

Diaconu I.-A. (CH Tulle / MIT CHU Limoges)

Gimenez L. (Neurologie, CHU Limoges)

- **Homme de 34 ans, gendarme, aucun ATCD, aucun traitement**
- **Plusieurs missions à l'étranger : Irak et Guyane**
- **Avril 2019 en Irak : hémiparésie droite et dysarthrie**
- **Rapatriement à l'Hôpital St Anne à Toulon :**
 - **IRMc : AVC ischémique récent sylvien profond gauche**
 - **EDVC, ETT, ETO, Holter ECG, artériographie : RAS**
 - **Bilans thrombophilie, auto-immun, toxicologique, inflammatoire : négatifs**

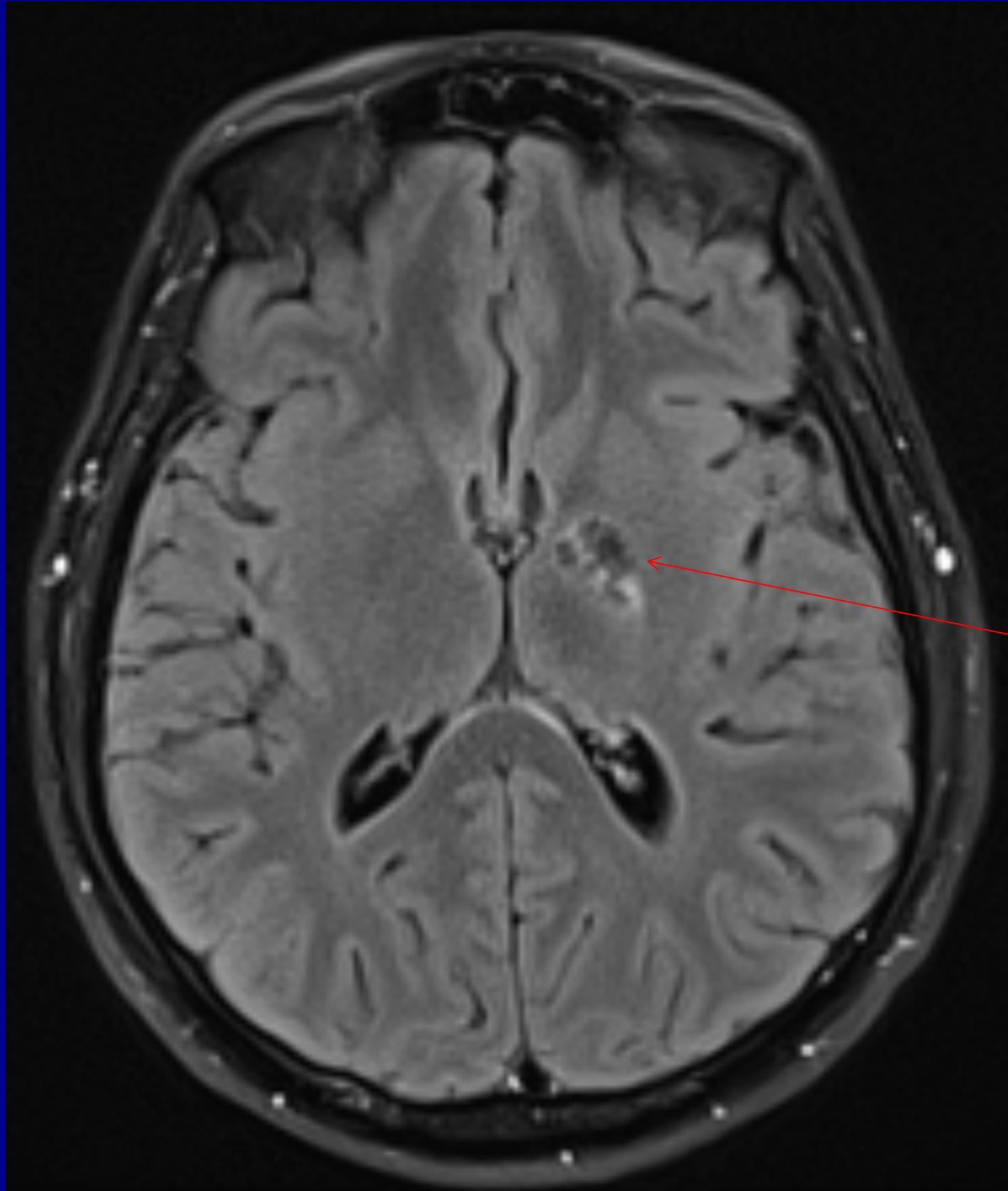
Sortie avec des séquelles cognitives, mis sous Kardegic 75mg

