

# Cryptococcose neuroméningée

Pr Vincent Le Moing

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Montpellier

# Diagnostic difficile

- Pas de syndrome méningé dans 2 cas sur 3
- Signes d'HTIC surtout: céphalées intenses, troubles sensoriels, troubles de la conscience
- LCS:
  - biochimie et cytologie peuvent être normales
  - attention, les levures peuvent passer pour des lymphocytes à l'examen direct
  - coloration à l'encre de Chine, sensibilité: 80%
  - antigène cryptocoque +
  - culture + parfois difficile
- Sang: antigène cryptocoque > 1:8, culture +

# Traitement antifongique de référence

## Rapport Morlat 2013

1. Phase d'induction:
  - amphotéricine B liposomale IV 3 mg/kg/j+ flucytosine (5FC) 25 mg/kg/6h per os ou IV
  - au moins 2 semaines
  - discuter induction plus longue si patient ne s'améliore pas ou s'il est toujours comateux ou si culture LCS positive à J14
2. Phase de consolidation:
  - fluconazole per os  $\geq$  400 mg/j pendant 8 semaines
  - si rifampicine, doubler les posologies de fluconazole
3. Introduire les ARV à 5 semaines au plus tôt si la culture du LCS est négative
4. Traitement d'entretien: fluconazole 200 mg/j jusqu'à CD4 > 100/mm<sup>3</sup> et antigène < 1/512

## Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

Jeremy N. Day, M.D., Ph.D., Tran T.H. Chau, M.D., Ph.D., Marcel Wolbers, Ph.D.,

**Table 2. Primary and Key Secondary Outcomes.\***

Outcome	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
<b>Coprimary outcomes</b>			
Death by day 14			
No. of deaths	25	15	20
Probability of survival (95% CI)	0.75 (0.67 to 0.84)	0.85 (0.78 to 0.92)	0.80 (0.73 to 0.88)
Death by day 70 <sup>‡</sup>			
No. of deaths	44	30	33
Probability of survival (95% CI)	0.56 (0.47 to 0.66)	0.69 (0.61 to 0.79)	0.67 (0.58 to 0.77)
<b>Secondary outcomes</b>			
Death by day 70 in the per-protocol population			
No. of deaths/no. of patients included in analysis	37/87	26/92	27/88
Probability of survival (95% CI)	0.58 (0.48 to 0.69)	0.71 (0.63 to 0.81)	0.69 (0.60 to 0.80)
Death by day 182 <sup>§</sup>			
No. of deaths	53	34	45
Probability of survival (95% CI)	0.46 (0.37 to 0.57)	0.65 (0.56 to 0.75)	0.54 (0.45 to 0.65)
Estimated change in CSF fungal count in first 14 days (95% CI) — log <sub>10</sub> CFU/ml/day	-0.31 (-0.34 to -0.29)	-0.42 (-0.44 to -0.40)	-0.32 (-0.34 to -0.29)
CSF fungal clearance			
No. of patients with documented clearance	52	74	63
Clearance rate per person-wk of follow-up (95% CI)	0.17 (0.13 to 0.23)	0.39 (0.31 to 0.50)	0.26 (0.20 to 0.34)

# Traitements antifongiques alternatifs

IDSA 2010, Clin Infect Dis 50: 291-322

Rapport Morlat 2013

1. amphotéricine B + fluconazole 800 mg/j  $\geq$  14 jours puis fluconazole 800 mg/j
2. fluconazole 1200 mg/j + flucytosine 100 mg/kg/j  $\geq$  14 jours puis fluconazole

Si impossibilité d'utiliser le traitement de référence

Essai clinique ACTA en cours en Afrique pour évaluer fluconazole + 5FC et durée plus courte d'induction à base d'amphotéricine B

# Traitement d'induction: synthèse actuelle

	↘ charge fongique du LCR J0-J14	Survie à S10
Am B + 5FC	- 0,54	70-86%
Am B monothérapie	- 0,31	56-81%
AmB + fluconazole 400	- 0,39	81%
AmB + fluconazole 800	-0,32	71-85%
Fluconazole 800	- 0,07	40%
Fluconazole 1200	-0,11 à - 0,18	42%-52%
Fluconazole 1200 + 5FC	-0,28	57%

