

# Cas clinique

**Imen CHAABANE, Sameh AISSA,  
Aoufa DAHMANI, Najla FAKHFAKH**

**Service d'infectiologie, CHU La Rabta, Tunis  
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU La Rabta, Tunis**

**Rencontres en Infectiologie, Mars 2016**

- Mr J.J, âgé de 32 ans
  - UDIV (2000)
  - Comportement sexuel à risque
  - Hépatite virale C (2001)
  - Opéré à 3 reprises pour abcès du membre inférieur gauche

- **18/4/2015**

Installation progressive d'une lourdeur de l'hémicorps gauche

- **3 jours après**: crise convulsive tonico-clonique généralisée

- **Examen:**

- Apyrétique

- Candidose oro-pharyngée

- Conscient, Pas de syndrome méningé

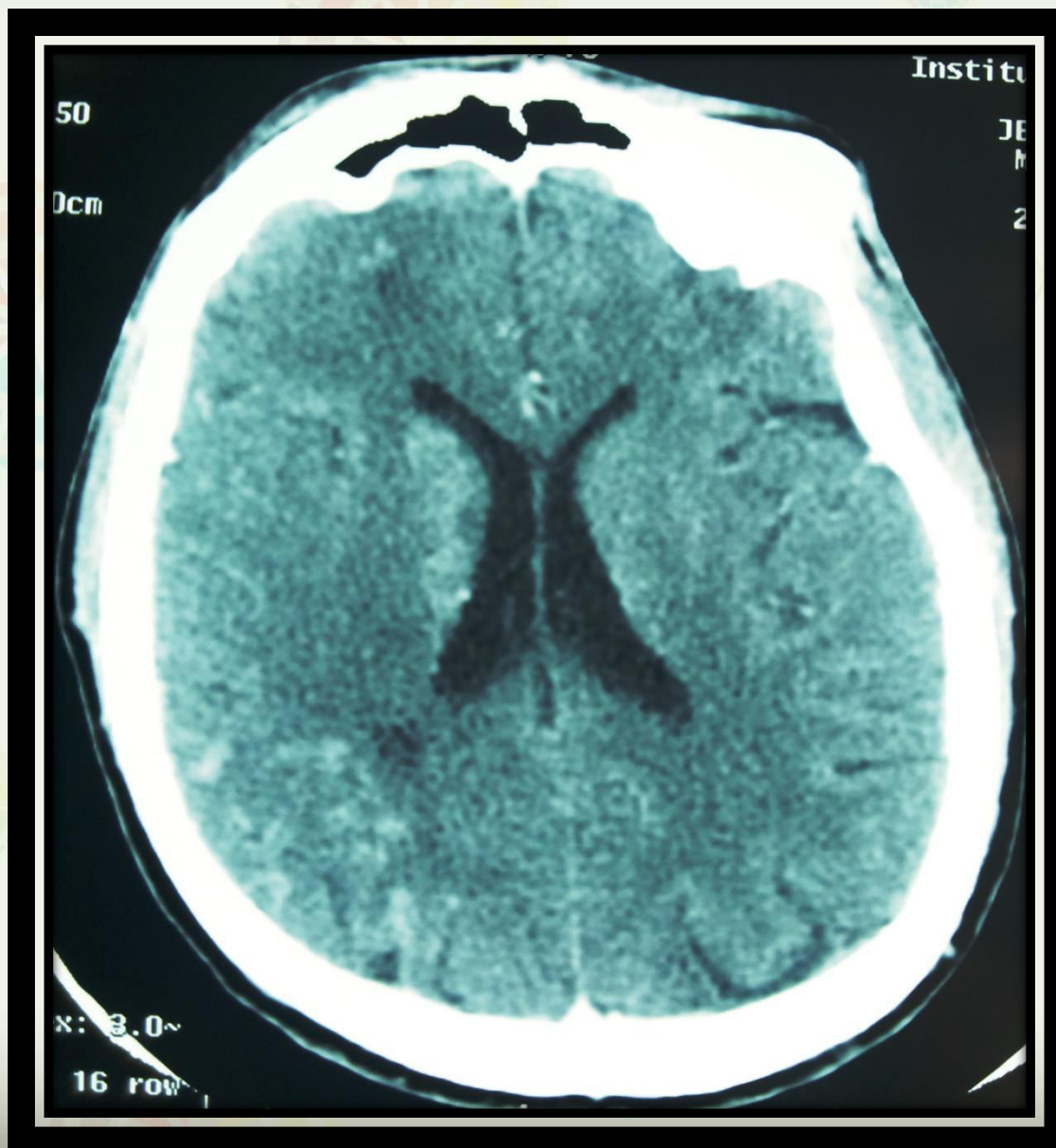
- Hémiparésie gauche

- Hypoesthésie de l'hémicorps gauche

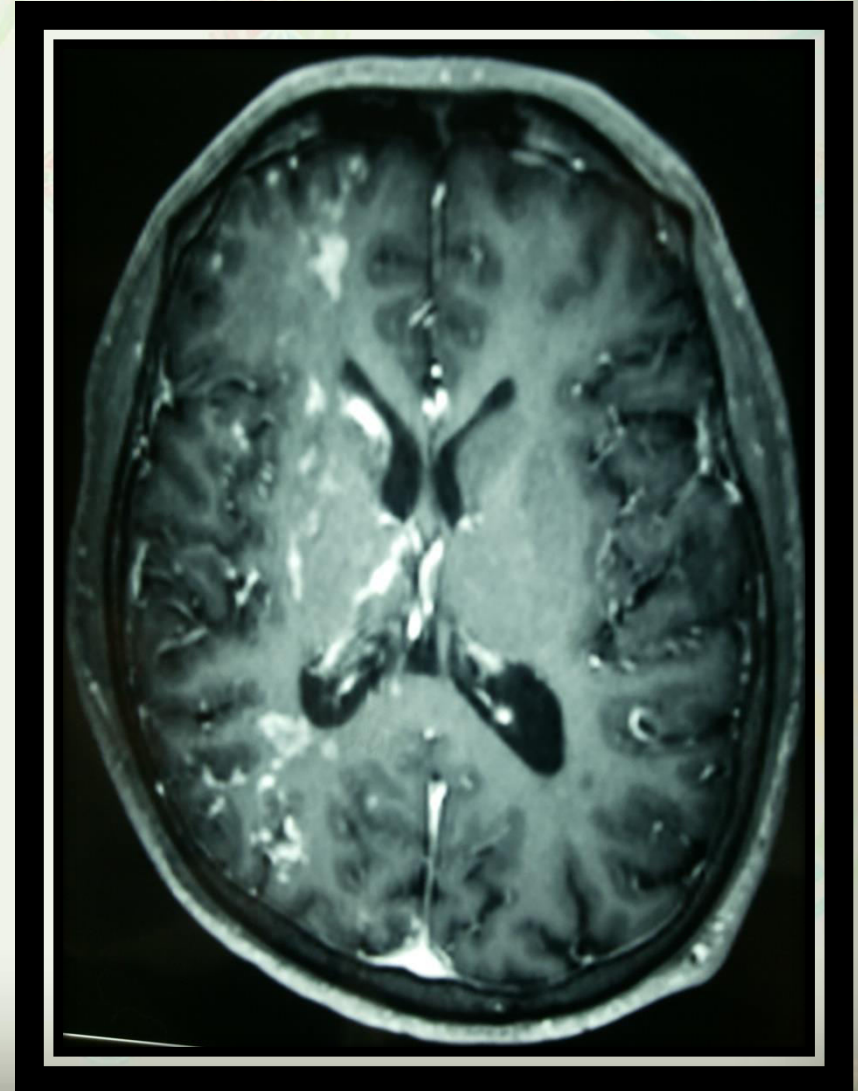
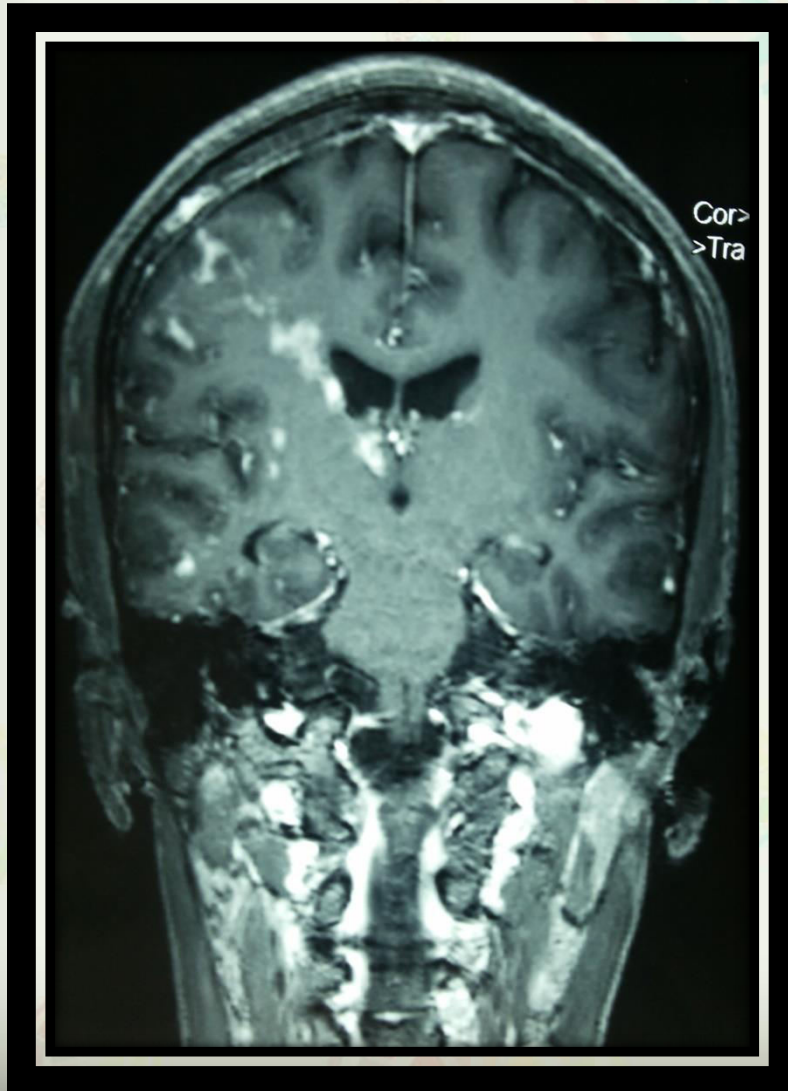
- Paralysie faciale centrale

