



Cryptococcose neuroméningée et ruxolitinib lors d’un syndrome de VEXAS

- Jules CORDIER, interne, Hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite, France
- Thomas ROGIER, PH, Médecine interne, CH Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France
- Mael HEIBLIG, MCU-PH, Hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite, France
- Nicholas SEDILLOT, PH, Soins intensifs Réanimation, CH Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France
- Pauline TIRARD-COLLET, PH, Service de parasitologie et mycologie médicale, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France
- Sarah ZOUAGHI, interne, Laboratoire de biologie médicale - Institut des agents infectieux, Hôpital de la Croix Rouse, Lyon, France
- Sabrina PIERRE, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon - Service de pharmacotoxicologie, Lyon, France
- Patrick MIALHES, PH, Infectiologie, CH Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France

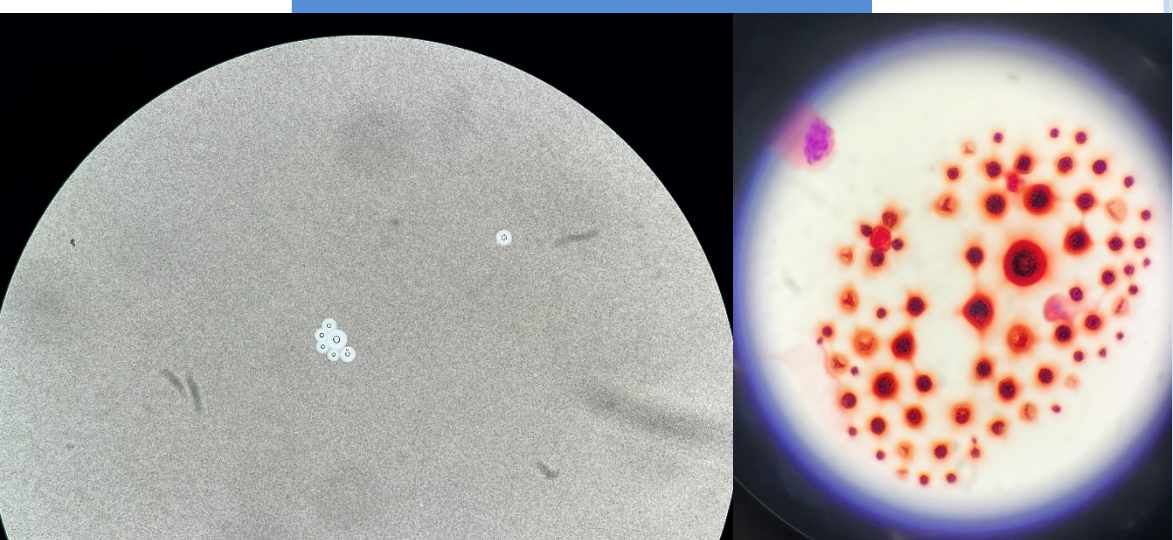
Introduction: Le syndrome de VEXAS est une maladie auto-inflammatoire rare. Le contrôle du syndrome inflammatoire, souvent le symptôme prédominant, nécessite l’usage d’une corticothérapie et autres immunosuppresseurs (IS) dont les Inhibiteurs de JAK (1). Ces traitements peuvent favoriser la survenue d’infections opportunistes. Nous rapportons un cas de cryptococcose neuroméningée chez un patient traité au long cours par corticoïdes et ruxolitinib.



Juillet 2024

Août -
Septembre
2025

J0:
Le 28
Octobre 2025



Cryptococcus neoformans dans le LCR: à l’encre de chine (à gauche), en Gram (à droite) (2)