5 mois plus tard, en août 2019 :

- **Faiblesse brutale du membre inférieur droit**
- **IRMc : AVC ischémique récent sylvien profond gauche**
- **EDVC, ETT, ETO, Holter ECG, artériographie : RAS**
- **Fond d'œil, angiographie, TEP-TDM : pas de signe de vascularite**
- **Ponction lombaire :**
 - **LCS Clair, 79 éléments (100% lymphocytes), 1 hématie**
 - **Absence de cellules indifférenciées, présence d'une synthèse intrathécale, profil oligoclonal, inflammatoire**
 - **Glucose : 1,5 mmol/L, protéines : 1,16 g/L, culture bactérienne stérile**

IRMc

août 2019



AVC ischémique
récent sylvien
profond gauche

Vous diagnostiquez une méningite lymphocytaire

A quelle(s) étiologie(s) pensez-vous maintenant ?

1. Virus de la varicelle et du zona

2. *Mycobacterium tuberculosis*

3. Cryptococcose

4. Sarcoïdose

5. Lymphome

1. Virus de la Varicelle et du Zona

- VZV, VIH, HSV, CMV : sérologie et PCR négatifs
- EBV : CV à 269 copies/ml (réactivation)

2. *Mycobacterium tuberculosis*

- PCR et cultures BK négatives, IDR négative, recherche Lyme et syphilis négative

3. Cryptococcose

- Culture levures et cryptocoques négatives, sérologie histoplasmosse négative

4. Sarcoïdose

- Absence de lésion cutané/ophtalmo, FAN – N, ACC – neg, sans atteinte extra neurologique

5. Lymphome

- Clonalité B et T sang / LCS : négative, absence de cellule anormale, TAP et TEP : RAS

Démarche diagnostique

- **Biopsies neuroméningées :**
 - Sièges de remaniements inflammatoires subaigus à chroniques péri-vasculaires, sans argument pour une vascularite ou pour une hémopathie maligne
- **Diagnostic fin août 2019 :**
 - Méningite lymphocytaire avec présence d'une synthèse intrathécale d'Ig
 - Traitement par d'Endoxan et Solumédrol pour vascularite cérébrale primitive

Evolution de la symptomatologie

1 mois plus tard, en septembre 2019 :

- **Somnolence associée à un mutisme, lymphopénie à 240/mm³**
- **IRMc : hydrocéphalie tétraventriculaire et sténoses artérielles multiples sur le polygone de Willis (compatible avec une vascularite)**
- **Ponction lombaire :**
 - **48 éléments, 88% de lymphocytes, IgG 125,0 mg/L (N < 34.0)**
 - **Protéïnorachie à 1,46 g/L, albumine 912 mg/L, hypoglycorachie à 0,70 mmol/L (10% glycémie)**

5 jours plus tard :

- **Aggravation neurologique avec hémiparésie droite sur AVC ischémique pontique gauche, avec pose de dérivation ventriculo-péritonéale**

Avis infectieux inter-CHU

Vu l'aggravation sous Endoxan, traitement antituberculeux probabiliste par :

- Rifater 6cp par jour + Dexambutol 3cp par jour**
- Dexaméthasone à 0.4mg/kg/j pendant 1 semaine puis baisse de 0.1mg/kg/j toutes les semaines**

Amélioration clinique progressive sous quadrithérapie antituberculeuse et dexaméthasone