- Syndrome pyramidal gauche

# TDM cérébrale



# IRM cérébrale



- **PL:**

- **LCR:** eau de roche

- 02 EB

- Protéïnorrhachie: 0,51 g/L,

- Glucorrhachie: 0,5g/L (glycémie 0,98gr/l)

- **Sérologie VIH: positive**
- **NFS: GB 7800, Lymph: 3000, PNN: 4000**  
**HB: 14g/dl, PLQ: 350 000**
- **CRP: 8 mg/L**
- **Créatinine sanguine: 7mg/L**
- **Ionogramme sanguin et calcémie : NL**
- **transaminases: NL**



# Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

1. Tuberculose cérébrale
2. Toxoplasmose cérébrale
3. Cryptococcose cérébrale
4. Lymphome cérébral
5. Vascularite cérébrale

# Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

1. Tuberculose cérébrale
2. Toxoplasmose cérébrale
3. Cryptococcose cérébrale
4. Lymphome cérébral
5. Vascularite cérébrale

- Rx Thoracique: normale
- ETT: normale
- Sérologie de la toxoplasmose: négative
- LCR:
  - Examen direct: absence de BAAR et de cryptocoque
  - Recherche d'Ag soluble du cryptocoque négative

# Bilan immuno-virologique

- CV: 19300 copies/ mL
- CD4: 266 cellules/ $\mu$ L

# Quelle est votre conduite thérapeutique ?

1. Traitement antituberculeux + corticothérapie + Traitement anti-convulsivant
2. Traitement ARV + corticothérapie
3. Traitement ARV + traitement antifongique
4. Traitement ARV + Traitement anti-convulsivant
5. Traitement ARV + Traitement anti-convulsivant+ Traitement antifongique

# Quelle est votre conduite thérapeutique ?

1. **Traitement antituberculeux + corticothérapie +  
Traitement anti-convulsivant**
2. Traitement ARV + corticothérapie
3. Traitement ARV + traitement antifongique
4. Traitement ARV + Traitement anti-convulsivant
5. Traitement ARV + Traitement anti-convulsivant+  
Traitement antifongique

- L'hypothèse d'une vascularite a été évoquée mais non retenue
- Le patient a été traité par:
  - Atripla 1cp/j
  - Fluconazole 100mg/j x14j
  - Dépakine 1cpx3/j

## Trois mois après,

- Amélioration de l'état général, Prise de poids
- Persistance de hémiparésie gauche
- Disparition de l'hypoesthésie et de la Paralyse faciale



- Bilan immuno-virologique à **3 mois** de TTT
  - CV : 54 copies/mL
  - CD4: 448 cellules/ $\mu$ L
- Angio IRM: égarée

# A 4 mois de traitement ARV : Septembre 2015

- Installation de céphalées intenses d'aggravation progressive en 15 jours
- Vomissements en jet
- 2 crises convulsives tonico-cloniques généralisées

- Examen

- Apyrétique

- conscient, agité

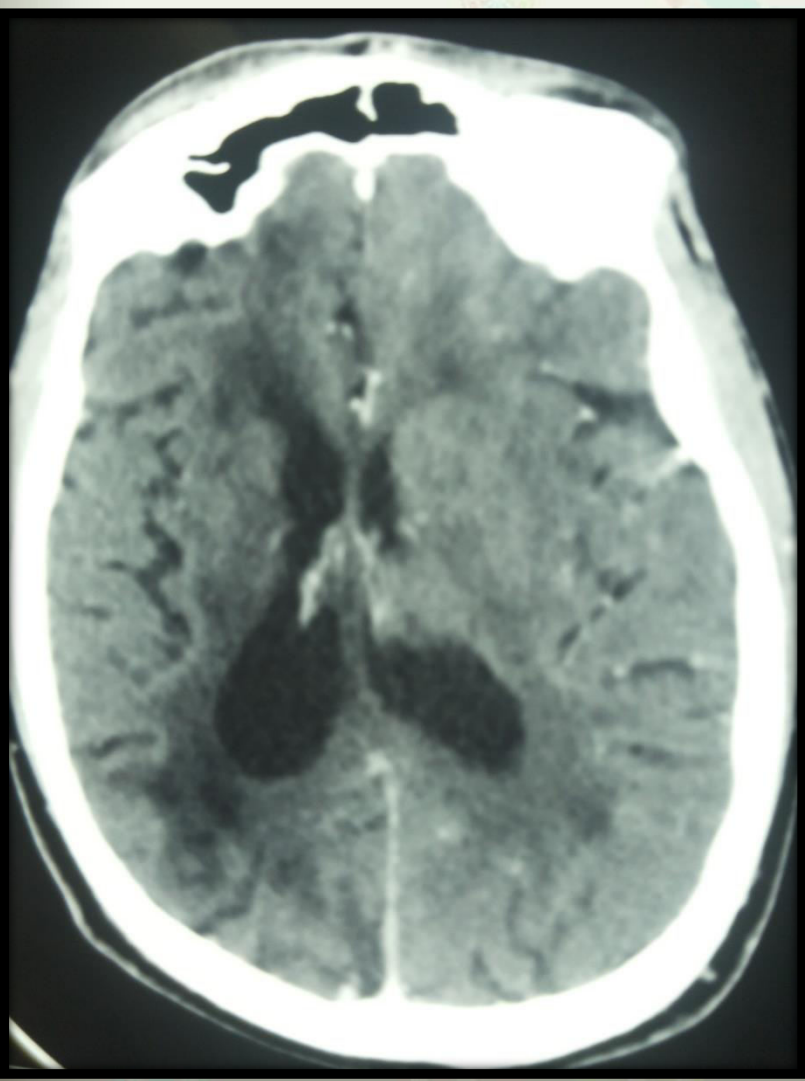
- Score de glasgow 15/15

- Pas de syndrome méningé

- Hémiparésie gauche

- Le reste de l'examen est sans particularités

# TDM cérébrale



- **Ponction lombaire**

- LCR hypertendu (en jet )

- aspect clair

- 240 EB/mm<sup>3</sup> (100% lymphocytes)

- Prot: 1,1 gr/L

- Glu: 0,03 g/L

# Quel (s) diagnostic (s) évoquez-vous?

1. Méningo-encéphalite tuberculeuse
2. Encéphalite à VIH
3. Méningo-encéphalite à cryptocoque
4. Leuco-encéphalite multifocale progressive
5. Vascularite cérébrale
6. Méningo-encéphalite à CMV

# Quel (s) diagnostic (s) évoquez-vous?

1. Méningo-encéphalite tuberculeuse
2. Encéphalite à VIH
3. Méningo-encéphalite à cryptocoque
4. Leuco-encéphalite multifocale progressive
5. Vascularite cérébrale
6. Méningo-encéphalite à CMV

- **LCR**

- Recherche de BAAR : négative

- Recherche de cryptocoque :



# Quels sont les tests biologiques à effectuer?

1. Examen direct du surnageant du LCR à l'encre de chine
2. Examen direct du culot du LCR à l'encre de chine
3. Culture sur Sabouraud-Chloramphénicol sur le surnageant du LCR
4. Recherche d'antigènes solubles sur sang périphérique
5. PCR sur LCR

# Quels sont les tests biologiques à effectuer?

1. Examen direct du surnageant du LCR à l'encre de chine
2. Examen direct du culot du LCR à l'encre de chine
3. Culture sur Sabouraud-Chloramphénicol sur le surnageant du LCR
4. Recherche d'antigènes solubles sur sang périphérique
5. PCR sur LCR

