

Cryptococcose neuroméningée de l'enfant : à propos de 3 cas

Ndiaye M¹, Diagne N R², Seck LB¹, Sow AD¹, Sène MS¹, Diop AG¹, Sow HD², Ndiaye MM¹

1. Service neurologie CHU Fann, Dakar, Sénégal,

2. Hôpital d'enfants Albert Royer

Med Trop 2011 ; 71 : 176-178

RÉSUMÉ • La cryptococcose neuroméningée est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Nous en rapportons 3 observations chez des enfants admis dans le service de neurologie du CHU de Fann, Dakar, Sénégal, entre juillet 2003 et novembre 2008. Il s'agissait d'un garçon de 9 ans et de 2 filles de 8 et 15 ans présentant un tableau de méningo-encéphalite aiguë ou chronique. Le diagnostic était porté dans les 3 cas par l'examen du liquide céphalorachidien avec la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine. Parmi eux, deux étaient immunodéprimés dont un avait une malnutrition protéino-calorique sévère et un autre avait une infection par le VIH-1, et le troisième patient était immunocompétent. Le traitement a comporté du fluconazole administré en perfusion. Le patient immunocompétent décédait après 1 mois d'hospitalisation dans un contexte de détresse respiratoire et cardiaque, et les 2 autres ont survécu dont l'un avec d'importantes séquelles neurosensorielles. Cette pathologie, relativement fréquente chez l'adulte, pourrait être sous diagnostiquée chez l'enfant et il importe de la rechercher systématiquement devant toute méningo-encéphalite qui ne fait pas sa preuve.

MOTS-CLÉS • Cryptococcose neuroméningée. Enfant. Pays en développement. Sénégal.

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN CHILDREN: DESCRIPTION OF 3 CASES

ABSTRACT • Cryptococcal meningitis is much less common in children than adults. The purpose of this report is to describe 3 cases of cryptococcal meningitis observed in children admitted to the Neurology Department of the Fann University Hospital Center in Dakar, Senegal between July 2003 and November 2008. There were 2 girls whose ages were 8 and 15 years and one 9-year-old boy. All 3 patients presented acute or chronic meningoencephalitis. Diagnosis was based on direct microscopic examination of India ink preparations of cerebrospinal fluid (CSF) showing *Cryptococcus neoformans* at direct exam. Two patients were immunocompromised including one presenting severe protein-caloric malnutrition and one infected by HIV-1. The third patient was immunocompetent. All 3 patients were treated by intravenous Fluconazole. The immunocompetent boy died after 1 month of hospitalization due to cardiovascular and respiratory insufficiency. Both girls survived with severe neurosensory sequelae. Cryptococcal meningitis that is relatively frequent in adulthood may be underestimated in children and should be tested for in any children presenting meningoencephalitis of undetermined cause.

KEY WORDS • Cryptococcal meningitis. Child. Developing country. Senegal.

La cryptococcose neuroméningée est relativement rare chez l'enfant. Elle survient souvent sur un terrain immunodéprimé, exceptionnellement chez un enfant immunocompétent. Nous rapportons 3 observations de cryptococcose neuroméningée chez des enfants sénégalais.

Observations

Observation 1

Une fille de 8 ans était hospitalisée le 19 Juin 2003 à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer pour des céphalées fronto-temporales, des vomissements, des crises convulsives, une fièvre évoluant depuis 15 jours. Elle n'avait pas d'antécédent personnel ou familial particulier. A l'admission, la température était à 38,5° C, le poids à 15 kg et la taille à 130 cm et elle présentait une raideur méningée franche, une cécité bilatérale avec mydriase et au fond d'œil un œdème papillaire bilatéral plus important à droite, une paralysie des nerfs crâniens I, IV, VI, VII. L'électroencéphalogramme montrait une sévère souffrance corticale diffuse. Le scanner cérébral objectivait une hypodensité de la capsule externe droite. La

