

Cryptococcose neuroméningée chez des patients VIH négatif au CHU du Point G de Bamako (Mali) : à propos de trois observations cliniques.

D.K. Minta (1), M. Dembélé (2), A.S. Diarra (2), A.T. Sidibé (2), A. Konaté (3), M. Diarra (3), I. Coulibaly (1), I.I. Maïga (4), A.K. Traoré (2), M.Y. Maïga (5), O.K. Doumbo (3), H.A. Traoré (2), É. Pichard (6) & D. Chabasse (7)

(1) Service des maladies infectieuses, CHU du Point G, BP 333, Bamako, Mali.

(2) Service de médecine interne, CHU du point G, BP 333, Bamako, Mali.

(3) Département d'épidémiologie et des affections parasitaires, Faculté de médecine, BP 1805, Bamako, Mali.

(4) Laboratoire d'analyses du CHU du Point G, BP 333 Bamako, Mali.

(5) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Gabriel-Touré, BP 267, Bamako, Mali.

(6) Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU d'Angers, France.

(7) Laboratoire de parasitologie-mycologie, consultation des maladies parasitaires et tropicales, CHU d'Angers, France.

Courte note n° 3130. "Clinique". Reçue le 9 juillet 2007. Acceptée le 11 mars 2008.

Summary: Neuromeningeal cryptococcosis in non-HIV patients to CHU ward of Point G in Bamako (Mali): 3 cases report.

We report 3 clinical observations of neuromeningeal cryptococcosis which occurred without any immunodepression related to HIV infection. Our patients were male. They did not present any particular medical history indicating a diagnosis of cryptococcosis. Nevertheless we found a professional exposure to the risk of inhalation of *C. neoformans* capsules. The diagnosis was based on presence of encapsulated yeast of *Cryptococcus* in the direct exam by China ink and culture on Sabouraud medium.

CD4 lymphocytic count was done in two patients (case 1: 899 cells/mm³; case 2: 347 cells/mm³). Idiopathic lymphocytopenia was noted in one case. Co-morbidity of *S. pneumoniae meningitis* was reported in one patient (case 3). Treatment was based on injectable amphotericin B in monotherapy (case 1), followed by perfusion of fluconazole cure (case 2). Case 3 was treated by perfusion of amphotericin B associated with ceftriaxone (case 2). No secondary prophylactic treatment was administered. Evolution was favorable after follow-up of 5 years (case 1) and of 4 years (case 2). The third patient died during hospitalization.

neuromeningeal cryptococcosis
Cryptococcus neoformans
immunocompetence
HIV negative
hospital
Bamako
Mali
Sub Saharan Africa

cryptococcose neuroméningée
Cryptococcus neoformans
immunocompétence
VIH négatif
hôpital
Bamako
Mali
Afrique intertropicale

Introduction

La cryptococcose est une maladie hautement opportuniste, pouvant déterminer une maladie subaiguë et chronique. Ainsi, sa découverte nous conduit à l'exploration systématique de l'état sous-jacent du terrain de l'hôte. Elle est en effet peu rapportée chez des sujets en dehors d'un contexte d'immunodépression liée au VIH. Nous rapportons ainsi trois observations de cryptococcoses neuroméningées chez des patients négatifs vis-à-vis du VIH, colligées dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G, à Bamako.

Observations

Observation N°1

Monsieur B. S., âgé de 24 ans, résidant à Sikasso est hospitalisé le 1^{er} février 2001 pour céphalée et douleur dorsolombaire (tableau I). Le début de la maladie remonte à 3 semaines par des céphalées intenses permanentes. Le patient a consulté dans deux centres hospitaliers où il reçu plusieurs traitements (tableau II). À l'admission, le patient présente un bon état général, la TA est 120/90 mm Hg. Les résultats de l'examen clinique et des examens cyto-microbiologiques du LCR sont rapportés dans le tableau I. L'examen direct à l'encre de Chine

est effectué dans le Département d'épidémiologie des affections parasitaires de la Faculté de médecine (DEAP / FMPOS) et la culture au laboratoire de biologie du CHU du Point G (LB/Pt G). Un second dépistage du VIH est négatif. Les autres résultats biologiques sont notés dans les tableaux I et II. Le traitement antifongique est présenté dans le tableau I. Il n'est pas observé de rechute après guérison avec un recul de 5 ans.