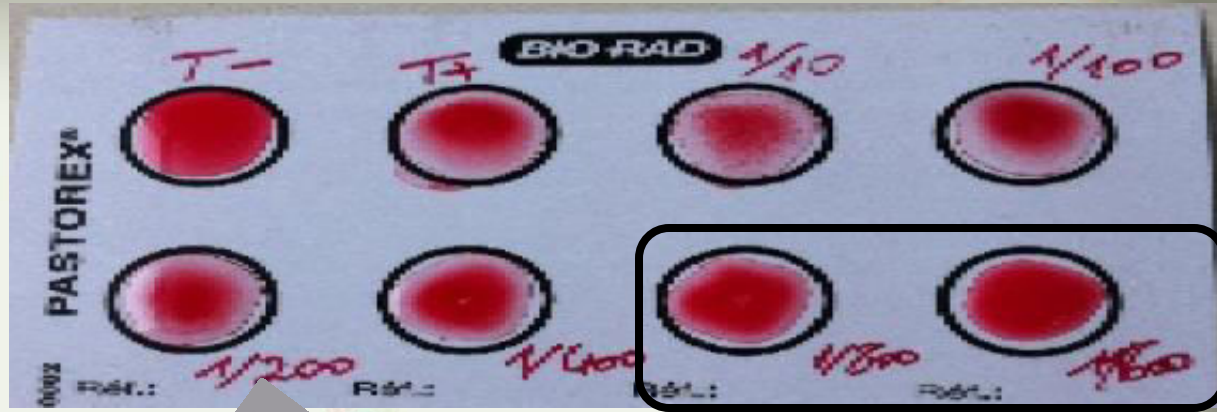
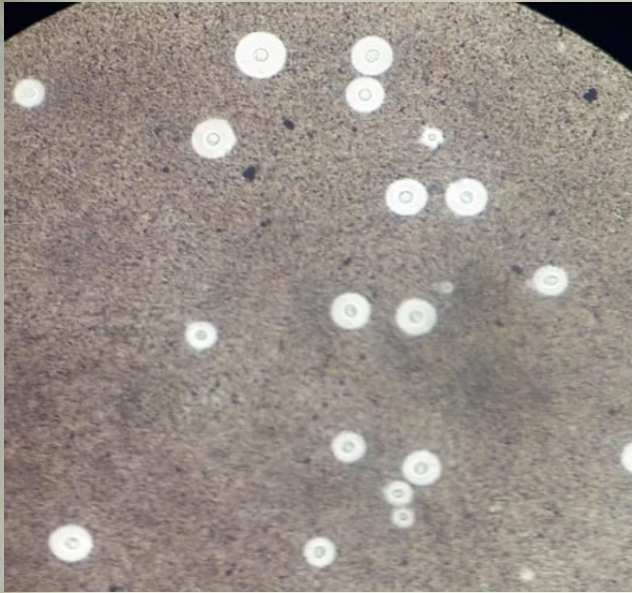
# LCR

## Surnageant:

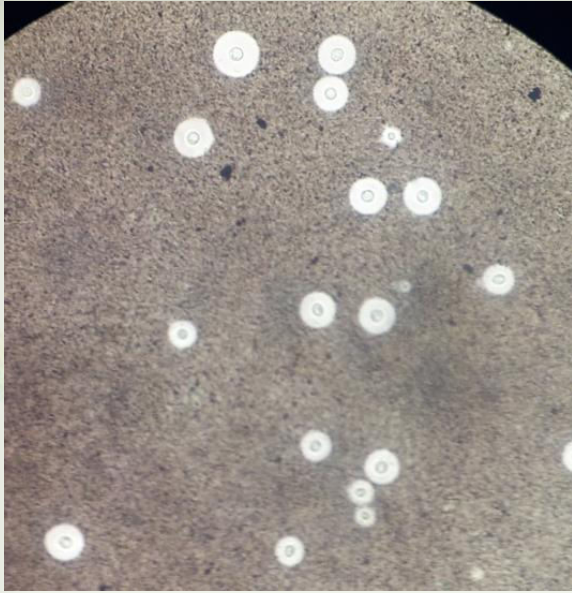
Recherche de  
l'antigène  
soluble

## Culot:

- Examen direct à l'encre de chine
- Culture sur milieu Sabouraud-Chloramphénicol



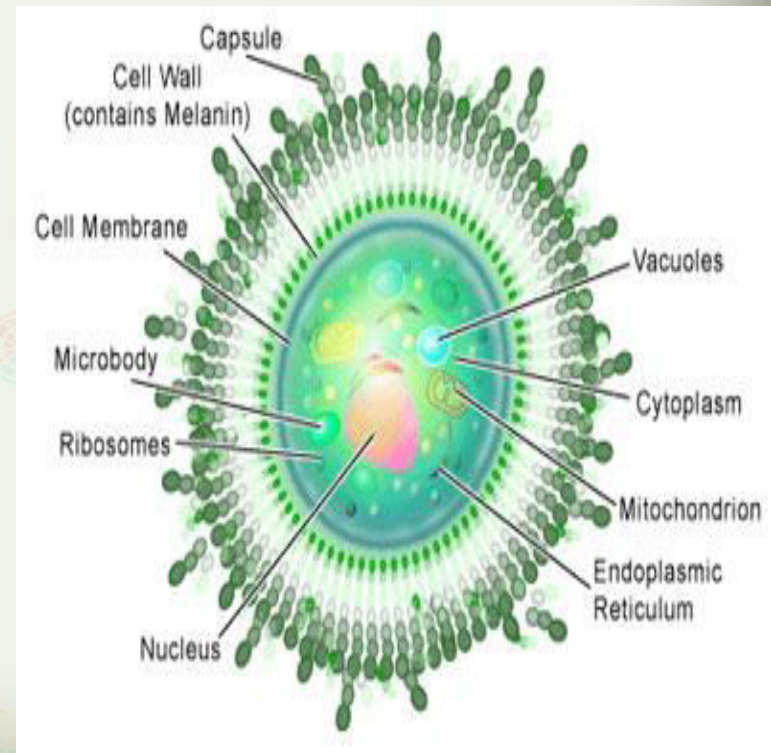
PASTOREX CRYPTO PLUS

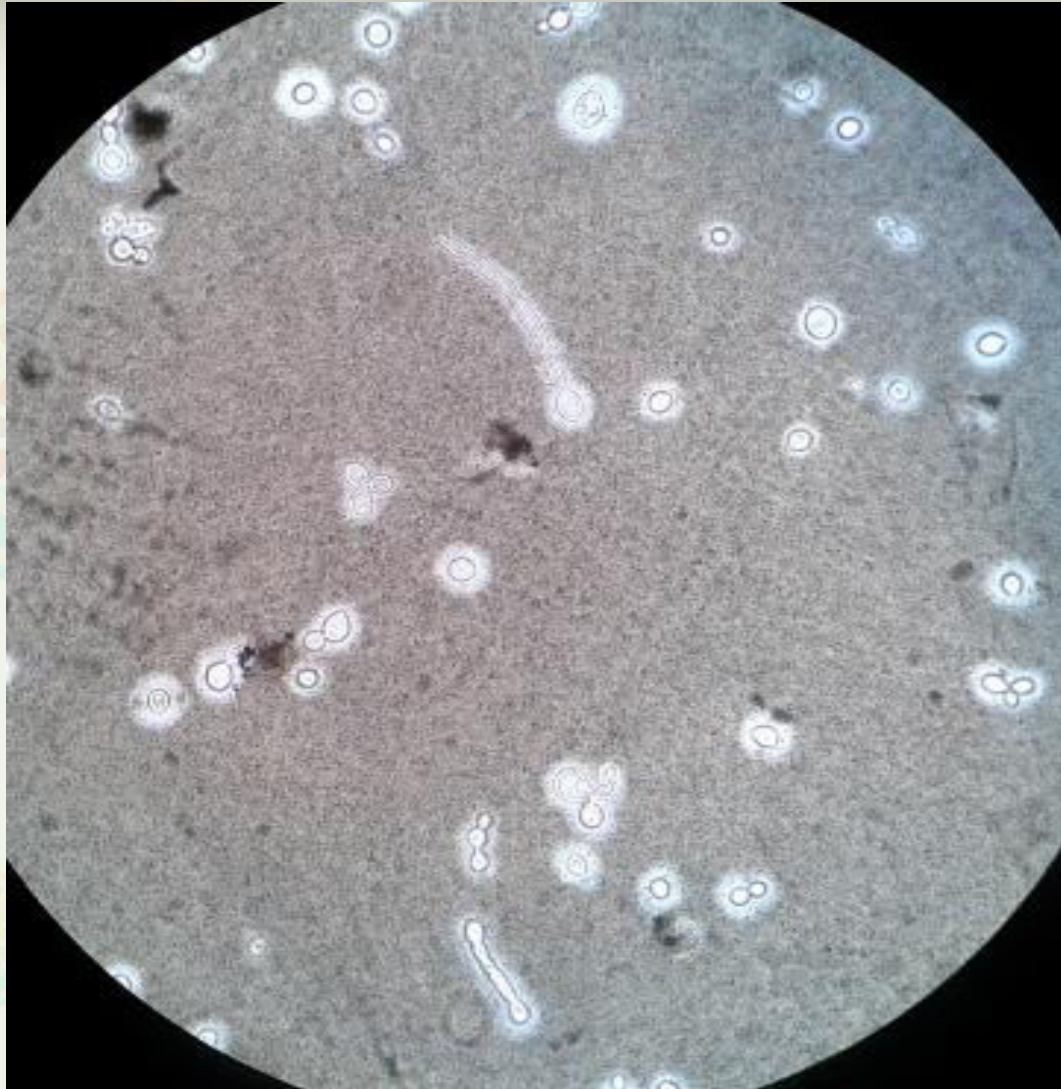


- 70 % des patients séropositifs et
- 50 % des patients séronégatifs
- Seuil  $10^3$  CFU/ml Sb est à 42%