radiographie du thorax et l'échographie abdominale étaient normales. Le bilan rénal était normal de même que la glycémie qui était à 4,4 mmol/L. La ponction lombaire (PL) retrouvait une hypoglycorachie à 1,98 mmol/L, une protéinorachie à 0,70 g/L une cellulorachie à 26 leucocytes/mm³ et une bactériologie négative. La présence de bacilles à Gram négatif à l'ECBU avait motivé une antibiothérapie à base de céfotaxime (100 mg/kg/jour) associée à la gentamycine (3 mg/kg/jour). Devant l'absence d'amélioration clinique après 17 jours d'antibiothérapie, la ponction lombaire était renouvelée, objectivant une protéinorachie à 0,90 g/L, une cytologie in comptable et la présence de nombreux *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine. La patiente présentait en outre une anémie normochrome microcytaire avec un taux d'hémoglobine à 11 g/dL, une hyperleucocytose à 12 600/mm³. Le reste du bilan biologique était normal, en dehors d'une hypo albuminémie témoignant d'une malnutrition protéino-énergétique, et d'une augmentation des alpha 1 et des gamma globulines à l'électrophorèse des protéines. La sérologie VIH était négative. La patiente a reçu un traitement à base de fluconazole (5 mg/kg/jour) en perfusion intra veineuse. Après 26 jours de traitement, l'évolution clinique était marquée par la persistance d'une fièvre nocturne, une inversion du rythme nyctéméral, une incoordination motrice, une cécité bilatérale avec un électrorétinogramme (ERG) droit et gauche mal structuré et des potentiels évoqués visuels (PEV) droit et gauche non identifiables. Les ponctions lombaires de contrôle

• Correspondance : ngouille@hotmail.com

• Article reçu le 01/12/2009, définitivement accepté le 27/10/2010

montraient une décroissance régulière et lente des anomalies du liquide céphalorachidien et une absence de *Cryptococcus neoformans*. Le traitement était poursuivi pendant 5 mois en *per os* avec la dose initialement prescrite, 5 mg/kg/jour de fluconazole. L'évolution fut marquée par la persistance de séquelles neurosensorielles à type de cécité bilatérale et une importante atrophie cortico-sous-corticale et de multiples lacunes au scanner cérébral.

Observation n°2

Une fille de 15 ans était admise le 28 février 2007 à la clinique neurologique de Fann pour des convulsions subintrantes évoluant depuis 24 heures dans un contexte de céphalées et de fièvre. Elle était suivie depuis août 2006 pour une infection à VIH1, traité par Combivir® et efavirenz depuis novembre 2006. A l'admission, l'examen physique notait un poids de 30 kg, une taille de 1,46 m, une température à 38°C, des adénopathies cervicales et un eczéma à la main droite. L'électroencéphalographie objectivait une souffrance cérébrale diffuse avec tendance irritative. Le scanner cérébral mettait en évidence une atrophie pariétale localisée à gauche (figure 1). L'étude du liquide céphalorachidien révélait une protéinorachie à 0,90 g/L, une cellulorachie à 1 élément/mm³, et la présence de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine. Le taux d'hémoglobine était de 9,9 g/dL. Le taux de CD4 était de 150/mm³ (6,1 % des lymphocytes totaux) et le rapport CD4/CD8 était de 0,13. Elle a reçu un traitement d'attaque à base de fluconazole à la dose de 5 mg/kg/jour en intraveineux pendant 6 semaines suivi d'un relais *per os* à demi dose pendant 10 semaines avant que la patiente n'abandonne le traitement d'entretien faute de moyens pour acheter le fluconazole. L'évolution clinique a été bonne avec une sédation des céphalées, arrêt des crises et apyrexie. La ponction lombaire de contrôle montrait la normalisation du LCR et l'absence de *Cryptococcus neoformans*. Le traitement antirétroviral était cependant poursuivi avec un recul de 2 ans et la patiente régulièrement suivie sans plainte.

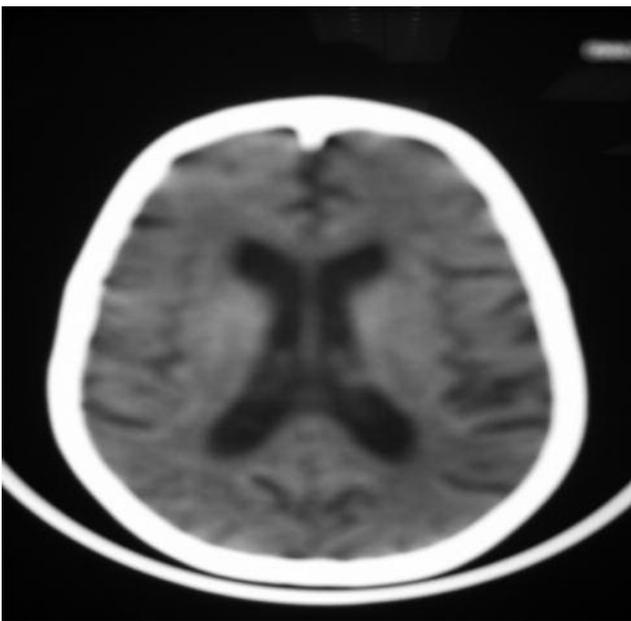


Figure 1. Scanner cérébral : atrophie pariétale gauche.