J20

Décès à J34

OBSERVATION

- Le patient:** Homme de 77 ans, actif. Antécédents: diabète (type 2) et insuffisance rénale chronique modérée.
- Histoire initiale du VEXAS: Diagnostic en juillet 2024, traité d’emblée par corticothérapie avec maintien d’une dose de 5 mg/jour, anakinra 100 mg/jour, et ruxolitinib initialement à 10 mg augmenté à 40 mg/jour fin 2024 du fait d’un mauvais contrôle inflammatoire.
 - Premières complications infectieuses: stomatite herpétique en août puis légionellose en septembre 2025 avec suspension 7 jours du ruxolitinib lors de l’infection respiratoire.
 - Persistance de la fièvre après 2 semaines de traitement anti-infectieux efficace, avec augmentation de la corticothérapie à 20 mg/jour et reprise du ruxolitinib à 30 mg/jour.
 - Fin octobre 2025, la fièvre persiste avec l'apparition d’une confusion.
 - Ponction lombaire le 28/10/2025: méningite lymphocytaire hypoglycorachique : 119 éléments dont 78% de lymphocytes, 16% monocytes et 6% de PNN, protéinorachie à 0.99 g/l, glycorachie à 1.5 mmol/l. Culture positive du LCR à *Cryptococcus neoformans*. Hémocultures du 26/10 montrant la même levure, et le titrage cryptococcique du LCR est à 160. **Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée est posé.**
 - Traitement: Amphotéricine B liposomale (3 mg/kg) + flucytosine (100 mg/kg/j). Le ruxolitinib est de nouveau suspendu. Pour le VEXAS, la corticothérapie est maintenue à 20mg/j avec poursuite de l’anakinra également.
 - Sous antifongique, l’évolution initiale semble favorable avec apyrexie rapide, disparition de la confusion. Toutefois, l’amphotéricine B liposomale est remplacée dès J11 par du fluconazole en raison d’une dégradation de la fonction rénale, et la dose de flucytosine est réduite.
 - Puis, dès J13: réapparition de signes neurologiques avec raideur de nuque et irritation pyramidale.
 - PL à J15: stérilisation du LCR mais montre une aggravation de la réaction méningée : 770 éléments dont 59% de lymphocytes et 41% de PNN avec protéinorachie à 3.22g/l et hypoglycorachie à 1 mmol/l.
 - Dans les suites, le patient présente un épisode convulsif généralisé. L’imagerie cérébrale (TDM et IRM) est normale. Une analyse du LCR à J20 est stérile et note une régression de la réaction cellulaire (135 éléments) mais la persistance d’une hypoglycorachie (0.5 mmol/l) avec protéinorachie à 3.03 g/l et un profil cytokinique montrant de forts taux d’IL-6 et d’IL-10.
 - L’hypothèse d’un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) et/ou la progression du VEXAS sont évoqués. De la dexaméthasone est introduite à 10mg/6h, avec adjonction d’anakinra à dose méningée. Une dernière PL réalisée à J29 montre un LCR stérile, avec glycorachie normalisée, baisse de la cellularité (140 éléments dont 99% de lymphocytes) et protéinorachie à 2.60g/l.
 - Malgré la stérilisation répétée du LCR, le patient décèdera à J34 des suites du syndrome inflammatoire prolongé du VEXAS et d’un coma urémique associé à une insuffisance rénale aiguë.

En France, seul 1 cas de cryptococcose disséminée a été recensé sous ruxolitinib, en 2015, dans le cadre d’une myélofibrose, après 7 mois de traitement. (3)

Auteurs	Année	Age	Pathologie	Durée de traitement	Traitement anti-infectieux	Evolution
Chen et al (4)	2016	69	PV, MF	46 mois	AmB + FLZ	Guérison
Prakash et al (4)	2019	51	PV	18 mois	AmB + 5FC -> ISA	Guérison
Tsukui et al (4)	2020	76	MF	5 mois	AmB + FLZ	Guérison
Notre cas	2025	77	VEXAS	15 mois	AmB + 5FC -> FLZ	Décès

Tableau 1: Cas décrits de cryptococcose neuroméningée sous ruxolitinib (PV: Polyglobulie de Vaquez, MF: Myélofibrose, AmB: Amphotéricine B, 5FC: Flucytosine, FLZ: Fluconazole, ISA: Isavuconazole)
9 autres cas d’infections non méningées à *Cryptococcus neoformans* (CN) ont été rapportés sous ruxolitinib : pulmonaires , 4 cas et disséminées avec hémocultures positives à CN, 5 cas (4)

Discussion:

Les cryptococcoses sont des infections opportunistes associées à une altération de l’immunité à médiation cellulaire soit par déficit quantitatif lymphocytaire T-CD4+ soit par déficit fonctionnel entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T et NK. Le ruxolitinib bloque la réponse cytokinique Th1 (TNF-α et IFN-γ) et altère la coopération entre les cellules dendritiques et les réponses T et NK, favorisant ainsi le risque de cryptococcose (5). L’extension de l’utilisation de tels traitements à d’autres pathologies que les syndromes myéloprolifératifs, comme le VEXAS, appelle à la vigilance sur le développement de pathologies opportunistes dont la physiopathologie est médiée par ces voies immunologiques.

Conclusion:

Il s’agit du 4ème cas de cryptococcose neuroméningée lors de l’utilisation prolongée de ruxolitinib et du **premier cas décrit dans le cadre d’un VEXAS**. Cette pathologie est particulièrement à risque lorsque l’inflammation nécessite l’adjonction de traitements fortement immunosuppresseurs associant corticoïdes à doses élevées et inhibiteurs de JAK comme le ruxolitinib.

REFERENCES

1. Vitale A et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. Intern Emerg Med. avr 2023;18(3):711-22.
2. Laboratoire de mycologie, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL
3. Système national de pharmacovigilance
4. Li X et al. Cryptococcosis associated with biologic therapy: a narrative review. Open Forum Infect Dis. 2024 Jun 26;11(7)
5. Heine A et al. The JAK inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. Blood. 2013 Aug 15;122(7):1192-202.