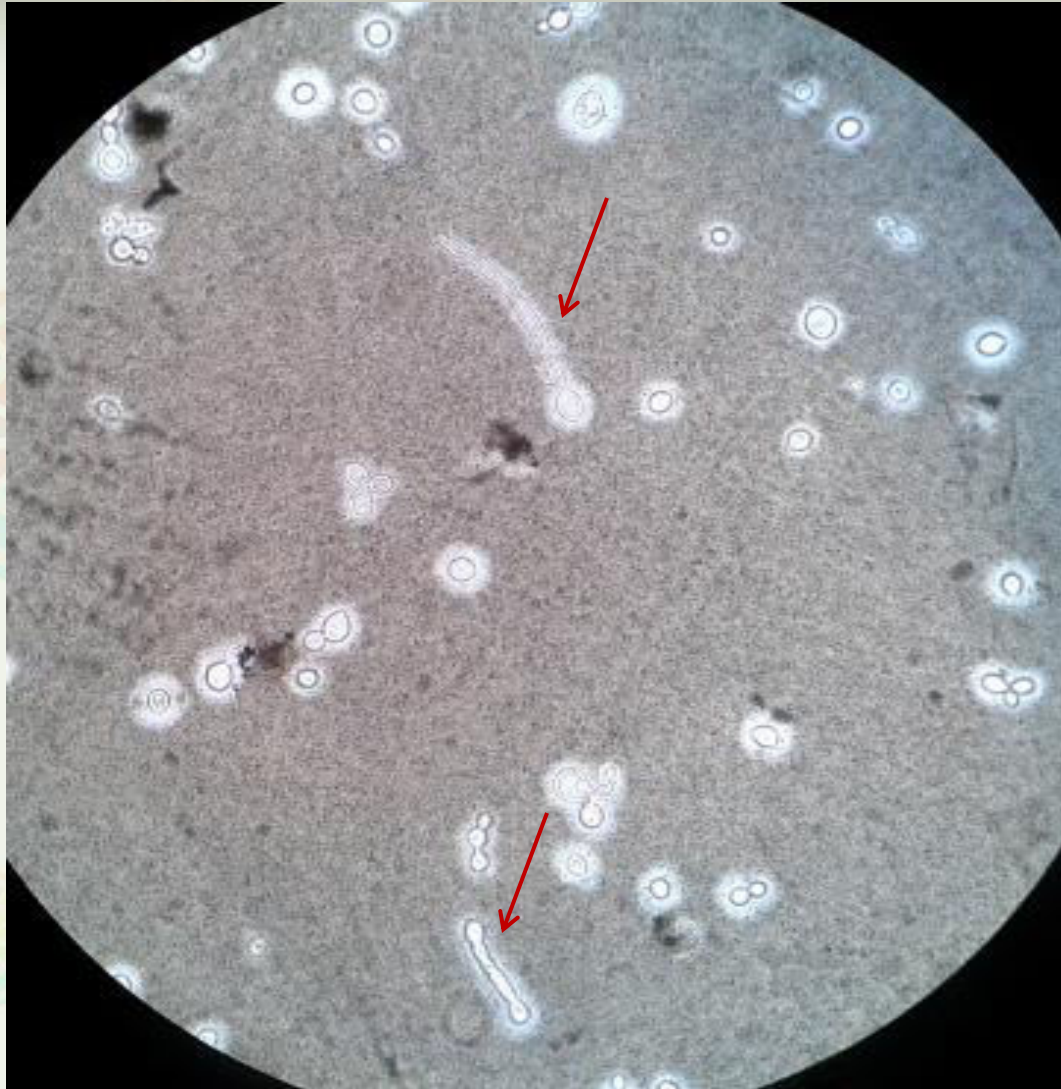
## Facteurs de virulence liés à la levure:

- **Capsule polysaccharidique** (glucuronylo-xylo-mannane, galacto-xylo-mannane)
- La mélanine, le mannitol, l'inositol, la calcineurine, les protéinases.....





**Qu'est ce que vous en pensez?**

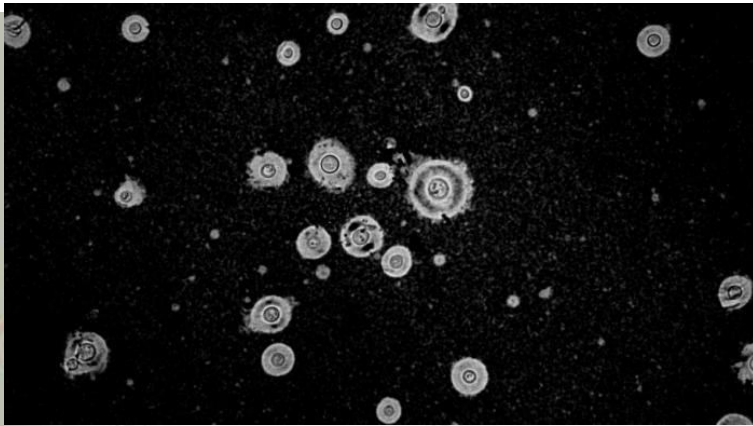


**Qu'est ce que vous en pensez?**

Case Report

**Atypical forms of *Cryptococcus neoformans* in CSF of an AIDS patient**

Javier Bava<sup>1</sup>, Ruben Solari<sup>2</sup>, Guillermina Isla<sup>3</sup>, Alcides Troncoso<sup>4</sup>



**Figure 1.** Concentrated CSF stained with India ink showing yeast with deteriorated capsules (400X).

**Figure 2.** Capsulated pseudohypha and budding yeast in the CSF concentrate stained with India ink (400X).

Homme de 34 ans HIV+ (1989)

En 2007: céphalée, photophobie, vomissement (sous anti-tuberculeux depuis des mois)

CD4: **67**/mm<sup>3</sup>, CV: **44** copies/ml

PL: J1, J3 et J5

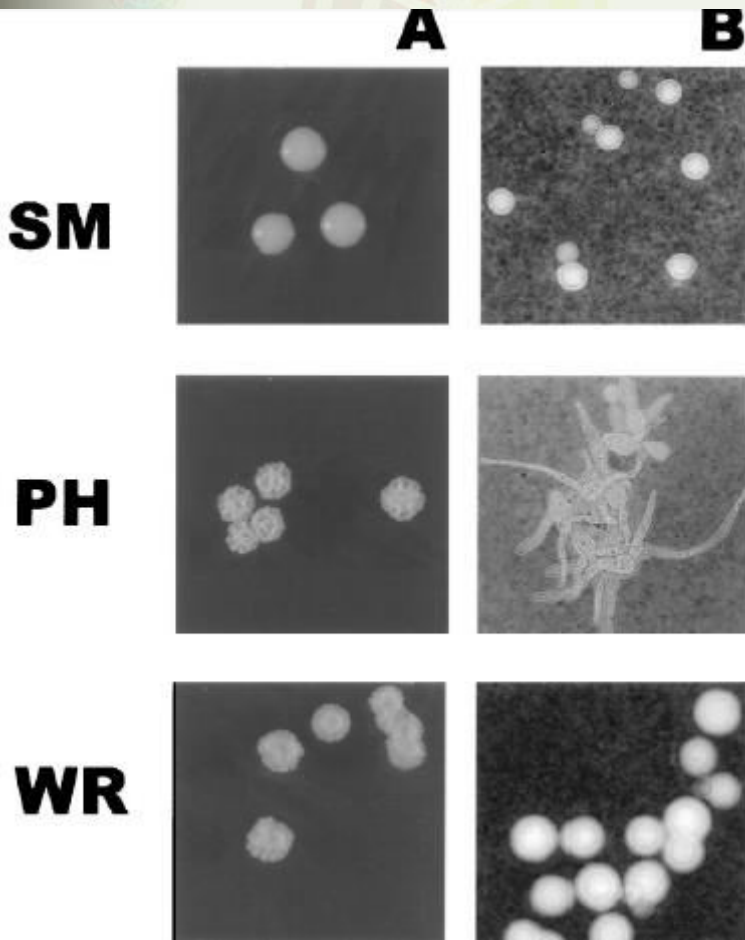


# Phenotypic Switching in *Cryptococcus neoformans* Results in Changes in Cellular Morphology and Glucuronoxylomannan Structure

BETTINA C. FRIES,<sup>1\*</sup> DAVID L. GOLDMAN,<sup>2</sup> ROBERT CHERNIAK,<sup>3</sup> RUJIN JU,<sup>4</sup>  
AND ARTURO CASADEVALL<sup>1,4</sup>

Departments of Medicine,<sup>1</sup> Pediatrics,<sup>2</sup> and Microbiology and Immunology,<sup>4</sup> Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10461, and Department of Chemistry, State University Georgia, LBCS, Atlanta, Georgia 30303<sup>3</sup>

Received 16 April 1999/Returned for modification 19 June 1999/Accepted 26 August 1999



**FIG. 1.** (A) SM, WR, and PH colony types. Magnification,  $\times 4$ . (B) India ink staining of SM, WR, and PH cells.  $\times 250$ .

**SM:** colonies lisses

**PH:** pseudo-hyphal

**WR:** colonies rugueuses

# La recherche de l'antigène soluble (1)

- ❑ LCR, sang, urine, LBA, salive..
- ❑ Spécificité et sensibilité (> à 95 %)

Magambo KA et al. *Journal of the International AIDS Society* 2014, **17**:19040  
<http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19040> | <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.1.19040>



## Short report

### Utility of urine and serum lateral flow assays to determine the prevalence and predictors of cryptococcal antigenemia in HIV-positive outpatients beginning antiretroviral therapy in Mwanza, Tanzania

Kinanga A Magambo<sup>5,1</sup>, Samuel E Kalluvya<sup>1</sup>, Shikha W Kapoor<sup>1</sup>, Jeremiah Seni<sup>2</sup>, Awilly A Chofle<sup>3</sup>, Daniel W Fitzgerald<sup>4</sup> and Jennifer A Downs<sup>1,4</sup>

standard diluent had higher sensitivity (100% versus 80%) but lower specificity (74% versus 92%) using serum cryptococcal antigen as a gold standard.