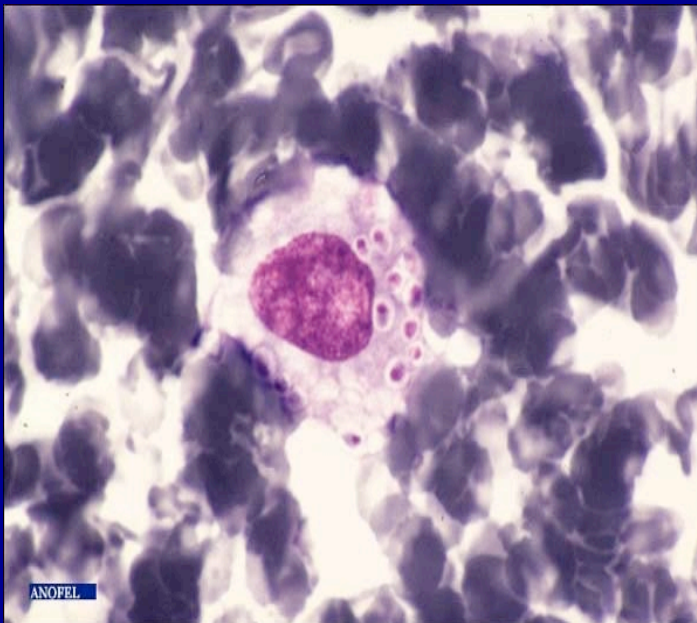
Toutes les cultures BK LCS reviennent négatives

Diagnostic final : méningite à Histoplasma

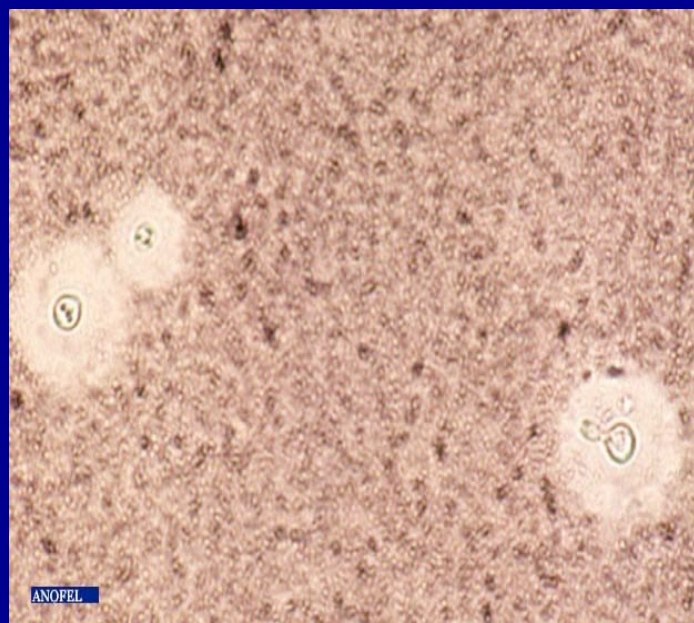
Histoplasma capsulatum est finalement mis en
évidence mi-novembre dans les cultures du LCS
du 01/10/2019

Quelle est l'image microscopique d'une culture à *Histoplasma capsulatum* ?

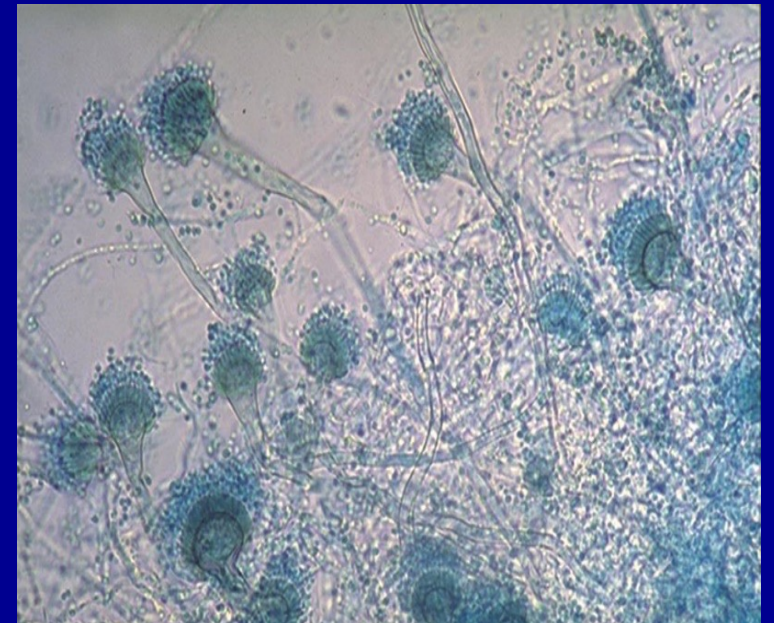
1. (MGG x 1000)



