



## Cas Clinique

## Cryptococcose Disséminée à Localisations Neuro-Méningée et Cutanée au Cours du Sida : À Propos d'un Cas

### *Multifocal Cryptococcosis with Neuro-Meningeal and Skin Lesions During AIDS : A Case Report*

Farimadiané Coulibaly<sup>1</sup>, Dramane Sogoba<sup>1,3</sup>, Oumar Magassouba<sup>1</sup>, Mariam Soumare<sup>1</sup>, Yama Doumbia<sup>1</sup>, Aden Ibrahim Bouh<sup>1</sup>, Yacouba Cissoko<sup>1,2,3</sup>, Issa Konate<sup>1,2,3</sup>, Soukalo Dao<sup>1,2,3</sup>

#### Affiliations

1. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire du Point G, Bamako, Mali
2. Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali
3. Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC), Bamako, Mali

#### Auteur correspondant

**Farimadiané Coulibaly**, Médecin spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales

Tél : 00223 77 08 96 02

Email : [farimadianecoul93@gmail.com](mailto:farimadianecoul93@gmail.com)

**Mots clés** : cryptococcose cutanée, disséminée, fluconazole, VIH, Mali

**Key Words**: cutaneous cryptococcosis, disseminated, fluconazole, HIV, Mali

#### Article history

Submitted: 21 September 2024

Revisions requested: 6 October 2024

Accepted: 15 October 2024

Published: 26 October 2024

#### RÉSUMÉ

La cryptococcose est une mycose rare et sévère, fréquente chez les patients en déficit profond de l'immunité cellulaire. La cryptococcose cutanée est caractérisée par un polymorphisme clinique responsable d'une dissémination systémique. Nous rapportons ici un cas de cryptococcose disséminée à localisation neuro-méningée et cutanée chez un patient immunodéprimé au VIH, hospitalisé au CHU du Point G de Bamako. Le diagnostic de la cryptococcose disséminée à localisation neuro-méningée et cutanée a été retenu devant les arguments cliniques, microbiologiques et histologiques. Il a été traité avec succès par un protocole alternatif à base de fluconazole.

#### ABSTRACT

Cryptococcosis is a rare and severe mycosis, common in patients with deep deficiency of cellular immunity. Cutaneous cryptococcosis is characterized by clinical polymorphism occurring during systemic release. Hereby, we report a case of neuromeningeal and skin-localized disseminated cryptococcosis in an immunocompromised HIV patient hospitalized at the CHU Point G in Bamako. The diagnosis of disseminated cryptococcosis with neuro-meningeal and cutaneous localization was retained before clinical, microbiological and histological arguments. He was successfully treated with an alternative fluconazole protocol.

#### INTRODUCTION

La cryptococcose est une affection fongique cosmopolite grave relativement rare, due à une levure encapsulée et saprophyte du genre *Cryptococcus neoformans* [1]. C'est une mycose systémique très fréquente chez les patients immunodéprimés au VIH/SIDA [2]. La localisation cutanée reste rare, tandis que le neurotropisme explique la fréquence de dissémination neuro-méningée. La cryptococcose disséminée est une urgence thérapeutique nécessitant une association d'antifongiques afin de préserver le pronostic vital. Nous rapportons ici, un cas de cryptococcose disséminée à localisation neuro-méningée et cutanée chez un patient immunodéprimé au VIH,

hospitalisé dans le service de maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier et universitaire du point G mettant en exergue les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par cette localisation rare.

#### OBSERVATION

Il s'agissait d'un monsieur âgé de 41 ans, technicien de radiodiffusion, résidant à Bamako, admis au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G (Bamako, Mali) le 27 mars 2023 pour altération de la conscience, vomissement et fièvre. La symptomatologie s'était installée progressivement en trois semaines et le patient a été initialement traité dans un centre de santé de référence pour paludisme simple, confirmé par une goutte

épaisse, à base d'artéméther-luméfántrine et de paracétamol par voie orale, entraînant une légère amélioration. Il est immunodéprimé par l'infection à VIH-1, diagnostiqué et mis sous trithérapie antirétrovirale (TARV) Ténofovir/Lamivudine/Dolutégravir il y avait deux mois, inobservant à ce traitement pour raison d'oubli. Le patient n'était pas alcoolique-tabagique, n'utilisait pas de corticostéroïdes ni de thérapie immunosuppressive et n'avait aucune notion de voyage. Cependant, il signala pratiquer l'élevage de pigeons à son domicile.