Observation n°3

Un garçon de 9 ans était hospitalisé le 17 Octobre 2008 pour des céphalées non fébriles persistantes, et des vomissements évoluant depuis 5 jours. A l'admission, la température était à 35,7°C, la tension artérielle à 100/60 mm Hg et le patient pesait 27 kg pour une taille de 1,31 m. L'examen physique objectivait un syndrome méningé franc avec une raideur de la nuque, un signe de Kernig et un signe de Brudzinski. Le reste de l'examen physique était normal. La ponction lombaire révélait un liquide céphalo-rachidien (LCR) sans anomalie biologique. Le patient était mis sous traitement antalgique. Une semaine plus tard, il présentait des convulsions partielles motrices gauches suivies d'une hémiplégié gauche post-critique. Le scanner cérébral fait en urgence révélait une lacune de la tête du noyau caudé gauche. Devant la persistance du syndrome méningé, la ponction lombaire était renouvelée, objectivant une hypercytose à 52 éléments/mm³ à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie à 0,50 g/L, une glycorachie à 3,3 mmol/L et la présence de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine. L'examen bactériologique était normal. Le rapport glycorachie/glycémie était normal. La numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive étaient normales de même que le bilan métabolique. La sérologie VIH était négative, le taux de CD4 était à 804/mm³. La radiographie du thorax, l'électrocardiogramme et l'échographie abdomino-pelvienne étaient normaux. En l'absence d'amphotéricine B, le traitement comportait le fluconazole intraveineux à la posologie de 5 mg/kg/j. Cinq jours plus tard, le patient présentait une détresse respiratoire et des troubles de la conscience d'accentuation progressive. Il était admis en réanimation pendant plusieurs jours avec poursuite du Fluconazole. Son état neurologique continuait de se dégrader avec survenue d'un coma aréactif, une mydriase bilatérale aréactive et une fièvre variant entre 36,9 et 38,4°C, jusqu'au décès survenu après un mois d'hospitalisation.

Commentaires

La cryptococcose neuroméningée est une affection très rare chez l'enfant. Elle survient surtout chez les personnes immunodéprimées, et a connu un regain de fréquence avec la pandémie du VIH (1, 3). Les premiers cas de cryptococcose chez l'enfant en Afrique ont été décrits en 1996 et concernaient trois enfants au Malawi (4). En dehors de l'infection par le VIH qui est une cause majeure d'immunodépression à rechercher systématiquement, d'autres causes d'immunodépression existent et il importe de les identifier pour instituer une thérapeutique appropriée. Ce sont principalement la malnutrition, relativement fréquente en Afrique au sud du Sahara, les connectivites, les tumeurs viscérales ou solides, et les hémopathies malignes, qui sont le plus souvent en cause. La survenue chez un patient immunocompétent est encore plus rare (5). Parmi les trois patients de notre série, un était immunocompétent alors que les deux autres présentaient une immunodépression sévère associée dans un cas à une malnutrition et dans un autre cas à une infection à VIH1. L'infection à VIH et la malnutrition sont des affections fréquentes en Afrique et font le lit d'une immunodépression profonde. Dans notre série, deux patients présentaient un tableau de méningo-encéphalite aiguë, et le troisième enfant avait une méningo-encéphalite chronique. Tous trois étaient remarquablement pauci-symptomatiques tant cliniquement que biologiquement. Dans une série thaïlandaise, les signes les plus communément retrouvés, chez les

Tableau 1. Principales données cliniques chez 3 enfants admis à l'hôpital Fann (Dakar) pour une cryptococcose neuro-méningée

Cas	Age (ans)	Sexe	Diagnostic	Infection à VIH 1	Taux CD4	Evolution
1	8	F	Méningo-encéphalite chronique	Absente	Non fait	Séquelles neuro-sensorielles
2	15	F	Méningo-encéphalite aiguë	Présente	Bas	Guérison sans séquelles
3	9	M	Méningo-encéphalite aiguë	Absente	Normal	Décès

enfants atteints de cryptococcose neuro-méningée, étaient la fièvre (81 %), les céphalées (81 %), les nausées et vomissements (75 %). Les signes d'irritation méningée étaient présents chez 63 % des patients (3). Les anomalies cytologiques et biochimiques du liquide céphalorachidien peuvent être minimales voire absentes (8), rendant le diagnostic difficile. Dans deux cohortes d'enfants co-infectés par *Cryptococcus neoformans* et le VIH, les anomalies cytologiques et biochimiques étaient absentes dans plus de la moitié des cas (2, 3). Le diagnostic le plus rapide de la cryptococcose neuro-méningée est la mise en évidence du germe par la coloration à l'encre de Chine, qui est une technique simple, peu coûteuse et spécifique, à effectuer en cas de suspicion même si le LCR a une cellularité et une biochimie normales. Cette méthode est néanmoins moins sensible que la recherche de l'antigène du cryptococque dans le LCR ou dans le sang, mais dans notre contexte de pays en développement, constitue un examen relativement accessible, par rapport à la recherche de l'antigène cryptococcique dans les produits pathologiques. L'imagerie cérébrale sert surtout à éliminer un processus expansif intra-crânien. Dans la cryptococcose neuro-méningée, le scanner cérébral est le plus souvent normal, mais il peut montrer des anomalies aspécifiques comme des micro-abcès, un aspect de granulome inflammatoire ou une inflammation des méninges qui peuvent orienter dans le contexte d'une infection subaiguë ou chronique du système nerveux central (5). Pour les trois patients de notre étude, le scanner cérébral montrait des signes non spécifiques. Spontanément, l'évolution de la maladie se fait vers le décès. Le traitement couramment admis est l'amphotéricine intraveineuse, relayé après amélioration par le fluconazole *per os* (5, 6, 8). A Dakar, l'amphotéricine n'est pas toujours disponible et une alternative consiste à utiliser le fluconazole en perfusion pendant 8 semaines en traitement d'attaque, puis en relais *per os* à demi-dose pour la prophylaxie secondaire. Cependant la mortalité avec le fluconazole

utilisé seul est lourde dans une série dakaraise, 71,1 % (9). Chez l'enfant, le traitement est moins codifié, d'où une prise en charge plus délicate. Une patiente a guéri sans séquelle tandis que l'évolution fut moins favorable pour les deux autres avec un décès 16 jours après le début du traitement et des séquelles neuropsychiques lourdes. Cependant l'amphotéricine B doit rester le traitement de premier choix, le fluconazole n'étant utilisé que comme traitement de consolidation et d'entretien.

Conclusion

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée est relativement facile et peu coûteux et la maladie reste accessible à un traitement bien codifié et efficace. Il importe d'y penser et de la rechercher systématiquement devant tout tableau de méningo-encéphalite qui ne fait pas sa preuve.

Références

- Fontana MH, Coutinho MF, Camargo Edos S, Soviero B, Lima SS, Matusiak R, Dias CG. Neurocryptococcosis in childhood. Report of 3 cases in the first decade of life. *Arq Neuropsiquiatr* 1987; 45 : 403-11
- Gumbo T, Kadzirange G, Mielke J, Gangaidzo IT, Hakim JG. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in African children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 : 54-6.
- Likasitwattanakul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV-infected children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 : 9359.
- Subramanyam V.R, Mtitimila E, Hart C.A, Broadhead R.L. Cryptococcal meningitis in African children. *Annals of Tropical Pediatrics* 1997; 17 : 165-7.
- Ruggieri M, Polizzi A, Vitaliti MC, Magro G, Musumeci S. Fatal biphasic brainstem and spinal leptomeningitis with *Cryptococcus neoformans* in a non-immunocompromised child.
- Othman N, Abdullah NA, Wahab ZA. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent child : a case report and literature review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 : 930-4.
- Shinjoh M, Miyairi I, Sakurai M, Takahashi M, Ariyasu D, Nakayama T *et al.* Cryptococcal meningitis in an immunocompetent child. *Eur J Pediatr* 2005; 164 : 596-7.
- Swe Han KS, Bekker A, Greeff S, Perkins DR. *Cryptococcus meningitis* and skin lesions in an HIV negative child. *J Clin Pathol* 2008; 61 : 1138-9.
- Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Diouf AM, Diop BM. Update on neuro-meningeal cryptococcosis in Dakar. *Med Trop* 2005; 65 : 559-2.