

# Méningo-encéphalite à *Cryptococcus neoformans* chez un patient a priori immunocompétent

## *Cryptococcus Neoformans* Meningo-Encephalitis in Apparently Immunocompetent Patient

B. Renelleau · R. Girerd · C.-H. Verdière · A. Lignereux · C. Pianetti

Reçu le 11 septembre 2015 ; accepté le 6 novembre 2015  
© SFMU et Lavoisier SAS 2015

### Introduction

La cryptococcose est une infection fongique grave, principalement responsable de méningo-encéphalite. Elle survient préférentiellement chez les patients atteints d'un déficit immunitaire profond, en particulier les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Sa survenue est rare en dehors de ce contexte, mais reste fatale en l'absence de traitement [1,2]. Nous rapportons ici le cas d'une méningo-encéphalite cryptococcique chez un patient de 51 ans a priori immunocompétent.

### Observation

Un homme de 51 ans consulte aux urgences pour des céphalées évoluant depuis deux jours. Il est marié, de corpulence normale (indice de masse corporelle à 24 kg/m<sup>2</sup>), conseiller en formation, Réunionnais, et n'a jamais voyagé en dehors de la France métropolitaine. Ses antécédents sont marqués par des migraines sans aura. Il n'a pas d'antécédent infectieux personnel ni familial. Lors de sa prise en charge, il est apyrétique, la pression artérielle (PA) est à 136/84 mmHg, la fréquence cardiaque (FC) est à 63/min, la glycémie capillaire est à 1,34 g/l et la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) est à 100 % en air ambiant. Il présente des céphalées frontales modérées à intenses d'installation progressive avec photophobie et vomissements. Le score de Glasgow est à 15, l'examen des paires crâniennes est normal, il n'y a pas de déficit neurologique, ni de confusion ou de syndrome méningé. La biologie ne montre pas de syndrome inflammatoire biologique (CRP < 1 mg/L), ni de trouble hydro-électrolytique. La numération de la formule sanguine-

plaquettes est normale. L'administration de kétoprofène 100 mg en intraveineuse (IV) soulage totalement le patient. Il sort avec un traitement symptomatique (kétoprofène 100 mg matin et soir et paracétamol 1 g quatre fois par jour durant trois jours). Douze jours plus tard, il est adressé par son médecin traitant pour altération de l'état général, accompagnée depuis la veille de vertiges et d'hallucinations visuelles. À son arrivée, les constantes retrouvent une apyrexie (36,4°C), une PA à 159/117 mmHg, une FC à 107/min, une glycémie capillaire à 7,95 mmol/l et une SpO<sub>2</sub> à 99 % en air ambiant. L'examen clinique retrouve un ralentissement idéo-moteur, une confusion, un syndrome cérébelleux statocinétique, une paralysie du nerf oculomoteur VI gauche, un nystagmus vertical et un syndrome méningé. Il n'y a pas de lésion cutanée purpurique. La biologie retrouve une hyperleucocytose (12,5 G/L) à prédominance de polynucléaires neutrophiles (10,4 G/L), une CRP à 2 mg/L, une procalcitonine <0,05 ng/ml et une hyponatrémie à 130 mmol/l. Une tomодensitométrie cérébrale sans injection est réalisée, sans particularité. La ponction lombaire montre un liquide céphalorachidien (LCR) clair, normotendu avec 60 leucocytes/mm<sup>3</sup> dont 69 % de lymphocytes, une hyperprotéinorachie à 0,54 g/L, et une glycorachie à 2,2 mmol/L avec un rapport glycorachie/glycémie veineuse <0,5. La coloration de Gram de l'examen direct ne retrouve pas de germe visible. Un traitement IV par aciclovir 10 mg/kg/8h est instauré, associé à de l'amoxicilline 200 mg.kg-1.j-1. Le lendemain, le patient est transféré en service de neurologie, où un électro-encéphalogramme (EEG) est sans argument pour une comitialité. Au troisième jour, l'évolution est brutalement défavorable avec un arrêt cardiorespiratoire récupéré après 30 min de réanimation. L'examen clinique est alors en faveur d'une mort encéphalique, confirmée par un EEG. Le patient décède en début d'après-midi. Le même jour, le diagnostic de cryptococcose neuroméningée est porté par la culture du LCR qui isole une levure type *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*). Les hémocultures resteront stériles. La souche, identifiée par le laboratoire puis

