

DEDICACES

Je dédie ce document

A l'ÉTERNEL DIEU TOUT PUISSANT

A son fils JESUS CHRIST

Au SAINT-ESPRIT

Pendant toute ma vie et particulièrement ces 8 dernières années, vous m'avez révélé votre existence réelle et je n'ai pas les mots pour vous montrer surtout à toi Papa ma reconnaissance. Laisse-moi juste Ô Père très Saint te dire cette prière que ton fils m'a apprise:

Notre Père qui est aux cieux, que ton nom soit sanctifié

Que ton règne vienne

Que ta volonté soit faite sur la terre comme au ciel

Donne-nous aujourd'hui notre pain de ce jour

Pardonne-nous nos offenses comme nous pardonnons aussi à ceux qui nous ont offensés

Et ne nous soumet pas à la tentation mais délivre nous du mal

Car c'est à toi qu'appartiennent le Règne, la Puissance et la Gloire pour des siècles et des siècles

AMEN

Aux victimes du SIDA:

Mon cœur est lourd de vous voir souffrir sans ne pouvoir rien faire physiquement mais je demande pardon à DIEU pour nos fautes et pour notre ignorance et le prie d'accorder sa miséricorde à tous ceux qui la lui demanderont et de révéler la vérité à tous ceux qui voudront l'entendre.

A mon père Monsieur Tambou Robert

Tu es celui que Dieu m'a donné comme père et je t'avoue que je suis très content de cela. Je veux te dire Merci pour m'avoir éduqué, m'avoir envoyé à l'école et d'avoir été toujours là pour mes frères et sœurs. Que les Grâces de DIEU soient toujours déversées sur toi. Sois bénis éternellement.

A ma chère maman Madame Djani Odette

Neuf mois passé dans ton ventre n'ont pas été du tout facile pour toi. Déjà dans ton ventre tu as su me donner ton amour et tout le reste du parcours de ma vie auprès de toi avant de venir au Mali tu as dormi auprès de moi quand j'étais malade, tu as pansé mes plaies, tu m'as consolé quand je pleurai, tu m'as nourri, tu m'as appris à prier et tu as toujours prié pour moi. Maman, je ne peux que te dire MERCI. Puisse Jésus vivre en toi et te remplir de son Esprit-Saint.

A ma grande sœur chérie Sylviane

Mon ami, ma confidente tu es et tu seras. La vie n'est pas du tout facile et pas du tout rose on le sait ensemble mais elle nous réserve des surprises qui nous donnent soit de rire, soit de pleurer. Positiver, être patiente et savoir espérer tout en faisant confiance en DIEU sont les souhaits que je peux demander à l'Eternel pour toi. Proverbe 3:5-6 je t'offre.

A ma petite sœur Karen

Ma jumelle au lycée, tu as traversé beaucoup de choses dans ta vie et aujourd'hui je pense que tes yeux sont ouverts et que tu es apte à pouvoir conseiller tous ceux qui auront besoin de toi. Tu es une battante et c'est ce qui me plaît en toi et sache que tu peux toujours compter sur moi ou que je sois. Et je profite aussi de ce document pour te dire que je t'ai pardonné. Puisse DIEU te bénir.

A ma petite sœur Laurens

Ma mannequine, tu as encore un long chemin à parcourir pour rattraper le temps perdu et c'est pour cela que je te remets entre les mains de Jésus afin qu'il puisse t'accompagner sur ce chemin. Du travail, de la force, de l'intelligence, de la sagesse tu en as besoin pour cette vie l'Esprit-Saint peut te les donner si tu le demande à DIEU. Battons-nous et tout ira bien.

A mon petit frère Régis

Mon footballeur, j'ai toujours admiré ton intelligence et la force que tu mets pour les études, je t'encourage pour cela. Tu as un chemin à prendre décisif pour la vie et j'implore grandement le Seigneur afin qu'il te montre le chemin tracé pour toi en t'implorant de toujours le respecter. N'oublie jamais qu'on forme une famille et qu'on doit se serrer les coudes pour avancer alors sois Béni.

A mon benjamin Mariel

« A man appart », seul dans ton domaine, dans ton milieu tu as su et tu continues à te frayer un chemin. Déjà très jeune tu as été appelé à être mature et aujourd'hui tu es devenu un homme. J'attends impatiemment ton Bac que tu m'as promis. Mes regrets parce que je ne sais pas parler anglais mais ne te dérange pas, on le fera ce dialogue complet en anglais. Romains 12:2 est ta dédicace.

A ma fille, ma tata chérie Madame Djéna née MOUNGOUE J. Béatrice

Pendant des années tu as été ma grande sœur en étant ma tante et tu as su prendre soin de moi en absence de mes parents et j'aimerais te dire un grand Merci parce que ce que je suis aujourd'hui c'est aussi grâce à toi, j'ai encore le souvenir de cette bastonnade justifiée que tu m'as donné un jour à la maison. Que le Seigneur JESUS prenne toujours soin de toi et te rappelle chaque jour de ta vie d'où tu viens.

A ma future épouse Madame

Peut être je te connais déjà ou pas encore mais tu as le droit d'écrire ton nom dans ce document. Je te dis à l'avance que tu es une femme merveilleuse et je tiens à te dire Merci pour les prières à mon égard. Je profite ainsi pour te remettre entre les mains de DIEU afin qu'il veille sur toi où que tu te trouves. Je T'AIME. Siracide 27:13-18

A mon amie Mlle MEZEUBOU NKA KMANY Alida

Cinq ans passés dans ce pays avec des personnes comme toi ont été quelque chose de fabuleux pour moi. Le levis d'aujourd'hui est en partie ton travail et sois en fière. Tu as droit aussi à un Grand Merci. Que les liens d'amitié que nous partageons ne disparaissent jamais. Puisse Dieu toujours te bénir. "Never forget you". N'oublie pas Romain 12:2

REMERCIEMENTS

A mon professeur: Mr Daouda Kassoum MINTA

En deux années vous m'avez apporté beaucoup que les mots me manquent pour vous dire un Grand MERCI. Je remercie le Bon DIEU de m'avoir conduit à vous pour apprendre comment prendre en charge les patients. Je sais cela n'a pas du tout été facile avec moi "le philosophe" mais soyez en sûre avec l'aide du Seigneur que je vous représenterai brillamment dans le domaine que je prendrai et permettez moi de vous appeler **Papa**.

A la famille DJIENA au Gabon: tata Béa, tonton Victor, mes cousines

Une joie pour moi tonton de te remercier pour tout ce dont tu as fait pour la famille et c'est avec plaisir cher beau-fils que je te dis encore Merci.

A la famille Nyam: tonton Samuel, mami Hélène, mes cousines

Je tiens à vous dire un merci pour ce que vous apporter dans la famille que nous sommes et pour être aux côtés de ton grand frère tonton Sam. Que la lumière soit au milieu de votre famille.

A la famille HAPPI à Edéa: tonton Jean-Paul, tata Georgeline, mes neveux et nièces

Un grand merci pour votre soutien dans mes moments de difficultés, tu es notre aîné tonton et je te prie de continuer à nous montrer le bon exemple.

A la famille Ngandeu : Emmanuel, Louise, Roger, Évelyne, Sylvanie, Doumbè, Jerry, Donald Merci pour cette chaleur familiale.

A la famille Ntondo surtout à toi papa Richard

Depuis notre rencontre à le CEV, vous m'avez adopté comme un fils me venant en aide tant dans les conseils que dans les prières et pour cela je vous dis Merci et vous remets encore entre les mains du Seigneur JESUS afin qu'il prenne soin de toute votre famille.

A mes feu grand parents: papa Koupie Jean, papa Kouekam Lucas, maman Ngeuga Elisabeth

Je n'ai pas eu l'occasion de vous connaître mais par vos enfants qui sont mes parents, je peux imaginer comment vous étiez et je vous dis merci pour tout ce que vous avez fait pour eux.

A ma feu grand-mère: maman Lucie

Tu as tellement mise long sur cette terre que tu étais pressée de t'en aller et tu me l'as dit quelques jours avant ton décès. En portant le nom de ton feu mari tu m'as pris comme ton mari et je suis très content te t'avoir eu comme grand-mère. Que la terre de nos ancêtres te soit légère. Repose en paix

A ma famille maternelle et paternelle:

Je tiens à vous remercier pour vos prières, votre soutien, vos conseils et vos encouragements. Puisse nous être unis en JESUS CHRIST pour le bien des enfants que nous sommes et le votre aussi.

A la famille Fendzi et particulièrement aux jumeaux Noël et Emmanuel

Le Seigneur a permis que nous nous connaissions et cela est une grande joie pour moi. Merci pour avoir pris soin de mes frères en mon absence, merci pour vos conseils, vos encouragements et du courage dans vos études. Puisse le Bon DIEU vous rendre au centuple et nous donner d'être toujours unis dans le nom puissant de JESUS.

A mes collègues, aînés du service des Maladies Infectieuses du CHU Point G : Kalilou Diallo, Yehia Dicko, Mahamadou Fomba, Ousmane Danyoko, Oleri Gildas, Dr Moussa G. Koné, Bakary Diarra, Dr Tidiane Cissé, Dr Douro Ouologuem, Emmanuel Kamaté, Dr Ibrahim Maïga, Dr Sall Bah, Dr Jean-Paul, Dr Abdoulaye Traoré, Dr Assétou Sidibé, Pr Dao

Un grand Merci vous revient car vous m'avez accepté dans cette famille et j'ai pu m'épanouir auprès de vous. Je garde à cœur ces matchs de football contre la Médecine interne, ces blagues et discussions sur le plan scientifique. Puisse le Tout Puissant vous bénir et veiller sur vous chaque jour de votre vie tout en vous accordant la Sagesse et l'intelligence qui viennent de lui et non des Hommes.

Au personnel du service des Maladies Infectieuses : major Mariko Coulibaly, M^{me} Assitan Sidibé (assa), M^{me} Timbo djénébou Diarra, Mariam Diarra, Ramatoulaye Coulibaly, Awa Sissoko, M^{me} Coulibaly Mariam Cissouma, Niaré, Naba, Ouologuem, Diarra, Zou, Békaï

Merci pour votre travail, votre sourire, votre respect envers moi. Que Dieu vous bénisse.

Au peuple Malien et en particulier à ceux qui m'ont fait aimé le Mali : Fatoumata Cissé, Ismaël Dembélé, Harouna Traoré, Déna Sirantou, Dr Fatim Dao, Dr korotimi Karabenta, Dr Deborah Sanogo, Dr Mariam Traoré dite Mapi

Merci pour m'avoir montré ce que c'est le "diatigui" ; merci pour cette hospitalité, auprès de vous je retrouve toujours la joie et cela est une qualité qu'il faudra toujours garder. A chacun de vous ma maison est ouverte.

A ma famille d'accueil la famille TRAORE

Merci de m'avoir reçu dans votre maison, d'avoir pris soin de moi quand j'étais malade, puisses-tu Youssouf être toujours accueillant envers tout le monde.

A ma cité : Christian, Viviane, Jacques, Awa, Christelle, Fatou, Djénéba, Sogona, Pamela, Dimitri, Judigaël, Nadine, Aurélie: merci pour ces moments passés ensemble

A Sabine Koné et toute sa famille, Bintou Sarré et son papa, Marie Coulibaly, Timothée, Théophile, Moussa Samaké, la famille Sangaré particulièrement Adama

En peu de temps nous nous sommes connu et sommes devenu familier. Qu'il est facile de s'attacher aux hommes et pénible de s'en séparer. Je vous porte en cœur. Que DIEU vous bénisse au nom de Jésus.

A mon groupe de prière le groupe "Saint- Esprit" (Nadège, Flavie, Maggy, Angèle, Marius...) et au Renouveau charismatique du Mali

J'ai fait mes premiers pas après ma conversion profonde en CHRIST avec vous et je vous en suis reconnaissant pour m'avoir porté dans vos prières et dirigé sur le plan spirituel. Que l'Esprit-Saint nous soit toujours accordé.

A mes amis de la maternelle, du lycée, à mes voisins du quartier

J'ai grandi avec vous et auprès de vous et ce dont je suis aujourd'hui, c'est en partie votre travail. Je vous dis merci.

A l'AEESCM

Merci pour cet accueil dès mon premier jour sur cette terre qu'est le Mali. Au sein de vous je me suis épanoui et je me suis vu faire des activités dont je n'imaginai pas le fer un jour. Soyons toujours unis pour l'excellence et n'oublions que nous formons une famille.

A ma promotion: « SEGALEN »

Nous avons eu des hauts et des bas et c'est ce qui fait la vie. Je suis très heureux d'avoir évolué avec vous et j'ose croire que nous resterons toujours frères.

A ma grande sœur Dr Dominique Sigoko

Merci merci merci pour tout ce que tu as fait à mon égard. Les mots me manquent pour exprimer ce que mon cœur ressent mais il peut dire GOD blessed you.

A mon frère Christel Njonjo

Je te nomme Champion du biathlon. Merci pour tes conseils, ton écoute, tes prières. Je suis très fière de toi. Merci pour ces dernières heures qui ont mené à ce jour. Puisse l'éternel toujours prendre soin de toi et t'apprendre encore tant de chose que tu ne connais pas.