Observation N°2

Monsieur A. S., âgé de 20 ans, berger, résident à Markala, est admis le 5 mai 2002. La symptomatologie qui remonte à 1 mois, associe céphalées, fièvre, asthénie et vomissements en jet. Le patient a d'abord reçu un traitement dans une infirmerie avant son hospitalisation (tableau II). À l'admission, l'état général du patient est altéré, on observe une fièvre à 39,5 °C, la TA est à 100 /60 mmHg. Les signes cliniques sont résumés dans le tableau I. Le scanner cérébral objective une tumeur gliale dont la malignité n'a pas été confirmée. Les résultats de l'examen cyto-microbiologique du LCR sont présentés dans le tableau I. La sérologie VIH de contrôle faite 1 mois plus tard est négative. Les caractéristiques du LCR et le traitement sont résumés

Tableau I.

Données cliniques, biologiques et évolutives des patients VIH négatifs porteurs de *Cryptococcus neoformans*.
Clinical, biological and evolutive signs of HIV negative patients carriers of Cryptococcus neoformans.

cas	données socio-démographiques	milieu de résidence	données cliniques	facteurs favorisants	biologie lcr	taux de cd4	traitements en hospitalisation	évolution
cas 1	23 ans masculin chauffeur de chantier de construction de stade de sport	urbain	– début progressif – céphalée sensible aux antalgiques – légère raideur de la nuque – Kernig et Brudzinski présents – conscience normale – état général bon – douleur lombaire – pâleur conjonctivale	exposition à la poussière de carrière	– clair – ex direct + – cytotologie : 46 lymph. – culture + <i>Cryptococcus neoformans</i>	899 cellules/mm ³	amphotéricine B injectable durée : 10 semaines	favorable sans rechute avec un recul de 5 ans
cas 2	20 ans masculin berger (bovins/ovins)	rural	– début progressif – Kernig et Brudzinski présents – hémiplegie gauche – strabisme convergent – conscience normale – état général altéré – sans antécédent particulier	tumeur gliale droite	– clair – cytotologie : 34 lymph. – ex. direct : + – culture : + <i>Cryptococcus neoformans</i>	NF	– amphotéricine B injectable : 3 semaines – relais avec fluconazole per os. – durée : 8 semaines	favorable sans rechute avec un recul de 4 ans
cas 3	61 ans masculin gardien (chemin de fer)	urbain	– début brutal – Kernig et Brudzinski présents – coma Glasgow 7 – état général altéré	contact permanent avec les fientes de volaille	– trouble – cytotologie : 930 poly. et lymph. – ex.direct : + – culture : + <i>Cryptococcus neoformans</i>	347 cellules/mm ³	– amphotéricine B injectable – ceftriaxone 1g – durée : 1 semaine	décédé en cours d'hospitalisation

ex. direct : examen direct à l'encre de chine; poly : polynucléaire; lymph : lymphocyte; NF : non fait

Tableau II.

Autres examens paracliniques effectués en cours d'hospitalisation et traitements initiaux reçus avant admission.

Other paraclinical exams performed during hospitalization and treatments initially administered before admission.

cas	autres examens para-cliniques	traitements administrés avant admission
cas 1	– hémogramme : normal – VS : 25/53 mm – sérodiagnostic de Felix-Widal : négatif – recherche de trypanosome (LCR) : négative – GE (paludisme) : négative – 3 séries d'hémocultures : négatives – créatinémie et transaminases : normales – ionogramme sanguin : non perturbé – antigènes solubles (anti-haemophilus et anti-méningocoque) : négatifs	– 2 cures d'amoxicilline : 8 g/jour pendant 7 jours – 2 cures de quinine en perfusion : 7 jours
cas 2	– IDR à la tuberculine : négative – radiographie pulmonaire : normale – fibroscopie œsophagostroduodénale : normale – créatinémie et transaminases : normales – scanner cérébral : tumeur gliale – coloration de Gram (LCR) : négative – antigènes solubles (anti-haemophilus et anti-méningocoque) : négatifs – hémogramme : pas d'anémie – neutropénie : 675 / mm ³ – VS : 100/150 mm	amoxicilline : 1g/24 heures suivi de la Ceftriaxone 1g/24 heures pendant 12 jours
cas 3	– coloration de Gram : Cocci + – Ag soluble : présence de <i>Streptococcus pneumoniae</i> – culture LCR : <i>Streptococcus pneumoniae</i> – GE (paludisme) : négative – examen parasitologique des selles : kystes d' <i>Entamoeba histolytica</i>	amoxicilline 3g/24 heures pendant 3 jours

dans le tableau I. Après un recul de 4 ans de surveillance, il n'a pas été observé de rechute.