**Conclusions:** Our findings suggest that HIV-positive outpatients with CD4 counts < 200 cells/ $\mu$ L, rather than 100, should be screened for asymptomatic cryptococcal antigenemia given its association with mortality if untreated. Agreement of the urine LFA with the serum LFA was not sufficient to recommend routine screening with urine LFA.

# La recherche de l'antigène soluble (2)

- Les titres antigéniques sont généralement plus élevés dans le **sérum** que dans le **LCR**

## *Case Report*

### **Neuroinvasive Cryptococcosis in an Immunocompetent Patient with a Negative Spinal Fluid *Cryptococcus* Antigen**

**Rocio C. Garcia-Santibanez,<sup>1</sup> Veenu Gill,<sup>2</sup> Stanley Yancovitz,<sup>2</sup> and DeWitt Pyburn<sup>1</sup>**

58-year-old man presented with headache, nausea, vomiting, and gait disturbance. Brain MRI showed meningeal enhancement and herniation. Serum *Cryptococcus* antigen was positive but spinal fluid antigen and cultures were negative. A cerebellar biopsy revealed nonencapsulated *Cryptococcus*. He completed antifungal therapy. Serum *Cryptococcus* antigen titer decreased. He had a full neurological recovery.

## La recherche de l'antigène soluble (3)

❑ **Faux positifs:** FR, perfusion de Macromolécules type Hydroxy-Ethyl-Amidon ou un autre champignon (*Trichosporon asahii*, autres espèces de *Cryptococcus*)

❑ **Faux négatifs :** Absence d'utilisation de la pronase ou aux rares phénomènes de prozone

# Quels sont les moyens possibles d'identification de *Cryptococcus neoformans*?

1. Galeries d'identification
2. PCR sur LCR
3. PCR sur culture
4. Anti-Fongigramme
5. Test de filamentation sur sérum

# Quels sont les moyens possibles d'identification de *Cryptococcus neoformans*?

1. Galeries d'identification
2. PCR sur LCR
3. PCR sur culture
4. Anti-Fongigramme
5. Test de filamentation sur sérum

# AUXACOLOR® 2 (Bio-Rad, France)

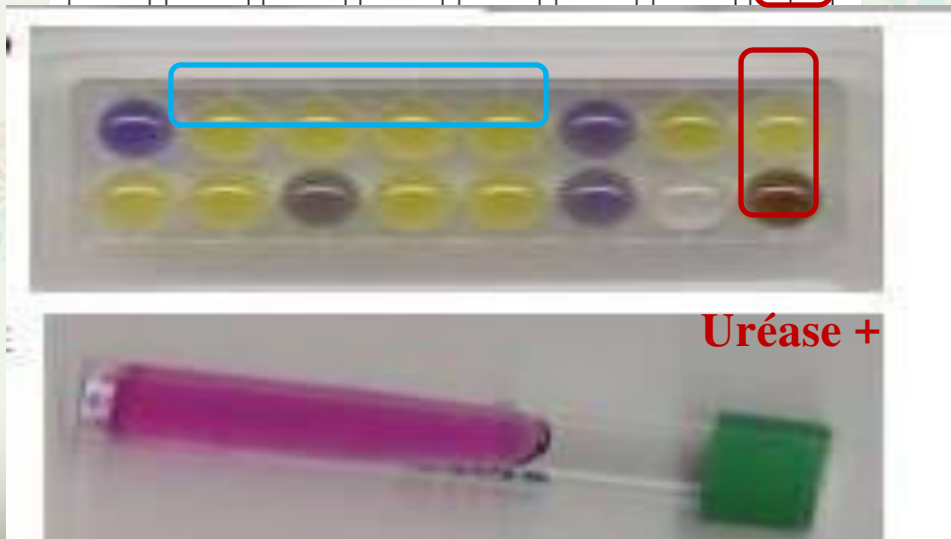
- Assimilation de l'inositol
- Uréase positive (hydrolyse de l'urée)
- Produit une phénol-oxydase

Critères d'Identification du genre *Cryptococcus*

Critères d'Identification du *C. neoformans*

## AUXACOLOR® 2

C.Neg	GLU.	MAL.	SAC.	GAL.	LAC.	RAF.	INO.
	+	+	+	+	-		
CEL.	TRE.	ADO.	MEL.	XYL.	ARA.	HEX.	POX./PRO.



Uréase +

# Antifongigramme



Microplaque FUNGITEST™

N° Demande 2015505029 N° ord 7 N° ord. Lab LEV1019 Date de  
 Bénéficiaire ~~SMI O~~  
 Provenance Admission N° 201522507 N° dossier  
 Service Demandeur MALADIES INFECTIEUSES / CONTAGIEUSES

## MYCOLOGIE

### EXAMEN MYCOLOGIQUE D' UN LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

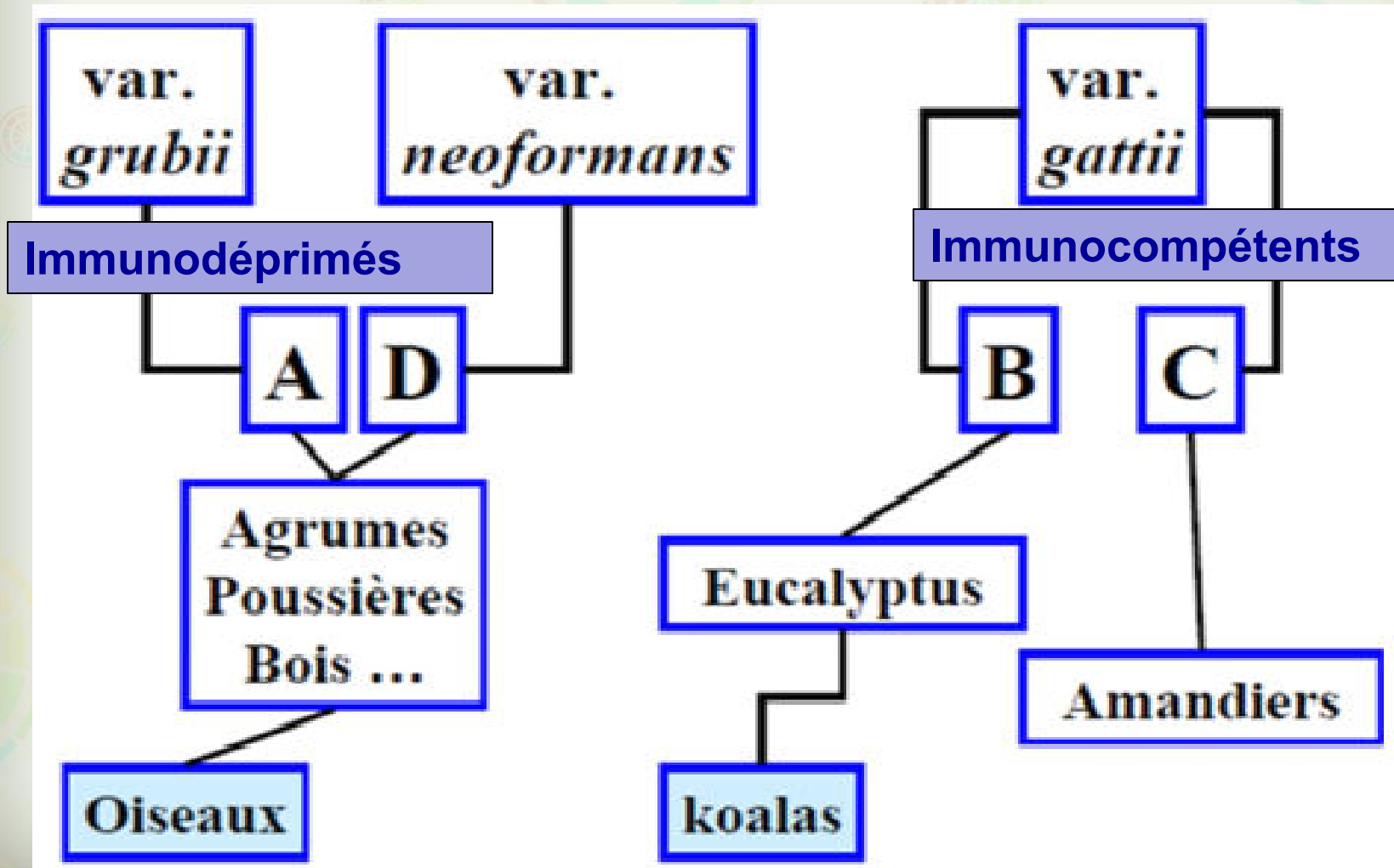
Examen direct :	Présence de levure encapsulées	
Culture :	Présence de <i>Cryptococcus neoformans</i>	
Antifongigramme :	Amphotéricine B	S
	5 Fluorocytosine	S
	Fluconazole	S
	Itraconazole	I
	Kétoconazole	I
	Miconazole	I