**Avec les réserves qui s'imposent !!!**  
Essais différents, populations différentes

# Précisions sur les azolés

- Résistance au fluconazole:
  - la relation entre CMI (étude de la résistance in vitro) du fluconazole et évolution clinique est mal établie
  - quelques cas de rechute ou d'échec avec augmentation de la CMI sous traitement par fluconazole en monothérapie ont été rapportés
- Itraconazole: peu efficace, à oublier
- Voriconazole et Posaconazole
  - activité in vitro > fluconazole
  - voie orale
  - pas d'études en première ligne
  - succès rapportés en traitement « de sauvetage »

# Gestion de la pression du LCS (IDSA, Morlat 2013)

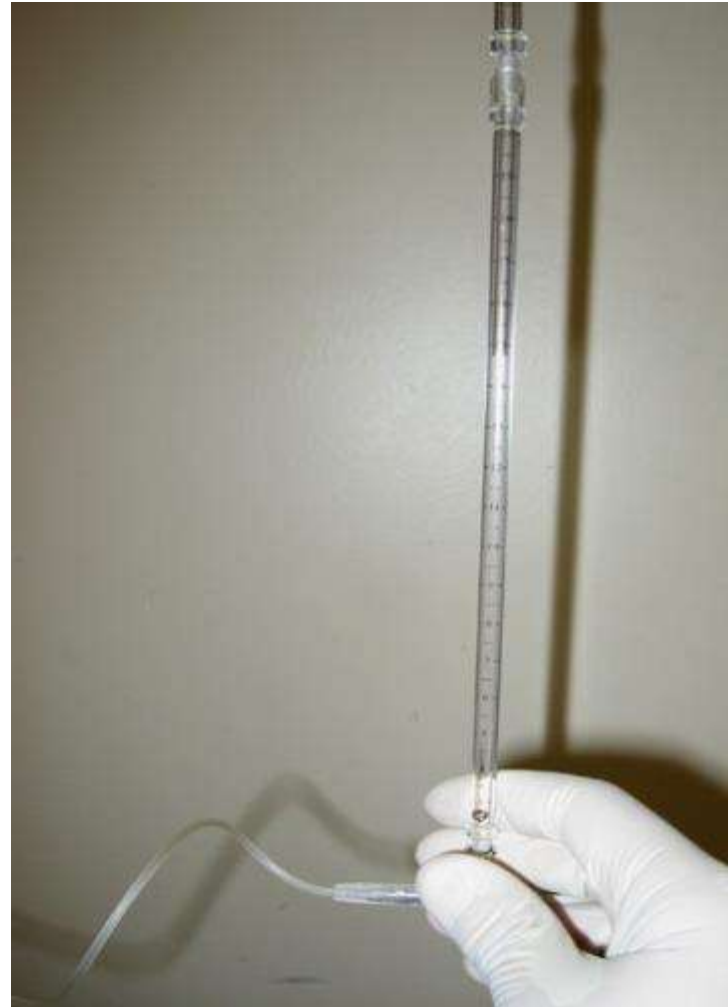
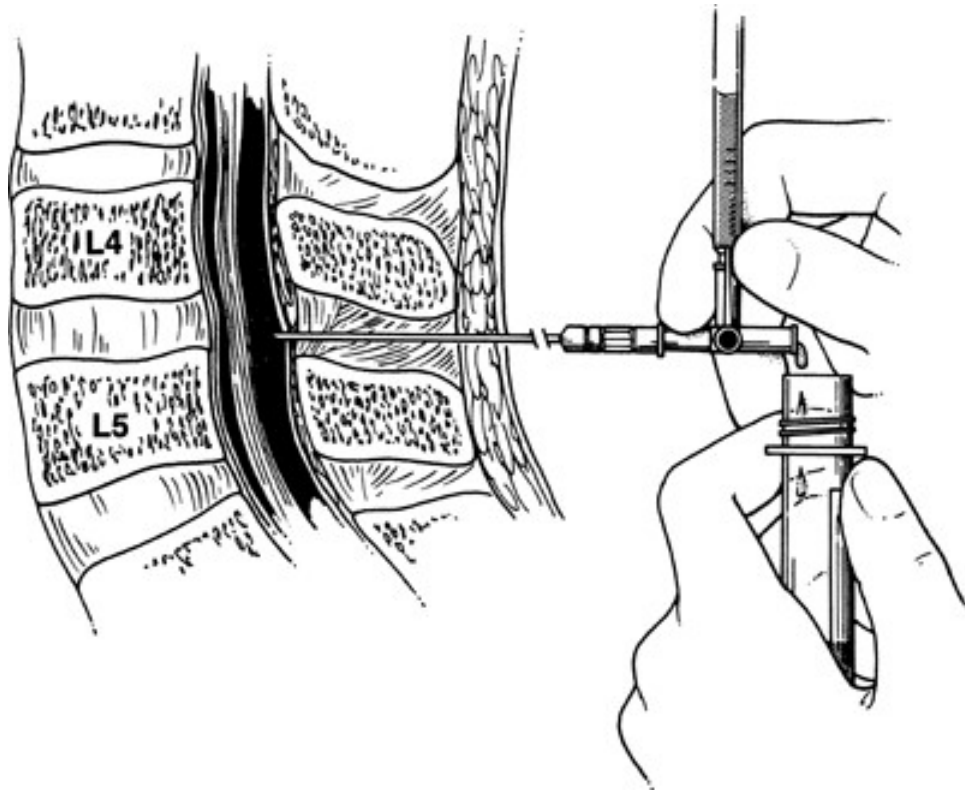
- La mesure de la pression du LCS est impérative car les signes cliniques ne sont pas prédictifs de celle-ci
- Si pression du LCS  $> 25$  cm H<sub>2</sub>O: la ramener  $\leq 20$  cm H<sub>2</sub>O ou la faire  $\blacktriangledown$  de 50%
- Répéter PL tous les jours tant que pression  $> 25$  cm H<sub>2</sub>O
- Si échec dérivation chirurgicale du LCS