A mon amie, ma sœur, ma camarade Dr Georgette Mabouné

DIEU a mis en toi tant de qualité que je ne saurai les énumérés. En un an j'ai appris de toi et je sais que bien que la vie soit dure le Christ veille sur toi et veillera toujours sur toi. Soit béni.

Aux Dr Daniella Feyou, Dr Serge Akwo, Dr Marcel Ngandeu, Dr Guillaume Kamdem, Dr Tatiana Mbena, Dr Freddy Simo, Dr Patricia Eyoup Dr William Tchawa , Arnold Simo et à tous ces Dr dont j'ai le nom en cœur: MERCI

A ma chère amie Chanceline Ngagoué:

Avec un grand regret d'avoir fait ta connaissance très tardivement, je suis très content de ce peu de temps que l'Eternel DIEU a permis qu'on passe ensemble. Merci pour ta joie, ton écoute, ton soutien, tes conseils, ta gentillesse et je sais que sur ce chemin que tu viens d'emprunter, tu feras une merveilleuse et radieuse femme. Que l'Eternel veille toujours et toujours sur toi au nom de JESUS.

A toutes les promotions de l'AEESCM: **Famille PLUS, ASPRO, PREMIUM, SOSERE, ASTRA, SARTRE, SEGALEN, PRADIER, CESAR, DEGAULLE, SPARTE, ASTURIE, STATE, TROIE**

Nous avons passé de bon moments ensemble. Merci. Du courage pour ceux qui sont sur la voie du doctorat.

A mes enfants de Bamako: **Robert, Danielle M., Yvan N, Hermann T, Olivier Y, Stéphane N, Berly K, Danielle K, Ariane, Flore T, Michel N.:** merci pour m'avoir soutenu dans ces moments difficiles tout en demandant pardon à ceux que j'ai offensé.

A l'équipe de choc: **Géraldine, Eudosie, Annie, Virginie, Tiokeng, Chanceline, Rodrigue Ngaro, Morfeus, Costa, Yannick, Marcel, Marius, Migranche, Fomba, Paulette, Christelle, Aurélien, Gaëlle, Hamidou, Moussa Diarra, Moussa Samaké, Fifi, Moussa Balla, Henry Diouf, Ruth Sambani, Wali Diouf**

Merci pour ce temps passé dans le RAM de RMS.

A ma petite sœur **Hélène:** ce document ne serait pas si tu n'avais pas fait ce grand geste d'amour, de don de soit. Puisses-tu être comblé par l'Eternel.

A **Cylia Reine et son papa Ornel** on ne s'est pas assez connu mais je suis très content d'avoir connu celle qui vous lie et je tiens aussi à vous dire merci du fond du cœur vous ne pourrez pas comprendre maintenant mais un jour si DIEU le veut.

A **Stéphanie, Lacosta, Carlos** et au groupe « Campus pour Christ » : apprendre auprès de chacun de vous m'aide à grandir davantage. Que l'éternel vous rende au centuple.

A mon ami Dr William TCHAWA

Arrivés ensemble sur cette terre d'accueil qu'est le Mali, nous avons appris à nous connaître malgré nos différences. Saches que tu resteras toujours mon pote et que tu pourras compter sur moi où que je serai.

A mes compagnes d'armes tombés sur le champ de bataille : feu Frédéric MENTZ, feu Nancy YOUNG, feu Nadine NOUTA.....

HOMMAGES A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et président de jury

Professeur Amagana Dolo

- **Professeur Agrégé de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie**
- **Chef de D.E.R des Sciences fondamentales à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie**

Honorable maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant malgré vos multiples occupations, de présider ce jury de thèse.

Vos qualités professionnelles, votre pédagogie, votre spontanéité et votre simplicité ont suscité en nous l’admiration et la confiance.

Nous vous remercions très sincèrement et vous prions de recevoir l’expression de notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Hamsatou Cissé

- **Spécialiste en maladies infectieuses et tropicales**
- **Membre de la Société Africaine de pathologies Infectieuses**
- **Membre du Réseau Africain des Praticiens Assurant la Prise en Charge Médicale des Personnes vivant avec le VIH/SIDA**

Cher maître,

C'est un grand honneur en acceptant malgré vos multiples occupations de participer à ce jury de thèse. Votre tendresse, votre gentillesse, votre sourire, vos critiques et vos suggestions ont été d'un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce document et de notre formation hospitalière.

Par cette occasion nous tenons à vous témoigner notre reconnaissance et vous assurer notre profond respect.

A notre maître et co-directeur

Docteur Abdoulaye Mamadou Traoré

- **Chef de clinique dans le service des maladies infectieuses**
- **Spécialiste en maladies infectieuses et tropicales**
- **Certifié en Santé Publique**
- **Chercheur au DEAP de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie**

Cher maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté d’apporter votre contribution à la réalisation de ce travail. Votre spontanéité, votre gentillesse, votre amour du travail bien fait, votre désir de partager gratuitement ce dont vous avez appris envers vos collègues et surtout envers vos étudiants nous ont grandement marqué.

Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer nos sincères remerciements et toute notre gratitude. Puisse l’Eternel DIEU vous octroyer encore plus de sagesse et vous donner longue vie.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Daouda Kassoum Minta

- **Professeur Agrégé de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- **Maître de conférences agrégé en Maladies Infectieuses et Tropicales à la faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**
- **Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire du Point G**
- **Chercheur au Département d'épidémiologie et des affections parasitaires de la Faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**
- **Responsable de l'enseignement de pathologie infectieuse et chargé de cours de parasitologie à la faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Honorable maître,

Vous avez été pour nous comme un père pour cela, aucun mot ne saura traduire fidèlement les sentiments que nous éprouvons à votre égard. En nous ouvrant les portes de votre service, vous avez accepté avec modestie en respectant le serment d'Hippocrate de nous rendre l'instruction que vous avez reçu de vos pères.

Vos compétences, votre rigueur scientifique, votre disponibilité, vos précieux conseils, votre soutien, et votre simplicité d'approche forcent le respect et font de vous un grand maître admiré de tous.

Qu'il nous soit permis ici cher maître de vous remercier et de vous témoigner toute notre reconnaissance.

ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARV : Antirétroviraux

°C : Degré celsius

Cells/mm³ : cellules par millimètre cube

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNM : Cryptococcose neuro-méningée

DEAP : Département d'épidémiologie des affections parasitaires

élt/mm³ : éléments par millimètre cube

g/l : gramme par litre

GalXM : galactoxylomannane

GXM : glucuronoxylomannane

HIC : Hypertension intra-crânienne

IDR : Intradermoréaction

IRIS : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

LCR : Liquide céphalorachidien

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMIT : Service des maladies infectieuses et tropicales

SNC : Système nerveux central

TDM : Tomodensitométrie

TB : Tuberculose

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION.....	15
OBJECTIFS	16
I- GENERALITE.....	17
1- Historique.....	17
2- Epidémiologie	17
3- Physiopathologie.....	21
4- Clinique.....	22
5- Formes cliniques	25
6- Diagnostic positif	26
7- Diagnostic différentiel.....	31
8- Traitement	32
9- Pronostic	34
II- METHODOLOGIE	35
1- Cadre d'étude et lieu d'étude	35
2- Type et période d'étude.....	35
3- Population d'étude	35
4- Déroulement de l'enquête :	36
6- Saisie et analyses des données	37
7-Aspect éthique.....	37
III-RESULTATS	38
1-Résultats globaux	38
2- Résultats descriptifs	39
3- Résultats analytiques.....	50
IV- COMMENTAIRES et DISCUSSION	53
V- CONCLUSION.....	58
VI- RECOMMANDATIONS	59
VII- BIBLIOGRAPHIE	60

INTRODUCTION

La cryptococcose est une infection mycosique systémique, due à une levure encapsulée du genre *Cryptococcus neoformans*. Les localisations les plus fréquentes sont : neuro-méningée, pulmonaire et cutanée. Elle est la seconde infection opportuniste neuro-méningée au cours de l'infection par le VIH. Le sida en est devenu le principal facteur favorisant avec une prévalence de la cryptococcose qui variait de 8 à 10% aux Etats-Unis, 3 à 8% en Europe et 15 à 35% en Afrique centrale et Asie du Sud-Est avant l'ère des antirétroviraux [1]. Cependant des cas ont été rapportés chez les sujets VIH négatif sur terrain diabétique, cancéreux.

Depuis l'avènement de la trithérapie antirétrovirale, l'incidence de la cryptococcose a considérablement régressée. Ainsi, en France, environ 100 cas/an sont observés surtout chez des patients en échappement virologique ou ignorant leur séropositivité [2].

Dans les pays en développement touchés par la pandémie du VIH, *Cryptococcus neoformans* est considéré comme étant le pathogène le plus fréquemment responsable de méningite chez l'adulte [1]. En effet, des prévalences variables ont été rapportées par des auteurs africains allant de 0,9% à 40%.

Au Mali, la cryptococcose neuroméningée représentait 36% des étiologies de méningites lymphocytaires au CHU du Point « G » en 2002. Cette prévalence selon une étude plus récente dénotait 5,1% de cas de cryptococcose neuro-méningée (CNM) au cours de l'infection à VIH/SIDA dans les services des Maladies Infectieuses et de Médecine Interne du CHU Point G en 2004 [53].

En Afrique, la létalité de la cryptococcose neuro-méningée reste encore élevée, oscillant entre 64,3% et 100% [3].

La fréquence de la cryptococcose neuro-méningée semble croissante au cours des années pendant les hospitalisations dans le service des maladies infectieuses. Il nous a paru donc nécessaire de mener une étude afin de déterminer la prévalence actuelle et les facteurs liés à la létalité hospitalière actuelle de cette affection d'où le but de ce travail.

OBJECTIFS

Objectif général

Déterminer les facteurs de mortalité associés à la cryptococcose neuro-méningée chez les patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU point G.

Objectifs spécifiques

1. Décrire les facteurs immuno-virologiques liés à la cryptococcose neuro-méningée.
2. Déterminer la létalité de la cryptococcose neuro-méningée dans le service durant notre étude.
3. Identifier et analyser les facteurs associés au décès.

I- GENERALITE

1- Historique

La cryptococcose est une mycose qui a été isolée pour la 1^{ère} fois en 1894 en Italie par F. Sanfelice dans du jus de fruit pour laquelle il donna le nom de *Saccharomyces hominis*. De même dans la même année, cette mycose a été isolée dans une lésion sous périostée du tibia d'une femme de 31 ans par O. Busse [4].

Le botaniste et mycologiste français a reclassé en 1901 les saccharomyces de Sanfelice dans le genre *cryptococcus* (du grec kryptos qui signifie caché) nom créé par Kützing en 1833 pour désigner les levures dépourvues d'ascospores [5].

Plusieurs noms ont été attribués à cette maladie telle la torulose en 1931 par P. Redaelli, la maladie de Busse Buschke ou la blastomycose. C'est ainsi que dans la littérature nous rencontrons plus d'une vingtaine de synonymes à cette espèce pour ne retenir aujourd'hui que l'espèce *Cryptococcus neoformans*.

En Europe occidentale, le premier cas fut décrit en Hollande par Steeners (1934) mais ce dernier n'isola pas le parasite et son diagnostic était purement histologique. Le quatrième cas était celui du groupe français dont faisait partie R. Debré, M. Lamy, J. Nick, Mlle Grumbach et E. Normand en 1936 [4].

En 1975, Kwon-Chung travaillant sur les antigènes spécifiques de la capsule du cryptocoque à base des méthodes d'agglutination et d'immunofluorescence montre qu'il existe 5 différents sérotypes de *C.neoformans* et subdivise ces derniers en deux variétés sexuées:

- *C.neoformans* variété *neoformans*

- *C.neoformans* variété *gattii* [28]

2- Epidémiologie

2.1- Agent pathogène

2.1.1- Classification

Cryptococcus neoformans est une levure appartenant au règne des *Fungi* à la classe des basidiomycètes et à l'ordre des *Filobasidiaceae* [6].

On distingue d'autres espèces de cryptocoques telles [7]:

- *Cryptococcus albidus* a été isolé des lésions méningitiques [8], pulmonaires et du sang, il ne pousse pas à 37°C et est non pathogène pour la souris [9],

- *Cryptococcus diffluens* isolé dans des crachats et sur la peau.

- *Cryptococcus laurentii*, qui est saprophyte des fruits, de graines, de feuilles du sol et d'eau de mer. Il a été isolé des lésions cutanées, de l'oropharynx [10], d'abcès du poumon [11]. Il n'est pas pathogène pour la souris [9].

- *Cryptococcus terreus* isolé du sol en 1954 [7].

-*Cryptococcus uniguttulatus* à l'origine d'infections superficielles (onyxis) [12].

Cryptococcus neoformans est classée en 3 variétés et 5 sérotypes (A, B, C, D, AD) selon la structure capsulaire:

- *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans*, de sérotype A, D, et AD
- *Cryptococcus neoformans* variété *gattii*, de sérotype B et C,
- *Cryptococcus neoformans* variété *grubii*, de sérotype A.