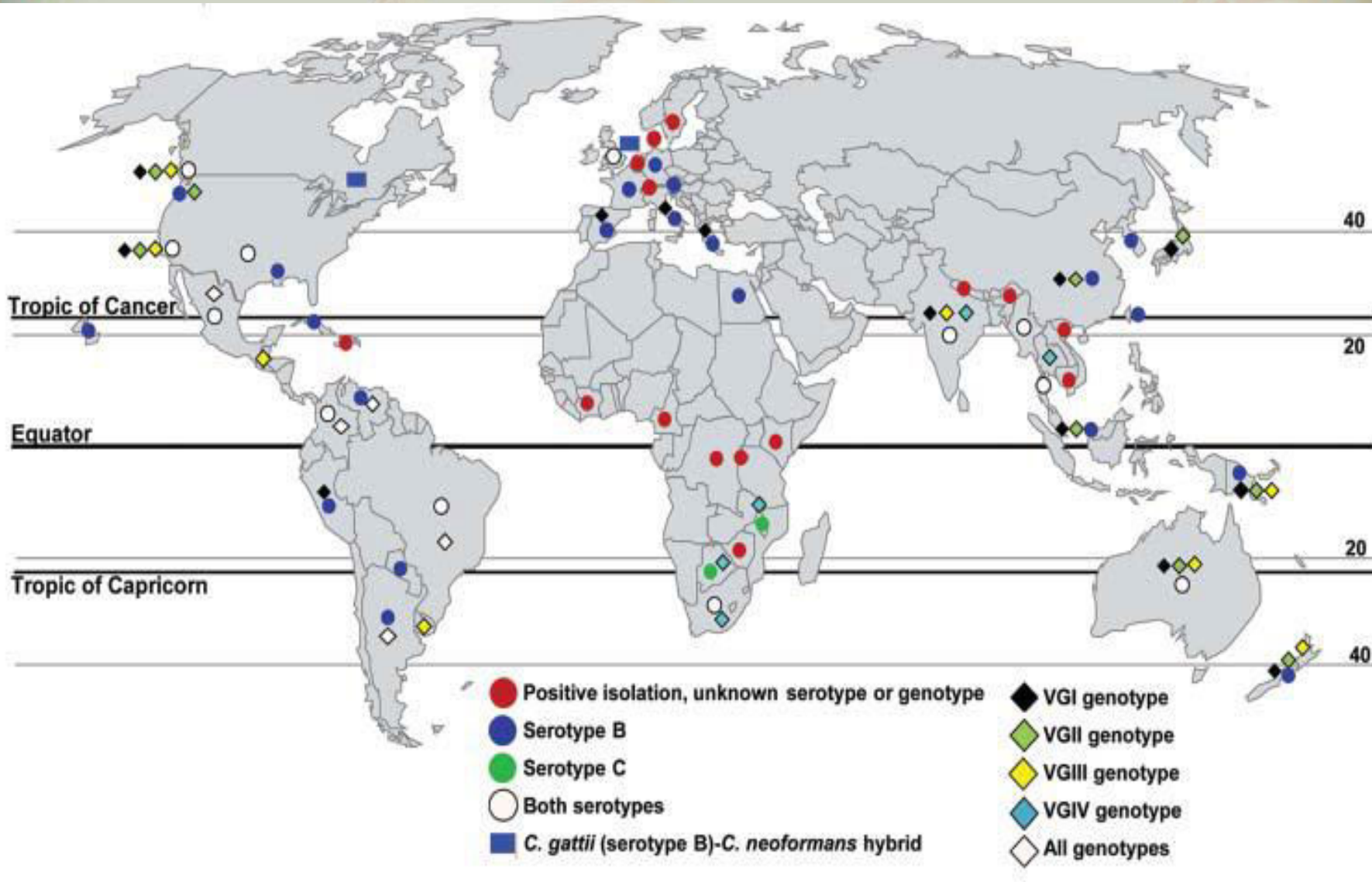
*Crypto.  
neoformans*

FLU	ITR	VOR	POS	AMB	5FC	CASP
+	+	++	++	++	+	-

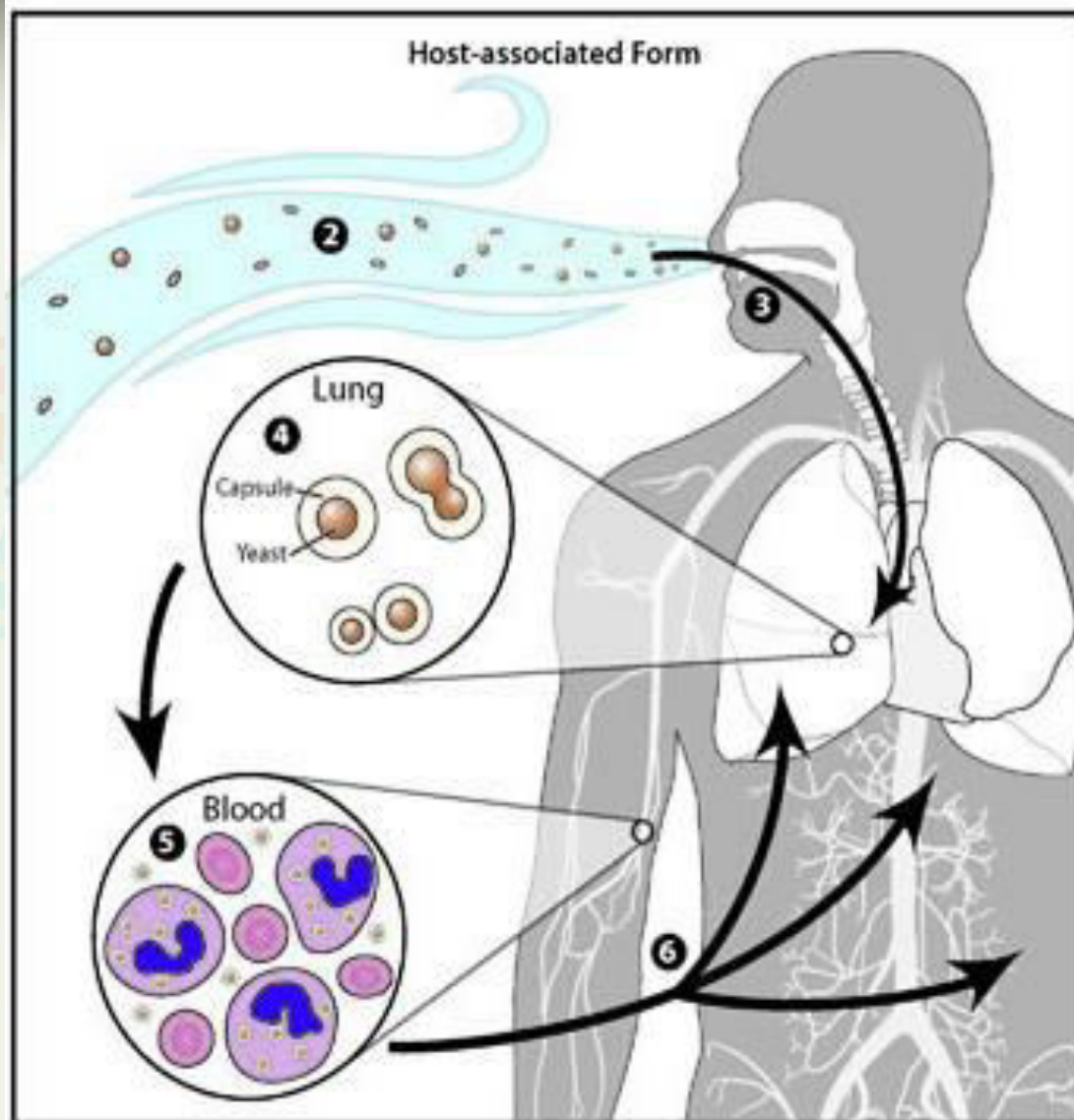


# La cryptococcose neuroméningée due à *Cryptococcus neoformans*





## Répartition des sérotypes autres que A



*Cryptococcus gattii* lives in the environment (1), usually in association with certain trees or soil around trees. Humans and animals can become infected with *C. gattii* after inhaling airborne, dehydrated yeast cells or spores (2), which travel through the respiratory tract and enter the lungs of the host (3). The small size of the yeast and/or spores allows them to become lodged deep in the lung tissue. The environment inside the host body signals *C. gattii* to transform into its yeast form, and the cells grow thick capsules to protect themselves (4). The yeasts then divide and multiply by budding. After infecting the lungs, *C. gattii* cells can travel through the bloodstream (5)—either on their own or within macrophage cells—to infect other areas of the body, typically the central nervous system (6).