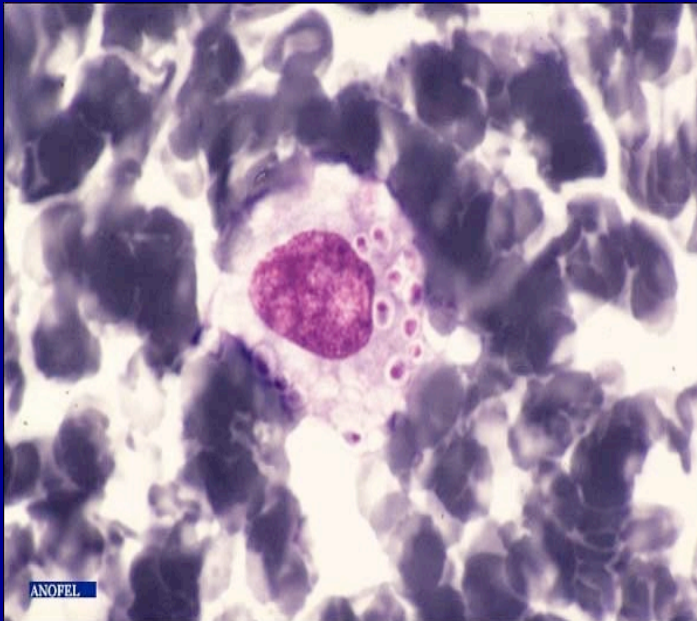
2. (MGG x 400)



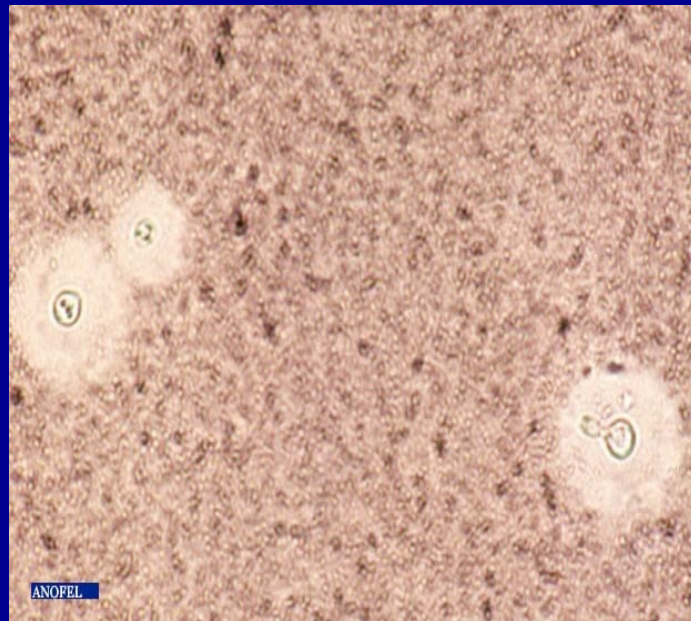
3. (MGG x 400)



