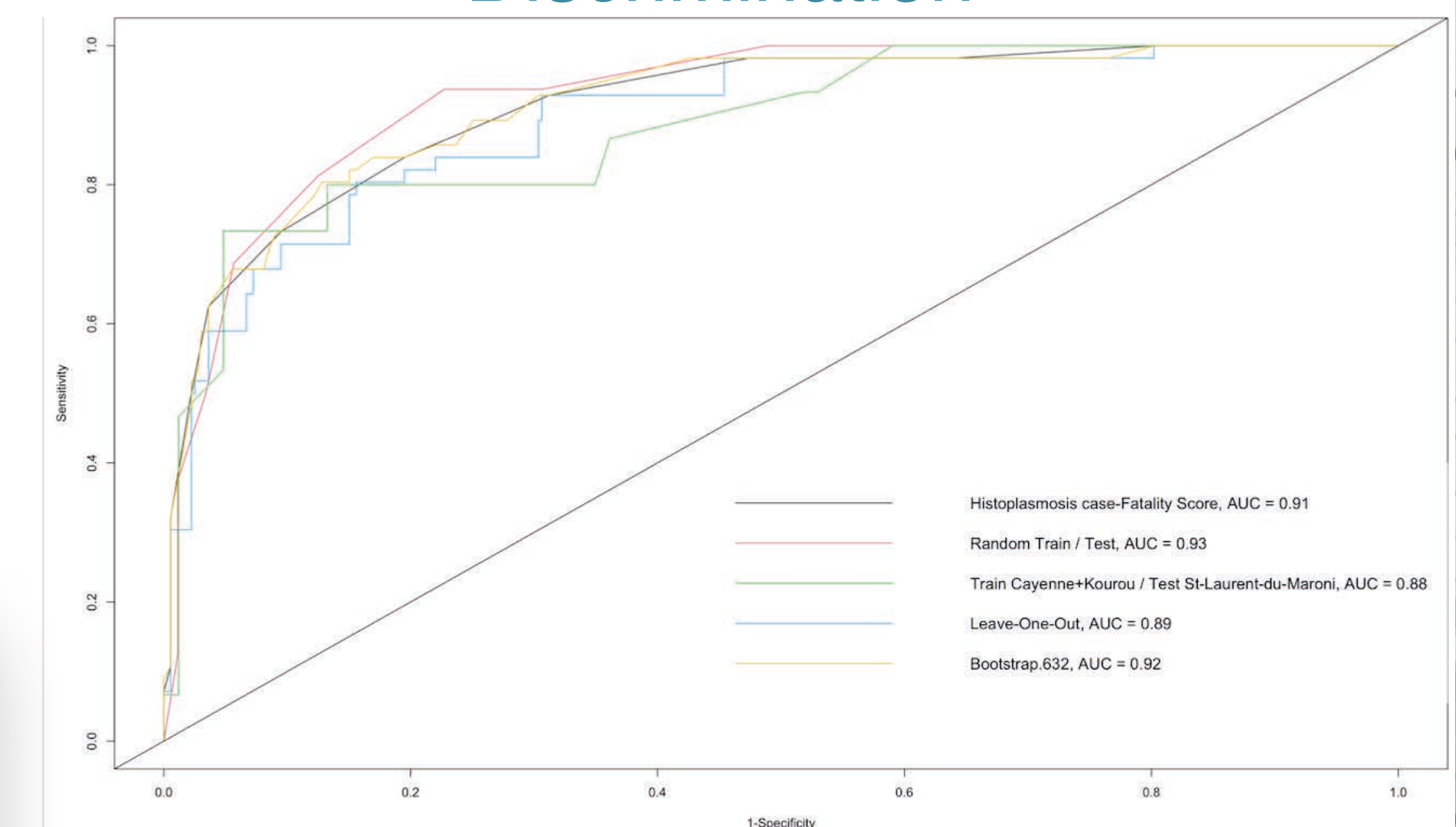


Figure 2. Courbes ROC de l'Histoplasmosis case-Fatality Score et des modèles issus des différentes méthodes de validation

- Les aires sous les courbes ROC des différents modèles de validation étaient comparables (0,88 — 0,93).

CONCLUSION

L'HFS est peu coûteux et facile à réaliser. Après une validation externe, il aidera les médecins dans leur choix thérapeutique, en utilisant une méthode objective et fiable.

Une meilleure définition de la gravité de la maladie, indépendamment des ressources disponibles et de l'expérience médicale, pourrait sauver des vies.