B. Renelleau (✉) · R. Girerd · C.-H. Verdière · A. Lignereux · C. Pianetti  
Centre hospitalier Gabriel Martin Saint Paul, 38 rue  
Labourdonnais, Saint-Paul, Réunion  
e-mail : brune.renelleau@gmail.com

confirmée par le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA), est un *C. neoformans* variété *grubii*. A posteriori, les antigénémies solubles cryptococciques (sérum et LCR) sont très positives avec des titres > 64 (Pastorex Cryptococcus, Sanofi Pasteur), les sérologies VIH et syphilis sont négatives et le taux de CD4+ (quantitatif) est normal.

## Discussion

La cryptococcose atteint préférentiellement le système nerveux central et se présente sous la forme d'une méningo-encéphalite chez 69 % des sujets séronégatifs et 90 % des séropositifs [1,3]. Devant tout tableau de méningo-encéphalite, il est donc nécessaire de rechercher une immunodépression acquise type VIH. La manifestation initiale peut être pauci- ou asymptomatique (asthénie, amaigrissement, troubles de la mémoire). L'évolution, parfois frustrée et chronique, conduit à des retards diagnostiques, en particulier chez les patients sans facteur de risque identifié [4,5]. Fatale en l'absence de traitement, sa mortalité reste élevée à 20 % dans les pays industrialisés avec un traitement adéquat, que le patient soit immunodéprimé ou non [1,2]. Sa présentation clinique classique associe une fièvre et des signes d'atteinte encéphalique (céphalée, trouble de mémoire, trouble de la personnalité) et à un stade plus tardif, des convulsions. Les signes focaux plus rares, sont surtout présents chez les patients sans facteur de risque identifié. Les signes d'irritation méningée sont peu fréquents, l'existence de trouble de la conscience (généralement secondaire à une hydrocéphalie aiguë) est en rapport avec une mortalité précoce [1,3,6]. Le scanner cérébral est normal dans 50 % des cas. L'imagerie par résonance magnétique identifie des lésions spécifiques dans 90 % des cas (pseudokystes, dilatations des espaces de Virchow-Robin) [7]. Le bilan biologique sérique est peu contributif. Le diagnostic est fait sur l'analyse du LCR, qui montre une cellularité faible (moins de dix éléments), une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie modérée, voire inconstante [8]. Une telle cytochimie du LCR fait classiquement rechercher et traiter en urgence une infection par *Herpes simplex virus* et par *Listeria monocytogenes*. En cas d'immunodépression ou d'évolution non favorable sans germe à l'examen direct, un bacille de Koch ou une levure cryptococcique doivent être rapidement recherchés et traités. La coloration de Ziehl-Neelsen met en évidence des bacilles acido-alcool-résistants, évocateurs d'une tuberculose. L'examen direct à l'encre de Chine révèle des levures encapsulées du genre *Cryptococcus* [1,9]. Ce test est positif dans 80 % des cas chez les patients VIH et dans 30 à 50 % des cas chez les séronégatifs. La culture assure un diagnostic en 48 à 72h, le diagnostic sera ensuite conforté par un test Elisa® à la recherche d'antigènes capsulaires cryptococciques dans le

sang et le LCR. Le titre d'antigène, reflet de la charge fongique, est corrélé au degré de sévérité de l'infection [1,3]. Le traitement est composé de trois phases (induction, consolidation et entretien), et comprend classiquement l'amphotéricine B (0,7 à 1 mg.kg-1.jour-1) et la flucytosine (100 mg.kg-1.jour-1) [1,6,10].