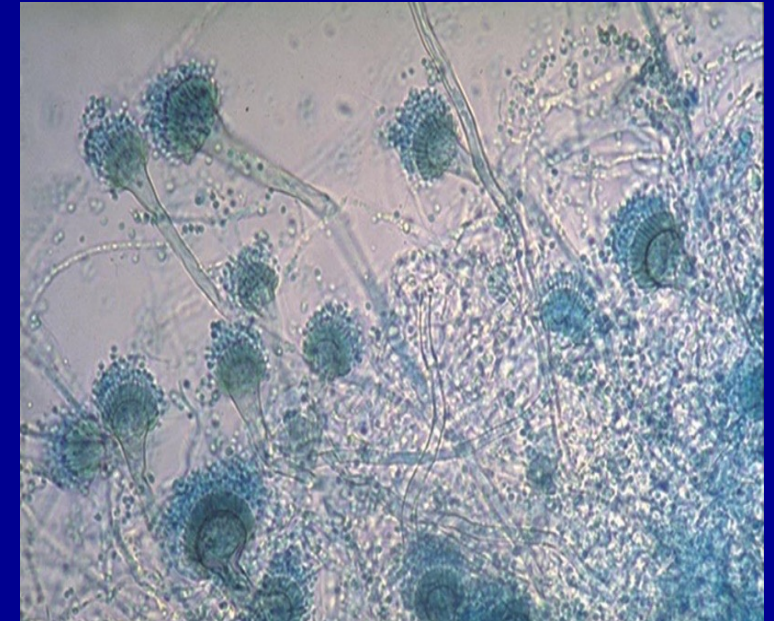
1. (MGG x 1000)
Histoplasma capsulatum



2. (MGG x 400)
Cryptococcus neoformans
(encre de chine)



3. (MGG x 400)
Aspergillus fumigatus



1. Histoplasmose. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) 2014
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasmose/site/html/cours.pdf>
2. Cryptococcose. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, (ANOFEL) 2014
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/cryptococcose/site/html/cours.pdf>
3. Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes. Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/4.html#421>

**Quel est le traitement antifongique recommandé pour les formes disséminées de l'histoplasmosse ?
(choix multiple)**

- 1. Amphotéricine B liposomale**
- 2. Fluconazole**
- 3. Voriconazole**
- 4. Posaconazole**
- 5. Itraconazole**
- 6. Caspofungine**

1. Amphotéricine B liposomale : en perf. 3 à 5mg/kg (4-6 semaines)

1. Fluconazole

2. Voriconazole

3. Posaconazole

Relais alternatif
(haute dose)
SI intolérance à
l'Itraconazole

Dose
maximale pour
la méningite

4. Itraconazole : en relais (12 mois-à vie)

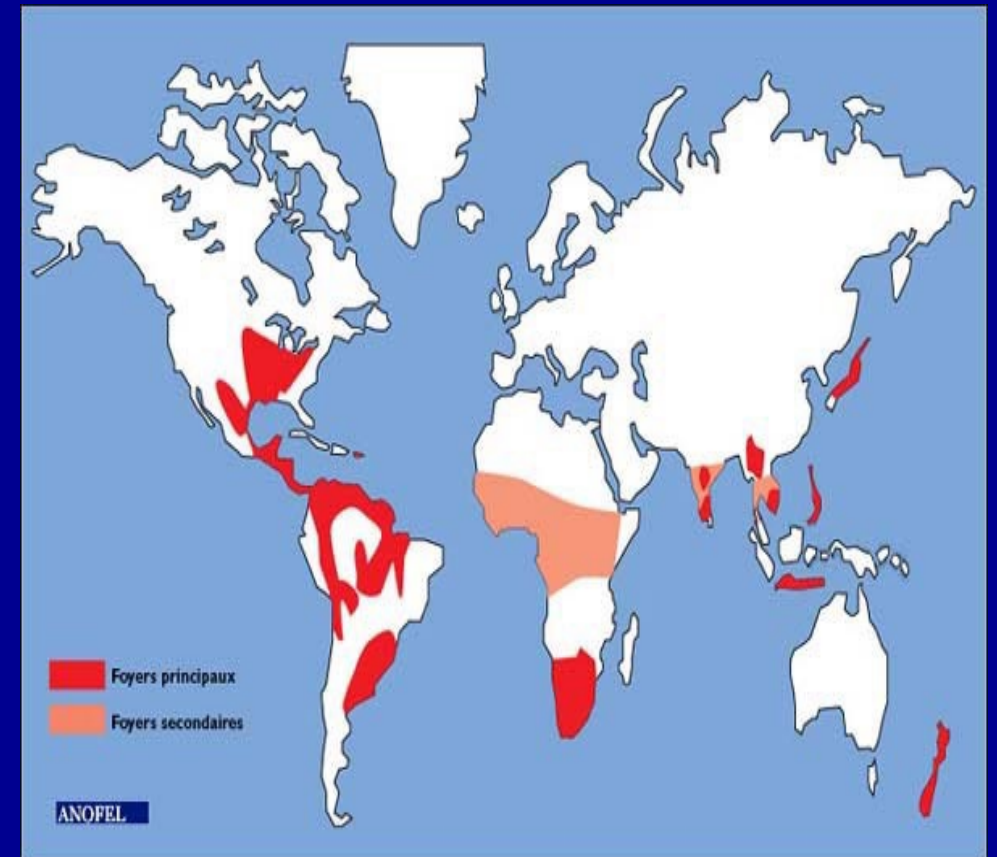
5. Caspofungine

Recommandation selon UpToDate (uptodate.com) et ePOPI 2020 (epopi.fr)