- La CNM est associée à un déficit immunitaire profond avec des  $CD4 < 100\mu L$  et échappement virologique.
- Quelques cas de CNM ou extraméningée avec des  $CD4 > 200/\mu L$  ont été rapportés dans littérature

# Comment peut-on expliquer la survenue de CNM avec des LTCD4 à 448?

1. Syndrome de reconstitution immunitaire
2. Une autre immunodépression associée
3. Une anomalie de fonctionnalité des CD4
4. La virulence particulière de la levure

# Comment peut-on expliquer la survenue de CNM avec des LTCD4 à 448?

1. Syndrome de reconstitution immunitaire
2. Une autre immunodépression associée
3. Une anomalie de fonctionnalité des CD4
4. La virulence particulière de la levure



## Brève communication

# Cryptococcose neuroméningée chez un sujet en apparence immunocompétent

---

K. Bretaudeau<sup>1</sup>, O. Eloy<sup>2</sup>, A. Richer<sup>1</sup>, F. Bruneel<sup>3</sup>, D. Scott-Algara<sup>4</sup>,  
O. Lortholary<sup>5,6</sup>, F. Pico<sup>1</sup>

chell *et al.*, 1995b). Cette observation présente deux intérêts : la présentation clinique particulière et la mise en évidence difficile du facteur d'immunodépression (lymphopénie T-CD4 modérée avec lymphocytes T-CD4 non fonctionnels).

cas de ce patient, il s'est écoulé 8 mois entre l'installation des symptômes et le diagnostic de méningite à cryptococque. La réaction méningée lymphocytaire était peu importante avec 10 éléments nucléés/mm<sup>3</sup> à la première PL, soulignant l'importance de rechercher des antigènes « cryp-



# NIH Public Access

## Author Manuscript

*AIDS Patient Care STDS*. Author manuscript; available in PMC 2009 July 9.

Published in final edited form as:

*AIDS Patient Care STDS*. 2008 May ; 22(5): 359–363. doi:10.1089/apc.2007.0085.

### **Cryptococcal Meningitis Manifesting as a Large Abdominal Cyst in a HIV-Infected Patient with a Robust CD4 Count**

Nancy Crum-Cianflone, MD MPH<sup>1,2</sup>, April Truett, MD<sup>1,3</sup>, and Mark R. Wallace, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infectious Disease Clinic, Naval Medical Center, San Diego, CA

<sup>2</sup>Infectious Disease Clinical Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD

<sup>3</sup>Tropical Medicine Division, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD

- Patient de 34 ans, suivi pour infection à VIH, sous ARV
- CD4 = 407 et CV= indétectable
- Troubles neurologiques d'aggravation progressive sur plusieurs mois( bradypsychie, troubles cognitifs et de la marche)
- PL: méningite lymphocytaire à liquide clair, hypoG,hyperP
- recherche de BK: négative



- Recherche de crypocoque et d'antigènes solubles cryptococciques: négative (sg et LCR)
- IRM: hydrocéphalie, hyperdensités nodulaires, pachyméningite
- → TTT antituberculeux et corticoïdes
- 2mois : aggravation clinique et radiologique => DVP
- 9 mois de traitement sans amélioration
- 1an après la DVP: masse abdominale Kystique => Lq ponction: Ag cryptococcique+ culture+
- TTT antifongique x 2ans : bonne évolution

- Les SIRI neurologiques:

- **Les aggravations paradoxales** d'une pathologie infectieuse sous traitement efficace après introduction des ARV
- **Le démasquage** d'une pathologie infectieuse opportuniste méconnue révélée après introduction des ARV

Le délai de survenue : 2 semaines à 6 mois

- **Les facteurs favorisant du SIRI:**
  - Un compte de LT CD4 < 50/mm<sup>3</sup>
  - une ascension importante et rapide des LT CD4 sous ARV avec réponse virologique rapide
  - Forme invasive de CNM avec fongémie
  - CNM révélant l'infection à VIH
  - L'absence de prise antérieure des ARV
  - L'absence de stérilisation du LCR après 2 semaines de traitement d'induction

# Quel traitement antifongique d'induction allez-vous prescrire?

1. Amphotéricine B 1mg/kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j × 2 semaines
2. Fluconazole 800 mg/j + Amphotéricine B 1 mg/kg/j × 2 à 6 semaines
3. Fluconazole 800 mg/j + flucytosine 100 mg/kg/j × 2 semaines
4. Flucytosine 100 mg/kg/j × 12 semaines

# Quel traitement antifongique d'induction allez-vous prescrire?

1. Amphotéricine B 1mg/kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j × 2 semaines
2. Fluconazole 800 mg/j + Amphotéricine B 1 mg/kg/j × 2 à 6 semaines
3. Fluconazole 800 mg/j + flucytosine 100 mg/kg/j × 2 semaines
4. Flucytosine 100 mg/kg/j × 12 semaines

# Faut-il arrêter les ARV?

1. OUI

2. NON

# Faut-il arrêter les ARV?

1. OUI

2. NON

# A 4 semaines de traitement d'induction:

- Bonne évolution clinique.
- PL de contrôle:
  - LCR clair, 48 EB/mm<sup>3</sup>, Prt: 0,9 gr/l, Glu: 0,04 gr/l, ED: présence de cryptocoque
  - Ag solubles: positifs 1/200
  - Culture: négative



# Quel traitement de consolidation prescrivez-vous?

1. AmphotéricineB 0,5mg/kg/j + fluconazole  
400mg/j×10 semaines
2. Fluconazole 400 mg/j× 8 semaines
3. Voriconazole 400 mg/j× 10 semaines
4. Fluconazole 800 mg/j× 10 semaines

# Quel traitement de consolidation prescrivez-vous?

1. AmphotéricineB 0,5mg/kg/j + fluconazole  
400mg/j×10 semaines
2. Fluconazole 400 mg/j× 8 semaines
3. Voriconazole 400 mg/j× 10 semaines
4. Fluconazole 800 mg/j× 10 semaines

# Antifungal Treatment Recommendations

( IDSA, Clin Infect Dis 2010:50 )

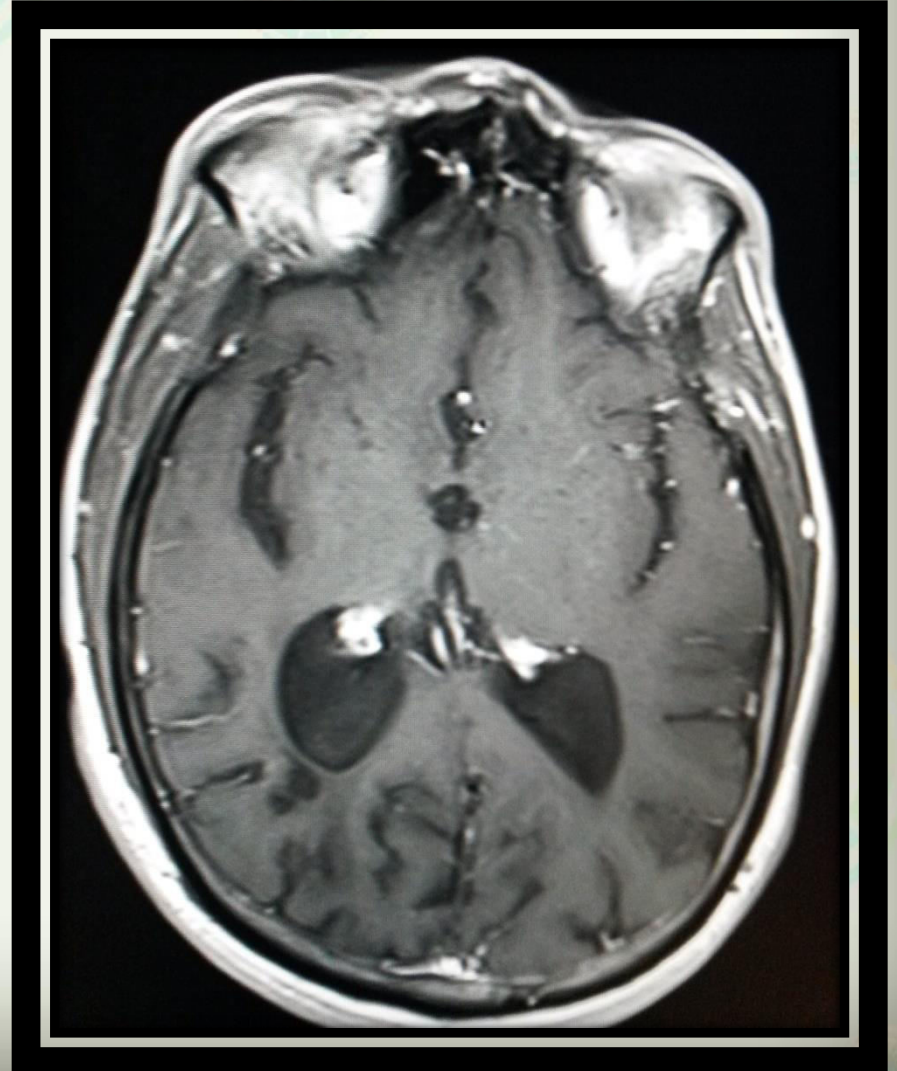
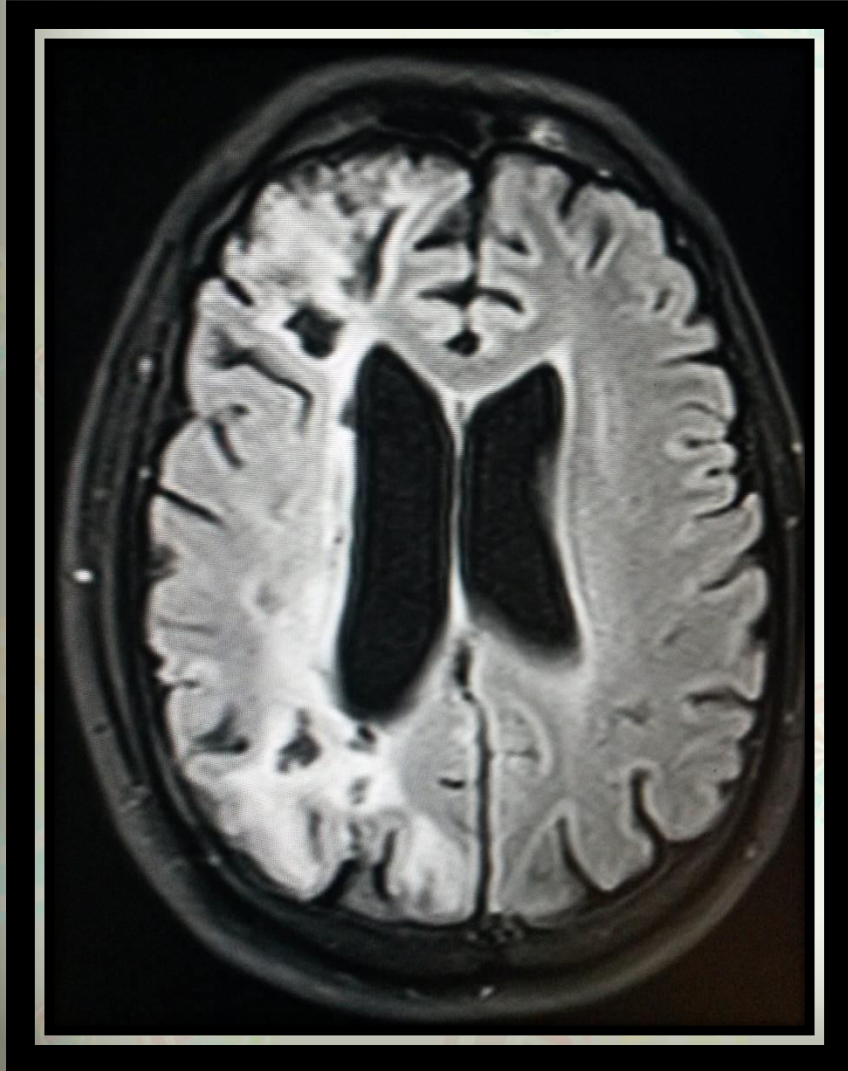
Regimen	Duration	Evidence
<b>Induction therapy</b>		
AmBd (0.7–1.0 mg/kg per day) plus flucytosine (100 mg/kg per day) <sup>a</sup>	2 weeks	A-I
Liposomal AmB (3–4 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day, with renal function concerns) plus flucytosine (100 mg/kg per day) <sup>a</sup>	2 weeks	B-II
AmBd (0.7–1.0 mg/kg per day) or liposomal AmB (3–4 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day, for flucytosine-intolerant patients)	4–6 weeks	B-II
<b>Alternatives for induction therapy<sup>b</sup></b>		
AmBd plus fluconazole	...	B-I
Fluconazole plus flucytosine	...	B-II
Fluconazole	...	B-II
Itraconazole	...	C-II
<b>Consolidation therapy:</b> fluconazole (400 mg per day)	8 weeks	A-I
<b>Maintenance therapy:</b> fluconazole (200 mg per day) <sup>a</sup>	≥1 year <sup>c</sup>	A-I
<b>Alternatives for maintenance therapy<sup>b</sup></b>		
Itraconazole (400 mg per day) <sup>d</sup>	≥1 year <sup>c</sup>	C-I
AmBd (1 mg/kg per week) <sup>d</sup>	≥1 year <sup>c</sup>	C-I

