

Association de cryptococcose et de tuberculose neuroméningée chez un patient infecté par le VIH-1 : à propos d'un cas à l'Hôpital Principal de Dakar
Association of Cryptococcosis and Neuromeningeal Tuberculosis in a patient infected with HIV-1: about a case at Dakar Principal Hospital

Sarr MN¹, Diop M,¹ Ba PS¹, Essomba N¹, Ndoye M², KikudiOM'NDUS C¹

1. Services des maladies infectieuses et de médecine interne, Hôpital Principal de Dakar, Sénégal
2. Fédération des laboratoires, Hôpital Principal de Dakar, Sénégal

Auteur correspondant : Dr SARR Mathilde Ndèye

Résumé

La tuberculose et la cryptococcose sont les deux principales infections opportunistes à localisation neuroméningée survenant au cours de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Leur association est rarement diagnostiquée.

Nous rapportons le cas d'un patient de 42 ans séropositif au VIH-1 qui présentait un syndrome d'immunodépression clinique, une obnubilation avec agitation psychomotrice sans signes de localisation neurologique chez qui les explorations paracliniques avaient révélé une co-infection tuberculeuse et cryptococcique du liquide céphalo-rachidien.

Cette observation souligne l'intérêt d'une recherche active de toutes les infections opportunistes dans le liquide céphalo-rachidien devant une symptomatologie neurologique chez un patient infecté par le VIH. Ce qui permettra d'éviter tout retard diagnostique et thérapeutique.

Mots clés : cryptococcose - tuberculose - neuroméningée - VIH - Sénégal.

Summary

Tuberculosis and cryptococcosis are the two leading opportunistic infections with neuromeningeal localization occurring during VIH infection. Their association is rarely diagnosed.

We report the case of a 42-year-old HIV-positive patient who presented a clinical immunosuppression syndrome, consciousness disorders and psychomotor agitation without evidence of neurological localization signs. The paraclinical investigations concluded to a co-infection with tuberculosis and cryptococcosis localized in the cerebrospinal fluid.

This case report underlines the need of checking all opportunistic infections in the cerebrospinal fluid when neurological symptoms are present in HIV positive patients. That may help to avoid a late diagnosis and treatment onset for these two fatal infections.

Key words: cryptococcosis - tuberculosis - neuromeningeal - HIV - Senegal.

Introduction

La cryptococcose neuroméningée est une infection mycosique, systémique due à une levure encapsulée : *Cryptococcus neoformans* avec 2 variétés (variété neoformans: sérotypes A et D Variété gattii : sérotypes B et C) [1].

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse chronique endémo-épidémique, à transmission interhumaine par voie essentiellement respiratoire due au *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) [2]. Même s'il existe une baisse considérable de la prévalence de ces deux infections opportunistes à l'ère de la trithérapie antirétrovirale (TARV), elles restent fréquentes dans nos régions chez les patients immunodéprimés. La localisation neurologique de ces deux agents infectieux est fréquente chez un patient infecté par le VIH au stade SIDA et en constitue un facteur de mauvais pronostic [3].

Cependant leur association chez le même patient est inhabituelle ou sous diagnostiquée. De rare cas de co-infection de cryptococcose et tuberculose ont été décrits dans la littérature chez des patients immunodéprimés au VIH [4] ou ayant d'autres causes d'immunodépression [5].

Nous rapportons dans cette observation, le cas d'une association de la tuberculose et cryptococcose chez un patient infecté par le VIH 1.

Observation

Mr B D, patient de 45 ans, a été hospitalisé du 25 Janvier au 07 Février 2020, au service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Principal de Dakar pour troubles de la conscience d'installation progressive évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, et de fièvre sans frissons ni sueurs ; ce tableau était précédé de céphalées intenses et de vomissements spontanées qui évoluaient depuis trois semaines. Il avait un antécédent de zona intercostal, survenu un an auparavant ; il était diabétique et hypertendu de découverte récente (moins d'un mois) respectivement sous Metformine 1000mg/jour et Ramipril 10mg/jour ; et un terrain de rétrovirose de découverte fortuite.

L'examen physique à l'entrée retrouvait une obnubilation non fébrile avec un score de Glasgow (SG) à 14/15, une agitation psychomotrice et une désorientation personnelle et temporo-spatiale sans syndrome méningé, et des lésions de prurigo généralisées.

