



Cas Clinique

Diplopie Révélatrice de Cryptococcose Neuroméningée chez un Sujet Immunocompétent au VIH

Diplopia revealing neuromeningeal cryptococcosis in a HIV immunocompetent patient

D Samaké¹, M Coulibaly², I Konaté³, MS Keita⁴, D Goita⁵, BS Keita⁶, DS Coulibaly⁷, M Dembélé¹, AS Traoré¹, M Diawara², M Traoré⁵, S Dao^{3,8}

1. Service de médecine Hôpital Sominé DOLO de Mopti, Mali
2. Service de biologie médicale Hôpital Sominé DOLO, Mali
3. Service des maladies infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire Point G, Bamako Mali
4. Service de médecine du centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant « le Luxembourg », Bamako Mali
5. Service de médecine Hôpital régional de Sikasso, Mali
6. Service de médecine Hôpital Fousseyni DAO de Kayes, Mali
7. Service de médecine Hôpital Nianankoro FOMBA de Ségou, Mali
8. Faculté de Médecine et d'odontostomatologie, Bamako, Mali

Auteur correspondant : Dr Dramane Samaké, Service de médecine de l'Hôpital Sominé DOLO de Mopti

Tél : (+223) 69060292 / (+223) 76233876

Fax : (+223) 21421659

Po/Box 139

Mots clés : Diplopie- Cryptococcose neuroméningée - sujet immunocompétent – Mopti, Mali

Key words: Diplopia- Neuromeningeal cryptococcosis - immunocompetent subject – Mopti, Mali

RÉSUMÉ

La cryptococcose neuroméningée est une infection fongique fréquente chez les patients immunodéprimés au VIH. Sa survenue sur terrain immunocompétent au VIH doit faire rechercher systématiquement d'autres facteurs favorisants. Nous rapportons un cas de cryptococcose neuroméningée chez une patiente de 32 ans immunocompétente au VIH, sans aucun facteur d'immunodépression connu et sans antécédents médicaux notables qui a présenté un tableau de méningo-encéphalite subaiguë et des troubles de la vision à type de diplopie. Le test au VIH était négatif avec un taux de CD4 égal à 1367 cellules/mm³. La culture bactérienne du liquide cébrospinal était également stérile. Les virus responsables d'infection méningée n'ont pas été recherchés à cause de non disponibilité de ces analyses. L'évolution a été favorable sous fluconazole pendant la phase d'attaque du traitement puis les symptômes ont repris en début de la phase d'entretien. Elle est décédée le 16^{ème} jour du traitement. Le contexte de méningite bactérienne ou virale ne doit pas faire occulter la possibilité d'une méningite à cryptocoque quelque soit l'état immunitaire

ABSTRACT

Neuromeningeal cryptococcosis is a common fungal infection in HIV-immunocompromised patients. Its occurrence on immunocompetent patients to HIV should prompt to seek other predisposing factors. We report a case of neuromeningeal cryptococcosis in an immunocompetent 32-year-old female patient, without any known immunosuppressive factor and without a notable medical history. She presented with subacute meningoencephalitis and diplopia-type vision disorder syndrome. HIV serology was negative and the CD4 count was 1367 cells / mm³. The bacterial culture of the cerebrospinal fluid was sterile. Diagnostic tests for other virus responsible for meningeal infection were unavailable. Clinical course during the early days of initiation treatment with fluconazole was good. But, the symptoms and signs relapsed at the beginning of the maintenance phase. She died on the 16th day. A clinical picture of bacterial or viral meningitis should not overshadow the possibility of cryptococcal meningitis whatever the immune status.