Observation n°3

Monsieur B. T., âgé de 61 ans, résident dans une banlieue de Bamako est hospitalisé le 8 juin 2003 pour céphalée et fièvre au long cours. On retrouve à l'interrogatoire un antécédent lointain de traumatisme crânien. Le patient, à l'admission, présente une température de 39,7 °C, la TA est basse (80/60 mm Hg). Les données de l'examen physique sont notées dans le tableau I. L'examen cyto-microbiologique du LCR révèle la présence de cryptococques (tableau I). La sérologie VIH est négative à deux reprises. Les autres résultats paracliniques et les différents traitements administrés au patient sont notés dans les tableaux I et II. Le patient est décédé en cours d'hospitalisation.

Discussion

La voie aérienne apparaît être la principale voie de pénétration des spores de *C. neoformans*. De rares cas de transmission primitive cutanée certaine ont été décrits (4). Tous nos patients semblent cependant avoir été contaminés par inhalation des spores du champignon, comme le patient

1 et le patient 2, avec la poussière de terre, de par leur profession. Le patient 3 a pu inhaler la poussière de fientes de volaille. Les défenses de l'hôte, la virulence du germe et la taille de l'inoculum sont déterminants dans le développement de la maladie (4). Les situations cliniques majoritaires favorisant la survenue de la maladie chez les sujets non-VIH, sont un traitement prolongé par glucocorticoïdes, une transplantation d'organe solide, une insuffisance rénale ou hépatique chronique, une pathologie maligne, une splénectomie et un diabète (1, 2, 3, 4). Dans nos 3 observations, on retrouve comme facteur de risque la baisse de l'immunité cellulaire idiopathique du patient 3 et la présence d'une tumeur gliale chez le patient 2. Le patient 1 se classe dans le groupe de patients chez qui aucun signe apparent de déficit immunitaire n'est décelable et dont la fréquence selon les auteurs varie entre 10 % et 20 % (2, 3, 4). Les sérotypes A et B diffèrent en termes d'hôte infecté, d'expression clinique et d'évolution thérapeutique (1). En dehors du portage du VIH, les autres états liés à un dysfonctionnement immunitaire sont fréquemment

sujets aux atteintes neurologiques et pulmonaires (3, 4). La particularité chez le sujet négatif vis-à-vis du VIH, est l'installation souvent insidieuse, et lente des symptômes. Les céphalées sont très présentes avec 73 % (4). Les céphalées, le syndrome méningé et le syndrome d'hypertension intracrânienne ont constitué les principaux symptômes notés dans nos observations (tableau I).

La sensibilité de l'examen direct à l'encre de Chine des produits biologiques, notamment du LCR, varie de 50 % à 51 % (3, 4) chez les sujets VIH négatif. Quant à la sensibilité de la culture, elle est de 90 à 91 % selon les auteurs en l'absence d'infection à VIH (3,4). Tous les LCR des patients ont fait l'objet d'analyse microbiologique par ces deux techniques (tableau I) et se sont révélés positifs. Nos patients n'ont pas bénéficié de la recherche d'antigène cryptococcique. Chez le sujet non-VIH, le traitement d'attaque de la forme neuro-méningée a nécessité l'amphotéricine B injectable (0,7 mg/kg/jour), associé ou non à la flucytosine (100 mg/kg/jour) pendant 2 semaines (4). Une alternative thérapeutique par le fluconazole (400 mg/jour) bien qu'efficace, ne doit pas compromettre le traitement d'attaque dans les formes neuro-méningées (4). Les patients 1 et 3 ont été traités par l'am-

photéricine B. Seul le patient 2 a pu bénéficier du traitement d'attaque relayé par le fluconazole (tableau I).

Conclusion

La recherche du cryptocoque doit être prise en compte dans la recherche étiologique des méningites. Le retard diagnostique est responsable des lourdes complications qui grèvent sa morbidité et sa mortalité.

Références bibliographiques

1. DROMER F, MATHOULIN-PELISSIER S, LAUNAY O *et al.* – Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the Crypto/D study. *PLOS Medicine*, 2007, **4**, 297-308.
2. KIERTIBURANAKUL S, WIROJTANANUGOON S, PRACHARTAM R & SUNGKANUPARPH S – Cryptococcosis in human immunodeficiency virus – negative patients. *Int J Inf D*, 2006, **10**, 72-78.
3. PAPPAS PG, PERFECT JR, CLOUD GA, LARSEN RA, PANKEY GA *et al.* – Cryptococcosis in human immunodeficiency virus – negative patients in era of effective Azole therapie. *CID*, 2001, **33**, 690-699.
4. REVEST M, DECAUX O, FROUGET T, CAZALET S, ALBERT JD *et al.* – Cryptococcal infections in non-HIV infected patients. Study on four cases and review of literature. *Rev Med Int*, 2006, **27**, 203-208.