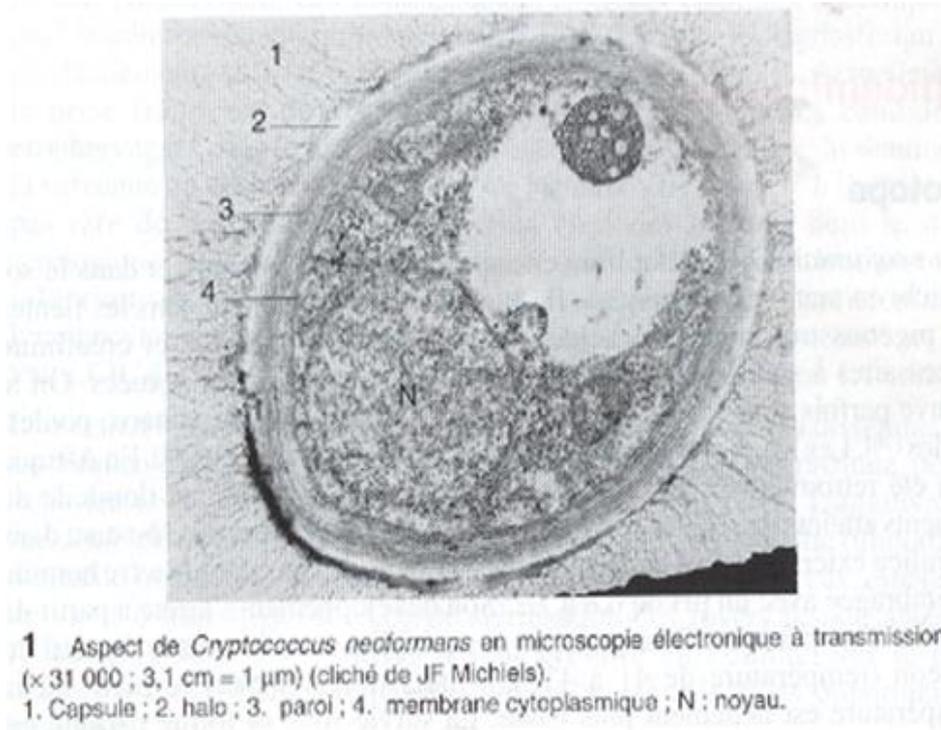
Sérotypes A, D et AD sont globalement responsables de 98% des infections au cours du SIDA.

Sérotypes B, C sont prédominants au cours des affections chez les immunocompétants mais ont été récemment décrits chez les VIH.

2.1.2-Morphologie

Les levures cryptococciques étant des organismes unicellulaires non filamenteuses, sont caractérisées par leurs formes arrondies ou ovalaires. Elles ont un diamètre qui varie de 4 à 6µ et se reproduisent par bourgeonnement et ont la particularité d'avoir un collet très étroit. Les cellules sont parfaitement sphériques et entourées d'une épaisse capsule mucilagineuse, plus ou moins épaisse suivant les souches, l'âge et le milieu de culture [4].

La capsule de nature polysidique est constituée de deux macromolécules : le *galactoxylo-mannane* (*GalXmM*), qui représente 12% des polysides capsulaires et le *glucuronoxylomannane* (*GXM*) qui représente 88% du matériel polysidique total.



2.1.3- Biotope

C.neoformans variété *gattii* n'a pas à ce jour été isolé du sol [7]. Sa niche écologique est constituée par les inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [15] et *tereticornis* [6].

Les isolats autour de ces arbres ont été jusqu'aujourd'hui de sérotype B. Le sérotype C est beaucoup plus retrouvé sur les amandiers [16].

Par contre *C.neoformans* variété *neoformans* vit en état libre dans le sol enrichi de matière organique.

Il est retrouvé en grande majorité dans les fientes des pigeons et de certains autres oiseaux tels moineaux, poules, perdrix, aigles [17]. De même des levures ont été retrouvées dans les fruits et dans du lait [18].

Résistant dans le milieu extérieur, il peut mettre plus de 16 mois dans le sable et 2 ans dans la terre humide et ombragée avec un pH de 6,8 à 7,2. Son développement s'arrête à partir de 39°C. C'est pourquoi il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon (température de 41 à 43°C) mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse [19].

En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique des patients atteints de cryptococcose associée au VIH [18].

2.1.4- Répartition géographique

Les cryptocoques étant ubiquitaires, il existe des préférences géographiques liées aux sérotypes.

C.neoformans de sérotypes A et D sont isolés des malades en zone à climat tempéré [1]. Aux États-Unis le sérotype A est largement dominant dans l'environnement et en pathologie humaine par contre le sérotype D semble décliné dans certaines régions probablement dû au traitement ARV très actif et à l'utilisation du fluconazole pour le traitement des candidoses [20, 4].

En Europe particulièrement en France, environ 40 % des cas sont liés au sérotype A et 20 % au sérotype D (surtout dans l'ouest de la France et en zone rurale) [1].

Les sérotypes B et C sont beaucoup isolés chez les malades en zone tropicale et subtropicale et dans l'environnement immédiat des arbres en Australie et en Californie.

Par ailleurs, il faut noter que des études montrent que la prévalence de la cryptococcose est faible en Afrique de l'ouest avec un taux de 0,72 % au Sénégal [20], 5,1% dans la population de malade VIH et 2,5% au sein de la population générale de malades hospitalisés au Mali [53].

2.1.5- Mode de contamination

L'homme s'infeste essentiellement par voie aérienne après inhalation de poussières renfermant les cryptocoques qui résistent à la dessiccation. Plus rarement, la transmission se fait par voie digestive ou cutanée [7]. En revanche, il n'existe aucune contamination interhumaine ou d'animal à l'homme. La dissémination dans l'organisme est surtout hématogène et éventuellement lymphatique.

3- Physiopathologie

3.1- Facteurs favorisant

Puisque l'organisme est omniprésent, on présume que l'exposition à *C.neoformans* est commune. Les enquêtes d'essai de peau des sujets normaux fournissent un certain appui pour cette prétention. Néanmoins, il doit y avoir une très haute résistance normale à l'infection parce que les nouveaux cas étaient relativement rares avant l'arrivée du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

L'examen d'une grande série de cas de la cryptococcose indique une prépondérance triple de mâles au-dessus des femelles et un excès de blanc au-dessus des personnes fortement pigmentées [5]. Cependant, ceci peut se rapporter aux différences dans la susceptibilité de centre serveur ou à la probabilité de l'exposition.

Chez les patients immunodéprimés au VIH, la cryptococcose survient quand le déficit immunitaire à médiation cellulaire est inférieur à 100/mm² [21].

Il y a également une plus grande incidence de la cryptococcose chez les patients qui reçoivent les doses thérapeutiques de corticostéroïdes, chez les patients présentant des lymphomes malins, et ceux qui ont la sarcoïdose.

De même la cryptococcose est fréquemment diagnostiquée chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

À l'exclusion de ce dernier groupe de patients, plus de la moitié des patients présentant la cryptococcose n'ont aucun facteur apparent de prédisposition [22]

L'existence d'une prédisposition génétique de cryptococcose chez l'homme n'a pas été établie.

3.2- Mécanismes de défenses

Un certain nombre d'études expérimentales a permis de clarifier le mécanisme responsable de la forte résistance naturelle à la cryptococcose. Les expériences menées sur les souris au niveau pulmonaire ont permis de dégager les cryptococoques dans les neutrophiles alors que les monocytes prédominent dans l'infiltrat inflammatoire [23]. Ainsi chez l'homme *in vitro*, les monocytes et les neutrophiles peuvent ingérer et tuer les cryptococoques en utilisant le mécanisme de myéloperoxydase-péroxyde-halogénure [24]. Bien que la grandeur de la capsule du cryptocoque puisse empêcher la phagocytose, les macrophages sont là pour les détruire

montrant ainsi sa participation dans cette défense [25]. De même les lymphocytes T et les cellules naturelles tueuses ont leur rôle dans cette défense en étant fongistatique.

3.3- Localisation du système nerveux central [5]

Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux ceci d'abord parce que les facteurs solubles anticryptococciques qui sont présents dans le sérum normal, sont absents dans le fluide céphalo-rachidien étant réellement un bon milieu de culture [26]. Ensuite l'insuffisance locale des facteurs chimiotactiques et opsoniques qui permettraient à des lésions de progresser dans le cerveau, alors que les grandes réactions inflammatoires dégagent les foyers infectieux en dehors du SNC. En outre, on a suggéré que les niveaux élevés de la dopamine dans le SNC pourraient servir de substrat à la production cryptococcique de mélanine, favorisant de ce fait la prolifération locale des levures plus virulentes.

4- Clinique

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas [5].

L'histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, symptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d'une forme neuro-méningée et/ou septicémique [5].

4.1- Primo-infection pulmonaire

Cliniquement elle peut passer inaperçue. Elle peut se traduire par une douleur thoracique chez environ 40% des patients et une toux chez 20% d'entre eux [27]. D'autres signes fonctionnels comme une fièvre, une dyspnée l'accompagnent. L'auscultation pulmonaire est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [21].

A l'examen radiologique les aspects sont variables :

- typiquement, on a une pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale [28];
- des images cavitaires, un épanchement pleural ou des adénopathies hilaires sont rarement vus [16];
- on a des opacités intra-parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents [28].

La cause d'infection est découverte par la mise en évidence de la levure à l'examen direct ou à la culture dans le produit d'expectoration ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Plus rarement, il peut s'agir d'une découverte histologique après exérèse d'un nodule pulmonaire chez un sujet sans déficit immunitaire majeur [29].

La pneumopathie est rarement isolée au cours de la cryptococcose et doit donc faire rechercher d'autres localisations.

4.2- Atteinte neurologique

Localisation la plus fréquente, elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ($CD4 < 50 \text{ cells/mm}^3$) [29].

Elle réalise un tableau de méningo-encéphalite subaiguë ou chronique. Le degré d'immunodépression (soit dû au sida ou à la corticothérapie) réalise les manifestations cliniques bien que des observations de cryptococcose neuro-méningée de découverte fortuite aient été rapportées sur ce terrain [30].

Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques.

Le symptôme le plus fréquent est la présence de céphalées : frontales, temporales ou rétro-orbitaires, résistantes aux antalgiques.

Les nausées, l'irritabilité, la somnolence, les troubles du comportement et du caractère sont également fréquents. La fièvre est souvent présente, rarement supérieure à 39°C . Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé que dans environ 30% des cas [31]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2% des cas [31].

Les crises convulsives surviennent en général tardivement dans l'évolution de la maladie.

Devant l'existence de troubles neurologiques, fébriles ou de signes d'hypertension intracrânienne chez un sujet immunodéprimé, il est en règle de réaliser un scanner cérébral. Celui-ci est habituellement normal ou révèle des anomalies non spécifiques comme une atrophie cortico-sous-corticale ou une dilatation ventriculaire et ainsi en l'absence de toute lésion contraignante permettra de réaliser une PL ramenant un LCR en général hypertendu et clair. Il est à noter que cette PL soulage transitoirement le patient. Les éléments y sont nombreux mais ne dépassent pas $800/\text{mm}^3$ à prédominance de polynucléaires neutrophiles ont cependant été décrites [32].

La protéinorachie est élevée (supérieure à $0,40\text{g/l}$ peut atteindre 6g/l) [33].

La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30g/l.).

Chez les patients très immunodéprimés, le LCR peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique mais le cryptocoque poussant en culture [34].

4.3- Autres localisation

❖ L'atteinte cutanée

Elle se retrouve chez 10% des patients atteints de cryptococcose; cette atteinte cutanée signe une dissémination de l'infection [27].

La lésion typique est une papule asymptomatique qui grossit lentement en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, laissant s'écouler un exsudat riche en cryptocoques [35].

Chez les patients sidéens, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [35]. Le siège préférentiel de ces lésions est le visage et les extrémités des membres, sans adénopathie satellite associée. Certaines lésions atypiques simulent une vésicule d'herpès [35].

❖ L'atteinte osseuse

Elle s'observe dans 5 à 10% des cas se manifestant par des abcès froids d'aspect pseudo tuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [9]. L'os est en général lysé par le développement d'un abcès qui peut s'extérioriser à la peau [36].

Les lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique. La relative stabilité des lésions et l'absence de réaction périostée la différencie des autres mycoses osseuses [36].

❖ L'atteinte prostatique

Elle rend compte de la plus grande fréquence d'atteinte urinaire chez l'homme en comparaison à la femme et est difficile à éradiquer [1].

❖ L'atteinte oculaire

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité peuvent être en rapport avec une atteinte fongique directe des voies optiques, une arachnoïdite, une chorioretinite ou une hypertension intracrânienne. L'œdème papillaire existe dans 30% des cas [37].

Au cours des cryptococcoses disséminées, tous les organes peuvent être atteints et les hémocultures sont positives. A noter que cette affection peut atteindre tous les viscères profonds tels myocardiques, endocardiques, hépatiques, œsophagique [38].

5- Formes cliniques

5.1- Selon le terrain

- Chez le sujet immunocompétent : la variété *gattii* est plus souvent responsable de l'infection. Une réaction inflammatoire est observée, réalisant une cryptococcose localisée à début insidieux d'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic d'où l'intérêt de rechercher d'une part les antigènes cryptococciques dans le LCR devant un tableau neurologique inexpliqué avec méningite lymphocytaire et d'autre part, l'intérêt de la quantification des sous populations lymphocytaires dans le cadre d'une infection opportuniste [39].

Il existe un grand intérêt dans ce groupe à rechercher le mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source contaminant, inoculation cutanée...).