- Critères d'arrêt du traitement d'entretien?.
  - Durée totale d'au moins 12 mois
  - Sous ARV (CD4 > 200/μl, CV indét) > 3 mois
  - Négativation des cultures du LCR au décours du traitement d'attaque
  - Disparition des symptômes
  - négativation de l'antigène cryptococcique sérique

# Notre patient

- TTT de consolidation: fluconazole 400 mg/j x 4mois
- TTT d'entretien: fluconazole 200 mg/j
- **A 5 mois de traitement antifongique (Mars 2016)**
  - Amélioration clinique: disparition de l'hémiplégie gauche
  - Succès thérapeutique: CD4=668, CV<25

# IRM cérébrale 5mois de traitement



# Diagnostic retenu

- **CNM méconnue révélée après introduction des ARV suite à un SIRI**
  - Aggravation clinique et radiologique de la présentation clinique initiale
  - Réponse rapide aux ARV: baisse de la CV et réponse rapide des CD4
  - L'amélioration clinique sous traitement antifongique

# Quels sont les examens biologiques de surveillance?

1. La PCR
2. L'examen direct du LCR
3. La culture du LCR à J7 de traitement
4. La culture du LCR à j 15 de traitement
5. La recherche de l'antigène soluble dans le LCR



# Quels sont les examens biologiques de surveillance?

1. La PCR
2. L'examen direct du LCR
3. La culture du LCR à J7 de traitement
4. La culture du LCR à j 15 de traitement
5. La recherche de l'antigène soluble dans le LCR

# Quels sont les facteurs de mauvais pronostic ?

1. Les troubles de la vigilance
2. La pression du LCR  $>$  à 250 mmH20
3. La faible cellularité du LCR ( $<$  20 / mm<sup>3</sup>).
4. Le taux d'antigènes élevé dans le LCR supérieur à 1/1024
5. L'existence de localisations extraméningées

# Quels sont les facteurs de mauvais pronostic ?

1. Les troubles de la vigilance
2. La pression du LCR  $>$  à 250 mmH20
3. La faible cellularité du LCR ( $<$  20 / mm<sup>3</sup>).
4. Le taux d'antigènes élevé dans le LCR supérieur à 1/1024
5. L'existence de localisations extraméningées

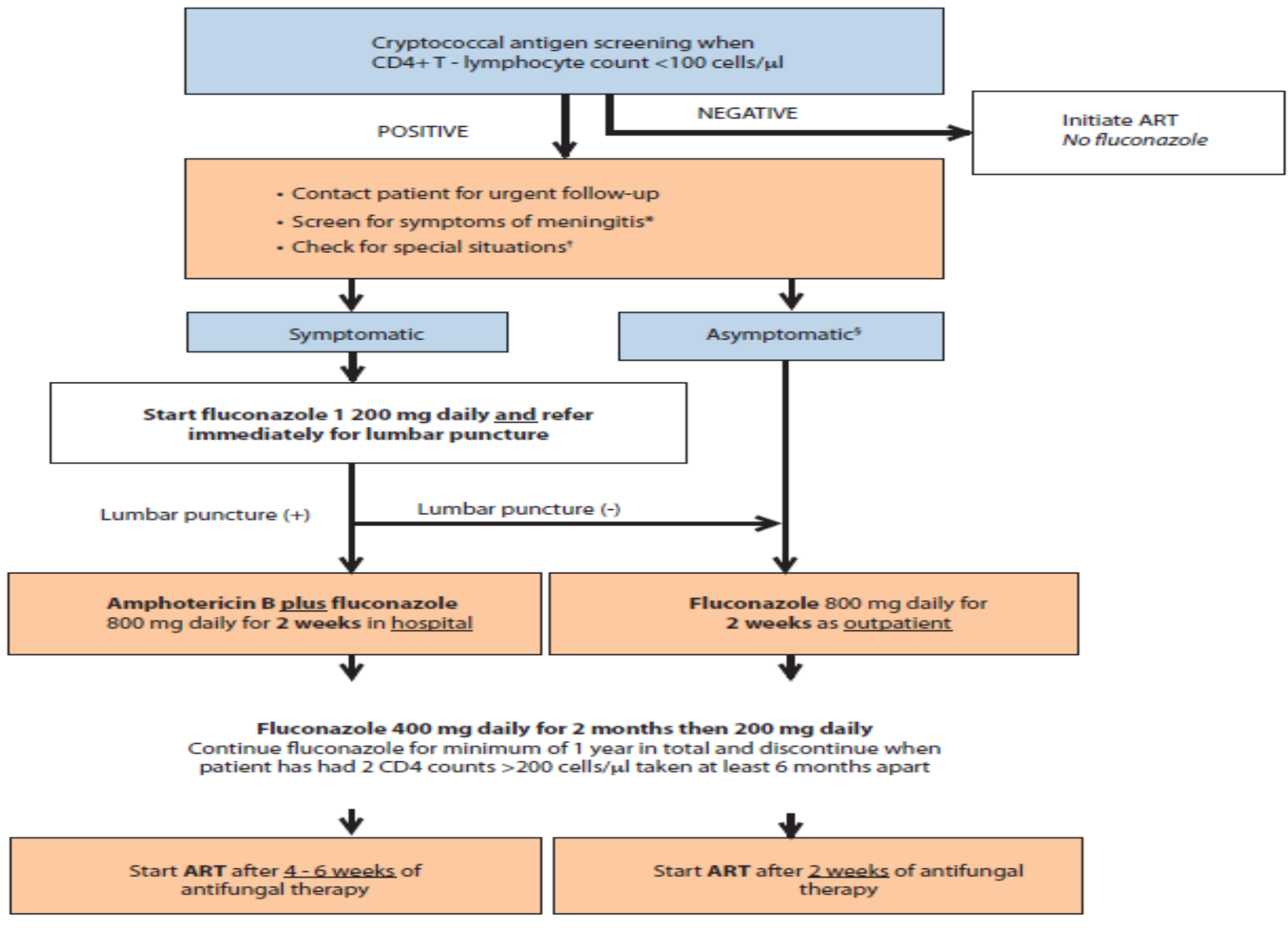


Fig. 1 Screen-and-treat algorithm for ART-naive adult patients with a CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte count <100 cells/μl.