Histoplasma capsulatum

Mycose d'importation, endémique aux Antilles et en Guyane française

Contamination pulmonaire par inhalation de spores (fientes d'oiseaux notamment dans les grottes)



Symptomatique (10 %) : tableau pulmonaire avec syndrome grippal survenant 2 à 4 semaines après exposition aux spores : fièvre, toux, dyspnée, algies diffuses et radiologiquement une miliaire macronodulaire avec adénopathies médiastinales

Guérison spontanée en 3 à 4 semaines

Des calcifications pulmonaires, hépatiques ou spléniques peuvent persister

1. *Histoplasmose, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, (ANOFEL) 2014*

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasmose/site/html/cours.pdf>

2. *Histoplasmose, ePOPI Maladies Infectieuse et Tropicales – Guide de traitement* <http://epopi.fr>

Histoplasmose disséminée

Contamination **massive** chez l'enfant, l'immunodéprimé (VIH avec CD4 < 50/mm³) :

- Dissémination avec l'aggravation des lésions initiales et atteinte polyviscérale (cutanée, ORL, digestive, endocardie, **méninges**, surrénales)
- La forme disséminée survient chez environ **1 patient sur 2000** présentant une infection aiguë (pour rappel 10%) , mais en particulier chez les patients immunodéprimés

La présentation clinique et biologique est complexe et varie considérablement :

- Fièvre, fatigue, perte de poids, lymphadénopathie, splénomégalie, lésions cutanées,
- Lésions du tract digestif, infiltrat pulmonaire diffuse ou recticulo-nodulaire,
- Pancytopénie, cytolyse hépatique et cholestase, LDH et ferritine élevées,
- **LCS lymphocytaire** avec une hyperprotéinorachie et une **hypoglycorachie**, **lésions cérébrales**

Selon vous, quelles autres analyses auraient pu être effectuées pour faciliter le diagnostic ?

- 1. Antigène galactomannane sanguin**
- 2. Antigène galactomannane urinaire**
- 3. Antigène galactomannane LCS**
- 4. Antigène galactomannane LBA**
- 5. 1,3-beta-D-glucan**
- 6. Biopsie cutanée**
- 7. Anticorps anti-histoplasma LCS**
- 8. PCR Histoplasma LCS**

1. Antigène galactomannane sanguin

2. Antigène galactomannane urinaire

3. Antigène galactomannane LCS

4. Antigène galactomannane LBA

5. 1,3-beta-D-glucan
(peut-être utile)

6. Biopsie cutanée

7. Anticorps anti-histoplasma LCS

8. PCR Histoplasma LCS

Recommendations for evaluation of suspected *Histoplasma* meningitis [1]

Source		Test			
		Fungal culture	<i>Histoplasma</i> antigen test	Anti- <i>Histoplasma</i> antibody*	Histopathologic examination for fungi
Initial evaluation in all patients	Cerebrospinal fluid [¶]	X	X	X	
	Blood	X	X	X	
	Urine		X		
	Biopsy of non-CNS site (eg, bone marrow) if evidence of involvement	X			X
Additional testing if initial evaluation is negative	Cisternal or ventricular fluid ^Δ	X	X	X	
	Biopsy of brain or meninges	X			X

CNS: central nervous system.

* Testing by complement fixation and immunodiffusion, beginning with undiluted cerebrospinal fluid.

¶ For best results, a 10 to 20 mL sample should be obtained. However, a negative culture does not exclude the diagnosis.

Δ Additional test for cisternal or ventricular fluid includes microscopic examination for fungi.

Reference:

1. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45:807.

Adapted from: Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:844.

Take Home Messages

- **Méningo-encéphalite lymphocytaire hypoglycorachique + exposition**
- **Evolution lente (rémissions) – Errance diagnostique**
- **Faible inoculum : altère la sensibilité des méthodes**
- **Itraconazole en relais de l'amphotéricine B liposomale**