Ici on a une réponse plus lente au traitement antifongique, des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

- Chez les sujets présentant une immunodépression autre que celle induite par le VIH, les formes cliniques et étiologiques sont les mêmes que celles décrites chez les sujets infectés par le VIH.

5-2 Selon la symptomatologie

Nous avons:

- Les **formes asymptomatiques** découvertes de façon fortuite sur un examen systématique du LCR chez un patient immunodéprimé sévère dans un état de cachexie avec asthénie, somnolence, amnésie (formes chroniques).
- Les **formes pauci symptomatiques**, où on observe les fièvres isolées, céphalées isolées, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [40].
- Les **formes associées**: on les découvre lors d'une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Après coloration et culture sur milieu approprié, la présence de cohabitation bactérie et cryptocoque justifiera la ponction lombaire faite sur un syndrome méningé franc d'installation rapide [32].

- Les **formes suraiguës foudroyantes** : elles sont caractérisées par un début brutal et une évolution rapidement mortelle [41].
- Les **formes fébriles pures**.

5.3- Selon la localisation

- le cryptococcome

Cette forme survient fréquemment sur les terrains non immunodéprimés; la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intra-cranienne (HIC) [42]: céphalées, vomissements, crises épileptiques généralisées, hémiplégie ou hémiparésie, atteinte des paires crâniennes.

5.4- Formes compliquées

Les complications pouvant survenir au cours de la cryptococcose neuroméningée sont:

- une hydrocéphalie,
- une septicémie cryptococcique qui pose le problème d'une fièvre irrégulière avec céphalées et vomissements. Elle accompagne souvent une atteinte neuroméningée
- une cécité.

6- Diagnostic positif

6.1- Signes cliniques

Les céphalées: de siège frontal, temporal ou rétro-orbitaire rebelles aux antalgiques habituels. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à plus de 70% des cas [16].

Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé que dans environ 30% des cas [7].

La fièvre modérée est présente dans plus de 70% des cas [16].

Des signes encéphalitiques (trouble de la vigilance, confusion mentale) sont également observés [27]. Vertiges, irritabilité, troubles de l'idéation, crises convulsives, déficit moteur, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien peuvent apparaître dans 20-50% des cas (y compris chez les patients sans facteurs de risque) [16].

6.2- Diagnostic biologiques

La mise en évidence du cryptocoque dans le prélèvement du LCR permet d'affirmer le diagnostic.

La neuro-imagerie est classiquement effectuée devant une méningite chronique avant toute ponction lombaire. Ceci permet d'éliminer des lésions simulant une cryptococcose et une hydrocéphalie. La tomodensitométrie est habituellement normale, mais peut révéler une diffuse atrophie cérébrale.

Une ponction lombaire couplée à la manométrie est l'approche diagnostique de choix. La pression du LCR s'avère élevée chez certains sujets. Il est recommandé de mesurer la pression initiale chez tous les patients. La cytologie du LCR révèle une prédominance lymphocytaire. Dans une proportion importante selon les auteurs, les leucocytes sont $< \text{à } 20 \text{ cell/mm}^3$, $20\% >$ à 100 cell/mm^3 .

6.2.1- Examen direct du LCR

Elle se fait par la coloration à l'encre de Chine du LCR mettant en évidence des levures encapsulées. Cet examen a une spécificité de 100%. Sa sensibilité $< 50\%$ chez les VIH et $> 90\%$ au cours du SIDA. Le test est considéré positif si l'échantillon du LCR contient au moins $10^3 \cdot 10^4 \text{ UFC/ml}$.

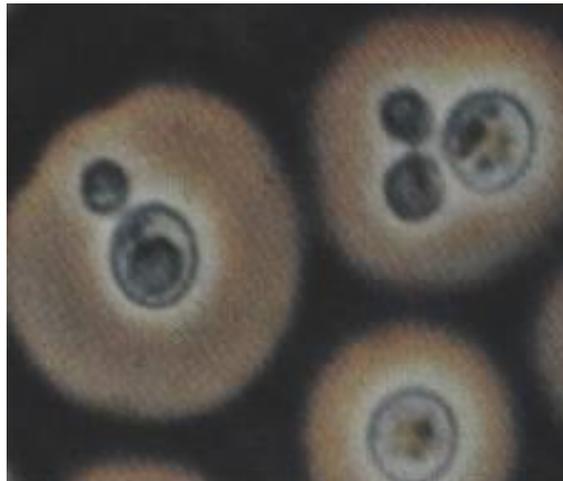


Figure 2: Examen du LCR (encre de Chine x 1000) : présence de nombreuses levures encapsulées [43].

6.2.2- Culture du LCR

Le diagnostic de certitude repose sur la culture de la levure sur le milieu de Sabouraud sans actidione [44]. Par ailleurs l'examen de référence est le « Gold standard ». On a des colonies blanches crémeuses après une incubation à 37°C pendant 48 heures au minimum [45]. Cette culture permet l'identification définitive de la levure.



Figure 3: culture de Cryptocoques [46].

Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées au moins 3 semaines, surtout si le patient prend déjà des antifongiques [16]. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100% des cas [7]. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levures dans le prélèvement [7], d'où il est préférable d'ensemencer de grands volumes pour augmenter le pourcentage de cultures positives [16]. La levure est uréase positive et ne fait fermenter aucun sucre.

Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres sites : sang, lavage bronchoalvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.

6.3- Immunodiagnostic

6.3.1- Antigènes

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polysaccharidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique.

Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCR, mais également dans le LBA, les urines.

La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux anticryptococciques produits par le lapin ; ces anticorps réagissent avec l'antigène polysaccharidique capsulaire présent dans l'échantillon à tester et provoquent une agglutination visible à l'œil nu.

La réaction est très sensible et très spécifique dans les méningo-encéphalites (99% de LCR positifs). Elle est exceptionnellement négative [47]. Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodermie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [7].

Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase) permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les Ag cryptococciques intégrés à des complexes immuns. Il faut enfin signaler la présence de réactions croisées dues à des communautés antigéniques avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella spp*) [32]. Ces interférences ne sont pas la pronase. Outre l'agglutination des particules de latex, une technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) est commercialisée pour la détection des Ag de *C. neoformans*. Elle est considérée comme la plus sensible [45].

6.3.2- Anticorps

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades ou faible antigénicité du champignon, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule [47].

6.4- Anatomopathologie

L'étude histo-pathologique découvre des levures bourgeonnantes entourées d'une capsule bien mise en évidence par les colorants spéciaux (Muci-carmin, bleu Alcian, Fontana Masson).

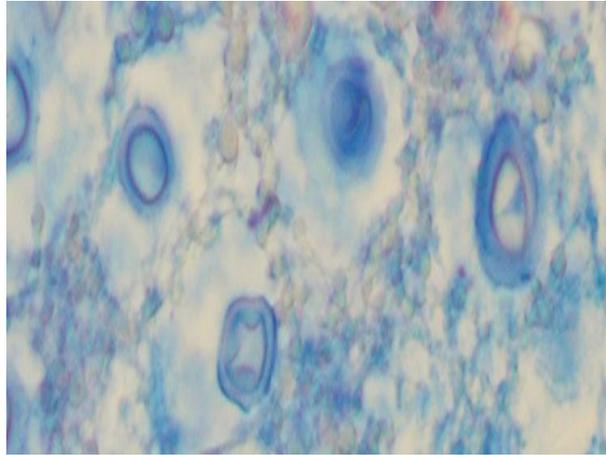


Figure 4: Bleu Alcian X 40 ; Levures à parois colorées en bleu [48].

Macroscopiquement au cours de la cryptococcose, les lésions sont très variables d'un organe à l'autre. Les plus typiques sont celles observées dans le cerveau en cas de méningo-encéphalite. Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaissies, opaques, congestives. L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [34]. Le cryptocoque est colorable par l'hématéine éosine en rose pâle, et la capsule apparaît comme un halo légèrement réfringent.

La méthode de Gomori-Grocott (imprégnation argentique) colore les levures en noir, mais ne permet pas de visualiser la capsule. La capsule peut être colorée de façon spécifique soit par le bleu Alcian (elle apparaît en bleu), soit par la méthode de Mayer au Muci-carmin (elle apparaît en rouge). *C.neoformans* est la seule levure Muci-carmin positive et bleu Alcian positive. Le rouge Sirius confère à la capsule une coloration rouge et une biréfringence en lumière polarisée, avec images en croix de Malte [34].

7- Diagnostic différentiel

Elle se fait avec les différentes autres causes de méningites à liquide clair.

7.1- Méningite tuberculeuse [49]

C'est une méningite fébrile d'apparition progressive associée le plus souvent à de discrets signes encéphaliques avec aggravation secondaire. Elle résulte le plus souvent de la dissémination hématogène à partir d'une tuberculose miliaire, pulmonaire ou urogénitale.

L'examen du LCR essentiel pour le diagnostic montre :

- une pleïocytose à prédominance lymphocytaire,
- une protéinorachie supérieure à 2g/l,
- une hypoglycorachie
- une hypochlorurorachie
- le diagnostic sérologique est rapide, par la recherche des antigènes du bacille tuberculeux par agglutination des particules de latex ou par technique ELISA.
- la réaction PCR est la méthode de choix pour la mise en évidence de l'ADN du bacille tuberculeux.
- à la recherche du bacille tuberculeux, l'examen direct est rarement positif, la découverte du bacille se fait par la culture de trois prélèvements successifs.

Les autres examens à effectuer sont la radiographie du thorax (adénopathies médiastinale de la primo infection, lésions pulmonaires ou miliaire), l'examen du fond d'œil (tubercules ou granulations miliaires) et l'IDR à la tuberculine.

7.2- Autres méningites bactériennes à liquide clair

Méningites brucellienne, syphilitique, de la maladie de Lyme....

7.3- Méningites virales

Méningites Ourlienne, à Entérovirus, à cytomégalovirus, au cours de la primo infection à VIH...

7.4- Le neuropaludisme [45]

Il donne un tableau d'encéphalopathie aiguë fébrile. On a des signes neurologiques à type de céphalées intenses, convulsions, troubles de la conscience. La goutte épaisse permettra d'éliminer ce diagnostic.

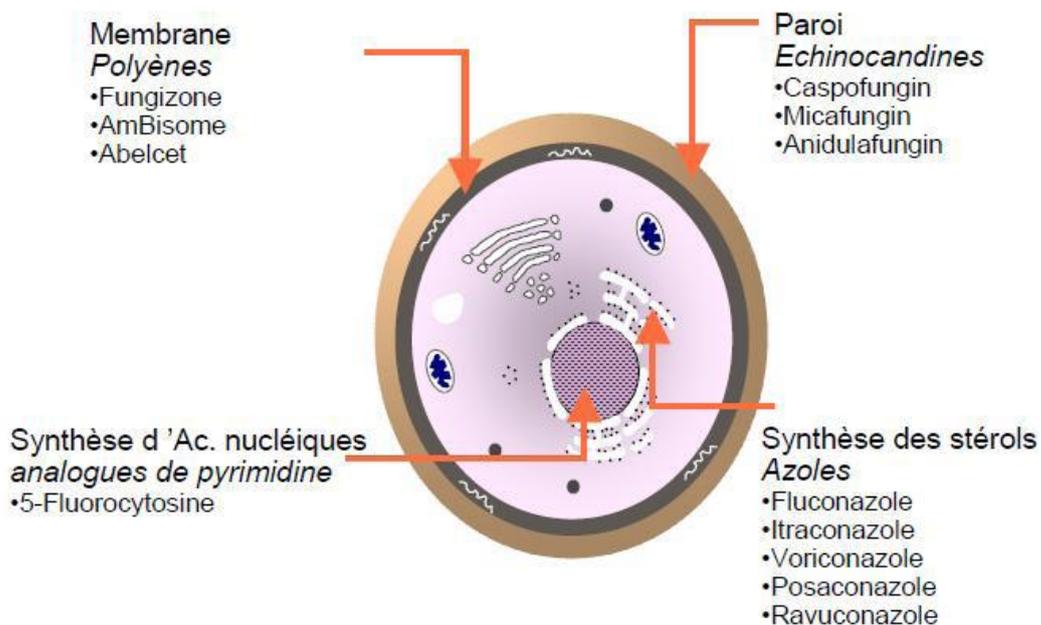
8- Traitement

8.1- Traitement curatif

8.1.1- But

- Stériliser le foyer infectieux
- Corriger les complications associées.

8.1.2- Moyens



Mode d'action des antifongiques

○ **Moyens médicamenteux**

8.1.2.1- Amphotéricine B injectable 50mg (Fungizone®)

L'Amphotéricine B est un antimycosique à usage systémique de la famille des polyènes extrait de *Streptomyces nodosus*. On le retrouve sous plusieurs formes (injectable, orale, lotion) ; la forme injectable étant délicate devrait être utilisée exclusivement en milieu hospitalier, sous surveillance médicale constante.

Elle est administrée pendant 8 à 10 hr à une dose de 0,5 mg/kg/jr qui devra être augmentée progressivement jusqu'à atteindre 1 mg/kg/jr qui sera au préalable diluée dans du sérum glucosé 5%. Dans le sang circulant elle se lie fortement aux protéines plasmatiques et est faiblement dialysable avec une demi-vie plasmatique d'environ 15 jours. Le foie semble être le site de stockage le plus important avec élimination très lente par les reins.