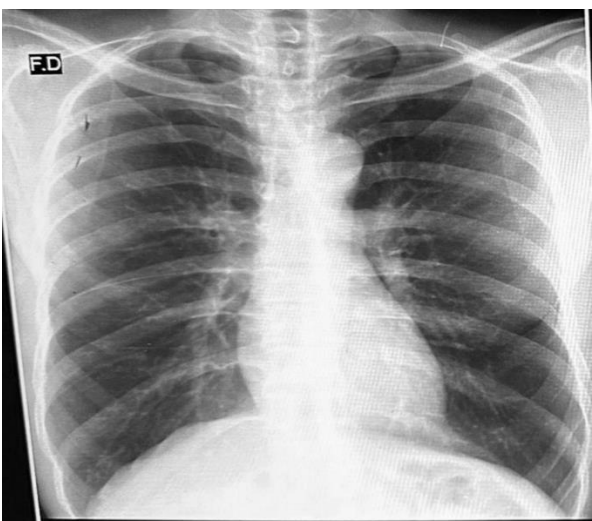
L'examen physique général retrouva une fièvre (38,2 °C), une altération de l'état général, une agitation psychomotrice, un trouble de la conscience avec un score de Glasgow à 12/15 sans déficit moteur, une raideur de la nuque, des céphalées en casque résistant aux antalgiques de palier I, des vomissements en jet, des papules ombilicées disséminées sur le visage et au niveau du pli du coude droit (Fig.1) évoluant depuis plus d'un mois avec l'absence de prurit et de douleur.



**Figure 1 :** Papules ombilicées disséminées sur le visage et au niveau du pli du coude droit

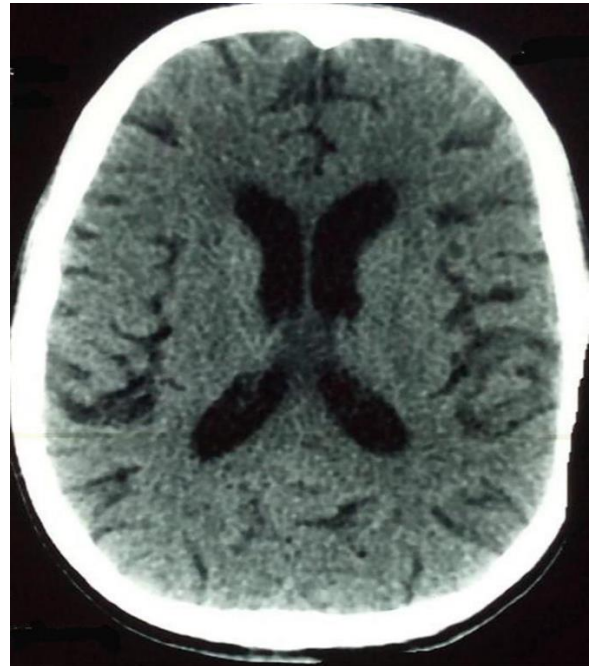
La paume des mains, la plante des pieds et les muqueuses étaient épargnées. L'examen pleuropulmonaire et ophtalmologique était sans particularité.

La radiographie thoracique de face montra un aspect normal (Fig. 2).