Depuis 1985, 3090 infections cryptococciques ont été identifiées en France, dans la base RESOMYC. Le CNRMA dénombre en moyenne 70 cas par an, ce qui représente 3 % des infections fongiques invasives répertoriées. De 1985 à 2014, le CNRMA rapporte 200 patients séronégatifs infectés, sans facteur de risque identifié [11]. Les principaux facteurs de risques identifiés, en dehors du VIH, sont la transplantation d'organe, une lymphopénie CD4 idiopathique, les pathologies auto-immunes, les maladies systémiques inflammatoires, les cancers et hémopathies malignes et des traitements favorisants (les anti-TNF alpha, les corticothérapies au long cours par exemple). Un traumatisme cutané, les travailleurs manuels, un contact fréquent avec des pigeons et/ou de la volaille, la grossesse et le tabagisme sont également favorisants [1,6,12]. Sur 37 espèces décrites, seules deux sont pathogènes pour l'homme : *C. neoformans* (responsable de la plupart des infections chez l'homme) et *Cryptococcus gatti* [1,6]. Les réservoirs de *C. neoformans* sont les sols contaminés par les déjections de pigeons et les débris de végétaux [8]. Il existe deux variétés de *C. neoformans* : *grubii* (sérotype A) et *neoformans* (sérotype D). Le sérotype A, responsable d'infections plus sévères [1,3] est mis en cause chez les patients immunocompétents [4,6,13-17].

La cryptococcose neuroméningée est une infection rare en France. Elle doit être évoquée devant un tableau de méningo-encéphalite d'évolution non favorable. Face à la gravité de l'atteinte, sa recherche doit être élargie aux patients a priori immunocompétents. L'analyse du LCR doit être rigoureuse, afin de mettre en évidence une levure encapsulée. Mortelle en l'absence de traitement, cette infection garde une mortalité élevée malgré l'instauration d'un traitement antifongique efficace.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Shoai Tehrani M, Charlier-Woerther C, Lortholary O (2014) Cryptococcose. EMC-Maladies Infectieuses Ed. Elsevier Masson, Paris 11:1-12
2. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al (2006) Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 20:2183-91
3. Dromer F, Mathoulin-Pélessier S, Launay O, et al (2007) Determination of disease presentation and outcome during

- cryptococcosis : the Crypto A/D study. French Cryptococcosis Study Group PLoS Med 4:e21
4. El Ouazzani H, Achachi L, Belkhir S, et al (2009) Cryptococcosse disséminée chez un sujet apparemment immunocompétent. *Rev Mal Respir* 26:788–93
  5. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, et al (2006) The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 42:1443–7
  6. Sloan DJ, Parris V (2014) Cryptococcal meningitis : epidemiology and therapeutic options. *J Clin Epidemiol* 6:169–82
  7. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, et al (2008) Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One* 3:e1950
  8. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (2012) Cryptococcose. *E-pilly TROP, Maladies infectieuses tropicales* Ed. Alinéas Plus, Paris, p 866-8
  9. Collège des enseignants de neurologie. Méningites infectieuses et méningoencéphalites chez l'adulte. <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/M%C3%A9ningites%20et%20m%C3%A9ningoenc%C3%A9phalites%20de%20l%27adulte/index.phtml> (Dernier accès le 28 août 2015)
  10. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al (2010) Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 50:291–322
  11. Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (2014) Rapport annuel d'activité [https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/dromer\\_f\\_rap\\_act\\_2014\\_cnrm.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/dromer_f_rap_act_2014_cnrm.pdf) (Dernier accès le 28 août 2015)
  12. Institut Pasteur. Cryptococcose, fiche d'information. <http://www.pasteur.fr/fr/institutpasteur/presse/fiches-info/cryptococcose>. (Dernier accès le 28 août 2015)
  13. Lui G, Lee N, Ip M, et al (2006) Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *Q J Med* 99:143–51
  14. Prashant G, Shruti M, Vineeta K, et al (2011) A fatal case of meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* in an immunocompetent male. *J Infect Dev Ctries* 5:71–4
  15. Jianghan C, Ashok V, Mara RD, et al (2008) *Cryptococcus neoformans* Strains and Infection in apparently immunocompetent patients, China. *Emerg Infect Dis* 14:755–62
  16. Prakash PY, Sugandhi RP (2009) Neuropsychiatric manifestation of confusional psychosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* in an apparently immunocompetent host: a case report. *Cases J* 2:9084
  17. Bretaudeau K, Eloy O, Richer A, et al (2006) Cryptococcose neuroméningée chez un sujet en apparence immunocompétent. *Rev Neurol* 162:233–7