Contre indiquée en cas d'hypersensibilité à l'Amphotéricine B, d'insuffisance rénale elle entraîne plusieurs effets secondaires tels la fièvre (habituellement 15 à 20 min après le début du traitement), nausées, vomissements, anémie normochrome normocytaire, thrombopénie, céphalées, bourdonnements d'oreille, azotémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, arrêt cardiaque.

8.1.2.2- Flucytosine (5FC, Ancoti®) comprimé à 500mg et perfusion à 1%

La Flucytosine comme l'Amphotéricine B est un antimycosique à usage systémique surtout les mycoses sévères à germes sensibles notamment les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses. la forme comprimé peut être utilisée à domicile mais la forme injectable en milieu hospitalier uniquement.

Elle est administrée en répartition sur 24 hr et dans la forme injectable, la durée de la perfusion sera en moyenne de 45 min. La posologie variant entre 100 à 200 mg/kg/jr selon la nature de l'infection, sa demi-vie plasmatique est de 3 à 6 hr. La Flucytosine est dialysable d'où l'importance d'une hémodialyse chez les insuffisants pourtant son élimination sous forme active est rénale.

Par ailleurs elle doit toujours être associée à un autre antifongique et beaucoup plus avec l'Amphotéricine B avec quoi elle forme une association synergique car la résistance à cette molécule est beaucoup élevée. Comme effets secondaires elle réalise une leucopénie, thrombopénie, élévation du taux des transaminases, diarrhées, nausées.

8.1.2.3- Les azolés

Ce sont des agents synthétiques comprenant les imidazolés et les triazolés. Leur mode d'action est commun, et repose notamment sur l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol et la modification de la perméabilité membranaire aboutissant à une accumulation de l'anostérol et la mort cellulaire. Ils inhibent aussi certaines enzymes telles que le cytochrome C peroxydase et la catalase aboutissant à une accumulation de concentrations toxiques d'eau oxygénée dans les cellules fongiques. Nous remarquons que les résistances à ces antifongiques sont très rares. Les imidazolés sont représentés par le miconazole [DAKTARIN[®], GYNODAKTARIN[®]], le kétoconazole [KETODERM[®], NIZORAL[®]], l'éconazole [DERMOVAL[®]].

Le fluconazole commercialisé sous les spécialités [BEAGYNE[®]] et [TRIFLUCAN[®]]. C'est un antimycosique à usage systémique, il s'utilise per os en perfusion. Habituellement il est actif sur les candidas avec notamment *Candida albicans* et à *Cryptococcus neoformans*. Il a une faible toxicité hépatique, une bonne efficacité et une tolérance remarquable. [60]. Le fluconazole est mieux toléré que l'amphotéricine B et représente ainsi une alternative thérapeutique à cette dernière qui est très toxique. [50]

Il trouve sa place soit en relais de l'Amphotéricine B soit en première intention dans le traitement des candidémies à *Candida* sensibles au fluconazole. Si la sensibilité vient à diminuer, de fortes posologies peuvent être instaurées sans que la tolérance se dégrade. Chez l'immunodéprimé, on l'administrera à fortes doses dans le traitement d'entretien des cryptococcoses. [51]

- **Moyens adjuvant**

- Mesure de la pression intra-cranienne

- Ponction lombaire itérative

9- Pronostic

Le pronostic de cette affection est fonction du diagnostic, de la réalisation de la ponction lombaire itérative et du traitement précoce.

II- METHODOLOGIE

1- Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service des Maladies Infectieuses (SMI) du Centre Hospitalo-Universitaire du Point G à Bamako, capitale administrative et économique du Mali.

Le CHU du Point G comme l'hôpital de Kati, l'hôpital Gabriel Touré, le Centre Hospitalo-universitaire d'Odontostomatologie (CHUOS), le CNAM (ex Institut Marchoux), l'IOTA constituent des structures de troisième niveau de référence dans le système sanitaire du Mali.

Ce CHU comporte 17 services spécialisés dont le service des maladies infectieuses. Le service des maladies infectieuses est à ce jour un centre d'excellence en matière de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH/SIDA du Mali depuis 2010.

Il est constitué d'un bâtiment à deux niveaux répartis comme suit :

A l'étage, des bureaux de médecins dont celui du chef de service, un secrétariat, une pharmacie, une salle des archives, une salle de cours et une salle d'unité des recherches,

Au rez de chaussée, des salles d'hospitalisation avec une capacité de 36 lits, le bureau du major, la salle des infirmiers, la salle des techniciens de surface, la salle des internes et le salon des accompagnants.

Le SMI collabore avec d'autres structures pour le diagnostic mycologique. Les échantillons prélevés sont acheminés au laboratoire du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP).

Pour la recherche de co-morbidité, le laboratoire de biologie médicale du CHU du Point G a servi de cadre pour réaliser l'examen cytologique, bactériologique et biochimique du LCR.

2- Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à collecte rétrospective et prospective portant sur les dossiers des malades hospitalisés de Janvier 2004 à Juin 2010 soit 6 ans.

3- Population d'étude

L'échantillon était constitué par les dossiers des patients hospitalisés durant la période d'étude.

***critères d'inclusion:**

Ont été inclus, le dossier de tout patient hospitalisé chez qui le diagnostic de cryptococcose neuroméningée a été retenu sur la base des arguments cliniques d'orientation (céphalées, fièvre, raideur de la nuque, signe de kernig) et de certitude (mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans les prélèvements après coloration à l'encre de chine associée ou non à une sérologie cryptococcique positive ou à une culture), d'un dépistage sérologique du VIH.

***critères de non inclusion:**

Les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion n'ont pas été retenus.

Tous les patients avaient bénéficié d'un interrogatoire et d'examen clinique complet et systématique. Cette démarche avait permis d'aboutir aux hypothèses diagnostiques et à la réalisation d'une ponction lombaire. Le LCR était alors acheminé respectivement au laboratoire de biologie médicale de l'hôpital du Point G pour examen cytbactériologique et chimique et au laboratoire du D.E.A.P pour recherche de mycose.

4- Déroulement de l'enquête :

En ce qui concerne cette étude, nous avons d'abord élaboré un protocole de recherche qui a été corrigé, amendé et validé par le directeur de la thèse. Dans le protocole, nous avons défini le questionnaire comme outil de collecte de données.

Nous avons ensuite procédé à la recherche des dossiers d'hospitalisations. Rappelons que ces dossiers étaient stockés dans la salle d'archivage du service. Seules les personnes autorisées y avaient droit à leur accès. Nous avons ainsi trié tous les cas de cryptococcoses neuro-méningées. Nous avons procédé à une analyse de contenu à fin de transcrire les variables relatives sur notre questionnaire. Concernant les patients hospitalisés durant notre séjour au service, nous avons directement transcrit les données relatives à notre enquête sur notre support de collecte avant que le dossier ne soit archivé.

Enfin, les questionnaires déjà transcrits ont été vérifiés avant de reclasser les dossiers d'hospitalisation.

6- Saisie et analyses des données

Les données colligées saisies et analysées avec le logiciel Epi-info version 6.04 du Centers of Disease Control d'Atlanta.

Variables étudiées

Elles étaient relatives aux données sociodémographiques (l'âge, le sexe, le statut marital, le niveau d'instruction et la profession), cliniques (antécédents personnels médicaux, chirurgicaux, familiaux, signes fonctionnels [céphalées, amaigrissement, vomissement], examen physique [température, poids, raideur méningée, examen pulmonaire]), paracliniques (profil sérologique VIH, la sérologie cryptococcique, le taux de CD4, la charge virale, le TDM, etc.) et relatives à l'évolution (sortie, et décès) de la maladie chez les patients.

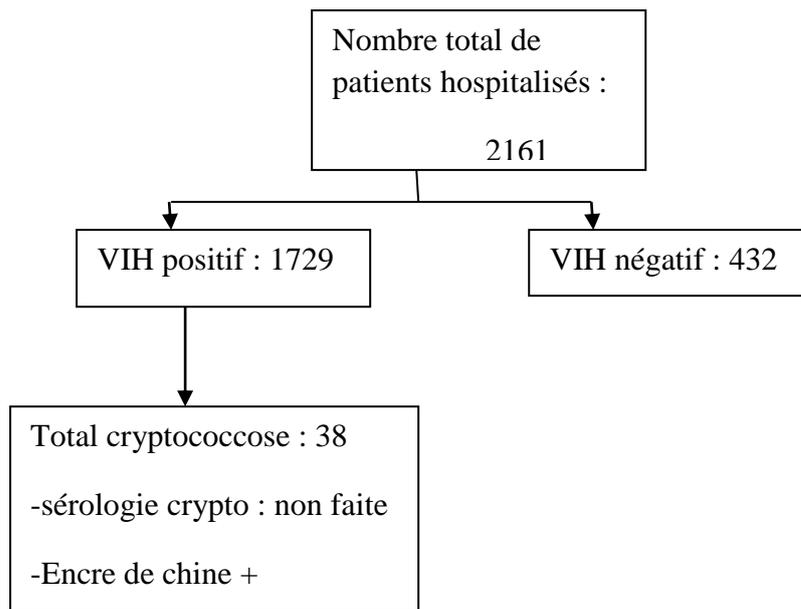
7-Aspect éthique

Pour cette étude, nous avons tenu à garder l'anonymat des patients inclus. Chez tous les patients recrutés prospectivement, nous avons préalablement recueilli leur accord sous consentement verbale. Pour cela, nous avons attribué des numéros d'identification des patients sans dévoiler leur identité. Nous avons respecté les règles standard d'asepsie par une désinfection conséquente du point de ponction. Du matériel stérile à usage unique a été utilisé lors de ce travail. Les résultats ont été diffusés sans aucun indice permettant de reconnaître l'identité d'un patient.

III-RESULTATS

1-Résultats globaux

Du 01/01/2004 au 30 /06/2010, il y'a eu 2161 hospitalisations dont 1729 avaient une sérologie VIH positive soit une prévalence globale de l'infection par le VIH de 80%. Parmi eux 38 cas de cryptococcose neuro-méningée ont été diagnostiqués soit une prévalence de 1,76%. Avant notre période d'étude, 3 cas de CNM ont été diagnostiqués chez les patients VIH négatif faute de cela aucun n'est entré dans notre étude [59].



Notre analyse a porté sur 38 cas que nous avons repartis selon les données suivantes :

2- Résultats descriptifs

2.1- Données sociodémographiques

Tableau I : Répartition selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Fréquence absolue	Fréquence relative(%)
20-30 ans	7	18,4
31-40 ans	23	60,5
41-50 ans	7	18,4
51-60 ans	1	2,6
Total	38	100

L'âge médian était de 35 ans [22-52 ans] avec prédominance de la classe 31-40ans.

Tableau II : Répartition selon le sexe et la profession

Données sociodémographiques		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Sexe	Masculin	24	63,2
	Féminin	14	36,8
Profession	Ménagères	10	26,3
	Commerçant	9	23,7
	Militaire	5	13,2
	Ouvrier	5	13,2
	Chauffeur	3	7,9
	Cultivateur	2	5,3
	Enseignant	2	5,3
	Fonctionnaire	2	5,3

Il y'avait une prédominance masculine avec un *sex-ratio*= 1,74,

Les ménagères et commerçants étaient les catégories professionnelles les plus touchées avec respectivement 26,3% et 23,7%.

2.2- Aspects clinique

Tableau III : Répartition selon les antécédents et habitudes de vie

Antécédents		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
HTA	Oui	1	2,6
	Non	37	97,4
Méningite	Oui	3	7,9
	Non	35	94,1
Consommation d'alcool	Oui	2	5,3
	Non	36	94,7

Parmi les antécédents retrouvés, on notait 3 cas de méningite, 1 cas d'HTA et comme habitude de vie la consommation d'alcool a été retrouvée dans 2 cas.

Tableau IV : Répartition selon les signes fonctionnels

Signes fonctionnels		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Céphalées	Oui	29	76,3
	Non	9	23,7
Amaigrissement	Oui	13	34,2
	Non	25	65,8
Nausées	Oui	4	10,5
	Non	34	89,5
Vomissements	Oui	7	18,4
	Non	31	81,6
Fièvre au long cours	Oui	12	31,6
	Non	26	68,4

Les signes fonctionnels étaient marqués par les céphalées dans 76,3% des cas, l'amaigrissement dans 34,2% des cas et la fièvre au long cours dans 31,6% des cas.

Tableau V : Répartition selon les signes cliniques

Signes cliniques		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Raideur de la nuque	Oui	16	42,1
	Non	22	57,9
Kernig	Oui	9	23,7
	Non	29	76,3
Brudzinski	Oui	6	15,8
	Non	32	84,2
Lésions cutanées	Oui	24	63,2
	Non	14	36,8

L'irritation méningée était marquée par la raideur de la nuque avec 42,1% des cas, le kernig positif avec 23,7% des cas.

Les lésions cutanées étaient associées avec 63,2% des cas.

2.3- Aspects biologiques

2.3.1- Examen du LCR

Tableau VI : Répartition selon l'analyse biochimique du LCR

Examen du LCR		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Aspect	Clair	24	63,2
	Trouble	5	13,2
	Inconnu	9	23,7
Coloration de Gram	Négative	2	5,3
	Non faite	36	94,7
Culture	Faite	22	57,9
	Non faite	16	42,1
Ag crypto	Fait	-	-
	Non fait	38	100

L'aspect du LCR était clair dans 63,2% des cas et trouble dans 13,2%.