Les examens biologiques montraient un hémogramme normal, une CRP à 43mg /l, une hypoalbuminémie à 25g/l ; le bilan hépatique et le bilan rénal était normal, l'ionogramme sanguin était normal. La sérologie rétrovirale était

positive au VIH-1, le taux de LTCD4 était à 18 éléments /mm³, la charge virale n'était pas disponible.

La recherche de co-infection (hépatite virale B, hépatite virale C, toxoplasmose et syphilis) était négative.

L'analyse biochimique du liquide céphalo-rachidien (LCR) a mis en évidence une hyperprotéinorachie à 1,30g/l et une hypoglycorachie à 0,71g/l ; l'analyse cytologique, une pléiocytose à 1500 éléments/mm³ à prédominance lymphocytaire à 85% ; le GenXpert du LCR a mis en évidence l'ADN d'un *Mycobactérium tuberculosis*. L'examen du LCR après coloration à l'encre de chine montrait des cryptocoques ; la recherche d'Ag cryptococcique, de même que la culture sur milieu Sabouraud n'ont pas été effectuées.

Le diagnostic de cryptococcose et tuberculose neuroméningée sur un terrain de VIH-1 avec un taux de CD4 à 18 éléments / mm³ classant stade 4 de l'OMS a été retenu.

Le traitement a été débuté précocement avec du fluconazole à la dose de 1200mg/ jour, des antituberculeux prescrits selon le protocole recommandé par le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) [6], des antalgiques, des anticonvulsivants, une insulinothérapie, des antihypertenseurs et les apports liquidiens de bases.

L'évolution a été défavorable avec le décès du patient survenu 14 jours après son admission à la suite d'un coma d'installation brutale.

Discussion

Les complications neurologiques surviennent chez 40 à 60% des patients infectés par le VIH [7]. La tuberculose et la cryptococcose neuroméningée sont les deux principales infections opportunistes survenant sur un terrain VIH en Asie du sud et en Afrique subsaharienne [8]. La cryptococcose à elle seule représente 15% de tous les décès liés au SIDA dans le monde, dont les trois quarts se trouvent en Afrique subsaharienne [9]. La tuberculose, quand à elle, représente la première cause de décès lié à un agent infectieux seul [10].

L'association de ces deux infections chez le même patient est rarement décrite dans la littérature et porte souvent sur des cas isolés. Au Burundi, Niyongabo T et al avaient décrit une association de TB et cryptococcose chez un patient infecté par le VIH [11]. En Uganda, Jayne Ellis et al avaient publié une série de cinq cas toujours chez des patients vivant avec VIH [4]. Cette même co-infection a été décrite par Martinez-Longoria CA et al chez un enfant atteint de lupus érythémateux [5]. La rareté de ce

diagnostic d'association de tuberculose et de cryptococcose peut être due à une faible prévalence ou à une sous notification. Le retard diagnostic d'une de ces deux infections conduit à un retard de prise en charge variable entre 20 et 87 % selon les séries [12]. Les praticiens se limitent souvent à la première étiologie trouvée. Les deux pathologies sont des infections granulomateuses, la cryptococcose est une infection fongique due à *Cryptococcus neoformans* et la tuberculose est une infection bactérienne due à *Mycobacterium tuberculosis* ; les deux ont des caractéristiques communes en termes d'endémicité, de manifestations cliniques. Elles peuvent survenir à tout âge quelque soit le statut immunitaire [12, 13].

L'atteinte du système nerveux central est toujours secondaire, même si le foyer primitif reste souvent latent ; elle passe par l'inhalation de spores, suivi d'une localisation pulmonaire puis d'une dissémination hématogène vers le système nerveux central pour la cryptococcose [1]. De même pour la tuberculose l'hypothèse la plus communément admise est celle d'une dissémination hématogène, avec ensemencement cérébral et constitution de tubercules intra parenchymateux dans un délai de six mois à deux ans [14].

Le tableau clinique peut être identique associant le caractère chronique, les céphalées, les troubles de la conscience d'intensité variable, l'altération de l'état général et le syndrome infectieux [15] ; des signes de localisations neurologiques absents chez notre patient. Toutes les deux infections entraînent une méningite à liquide clair.

Seule l'analyse microbiologique du LCR permet de poser le diagnostic mais il faudrait d'abord penser à rechercher leur association.

Le diagnostic de la tuberculose neuroméningée repose sur l'analyse du LCR par différentes méthodes : recherche de BAAR à l'examen direct, culture sur milieux spécifiques (Löwenstein-Jensen), mise en évidence de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* par le GenXpert ou la Polymerase chain reaction (PCR). Le diagnostic de la cryptococcose repose sur la mise en évidence de cryptococcoques après coloration à l'encre de Chine du LCR centrifugé, le test au latex à la recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCR, la recherche d'anticorps, la détection et le titrage de l'antigène cryptococcique très sensible ou la culture fongique des échantillons sur milieu de Sabouraud ; l'OMS recommande la recherche

rapide de l'Ag cryptococcique dans le LCR (test au latex) pour le diagnostic [9]. Chez notre patient le diagnostic de tuberculose a été posé par la mise en évidence de l'ADN de la bactérie au GenXpert dans le LCR et celui de la cryptococcose par la mise en évidence de cryptococcoques après coloration à l'encre de Chine. Le traitement de la tuberculose neuroméningée est bien codifié et associe aux moyens étiologiques, une corticothérapie à base de prednisone à raison de 1mg/kg par jour par voie orale pendant 2 mois avec des doses dégressives. Cette corticothérapie permet de pallier aux phénomènes inflammatoires et ainsi limiter les séquelles et complications [6]. Le traitement de choix de la cryptococcose associe l'amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j) et la flucytosine (100 mg/kg/j) pendant deux semaines, suivi d'une prise journalière de fluconazole (400 mg) pendant 8 semaines au minimum ou jusqu'à la stérilisation des cultures mycologiques [16]. Comme alternative à l'amphotéricine B, le fluconazole (1200 mg/jour) peut être prescrit [17].

Chez notre patient, une quadrithérapie antituberculeuse a été initiée associée au fluconazole à la dose de 1200mg/jour vue l'indisponibilité de l'amphotéricine B. Une corticothérapie a été instaurée dès la confirmation du diagnostic.

Les méningites survenant sur terrain d'infection à VIH s'accompagnent d'une lourde mortalité dans nos régions surtout les causes cryptococcique et tuberculeuse [3, 12].

Conclusion

L'endémie au VIH est à l'origine de la recrudescence de multiples infections opportunistes notamment à localisation neuroméningée telles que la tuberculose et la cryptococcose. Cependant la survenue simultanée de ces deux affections chez un même patient est rarement trouvée dans nos régions. Le but de cette observation est de mettre en exergue l'importance de rechercher activement et systématiquement, dans le LCR, au moins ces deux agents opportunistes au cours de l'infection à VIH au stade de SIDA. Ce qui permettra d'éviter toute errance diagnostique et un retard de prise en charge mettant en jeu le pronostic vital des patients.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Maziarz EK et Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1): 179-206
2. Koch A et Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2018; 26(6): 555-6
3. Harouna AML, Doutchi M, Amadou O et al. Facteurs Prédicatifs de Décès au Cours de la Tuberculose Pulmonaire chez les Patients Vivant avec le VIH au CNHU Fann de Dakar. *HealthSci. Dis.* 2018; 20(1)
4. Ellis J, Cresswell FV, Rhein J, Ssebambulidde K, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis and Tuberculous Meningitis Co-infection in HIV-Infected Ugandan Adults. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(8): 193
5. Martinez-Longoria CA. Severe meningoencephalitis co-infection due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Infect Dis.* 2015; 33: 106-108
6. Plan-stratégique-PNT-2018-2022.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.pntsenegal.com/wp-content/uploads/2019/08/Plan-strat%C3%A9gique-PNT-2018-2022.pdf>
7. Siddiqi OK, Ghebremichael M, Dang X et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014; 58(12): 1771-1777
8. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1): 67
9. WHO | Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 13 juill 2020]. Disponiblesur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>
10. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponiblesur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
11. Niyongabo T, Aubry P. Simultaneous association of tubercular meningitis and cryptococcal meningitis in an African with human immunodeficiency virus HIV positive serology. University Hospital Center of Bujumbura, Burundi. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* 1992; 52(2): 179- 81
12. Salazar AS, Keller MR, Olsen MA et al. Potential missed opportunities for diagnosis of cryptococcosis and the association with mortality: A cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020; 27: 100563
13. Diop M, Gaye NM, Ka D et al. Méningoradiculite craniospinale cryptococcique chez un sujet apparemment immunocompétent. *Pratique Neurologique-FMC.* 2018 ; 9(3) : 204-207
14. El Mejjati A. Les actualités diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose du système nerveux central. [Internet] [Thesis]. 2009 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17811>
15. Chen M, Al-Hatmi AM, Chen Y et al. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection in mainland China. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(9): 98
16. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 169- 82
17. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010; 50(3): 291- 322