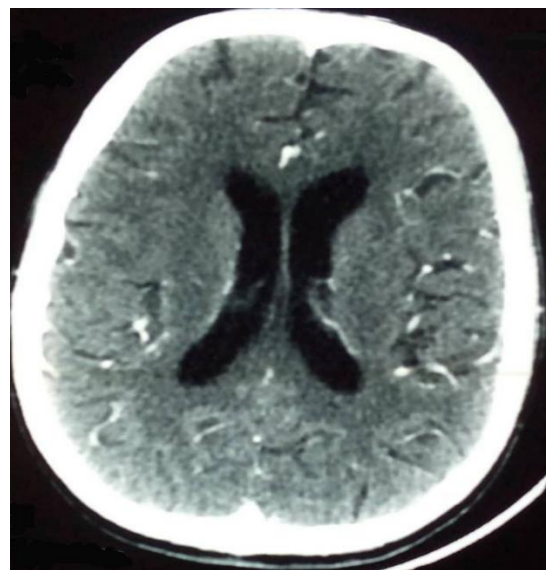


**Figure 2 :** Radiographie du thorax de face : Normale

La tomographie cranio-encéphalique (TDM) réalisée en urgence avec (Fig. 3) et sans (Fig. 4) injection de produit de contraste objectiva un aspect normal.



**Figure 3 :** Tomodensitométrie cranio-encéphalique en coupe axiale avant injection du produit de contraste : normale



**Figure 4 :** Tomodensitométrie cranio-encéphalique en coupe axiale après injection du produit de contraste : normale

Le liquide cérébro-spinal (LCS) était d'aspect clair avec une pléiocytose à 10 leucocytes/ $\mu$ l (polynucléaires 59% et lymphocytes 41%) ; une hyperprotéinorachie (2,80 g/l) ; une hypoglycorachie (0,70 g/l) ; une normochlorurorachie (120 mmol/l) ; une normolactatorachie (3,1 mmol/l). L'examen direct du liquide cérébro-spinal (LCS) et la biopsie cutanée révélèrent la présence de levures encapsulées, sphériques et bourgeonnantes après coloration en noir à l'encre de Chine. La culture sur milieu

de Sabouraud réalisée sur les deux prélèvements retrouva des colonies crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres puis ocres après 48 heures d'incubation, le test à l'uréase positif sur le milieu urée-indole, l'assimilation de l'inositol, la phénol oxydase attestée par la coloration marronne des colonies sur le milieu de Pal modifié, l'inositol assimilé et le glucose non fermenté étaient en faveur de *Cryptococcus neoformans*. La coloration mucicarminée d'une biopsie de l'une des papules révéla la présence de levures bourgeonnantes, compatibles avec une cryptococcose. La détection d'antigènes circulants du cryptococque dans le sang par la technique d'agglutination au latex était positive au 1/10 000. L'analyse bactériologique du LCS était normale, à l'examen direct comme à la culture.

L'évaluation immuno-virologique révéla un taux de CD4 à 96 cellules/ $\mu$ l et une charge virale à 14 964 copies/ml au moment du diagnostic de l'infection par le VIH (10 mars 2023) contre un taux de CD4 à 18 cellules/ $\mu$ l et une charge virale à 233 000 copies/ml au moment du diagnostic de la cryptococcose le 30 mars 2023.

L'hémogramme retrouva une hyperleucocytose (16 300 GB/ $\mu$ l), à prédominance neutrophile (11 129 PNN/ $\mu$ l). La protidémie est normale (60g/l). À la recherche d'autres pathologies immunodépressives furent pratiquées 2 glycémies à jeun revenues normales (4,65 et 3,89 mmol/l) et une électrophorèse de l'hémoglobine qui était aussi normale (Hb-A à 96,8%, Hb-A2 à 3,2%). Les sérologies des hépatites virales (AgHBs, Ac anti-HBc, VHC) étaient négatives. Le bilan rénal était normal (clairance de la créatininémie à 85,9 ml/min, protéinurie de 24 h à 0,04 g/l). Les marqueurs tumoraux étaient normaux (alpha-fœtoprotéine à 6,5 ng/ml, antigène tumoral CA-125 à 25 U/ml et antigène carcino-embryonnaire à 3 ng/ml). Ces résultats permirent d'écarter un diabète, une drépanocytose, les hépatites virales B et C, une insuffisance rénale et un cancer.

Devant ces résultats, le diagnostic de cryptococcose disséminée à double localisation neuro-méningée et cutanée à *Cryptococcus neoformans* a été retenu.