La culture a été faite dans 57,9% des cas ramenant 2 positives à *Cryptococcus neoformans*, 7 stériles et 11 positives à *Cryptococcus sp*

Tableau VII : Répartition selon les cytologies quantifiées du LCR

Cytologie du LCR (élt/ml)	Fréquence absolue	Fréquence relative
0-20	10	26,3
21-100	5	13,2
101-600	3	7,9
Non faite	20	52,6
Total	38	100

Dans le LCR où les leucocytes ont été recherchés 10 cas avaient une cytologie < 20/ml dans le LCR.

Tableau VIII : Répartition selon la protéinorachie et la glycorachie

Biochimie du LCR		Fréquence absolue	Fréquence relative(%)
Protéinorachie (g/l)	0,1-0,45	1	2,6
	0,46-28	16	42,1
Glycorachie (g/l)	0,1-2,1	4	10,5
	2,2-4,2	8	21,1

Une hyper protéinorachie avait été notée dans 42,1% des cas.

La glycorachie moyenne était de $0,88 \pm 1,24$ g/l. les extrêmes étaient de 0 et 4,2 g/l

2.3.2- Examen du sang

Tableau IX : Répartition selon le profil sérologique et la découverte

Profil sérologique		Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Type	VIH 1	34	89,5
	VIH 2	3	7,9
	VIH 1+2	1	2,6
Découverte	Récente	16	42,1
	Ancienne	22	57,9

La sérologie VIH était positive dans tous les cas avec une prédominance du type 1

La découverte de la sérologie VIH positive était récente dans 42,1%.

Tableau X : Répartition selon le taux de lymphocytes T CD4

Taux de CD4 (cells/mm ³)	Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
≤100	29	93,5
>101	3	6,5
Total	31	100

Le taux moyen de lymphocytes T CD4 était de $42,13 \pm 81,11$ unités [minimum= 1 et maximum de 332].

Tableau XI : Répartition selon la charge virale

Charge virale (copies/ml)	Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
<100000	2	5,2
100000-1000000	5	13,1
>1000000	5	13,1
Non fait	26	68,4
Total	38	100

La charge virale était supérieure à 100000 copies chez 10 de nos patients

Tableau XII : Répartition des patients selon les co-mobidités

Infections opp. associés	Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Candidose buccale	15	39,5
Tuberculose (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire)	7	18,4
Toxoplasmose cérébrale	1	2,6
Maladie de Kaposi	1	2,6
Paludisme simple	7	18,4
Anémie	26	68,4
Thrombopénie	3	8

La proportion de l'anémie chez les patients atteint de cryptococcose était de 68,4%.

La thrombopénie était présente chez 8%.

La cryptococcose était associée à une candidose buccale dans 39,5%, au paludisme dans 18,4% des cas, à la tuberculose dans 18,4% des cas.

2.4- Evolution

Le délai moyen d'hospitalisation était de 37 jours \pm 42,36 jours (minimum=1 jour et maximum= 180 jours).

Tableau XIII : Répartition selon l'évolution

Evolution	Fréquence absolue	Fréquence relative (%)
Sortie	17	44,7
Décès	21	55,3
Total	38	100

L'évolution était marquée par la sortie avec séquelle dans 44,7% des cas et le décès dans 55,3% des cas.

3- Résultats analytiques

Tableau XIV : Co-infection CNM et Paludisme

Patients	Sexe	Age	Profession	T CD4	Charge Virale	Evolution
1	1	30	Commerçant	13	800000	Décès
2	1	32	Commerçant	2	-	Sortie
3	1	33	Militaire	1	-	Décès
4	1	35	Cultivateur	-	-	Décès
5	1	38	Commerçant	1	-	Décès
6	1	39	Enseignant	1	5500000	Sortie
7	1	52	Commerçant	1	-	Décès

Chez les patients co-infectés avec la paludisme, le décès a été constaté chez 5 cas et la profession « commerçant » était la plus représentative.

Tableau XV : Co-infection CNM et Tuberculose

Patients	Sexe	Age	Profession	T CD4	Charge Virale	Evolution
1	1	43	Ouvrier	32	-	Sortie
2	1	47	Commerçant	-	-	Décès
3	1	33	Ouvrier	39	-	Décès
4	1	30	Commerçant	13	-	Décès
5	1	39	Militaire	19	8000000	Sortie
6	1	30	Ménagère	58	-	Sortie
7	1	35	Ouvrier	11	-	Sortie

La co-infection CNM et tuberculose est survenue chez des patients avec un taux de lymphocytes TCD4 < 100 élt/mm³ et le décès est survenu chez 3 cas.

Tableau XVI : Répartition de la mise sous ARV en fonction de la découverte de la CNM

Traitement ARV	Evolution	
	Sortie	Décès
Avant	4	8
Après	10	5
Inconnu	3	8
Total	17	21

Selon la mise sous traitement ARV, 12 patients étaient déjà sous traitement avant la découverte de la CNM dont le décès a été retrouvé chez 8 cas.

Tableau XVII : Analyse bi variée des facteurs de décès

		Evolution		<i>p</i> [IC à 95%]
		Sortie	Décès	
Sexe	Masculin	9	15	0,24
	Féminin	8	6	
Leucocytes (elts/ml)	≤20	5	5	0,3
	>20	6	2	
Protéïnorachie (g/l)	0,1-0,45	1	-	0,45
	0,46-28	10	6	
Glycorachie (g/l)	Normale	3	1	0,22
	Elevée	3	5	
TCD4 (cells/mm³)	≤100	14	2	1,16
	>100	15	-	
Type	VIH1	15	19	0,5
	VIH2	1	2	
	VIH 1 et 2	1	-	
Schéma	Fluconazole	9	17	0,06
	Amphotéricine B	8	4	

Il n'y avait aucune relation statistiquement significative entre la survenue de décès et le sexe ($p=0,24$), entre décès et classe des leucocytes ($p=0,3$), entre décès et profil VIH ($p=0,5$), entre décès et taux de CD4 ($p=1,16$). Le décès n'était pas statistiquement lié à la protéïnorachie ($p=0,45$) et à la glycorachie ($p=0,22$).

IV- COMMENTAIRES et DISCUSSION

Contraintes et limites de l'étude

Notre étude étant rétrospective et prospective, nous avons eu à rencontrer des difficultés

- Les dossiers qui ne contenaient pas les informations nécessaires.
- Le manque de moyen financier des malades afin de recevoir une prise en charge globale de leur maladie
- Le faible plateau technique ne permettant pas toujours de réaliser les cultures et la recherche d'Ag cryptococcique sur tous les différents prélèvements
- La non disponibilité des antifongiques dans les pharmacies de la place aidant en grande partie pour une bonne évolution des patients.

Intérêt de l'étude

- Patients tous porteurs du VIH
- Délai de prise en charge

Cette étude nous a permis de déterminer la proportion et de déterminer la létalité de la cryptococcose neuro-méningée dans le service de maladies infectieuses du CHU.

En effet, sur 2161 patients hospitalisés durant notre période d'étude, 38 cas de cryptococcose-neuroméningée ont été diagnostiqués soit une proportion globale de 1,76%. Tous nos cas ont été diagnostiqués sur la base de l'examen microscopique après coloration à l'encre de chine. Cette proportion était supérieure à celle rapportée par MBUAGBAW au Cameroun en 2005 qui était de 0,9% [3] et inférieure à celle rapportée par Soumaré la même année qui était de 2,9% [52].

Dans notre série, on notait une prédominance masculine. Le *sex-ratio* était de 1,71. Ce résultat corrobore avec celui rapporté par Coulibaly [53] qui retrouvait un *sex-ratio* de 1,8. Par ailleurs certains auteurs rapportaient une prédominance féminine dans leur série de patients atteint de CNM [54,1]. Cette prédominance masculine pourrait être liée à la profession (menuisier, ouvrier) qui les met plus en contact avec les sources de contamination.

L'âge moyen était de 35 ans \pm 6,47 ans [22 ans-52 ans]. La répartition par tranche d'âge retrouvait une prédominance des patients âgés de 31 à 40 ans. Ceci reflète la tendance globale de l'épidémie à VIH au Mali où les adultes jeunes sont les plus touchés par le VIH car

sexuellement plus actifs. Le même constat est fait en Côte d'Ivoire par Kadjo [54] et d'autres auteurs en Afrique [54].

Les ménagères et les commerçants étaient les professions les plus atteintes. Au Sénégal, Soumaré [52] rapportait que les ménagères, les commerçants et les ouvriers étaient plus atteints de CNM. Ce résultat corrobore avec celui de l'échelle nationale où la prévalence du VIH est élevée chez les vendeuses ambulantes (5,9%), les aides familiales (2,2%) et chez les femmes enceintes (2,7%). Malgré que dans notre étude il y a plus d'homme, on a tendance à la féminisation du VIH due à la grande pauvreté (70% de la population) et particulièrement la population féminine. Cela pourrait s'expliquer par l'inhalation par ces dernières des levures présentes dans la poussière des maisons. La prédominance de la profession des commerçants pourrait s'expliquer par le flux migratoire interne et externe de ces derniers qui est important et croissant. Par exemple les vendeurs de volaille qui sont en contact permanent avec les fientes de ces oiseaux dans lesquels ont été retrouvés des levures. En plus ces 2 groupes ne sont pas en général scolarisés et plus le niveau d'instruction est bas plus la prévalence est élevée.

Le délai moyen d'hospitalisation dans notre série était de 37 jours \pm 42,36 jours [1 jour-90jours]. Au Gabon, le délai moyen d'hospitalisation était de 14 (7 jours à 1 mois) pour les malades atteints de CNM selon Ondounda [55]. En Côte d'Ivoire, Kadjo rapportait un délai moyen d'hospitalisation de 10 \pm 2,1 jours. Cela montre que les patients ne consultent pas tôt dès les premiers symptômes. Il est connu que les populations au Mali font souvent recours à d'autres types de traitement (automédication, tradipraticien, guérisseur traditionnel, herboriste) comme première intention en cas de maladie. C'est lorsqu'il y'a échec de ce premier recours que les malades consultent dans les structures de santé.

Dans notre série, la symptomatologie clinique était dominée par les signes fonctionnels suivants : céphalées dans 76,3% des cas, la fièvre dans 52,6%, l'amaigrissement dans 34,2%, les vomissements dans 18,4% des cas et les troubles de comportements (à type d'agitation, de confusion, de crises convulsives) dans 26,31% des cas. Dans une étude antérieure réalisée au Mali sur la CNM par Coulibaly [53], les signes étaient dominés par les céphalées qui étaient présentes dans 85,7% des cas, la fièvre dans 100% des cas, les troubles du comportement dans 50% des cas et le syndrome méningé dans 21,3% des cas. Ailleurs, au Cameroun, Mbuagbaw [3] rapportait que les signes fonctionnels prédominants chez les patients atteints de CNM étaient les céphalées avec 78,8% des cas, la fièvre avec 69,7% des cas et troubles de

comportement avec 27,3%. Le syndrome méningé était présent dans 52,63% des cas. Classiquement, il est connu qu'à la phase d'état de la méningo-encéphalite cryptococcique, la symptomatologie clinique est marquée par des céphalées constantes souvent due aux antalgiques, la fièvre en général modérée et intermittente, des signes d'irritation méningée et des troubles neuropsychiques et parfois un syndrome de focalisation avec déficit neurologique [58].

La cryptococcose est une affection classante au cours de l'infection par le VIH/sida. Il est aussi connu qu'elle survient en général à un stade avancé de la maladie. Dans notre série, tous les cas de CNM sont survenus chez des patients immunodéprimés au VIH. Cependant quand à l'influence du type de virus, on notait une nette prédominance du VIH-1. En effet, 89,5% des patients étaient infectés par le VIH-1. Cela reflète la tendance globale de l'épidémie à VIH au Mali avec une nette prédominance nette du VIH-1 dans la population des personnes infectées. Coulibaly au Mali [53] trouvait une prédominance au VIH-1 de 78,6% et Soumaré [52] au Sénégal trouvait une prévalence de 100%.

Quand à l'aspect macroscopique du LCR, il était clair dans 63,2% des cas et trouble dans 13,2% des cas. Soumaré [53] au Sénégal avait retrouvé un liquide clair dans 88,9% des cas et Mbuagbaw [3] au Cameroun rapportait un aspect clair du LCR dans 57,6% des cas et 42,4% de liquide trouble. Au Burkina Faso, selon Ki-Zerbo [43], le LCR était clair chez 100% des patients atteints de CNM. L'aspect trouble présageait la recherche de comorbidité par la recherche de bactérie dans le LCR. .

L'examen microscopique à la recherche de cryptocoque après coloration à l'encre de chine a permis d'asseoir le diagnostic de CNM dans 100% des cas. La culture a été réalisée dans 57,9% dont 34,2% était revenue positive à *Cryptococcus sp*. La réalisation systématique de la culture du LCR sur milieu de Sabouraud permettrait peut être d'augmenter l'incidence des cas.

Dans notre étude, la cytologie était réalisée dans 47,4% des cas dont 55% était inférieure à 20 éléments/mm³. Notre résultat est inférieur à celui retrouvé par Ondounda au Gabon [55] et celui de Soumaré [52] qui rapportait respectivement 72,7% et 61,3% des cas.