INTRODUCTION

La Cryptococcose neuroméningée est une infection opportuniste fongique fréquente chez les patients immunodéprimés au VIH. Sa survenue sur terrain immunocompétent est rare. Cette affection a connu un essor particulier avec l'avènement de la pandémie du VIH. Les principaux germes en cause sont *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, cosmopolite, survenant chez les sujets immunodéprimés et *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* qui survient volontiers chez des personnes bien portantes résidant en zone rurale (1). Dans sa localisation neuroméningée, elle se caractérise par un tableau de méningo encéphalite. Nous rapportons

un cas de cryptococcose neuroméningée (CNM) chez une patiente immunocompétente au VIH.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 32 ans sans antécédents médicaux notables admise le 16 février 2018 dans le service de médecine de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti. Le début des symptômes remonte à la première semaine du mois de février 2018 marqué par la survenue progressive de céphalées intenses surtout frontales, de frissons intermittents et vespéraux, de vomissements post prandiaux précoces soulageant la douleur, d'une diplopie

et des troubles neurologiques à type de désorientation temporo-spatiale. L'avènement de ces symptômes a conduit à plusieurs consultations dans différentes structures privées de santé où des antibiotiques, des antipaludiques et divers antalgiques ont été administrés sans succès. La survenue des troubles visuels à type de diplopie a motivé une consultation en ophtalmologie à l'issue de laquelle aucune anomalie de l'œil n'a été décelée. A l'examen physique en dehors de la diplopie et d'une raideur franche de la nuque on n'a noté aucun déficit neurologique et le reste de l'examen physique était normal. La température était à 36,6° avec une notion de traitement antipyrétique avant son admission. La pression artérielle était à 100/60 mm Hg, le pouls à 90 pulsations/mn et la fréquence respiratoire à 19 cycles/mn. La ponction lombaire réalisée a permis de ramener un liquide cébrospinal (LCS) d'aspect hématique. Le scanner cérébral au préalable n'a pas été réalisé pour cause de non disponibilité. Une seconde consultation ophtalmologique a été effectuée au cours de l'hospitalisation le 28 février et n'a décelé aucune anomalie de l'œil.

L'examen cyto-chimique du LCS avait montré un liquide d'aspect hématique avec une cellularité de moins de 2 leucocytes/mm³, des hématies supérieures à 20 éléments /champs), une glycorachie à 0,57g/l, une protéinorachie à 0,20g/l, une hyperchlorurorachie à 149 mmol/l. L'examen direct a décelé la présence de nombreuses levures et la coloration à l'encre de chine a permis la mise en évidence de cryptocoque en abondance tandis que la coloration de Gram était négative. La culture du LCS est revenue stérile sur le milieu de Sabouraud. Pour mieux apprécier le terrain la sérologie VIH a été faite. Elle était négative au déterminé. Le taux de CD4 était à 1367 cellules/mm³. Les autres bilans biologiques réalisés à l'admission ont retrouvé une hypokaliémie à 1,8 mmol/l, une hyponatrémie à 126 mmol/l et une chlorémie à 99 mmol/l. L'hémoglobine glyquée était à 4,98%. La créatininémie était normale (soit 0,92mg/dl avec une clearance à 86,23 ml/mn), légère augmentation des transaminases ALAT = 62UI/dl). L'hémogramme était normal avec un taux d'hémoglobine de 12,4g/dl, les globules rouges à 4,08 10⁶/mm³, des Plaquettes à 291 000/mm³, VGM = 90 fl, les globules blancs à 5 600/mm³. Devant ces résultats, le diagnostic d'une méningite fongique à *Cryptococcus neoformans* a été retenu.

Le traitement a consisté à administrer du fluconazole à raison de 800 mg par jour en prise unique le matin pendant 14 jours en phase d'attaque puis 400 mg par jour pendant la phase d'entretien. L'évolution à deux semaines (14 jours) du traitement a été marquée par la disparition des céphalées, des vomissements et la normalisation de la vision. On notait également une apyrexie. Le 1^{er} mars 2018 une ponction lombaire de contrôle a été réalisée, le LCS était d'aspect clair et l'examen biologique a montré une cellularité normale à 2-3/mm³, une absence de cryptocoque à la coloration à l'encre de chine, une glycorachie à 0,69g/l. On notait une augmentation des transaminases (ALAT à 104,2 UI/l et ASAT à 80,2 UI/l), la créatinine était de 89µmol/l soit

une clairance de 78,87ml/mn et l'ionogramme sanguin était redevenu normal (sodium = 144 mmol/l ; potassium = 4,2 mmol/l ; chlore = 99,6 mmol/l). L'hémogramme n'avait pas d'anomalies (globules rouges à 4,2 10⁶/mm³, hémoglobine à 12,8g/dl ; plaquettes à 470000/mm³ ; globules blancs à 4500 /mm³).

Devant cette amélioration clinique et biologique, l'exéat de la patiente a été fait le 1^{er} Mars 2018 en vue d'une continuation du traitement à domicile. Suite à une reprise de la symptomatologie marquée par des céphalées et des vertiges et plus tard des vomissements, elle a été réadmise le 03 Mars 2018. À son examen clinique, on notait une absence de fièvre et une raideur de la nuque. Aucun déficit neurologique n'était associé. Une goutte épaisse réalisée le même jour est revenue négative. Le traitement institué a consisté à l'utilisation d'antalgiques qui n'ont pas permis d'améliorer les symptômes. Le décès est survenu le 04 Mars 2018.

DISCUSSION

Malgré les arguments de certitude en faveur d'une cryptococcose neuroméningée (CNM), nos investigations n'ont pas permis d'exclure une comorbidité notamment un processus expansif intracrânien qu'un scanner cérébral aurait permis de mettre en évidence. De même aucun autre facteur favorisant une CNM sur terrain immunocompétent au VIH n'a pu être mis en évidence. La non disponibilité de la forme injectable d'antifongique notamment l'amphotéricine B et le fluconazole a été une contrainte dans le choix du traitement de référence.

Au plan épidémiologique

La survenue d'une CNM sur un terrain immunocompétent au VIH doit conduire à rechercher systématiquement d'autres causes d'immunodépression notamment les stigmates d'auto-immunité, le diabète, l'hépatopathie chronique, l'hypogammaglobulinémie, l'hémopathie maligne et les cancers solides (2). Notre patiente avait une hémoglobine glyquée à 4,98%, ce qui permettait de confirmer l'équilibre glycémique au cours des deux mois antérieurs. Aucun antécédent de pathologies pouvant être facteurs d'immunodépression n'était connu et aucun facteur d'immunodépression classique n'a été retrouvé, la numération lymphocytaire ne montrait pas d'anomalies.

Le seul attribut de notre patiente avec cette maladie était la notion d'élevage domestique de volailles et de moutons. Les facteurs d'immunodépression ne sont pas toujours retrouvés chez les patients présentant une cryptococcose neuroméningée comme l'attestent les résultats des travaux d'Ecevit et al. (3). Ils n'ont pas retrouvé un facteur d'immunodépression chez 77 % des patients dans une série de 9 cas. Cependant les résultats des travaux de plusieurs auteurs ont permis de retrouver des pathologies sous-jacentes. Ainsi, dans une série de 37 patients VIH négatifs, Kiertiburanakul et al. (4) ont trouvé chez 65 % des patients un traitement immunosuppresseur, un lupus érythémateux disséminé, un cancer ou un diabète. De même, Revest T et al. (5) ont publié les observations de 4 patients VIH négatifs qui avaient un terrain d'immunodépression en rapport avec

une hémopathie maligne, un cancer gastrique, une maladie systémique. Notre patiente a été hospitalisée au bout de 15 jours après le début des symptômes. Bissagné et al. ont noté un délai moyen de $19,3 \pm 3,7$ jours avec des extrêmes de 5 et 94 jours entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation à Abidjan (6).

Au plan clinique

À l'admission, elle présentait une raideur de la nuque avec un état général conservé et une apyrexie. Les vomissements postprandiaux précoces, les céphalées frontales et les troubles visuels dominaient le tableau clinique. Clark et al. (7) ont trouvé le syndrome méningé avec raideur de la nuque dans 30 % des cas. Les signes d'appel d'une CNM sont dominés par la fièvre, les signes d'atteinte méningée (céphalées, vomissement, troubles visuels). Oumar AA et al. ont rapporté une fréquence des signes d'appel méningé de l'ordre de 88,2% (8). Dans notre contexte épidémiologique, cette symptomatologie n'est pas spécifique. En plus d'une cryptococcose, elle peut faire discuter entre autres une forme compliquée de salmonellose, de paludisme, de méningite bactérienne à germes banals, de méningite tuberculeuse ou d'un processus expansif intracrânien. L'apyrexie chez notre patiente pourrait s'expliquer par l'effet des nombreux traitements reçus avant son hospitalisation, notamment des antalgiques. Cette apyrexie n'est pas la règle car beaucoup de travaux au Burkina Faso et au Sénégal ont rapporté une fréquence élevée de la fièvre avec respectivement 85,7% et 100% (9,2). Au Mali, Oumar AA et al. en avaient trouvé une fréquence moins élevée avec 11,8% (8). Au Mali et au Burkina Faso les céphalées ont été un symptôme constamment retrouvé avec respectivement 85,7% et 100% (10, 9). Dans les travaux de Tattevin P et al. à Paris, les céphalées étaient présentes chez 69 % des patients, associées aux vomissements et la fièvre dans 86 % des cas (11). Dans les travaux de Minta et al. au Mali, l'amaigrissement était un signe constant chez tous les malades, les nausées et vomissements ont été retrouvés chez 71,4% des patients. Aucun déficit neurologique ni de crise convulsive n'ont été décelés chez notre patiente. Quant aux troubles de la mémoire, ils ont été rapportés au Mali avec 50% (10). Selon la littérature, les crises surviennent en général tardivement au cours de la maladie (12). La cryptococcose a été diagnostiquée chez notre patiente seulement 15 jours après le début des symptômes et le jour même de son admission, cette précocité du diagnostic pourrait expliquer l'absence de signes de complications neurologiques qui surviennent en général à un stade avancé de la maladie.

Au plan diagnostique

L'examen du liquide cébrospinal (LCS) incluant la formule leucocytaire, la recherche d'antigènes solubles, la coloration à l'encre de chine et la culture devrait être systématique devant un tel tableau à la recherche d'une méningite bactérienne, lymphocytaire surtout tuberculeuse ou fongique à cryptocoque. Le test à l'encre de chine est un examen indispensable au diagnostic de la cryptococcose neuroméningée. Malgré sa spécificité et son coût abordable, elle est moins sensible. Elle peut être

couplée à la recherche de l'antigène cryptococcique qu'on peut doser dans différents liquides biologiques (sang, liquide cébro-spinal, liquide du lavage broncho-alvéolaire, urines) avec résultat immédiat ou à la culture sur milieu de Sabouraud. La réalisation systématique de la coloration à l'encre de chine nous a permis de faire un diagnostic précoce de la maladie et d'exclure rapidement une méningite bactérienne. Le scanner cérébral aurait aidé à éliminer un processus expansif intracrânien. Il n'a pas été réalisé chez notre patiente car n'étant pas disponible au moment de son admission. Dans la cryptococcose neuroméningée, le scanner est le plus souvent normal, mais peut donner des anomalies aspécifiques comme des micro-abcès, un aspect de granulome inflammatoire, une inflammation des méninges qui, dans le contexte d'une infection subaiguë ou chronique du système nerveux central, constituent des éléments d'orientation solides (5). Aucune localisation extra méningée notamment cutanée n'a été retrouvée.

Au plan thérapeutique et évolutif

C'est le fluconazole que nous avons utilisé à fortes doses, 800 mg en prise unique le matin pendant 14 jours correspondant à la phase d'attaque du traitement puis 400mg/jour en phase d'entretien. Nous n'avons pas pu disposer d'amphotéricine B encore moins la forme associée au 5- fluorocytosine, traitement de choix de la cryptococcose neuroméningée. De fortes doses de fluconazole (800 à 1 200 mg) et l'association à la 5- fluorocytosine améliorent les résultats en traitement d'attaque, de même, le traitement d'entretien avec 400 mg diminue encore la fréquence des rechutes par rapport à la posologie classique de 200 mg par jour (2). Mais, dans la plupart des publications, c'est l'amphotéricine B qui est le traitement de première intention, le fluconazole n'étant utilisé que comme traitement de consolidation du traitement d'attaque et en traitement d'entretien.

La sortie a été décidée 14 jours après le début du traitement et suite à l'amélioration clinique et biologique notamment la disparition des céphalées, l'arrêt des vomissements, la normalisation de la vision et la négativation de l'examen du LCS. Le décès de la patiente est survenu deux jours après le début de la phase de consolidation. Le tableau clinique a été alors marqué par une reprise des céphalées devenues rebelles aux antalgiques de palier II et par la survenue des vomissements incoercibles. L'évolution de la cryptococcose neuroméningée est fatale en absence de traitement et la mortalité reste élevée y compris en cas de traitement bien conduit. Dans une série sénégalaise portant sur trois cas de CNM chez les immunocompétents, M. Ndiaye et al. ont enregistré deux décès (2) tandis qu'au Mali, la mortalité a atteint 58,08% (8).

CONCLUSION

La survenue des symptômes peu spécifiques comme les céphalées, les vomissements peuvent conduire à un égarement diagnostique et retarder le diagnostic d'une cryptococcose neuroméningée surtout dans notre contexte de zone d'endémie palustre. En absence de contre indication absolue, la ponction lombaire et

l'examen du liquide céphalo-rachidien devraient être systématiques pour asseoir un diagnostic. Bien que rare chez les immunocompétents, elle doit être recherchée systématiquement en cas de suspicion de méningite.

RÉFÉRENCES

1. Rozenbaum R, Gonçalves AJ, Wanke B, Caiuby MJ, Clemente H, Lazera Mdos S, Monteiro PC, Londero AT. Cryptococcus neoformans varieties as agents of cryptococcosis in Brazil. *Mycopathologia* 1992, 119: 133-6.
2. M. Ndiaye, M. Soumaré, Y.N. Mapoure, M. Seydi, F. Sène-Diouf, N.F. Ngom, M.S. Sène, A.D. Sow, A.G. Diop, P.S. Sow, M.M. Ndiaye, I.P. Ndiaye. Cryptococcose neuroméningée chez des patients apparemment non-immunodéprimés : à propos de 3 cas à Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot*, 2008, 101(4): 311-3.
3. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Hong Nguyen M. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among non immunosuppressed patients : a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis*, 2006, 42:1443-7.
4. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis*, 2006, 10:72-8.
5. Revest M, Decaux O, Frouget T, Cazalets C, Albert JD, Chevrier S, Guiguen C, Jégo P, Grosbois B. Cryptococcal infections in non-HIV infected patients. Study of four cases and review of literature. *Rev Med Interne*, 2006, 27, 203-8
6. Bissagnene E, Ouillon J, Kra O, et Kadio A Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect*. 1994 ; 24. (spécial) : 580-5.
7. Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valanis GT, Hyslop N. Septum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 768-77.
8. A.A. Oumar, S. Dao, M. Ba, B. Poudiougou, A. Diallo. Aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako, Mali. *Rev Med Brux*. 2008; 29 : 145-216
9. Ki-zerbo G, Sawadogo A, Millogo A, Andonaba J, Yameogo A, Ouedraogo I, M. Tamini, G. Durand. La cryptococcose neuro-méningée au cours du sida: étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Afr Noire* 1996 ; 43 : 13-8.
10. Minta, D.K., Dolo, A., Dembele, M., Kaya, A.S., Sidibe, A.T., Coulibaly, I., Maiga, I.I., Diallo, Moussa, Traore, A.M., Maiga, M.Y., Doumbo, O.K., Traore, H.A., Pichard, Eric, Chabasse, Dominique. La cryptococcose neuro-méningée au Mali. *Med Trop* 2011; 71: 591-95
11. Tattevin P, Vittecoq D. La cryptococcose : mise au point. *La lettre de l'infectiologue* 1998 ; 13 : 16-29.
12. Gari-Toussaint M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. *EMC-Maladies infectieuses* 1996 : (8-613-A-10)