Le patient fut traité par fluconazole 1 200 mg/jour en trois perfusions pendant 2 semaines (phase d'induction) puis 800 mg/jour *per os* durant 10 semaines (phase de consolidation), puis 200 mg/jour *per os* (phase d'entretien) pour une durée de 12 mois, associé initialement aux antalgiques de palier II à base de tramadol 100 mg en raison d'une ampoule toutes les huit heures en intraveineuse et des soins locaux (antiseptique solution, vaseline à l'urée). Il bénéficia de deux séances de renforcement de l'observance aux antirétroviraux. Le TARV fut réinitié le 21 mai 2023 avec son consentement sous Ténofovir/Lamivudine/Dolutégravir à raison d'un comprimé/jour à une heure fixe et d'une chimioprophylaxie au cotrimoxazole 960 mg (un comprimé/jour).

L'évolution favorable à 14 jours sous traitement fut marquée par l'apyrexie, la reprise de la conscience (score de Glasgow 15/15), l'amendement des céphalées, la disparition de la raideur de la nuque, de l'agitation, des vomissements et des lésions cutanées. Le contrôle du LCS et de la biopsie cutanée après la coloration à l'encre de

Chine était revenu négatif. À la fin de la phase de consolidation, la culture sur milieu de Sabouraud des deux prélèvements était stérile. Le taux de CD4 réalisé 3 mois après sa réinitiation au TARV était de 270 cellules/ $\mu$ l. Il sortit de l'hôpital 65 jours plus tard.

## DISCUSSION

La cryptococcose est une mycose opportuniste qui se manifeste à un stade tardif du SIDA [3]. La prévalence chez les PvVIH et les sujets VIH-négatifs est respectivement de 5,1 et 0,6% [4]. Le cryptococque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur en immunoglobulines et à son pouvoir pathogène en faveur d'une immunodépression cellulaire [5]. La cryptococcose cutanée reste rare avec une prévalence de 5-10% des cas [6]. Certains facteurs favorisants majorent le risque de survenue de la cryptococcose : VIH/SIDA et d'autres déficits de l'immunité cellulaire [4]. Notre patient était immunodéprimé au VIH avec un taux de CD4 effondré à 18 cellules/ $\mu$ l au moment du diagnostic de la cryptococcose. Les spores sont présentes dans les sols, les débris végétaux et organiques (fientes de pigeons ou de chauve-souris). La transmission par inhalation des spores peut être liée à certaines activités à risque, dont celles entraînant un contact avec des oiseaux [7]. L'élevage de pigeons de notre patient à son domicile pourrait être le facteur environnemental de risque. Toutes les localisations extra méningées sont possibles lors de la dissémination hématogène. Généralement, la peau et les poumons sont touchés en dehors du site neuro-méningée [5]. La particularité de ce cas réside dans le fait que l'atteinte neuroméningée était le principal motif de consultation, qui par la suite a permis la découverte de l'atteinte cutanée. Les lésions cutanées de la cryptococcose se caractérisent par des multiples papules ombiliquées qui grossissent en pustules évoluant vers des masses sous-cutanées ou des ulcérations localisées au niveau de la face et des extrémités (70 % des cas) [8]. Dans notre cas, la lésion cutanée était des papules ombiliquées disséminées au niveau du visage et du pli du coude droit. Chez les patients au stade SIDA, le diagnostic différentiel des lésions cutanées cryptococciques peut ressembler à celles du *Molluscum contagiosum*, de l'herpès ou plus rarement de la maladie de Kaposi [6].

Le diagnostic de la cryptococcose est une urgence. Le diagnostic de certitude de la cryptococcose cutanée est l'examen mycologique de la pièce de biopsie cutanée, qui, après la coloration à l'encre de Chine, visualise des levures bourgeonnantes, entourées d'un halo clair. Cet examen est positif dans 72-84% des cas, d'où l'intérêt de la culture [9]. Le diagnostic histologique de la cryptococcose met en évidence la présence de levures encapsulées visibles par des colorations spéciales telles que la coloration bleue Alcian ou le mucicarminée [10]. Dans notre cas, la coloration utilisée pour visualiser les cryptococques était la mucicarminée.

La recherche de cryptococque dans le LCS se fait par la coloration à l'encre de Chine ou la culture sur milieu de Sabouraud [9]. À l'examen direct du LCS, une cellularité inférieure à 20/mm<sup>3</sup>, comme notre cas (10/mm<sup>3</sup>), serait indicateur d'immunodépression profonde [11]. La



détection d'antigènes capsulaires spécifiques est l'un des meilleurs tests diagnostiques rapides existants en mycologie et réalisée par différentes méthodes (agglutination au latex, ELISA, test immunochromatographique) [7]. Dans notre cas, l'antigénémie cryptococcique réalisée par la technique d'agglutination au latex était positive. Un titre sérique élevé  $>1/512$  s'associe à un mauvais pronostic [10]. Dans notre cas, le pronostic vital et fonctionnel n'était pas engagé, malgré un titrage d'antigène très élevé à  $1/10\ 000$ . Le traitement de la cryptococcose est une urgence. L'amphotéricine B liposomale moins toxique, mais plus chère (5 mg/kg/j) associée au 5-fluocytosine (100 mg/kg/j) représentent le traitement de référence à la phase d'induction [11]. En raison du coût élevé de l'amphotéricine B liposomale et de la non-disponibilité de la 5-fluocytosine au Mali, notre patient a bénéficié du fluconazole à forte dose, traitement proposé par plusieurs auteurs [12,13,14,15].

## CONCLUSION

La cryptococcose neuroméningée (CNM) est la plus fréquente et grave des infections mycosiques méningées survenant au cours de l'infection à VIH. Trois intérêts ont été tirés de ce cas clinique : la cryptococcose cutanée reste une forme clinique rare, sous-diagnostiquée, responsable de la dissémination hématogène systémique, préalable ou concomitante, chez les patients en immunodépression sévère ; l'examen mycologique de la biopsie cutanée est d'intérêt capital pour le diagnostic précoce de la cryptococcose afin d'éviter un retard diagnostique, thérapeutique pouvant engager le pronostic vital. Enfin, le fluconazole à forte dose est une alternative thérapeutique efficace dans les pays où cet antimycosique de référence est indisponible ou coûteux.

## CONSENTEMENT ECLAIRE

Notre patient a donné son consentement éclairé pour la publication de son dossier médical sous anonymat.

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Farimadiané Coulibaly : Conception du cas clinique, prise en charge du patient, revue de la littérature, rédaction du manuscrit. Aden Ibrahim BOUH : Prise en charge du patient, revue de la littérature, apport critique, approbation de la version finale à publier. Dramane SOGOBA, Oumar MAGASSOUBA, Mariam SOUMARE, Yama DOUMBIA, Yacouba Cissoko, Issa Konaté, Soukalo Dao : Prise en charge du patient, apport critique, correction du manuscrit et approbation de la version finale à publier.

## REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent aux docteurs Dramane Sogoba, Oumar Magassouba, Mariam Soumaré, Yama Doumbia, Aden Ibrahim BOUH ainsi qu'au professeur Yacouba Cissoko, Issa Konaté et Soukalo Dao pour leurs contributions dans la prise en charge du patient et pour leurs apports critiques à cet article.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêts.

## REFERENCES

1. ElFane M, Badaoui L, ouladlahsen A, Sodqi M, Marih L, Marhoum ElFilali K. La cryptococcose au cours de l'infection à VIH. *J Mycol Med.* 2015 ; 25(4):57-62. doi :10.1016/j.mycmed.2015.09.008.
2. Gari-Toussain M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. In *Encycl.Med Chirurg : maladies infectieuses.* 1998 ; 8-613-A-10 :7.
3. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1 related opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 36:652-62. doi :10.1086/367655.
4. Minta DK, Dolo A, Dembele M, Kaya AS, Sidibe AT, Coulibaly I, Maiga I I, Diallo M, Traore AM, Maiga MY, Doumbo OK, Traore HA, Pichard E, Chabasse D. La cryptococcose neuro-méningée au Mali. *Med Trop.* 2011 ; 71(6) :591-95. PMID : 22393627.
5. Samaké D, Coulibaly M, Konaté I, Keita MS, Goita D, Keita BS, Coulibaly DS, Dembélé M, Traoré AS, M Diawara M, Traoré M, S Dao S. Diplopie Révélatrice de Cryptococcose Neuroméningée chez un Sujet Immunocompétent au VIH. *Health Sciences and Disease.* 2019 ; 20 (5) : 93-6. doi:10.5281/hsd.v20i5.1559.
6. Atarguine H, Hocar O, Abbad F, Rais H, Idalène M, Tassi N, Akhdari N, Moutaj R, Amal J. Cryptococcose cutanée mimant un carcinome baso-cellulaire et révélant une atteinte systémique sur immunodéficience acquise. *Journal De Mycologie Médicale.* 2015 ; 25,163-68. doi :10.1016/j.mycmed.2015.04.002
7. Hayashida MZ, Seque CA, Pasin VP, Enokihara MMSSES, Porro AM. Disseminated cryptococcosis with skin lesions : report of a case series. *An Bras Dermatol.* 2017 ; 92(5) : 69- 72. doi :10.1590/abd1806-4841.20176343.
8. Doumbia A, Togo P, coulibaly O, Dembele A, Kane B, Diakite A. Neuromeningeal cryptococcosis complicated by hydrocephalus in an HIV negative child. *Rev Mali Infectiol Microbiol.* 2021 Jun 2;16(2):6-8. doi: 10.53597/remim.v16i2.1862
9. Dromer F, Olivier L. Cryptococcose. *EMC Maladies infect.* 2004 ;1(1): 21-37. doi: 10.1016/j.emcmi.2003.08.001.
10. Arnault C, Alanion A, Bretagne S, Polivka M, Shaarchenker C, Kaci R, Brouland JP, Chrétien F, Jouvion G. *Cryptococcus* where they are not expected: Five case reports of extra-cerebral and extra-pulmonary cryptococcosis. Elsevier Masson SAS. 2015; 0242-6498.
11. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, Haas DW, Kauffman CA, Patel R, Zaas AK, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 ; 27(10) :937- 43. doi :10.1007/s10096-008-0529-z
12. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, Mfinanga S, Temfack E, Lakhi S, Lesikari S, Chan AK, Stone N, Kalata N, Karunaharan N, Gaskell K, Peirse M, Ellis J, Chawinga C, Lontsi S, Ndong JG, Bright P, Lupiya D, Chen T, Bradley J, Adams J, van der Horst C, van Oosterhout JJ, Sini V, Mapoure YN, Mwaba P, Bicanic T, Lalloo DG, Wang D, Hosseinipour MC, Lortholary O, Jaffar S, Harrison TS; ACTA Trial Study Team. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):1004-17. doi: 10.1056/NEJMoa1710922.
13. Bennani R, Elboukhari K, Oudrhiri S, Benjabbor F, Elloudi S, Baybay H, Mernissi FZ, Rabhi S, Alami N, Khammar Z, Berrady R, Tlemçani Z. Un cas de

- cryptococcose disséminée avec manifestations cutanées inaugurales révélant une infection par le VIH. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences* .2020 ;15(1) : 61-4. doi : 10.9790/3008-1501036164.
14. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Thomas S. Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for management of cryptococcal disease: updated 2010 by the US Infectious Diseases Society. *Clin Infect Dis*. 2010 ; 50(3) :291-322. doi :10.1086/649858.
15. Konaté I, Sissoko AS, Soumaré M, Dembélé JP, Cissoko Y, Tchana MF, Coulibaly B, Fofana A, Dramane S, Magassouba O, Maïga I, Dao S. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques de la cryptococcose neuroméningée au Département de Maladies infectieuses et tropicales du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. *Rev Mali Infect Microbiol*. 2021 ;16(3) :54-8.