La protéinorachie était élevée dans 42,1% des cas résultat largement supérieur à celui de Ki-Zerbo [43] qui était de 14,3% des cas. Cette hyperprotéinorachie s'expliquerait par la

destruction des cellules de défense libérant ainsi les protéines qu'elles contiennent dans le LCR.

Dans notre série, la glycorachie était normale dans 21,1% des cas. Ceci corrobore avec littérature qui dit qu'elle peut être normale ou subnormale [1].

La moyenne de lymphocytes T CD4 était de $42,13 \text{ cell/mm}^3 \pm 81,11 \text{ cell/mm}^3$ ($[1-332/\text{mm}^3]$, une médiane = 11 CD4/mm^3). Cette moyenne de lymphocytes T CD4 retrouvée dans notre série est supérieure à celle retrouvée par Ondounda [55] au Gabon qui était de 36 cellules/mm^3 (minimum= 2 et maximum= $154/\text{mm}^3$). Aussi, Aoufi [56] au Maroc avait une moyenne de lymphocytes T CD4 à $100 \text{ éléments/mm}^3$. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle la CNM survient à un stade avancé de l'immunodépression. Dans notre cas, nous attribuons cela au retard de prise en charge de l'infection à VIH, les patients consultant souvent à un stade très avancé de leur maladie.

En ce qui concerne la comorbidité, dans notre étude, 68,3% des patients présentaient aussi une anémie associée à la CNM. Ce taux est inférieur à celui rapporté par Soumaré [52] qui était de 100%. L'anémie au cours du VIH s'expliquerait soit par l'effet myélosuppresseur du VIH lui-même, soit par les infections opportunistes et/ou les toxicités médicamenteuses [1].

Dans notre série, 15 cas (39,5%) de CNM étaient associés à la candidose buccale, 7 cas à la tuberculose, 1 cas à la maladie de Kaposi, 1 cas aux prurigos et 4 cas au *Molluscum contagiosum*.

Dans notre étude tous nos patients ont été traités par des antifongiques. L'Amphotéricine B injectable a été administrée chez 35,6% de nos patients contre 64,4% pour le fluconazole. Nous rappelons que jusqu'en 2006 nous disposons d'Amphotéricine B solution parentérale dans le service. Après cette période, tous les patients ont été traités par le fluconazole suite à la rupture d'Amphotéricine B. Soumaré [52] dans son étude n'a eu qu'un patient sous Amphotéricine B et les 44 autres ont reçu le fluconazole intra-veineuse ou per os.

Dans notre série, 11 patients étaient déjà sous ARV et avaient développé la CNM en cours de traitement. Il s'agit probablement des cas d'inobservance du traitement ARV, des cas d'échec thérapeutiques essentiellement. Il a été difficile de déterminer avec précision ces deux situations parmi les cas rétrospectifs. Cependant, deux cas de CNM rentraient dans le cadre d'un IRIS chez qui les symptômes sont apparus au premier trimestre du traitement ARV.

Quant au devenir des patients, nous avons constaté un taux de convalescence (sortie de l'hôpital avec une amélioration clinique) de 44,7% et une létalité de 55,3%. Ce taux de létalité dans notre série est proche de celui rapporté par Kadjo [54] à Abidjan qui était 54,5%, inférieur à celui rapporté par Soumaré [52] en 2005 à Dakar qui était de 71,1%, de Kallel [57] en Tunisie qui était de 62,5% et Ki-Zerbo au Burkina Faso [43] qui est de 100%. Ce taux élevé dans notre série pourrait être dû au retard de prise en charge de l'infection par le VIH. Dans notre série, il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre le décès et le sexe des patients ($p=0,24$). De même le décès n'était pas lié de façon statistiquement significative au type VIH ($p=0,5$), même si la majorité des décès était survenue chez des patients atteints de VIH-1. Il n'y avait pas non plus de lien statistiquement significatif entre le décès et le degré de l'immunodépression ($p=1,16$). Cependant tous les cas décès ont été enregistrés seulement chez les patients ayant un taux de CD4 < à 100 cell/ μ l de sang. Certains patients n'avaient pas leur taux de CD4 dans le dossier. Ceci soulève le problème de données manquantes dans les études rétrospectives. Il est admis que les facteurs favorisant de la CNM sont le déficit de l'immunité cellulaire en particulier l'infection à VIH avec taux de CD4<50mm³, la maladie de Hodgkin, les chimiothérapies à base d'analogues purine et la corticothérapie prolongée [61]. Au cours de ce travail nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement relative entre la protéinorachie ($p= 0,45$) et la glycorachie ($p=0,22$). Par ailleurs d'autres auteurs avaient trouvé un lien statistiquement significatif entre la survenue de décès et l'hyperprotéinorachie et l'hypoglycorachie.

V- CONCLUSION

La cryptococcose est une infection opportuniste qui survient à un stade avancé de l'immunodépression. Notre étude réalisée dans le service de maladies infectieuses du CHU du point G avait pour objectifs de déterminer les facteurs de mortalité associés à la CNM, de décrire les facteurs immuno-virologiques et de déterminer la létalité de la cryptococcose neuro-méningée dans ledit service. Elle a été transversale à collecte rétrospective et prospective entre janvier 2004 et juin 2010. Durant cette période, la prévalence de la CNM avait été de 1,76%. Le *sex-ratio* était de 1,71 et l'âge médian était de 35 ans [22-52ans]. Le délai d'hospitalisation avait été de 37 jours \pm 42,36 jours. La symptomatologie clinique était dominée par les céphalées, la fièvre, l'amaigrissement, les vomissements et les troubles de comportements. La ponction lombaire a été réalisée chez tous les cas en l'absence de contre indication et avait ramené un liquide en majeure partie clair. Tous les cas ont été confirmés par la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalo-rachidien après coloration à l'encre de chine. Une cellularité faible et une hyperprotéinorachie avait été notée. Tous les cas ont été diagnostiqués chez les patients fortement immunodéprimés au VIH. Dans notre étude la létalité était élevée avec 55,3% sans lien statistiquement significatif entre le décès et sexe, entre décès et classe des leucocytes, entre décès et profil VIH, entre décès et taux de CD4, entre décès et la protéinorachie et à la glycorachie.

La CNM reste une affection relativement peu fréquente mais sa létalité est très élevée. Elle survient à stade avancé de l'immunodépression. Il faut un dépistage et une prise en charge adéquate et précoce de l'infection à VIH pour diminuer cette létalité.

VI- RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires

- ❖ De renforcer le plateau technique pour un diagnostic précoce certain et rapide de la cryptococcose ;
- ❖ D'assurer de façon permanente la disponibilité et l'accessibilité du fluconazole en perfusion pour la prise en charge des cas de CNM ;
- ❖ Rendre gratuit le fluconazole en solution de perfusion pour les patients infectés par le VIH ;
- ❖ Equiper le CHU du Point G pour la culture mycosique et la recherche d'antigène cryptococcique ;
- ❖ Renforcer la référence et la contre référence.

Aux personnels médicaux

- ❖ Assurer un bon système d'archivage des dossiers des malades ;
- ❖ Mesurer la pression intra-crânienne par la disponibilité de manomètre ;
- ❖ Savoir y penser devant des troubles neurologiques dans un contexte d'immunodépression ou de facteurs de risque en vue d'un diagnostic précoce.

Aux malades

- ❖ Consulter dès les premiers symptômes

VII- BIBLIOGRAPHIE

- 1- **PIERRE MARIE G, CHRISTINE K, GILLES P.** VIH édition 2007 ; 309-312
- 2- les données de surveillance établies au Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/cryptococcose>. Consulté le 25 mai 2010
- 3- **MBUAGBAW J, BIHOLONG, NJAMNSHI A K.**
La cryptococcose neuro-méningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. Afr J Neurol Sc 2006; **25**: 13-9.
- 4- **J.COUDERT**
Guide pratique de mycologie médicale. Masson et C^{ie} 1955;1éd : 364p
- 5- **DROUHET E.**
Milestones in the history of *Cryptococcus* and cryptococcosis J Mycol 1997; **7**: 10-27
- 6- **MASLIN J, MORAND J J, MENARD G, CAMPARO P.**
Les cryptococcoses. Med Trop 2002;**62**:480-84
- 7- **GARI-TOUSSAINT M, MONDAIN-MITTON V.**
Cryptococcose. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-613-A-10,1996,7p
- 8- **MELO J C, SRINIVASON S, SCOTT M, RAFF M.**
Cryptococcus albicus meningitides. Rev Infect Dis 1980;**2**: 79-82
- 9- **GLUCK J L.**
Cryptococemia due to *Cryptococcus albicus*. Southern Med J 1987;**80**: 511-3
- 10- **BAUTERS T G, SWINNE D, BOEKHOUT T, NOENS L, NELIS H J.**
Repeated isolation of *Cryptococcus laurentii* from the oropharynx of an immunocompromized patient. Mycopathologia 2002;**153**:133-5
- 11- **LILIANG P C, LIANG G L, CHANG W L, CHEN H J, SU T M, LU K, CU C H.**
Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. Clin Infect Dis 2003; **37** (5): 673-8
- 12- **ANSEL D'IMEUX M.**
Cryptococcose. Encycl Med Chir Maladies Infectieuses, 1964

13- FRANZOT S P, FRIES B C, CLEARE W, CASADEVALL A.

Genetic relationship between *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans* strains of serotypes A and D. J Clin Microbiol 1998;**36**:2200-04

14- KWON-CHUNG K. J A.

New species of Filobasidiella, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. Mycologia 1976;**68**:942-46

15- GARCIA-HERMOSO D, JANBON G, DROMER F.

Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Microbiol 1999;**37**:3204-9

16- DROMER F, LORTHOLARY O.

Cryptococcose EMC-maladies infectieuses 2003;8-613.à 10.10p

17- PEREZ R S, MIRA-DUTIERREZ J.

Isolement et identification d'espèces de cryptocoques de fientes d'oiseaux. Rev Epidemiol Santé Publique 1983 ;**6** :1215-2918

18- SWINNE D, TOULMAN H, BATUNG WANAYO J.

Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. Med Trop 1994 ;**54** :53-5

19- EUZEBY J.

Mycologie médicale comparée : Les mycoses des animaux et leurs relations avec l'homme (Tome 2). Lyon, Fondation Marcel Mérieux 1994: 6-75

20- BRIAN P, CURRIE and CASADEVALL A.

Estimation of prevalence of cryptococcal infection among patient infected with the HIV in New-York city. Clin InfectDis 1994;**19**:1029-33

21- LINDEN P, PASCULLE A W, KRAMEN D J, KUSNE S, MANEZ R, MONTECALVO M A et al.

Isolation of a nutritionally aberrant shain of *Cryptococcus* from a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1995;**21**:1512-3

22- DIAMOND R D, BENNET J E .

Prognostic factors in cryptococcal meningitidis. A study of 111 cases. Ann Intern Med. 1974;**135**:1163-72

23- GADEBUSCH H H.

Mechanisms of native and acquired resistance to infection with *Cryptococcus neoformans*. CRC Crit Rev Microbiol. 1972;**1**:311-20.

24- DIAMOND R D, ROOT R K, BENNETT E.

Factors influencing killing of *Cryptococcus neoformans* by human leukocytes in vitro. J Infect Dis. 1972;**125**:367-76

25- KALINA M, KLETTER Y, ARONSON M.

The interaction of phagocytes and the large-sized parasite, *Cryptococcus neoformans*: Cytochemical and ultrastructural study. Cell Tissue Res. 1974;**152**:165-74

26- PAL A, MEPROTRA B S.

Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. Mycosen 1984;**28**:200-5

27- BENNETT J E.

Cryptococcose. In HARRISSONT6R, eds. Principes de Medecine Interne, 15e Edition. Paris : Flammarion, 2002, 1174-5

28- BEHRMAN R E, MASCI J R, NIHOLAS P.

Cryptococcal skeletal infections : case report and view. Rev Infect Dis 1990; **12**:181-90

29- The American Foundation For AIDS Research. (AMFAR): Cryptococcal meningitis. 2003, (1), 2, **392**: 1999-2001

30- KATLAMA C.

Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. Edit Tech Encl Med Chir (Paris), Neur, 17-051-B10, 1993, 8p

31- TATTEVIN P, VITTECOQ D.

La cryptococcose: mise au point. La lettre de l'infectiologue 1998 ; XIII,1

32- GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T, DELAMARE J, DELAMARE F et al.

Dictionnaire des termes de medecine, 25^e édition. Paris : Maloine, 1999 : 452p

33- VAN DER HORST C.M, SAAG M.S, CLOUD A.G, HAMILL R J, GRAYBILL J. R, SOBEL J.D et al.

Treatment of cryptococcal meningitides associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 2008;**337**:15-2

34- OUATTARA B, EHOUE S, ADOU-BRYN K D, KRA O, TIA H, KOUADIO-YAPO C G et al.

Etude retrospective des meningitis bactériennes et à cryptocoques chez des sujets adultes infectés par le VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire). J Mycol Méd 2007 ;**17** :82-6

35- CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET N A.

Mycologie Médicale. Paris : Masson, 1999 :1^{éd} ;324p

36- CASSONE A.