# Risques en cas d'absence de gestion de la pression du LCS

- Données observationnelles à Washington, DC, USA
  - 26 patients traités pour cryptococcose neuroméningée
  - 14 n'ont pas eu de mesure de pression du LCS: 7 ont développé de nouvelles anomalies neurologiques vs 1 parmi les 12 autres patients qui ont eu une mesure de pression
- Synthèse des essais cliniques conduits en Afrique du Sud et en Thaïlande: lorsque la pression du LCS est gérée conformément aux recommandations, la pression au début du traitement n'a pas d'impact sur la survie (Bicanic et al., AIDS 2009)
- Pas d'autres faits prouvés mais une expérience personnelle malheureuse

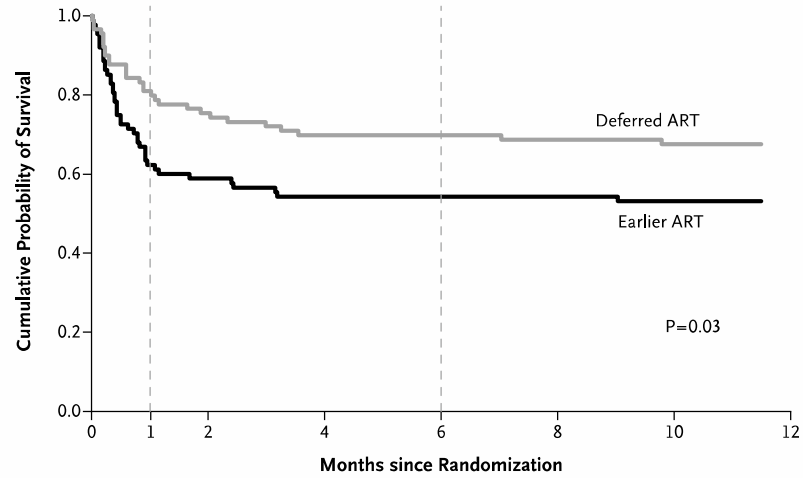
# Mesure de la pression du LCR



# Délai d'introduction des ARV

- Problème: balance entre risque d'IRIS et risque de faire une autre infection opportuniste
- TB non méningée et autres infections opportunistes: 15 jours paraît le bon délai
- Méningite à cryptocoque: 1<sup>ère</sup> alerte: Makadzange et al., Clin Infect Dis 2010
  - Essai randomisé à Harare, Zimbabwe, interrompu prématurément
  - Sous fluconazole 800 mg/j monothérapie: mortalité plus élevée si Triomune® à 72 heures (82%) vs 10 semaines (37%)
  - Risque relatif ajusté de décès ARV précoce vs tardif = 2,85 (IC 95%: 1,1-7,2)
  - Principale cause de décès dans les deux bras: cryptococcose
- Confirmation: Boulware et al., cf.

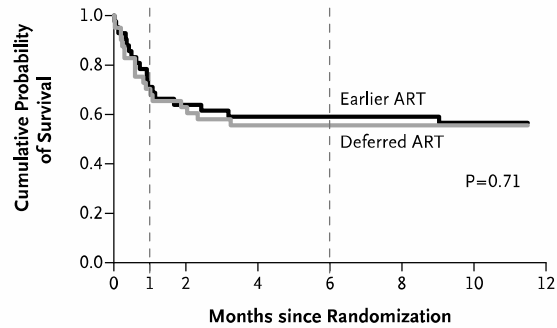
**A Overall Survival**



**No. at Risk**

Earlier ART	88	54	51	47	47	46	42
Deferred ART	89	72	67	62	62	61	59

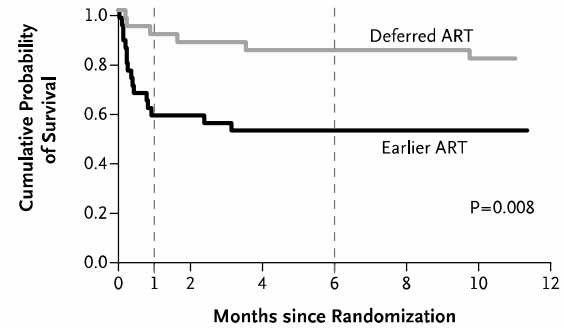
**B Survival in Those with CSF White-Cell Count  $\geq 5$  Cells per  $\text{mm}^3$  at Randomization**



**No. at Risk**

Earlier ART	42	29	26	24	24	23	21
Deferred ART	40	28	25	22	22	22	22

**C Survival in Those with CSF White-Cell Count  $< 5$  Cells per  $\text{mm}^3$  at Randomization**



**No. at Risk**

Earlier ART	33	19	19	17	17	17	16
Deferred ART	31	28	27	26	26	26	24

# IRIS et cryptococose neuroméningée

- Définition: apparition de manifestations cliniques inflammatoires atypiques après l'introduction d'un traitement ARV efficace
  - non expliquées par :
    - infection nouvellement acquise
    - échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, non observance, interaction médicamenteuse, malabsorption)
    - effet indésirable des traitements
    - autre cause (infections, tumeurs...)
- Fréquence élevée (20%)
- Délai médian de survenue: 3 mois
- Facteur de risque: ARV précoces (cf.), absence de réaction méningée
- PEC non codifiée, place des PL soustractives
- Rôle possiblement néfaste des corticoïdes; rôle du thalidomide ? (Brunel AIDS 2012)

# Dépistage de la cryptococcose avant les ARV

- Au Cap, 20% des cryptococcoses neuroméningées surviennent peu de temps après l'introduction des ARV
- Si  $CD4 < 100/mm^3$ , une antigénémie cryptocoque  $> 1: 8$  avant la mise sous ARV est un test valide pour prédire la survenue d'une cryptococcose dans l'année qui suit (Sensibilité: 100%, spécificité: 96%) (Jarvis et al. Clin Infect Dis 2009)
- En Afrique australe, le dépistage et le traitement de l'antigénémie cryptocoque réduit la mortalité de 25% chez les sujets débutant les ARV avec  $CD4 < 200/mm^3$  (Mfinanga Lancet 2015)
- Recommandation (Morlat 2013)
  - si  $CD4 < 100/mm^3$  à l'introduction des ARV doser l'antigénémie cryptocoque
  - si Ag cryptocoque  $> 1/8$ , faire une PL
  - si absence de méningite: fluconazole 400 mg/j (dose pour les pneumonies isolées) jusqu'à  $CD4 > 100/mm^3$