Fungal vaccine: real progress from real challenges. Lancet Infect Dis 2008; **8**: 114-24

37- HERNANDEZ A D.

Cutaneous cryptococcosis. Dermatol Clin 1989 ;**7** :269-74

38- LITTMAN M L, WALTER J E.

Cryptococcosis: Current status. Am J Med. 1968; **45**:922-32

39- MEMAIN N et LORTHOLARY O.

Cryptococcose. In: GODEAU P eds. Traité de Médecine, 4^{ème} Edition. Paris, Flammarion, 2004 ;1820-2

40- FERNANDES ODE F, COSTA T R, COSTA M R, SOARES A J, PEREIRA A J, SILVA M.

Cryptococcus neoformans isolated from patient with AIDS. Abstract Rev Soc Bras Med Trop 2000 Jan-Feb ; **33** (1) : 75-8

41- VERMERSCH P, LEYS D, LORTHIOIR M, PASQUIER F, KRIVOSIC I, PETIT H.

Cryptococcose neuro-méningée foudroyante: un cas anatomo-clinique. Rev neurol 1990 ; **146** :372-4

42- CASADEVALL A, ROSAS A L, NOSANCHUK J D.

Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. Curr Opin Microbiol 2000;**3**: 354-8

43- KI-ZERBO G, SAWADOGO A, MILLOGO A, ANDONABA J B, YAMEOGO A, OUEDRAOGO I et al

La cryptococcose neuro-méningée au cours du SIDA : étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Med Afr Noire 1996 ;**43** :13-8

44- E. PILLY

SIDA et infection à VIH, Ed, Montmorency 1996 ;2M2 :390-402

45- **GENTILINI M.**

Médecine Tropicale, 5^e Ed. Paris : Flammarion, 1993 ;928P

46- Culture et identification de cryptocoques. [http //www.uvp5.univ-paris5 .fr/campus-parasitologie/cycle2/poly/2100faq.asp](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-parasitologie/cycle2/poly/2100faq.asp).

47- **BERLIN L, PINCUS J N.**

Cryptococcal meningitis : false negative antigen, test results and cultures in non immuno suppressed patients. Arch Neur 1989; **46**: 1312-6

48- **KAMATE B, TRAORE C B, SANOGO Z, FOKO I, BAYO S.**

Cryptococcose pariéto-abdominale: à propos d'une observation au Mali. Rev A fr Pathol 2005;**2**:40-2

49- **V. FATTORUSSO, O. RITTER**

Vademecum clinique du diagnostic au traitement, 17^{ème} édition. : Masson, 2004 : 1181,356-7

50- **VARTIVARIAN S E.**

Etudes comparatives fluconazole versus amphotéricine B dans le traitement des candidoses. Reanimation Urgence, 1996, 5,33p

51- **LEAUTEZ S, RAFFI F.**

Thérapeutique des mycoses profondes (à l'exception des aspergilloses et des fusarioses). Revue française des Laboratoires, 2001, 23-30.

52- **SOUMARE M, SEYDI M, NDOUR C T, DIENG Y, DIAOUF A M, DIOP B M.**

Aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée à dakar. Med Trop 2005 ; 665 :559-62

53- **DK MINTA, A DOLO, M DEMBELE, AS KAYA, AT SIDIBE, I COULIBALY, et al.**

La cryptococcose neuro-méningée au CHU du Point G, Bamako-Mali. Med Trop. (sous presse) 2011.

54- **KADJO K, OUATTARA B, ADOUBRYN K D, KRA O, NIAMKEY E K .**

Aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée chez dez sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Elsevier Masson SAS. doi:10. 1016/j. myc med.2010.11.007

55- ONDOUNDA M, MOUNGUENGUI D, MANDJI LAWSON J M, MAGNE C, NZIENGUI MADJINOUM I C, KOMBILA U, NZENZE J R.

Cryptococcose neuro-méningée et sida : 11 observations à Libreville, Gabon. Med trop 2010 , vol 70 p 406

56- AOUI S, AGOUMI A, SEQAT M.

La cryptococcose neuro-méningée chez le sujet immunodéprimé au CHU de Rabat (Maroc) Ann Biol Clin 2008 ;66(1) :79-81

57- KALLEL K, MEJRI H, BELHADJI S, BOUSSEN N, KILANI B, ZOUITEN F, et al.

La Cryptococcose neuro-méningée : Méningite du sujet immunodéprimé. Tunisie Med 1999 ;77 :45-9

58- CMIT.Cryptococcose. In **E.PILLY**: Vivactis plus Ed; 2008:374-375

59- D.K. MINTA, M. DEMBELE, A.S. KAYA, A.T. SIDIBE, A. KONATE, M.DIARRA, et al.

La cryptococcose chez des patients VIH négative au CHU du Point G de Bamako (Mali) : à propos de trois observations cliniques. Bull Soc Pathol Exot, 2008, **101**, 4

60- BEDOS J P.

Efficacité et tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses disséminées et profondes en Réanimation Urgences, 1996, 5, p27

61- E.PILLY

CMIT.Mycoses systémiques. In **E.PILLY** : Vivactis Plus Ed;2010:pp 452

FICHE ANALYTIQUE

Nom : KOUEKAM TAMBOU

Prénom : Blériot Lévis

Titre de thèse : Facteurs de mortalité associés à la cryptococcose neuro-méningée.

Année de soutenance : 2011

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Cameroun

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : infectiologie, Santé publique

RESUME :

Objectif : Déterminer la prévalence des patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses atteints de cryptococcose neuro-méningée.

Malades et méthode : Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective et prospective sur une période de 6 ans de janvier 2004 à juin 2010 réalisées à partir des informations recueillies dans les dossiers et registres médicaux de patients hospitalisés pour cryptococcose neuro-méningée sur notre site d'étude.

Résultats : nous avons colligé 38 cas de CNM sur 2161 hospitalisations soit une prévalence de 1,76%. On notait une prédominance masculine avec un *sex-ratio* = 1,74 et l'âge médian était de 35 ans [22-52ans]. Le délai de consultation avait été de 37 jours \pm 42,36 jours. Les symptomatologies ont été dominées par les céphalées (76,3%), la fièvre 52,6%, l'amaigrissement (34,2%), les vomissements 18,4% et les troubles de comportements (26,3%). La ponction lombaire était claire dans (63%). La mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* a été confirmée dans tous les cas par la coloration de à l'encre de chine. Une cellularité faible et une hyperprotéinorachie avait été notée respectivement dans 26,3% et 42,1% des cas. Les lymphocytes TCD4 étaient inférieurs à 100 cellules dans 93,5% des cas avec une sérologie VIH positive dans tous les cas. Dans notre étude la létalité était élevée avec 55,3%. Il n'y avait aucune relation statistiquement significative entre la survenue de décès et le sexe, et la classe des leucocytes, et profil VIH, et taux de CD4 ($p=1,16$). Le décès n'était pas statistiquement lié à la protéinorachie et à la glycorachie.

Conclusion : la CNM reste une affection peu fréquente mais très létale dans le SMI. Devant toute atteinte neuroméningée chez les patients immunodéprimés, il faut pratiquer une ponction lombaire et rechercher *Cryptococcus neoformans*. Il impose de disposer de la culture et d'assurer de façon permanente la disponibilité et l'accessibilité du fluconazole en perfusion pour une bonne prise en charge de l'infection.

Mots clés : *Cryptococcose, prévalence, létalité, hôpital, Bamako.*

FICHE D'ENQUETE

EPIDEMIOLOGIE

1. Numéro d'identification : /_____/
2. Nom et Prénom : /_____/
3. Age : /_____/
4. Sexe : /___/ (1=masculin, 2=féminin)
5. Résidence : /___/ (1=rurale, 2=périurbaine, 3=urbaine)
6. Profession : /___/ (1=ménagère, 2=commerçant, 3=militaire, 4=ouvrier, 5=cultivateur, 6=chauffeur, 7=enseignant, 8=fonctionnaire)
7. Statut matrimonial : /___/ (1=célibataire, 2=marie(e), 3=divorce(e), 4=veuf)
8. Date d'entrée ___/___/___
9. Voyage à l'extérieur du Mali : /___/ (1=oui, 2=non) si oui pays /_____/
10. Notion d'élevage domestique (volaille, pigeons) : /___/ (1=oui, 2=non)
11. Notion d'exposition à la poussière : /___/ (1=Oui, 2=Non)

ANTECEDENTS MEDICAUX

12. Diabète : /___/ (1=Oui, 2=Non)
 13. Corticothérapie : /___/ (1=Oui, 2=Non)
 14. HTA : /___/ (1=Oui, 2=Non)
 15. Méningite : /___/ (1=Oui, 2=Non)
- Délai de consultation /_____/ Délai d'hospitalisation /_____/ (jrs)

SIGNES FONCTIONNELS

16. Céphalées : /___/ (1=Oui, 2=Non)
17. Amaigrissement : /___/ (1=Oui, 2=Non)
18. Nausées: /___/ (1=Oui, 2=Non)

19. vomissements : /____/ (1=Oui, 2=Non)
20. Fièvre au long cours : /____/ (1=Oui, 2=Non) Nombre de jours : /____/

EXAMEN PHYSIQUE

21. Température : /_____/
22. Poids : /_____/ IMC: /_____/
23. TA : /_____/
24. Etat général : /____/ (1=bon, 2=passable, 3=mauvais)
25. Splénomégalie : /____/ (1=Oui, 2=Non) Taille : /____/ cm
26. Hépatomégalie : /____/ (1=Oui, 2=Non) FH : /____/ cm
27. Lésions cutanées : /____/ (1=Oui, 2=Non) si oui laquelle /_____/
28. Conscience : /____/ (1=bonne, 2=anormale) score : /_____/
29. Raideur méningée : /____/ (1=Oui, 2=Non)
30. Kerning : /____/ (1=Oui, 2=Non)
31. Brudzinski : /____/ (1=Oui, 2=Non)
32. Hyperesthésie cutanée : /____/ (1=Oui, 2=Non)
33. Autres infections opportunistes associées : /____/ 1= Tuberculose 2= Toxoplasmose 3= Candidose buccale 4= Kaposi 5= CMV 6= Digestive 7= Pneumocystose
34. Examen pulmonaire : /_____/ (1=normale, 2=râles crépitant, 3=polypnée)
35. Pression intrarachidienne : /____/ (1=fait, 2=non fait)
36. Nombre de PL effectuées : /_____/ délai réalisation après 1^{er} symptôme: /_____/

BIOLOGIE

Liquide céphalo-rachidien

Macroscopie: /____/ (1=clair, 2=louche, 3=purulent, 4=hémorragique, 5=trouble, 6=non connu)

37. Leucocytes : /_____/
38. Polynucléaires neutrophiles : /_____/

- 39. Lymphocytes : /_____/
- 40. Hématies : /_____/
- 41. Coloration de gram : /_____/
- 42. Examen direct a l'encre de Chine : /_____/ (nombre de crypto)
- 43. Culture : /_____/ Ag cryptococcique : /_____/
- 44. Protéïnorachie : /_____/ (g/l)
- 45. Chlorurachie : /_____/ (g/l)
- 46. Glycorrachie : /_____/ (g/l)

EXAMENS SERO-IMMUNOLOGIQUES

- 47. Sérologie VIH : /____/ (1=négative, 2=VIH-1, 3=VIH-2, 4=VIH-1+2)
- Découverte récente : /____/ (1=Oui, 2=Non)
- 48. Taux de CD4 : /_____/
- 49. Charge virale : /_____/ copies/ml

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

- 50. Hématies : /_____/
- 51. Hémoglobines : /_____/ (g/dl)
- 52. Hématocrite : /_____/
- 53. VGM : /_____/
- 54. TCMH : /_____/
- 55. CCMH : /_____/
- 56. Plaquettes : /_____/
- 57. Poly neutrophiles : /_____/
- 58. Lymphocytes : /_____/
- 59. Biochimie: /_____/

60. Glycémie : /_____/

RECHERCHE D'HEMATOZOAIRE DU PALUDISME

61. Goutte épaisse : /___/ (1=positive, 2=négative)

TRAITEMENT

Antifongique

- 1 - initial : Amphotéricine B : dose /_____/ durée : /_____/ jrs
- relai fluconazole perfusion ou gel : dose: /_____/ durée : /_____/ jrs
- 2 – initial : fluconazole perfusion : dose /_____/ durée : /_____/ jrs
-relai fluconazole gel : dose: /_____/ durée : /_____/
- 3 – initial : fluconazole gel et relai gel dose: /_____/ durée : /_____/ jrs
- 4 – Adjuvant : Corticothérapie /_____/ Phénobarbital : /_____/ Diazépam /_____/ jrs
- 5 – Autres traitement : /_____/

Antirétroviral

- 6 – Si oui début par rapport au traitement antifongique : /_____/ jrs

EVOLUTION

62. Favorable : /___/ (1=Oui, 2=Non) avec ou sans séquelles
63. Décès : /___/ (1=Oui, 2=Non) - précoce : < 24hrs /___/ < 72hrs /___/ > 72hrs /___/
1. tardif : > 7jrs /___/ >14jrs /___/
2. nombre de jour après institution antifongique /___/ hrs ou jrs
3. Durée d'hospitalisation /_____/ jrs

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate. Je promets et jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent

Et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail,

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure