

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



U.S.T.T-B

Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
(FMOS)

Année Universitaire : 2019 – 2020

Thèse N°...../

TITRE

*Aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs de
la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées au SMIT
du CHU Point G Bamako/Mali*

Thèse présentée et soutenue publiquement le..... /..... / 2020

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par : Mlle .: Rachel Dziéwouo

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury : Pr. Amadou DIALLO

Membres : Dr. Dramane SOGOBA

Adama Seydou SISSOKO

Co-directeur : Dr Yacouba CISSOKO

Directeur de Thèse : Pr. Sounkalo DAO

DEDICACES

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A Dieu le père tout puissant,

Pour m'avoir donné le courage et la santé de mener à terme ce travail, sans toi je n'aurais pu arriver où je suis. Toi qui a toujours été présent, toi qui m'a gratifié une relation privilégiée avec toi, tu m'as aidé à me relever toutes ces fois où je suis tombé.

Que Dieu, le Créateur maintien toujours son regard bienveillant sur nous. Daigne continuer à diriger nos vies que nous remettons entre tes mains.

Je dédie les travaux consacrant la fin de mes études universitaires.

A mon courageux Père : Mr GASSU PASCAL

Tu as toujours guidé mes premiers pas vers mes études et ce fut dur au départ. Mais voilà qu'aujourd'hui je suis à même de réaliser ce que tu appelles « mon rêve ». Aucun mot ne saurait exprimer ce que je ressens pour toi. Tu es mon modèle dans cette vie et malgré le peu de moyen que tu possèdes tu t'es toujours battu pour que tes enfants ne manquent de rien dans leurs vies. En ce jour béni je te dis merci Papa pour tout ce sacrifice, Je t'aime énormément.

Je prie le Tout Puissant pour qu'il te garde aussi longtemps possible auprès de nous. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de tes conseils, de ton estime et de ta confiance.

A ma complice et forte mère : Mme KOM ALICE

Tu es le prototype même de la femme africaine, celle qui accepte de tout donner dans son foyer pour le bonheur de ses enfants. Tes sacrifices pour nous sont inestimables et font de nous ce que tu as souhaité. Je ne saurai te remercier pour tant d'effort consentis. Je prie le Tout Puissant pour qu'il te garde longtemps que possible auprès de nous. Accepte ce modeste travail comme gage de mon profond amour familial. Tu peux être heureuse et fière de toi car tu as réussi ma maman chérie, tu me manques et je t'aime tant.

A mes frères et mes complices de sœurs : FOM Jules, MATCHUIMBOU Josiane, NOUMSSI Cabrel, FEUGAING Jean-Jacques, GASSU T. D Beckham

Voilà presque une décennie que « je suis allé au front » en espérant vous rendre fiers de mon retour. Même si le contact n'était pas permanent, je sais à quel point vous tenez à moi et je sais que vous étiez là moralement et spirituellement. Aujourd'hui sonne la cloche des retrouvailles, je reviens à vous en tant que médecin certes, mais aussi en tant que femme accomplie. J'espère que nous rattraperons le temps écoulé loin les uns les autres. Je vous aime très fort.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

A mon pays le Cameroun

Berceau de nos ancêtres, terre sacrée et de prospérité.

Au Mali

Terre d'accueil, chaleureuse et très hospitalière, merci pour ton accueil ; merci d'avoir fait de moi le modeste Médecin que je suis aujourd'hui.

A l'AEESCM (Association des Elèves et Etudiants, Stagiaires Camerounais au Mali) et à toutes ses promotions : SATRES, SEGALLEN, PRADIER, CESAR, DEGAULLE, SPARTE, ASTURIE, STATE, TROIE*, ROME, PARIS, ALSACE, PANAME, MARSEILLE, ASGARD, TITANS, PATRICIA...

En ton sein j'ai grandi, muri et partagé tant de choses et acquis de l'expérience dans tous les domaines. Tu as toujours été belle, a aidé tellement de personnes à rester concentrées sur des objectifs bien précis et nous a permis, nous qui avons laissé nos familles, de ne jamais se sentir seuls. Un grand merci ; que Dieu nous garde.

A ma promotion TROIE (Tous Réunis Objectivement et Intellectuellement pour l'Excellence)

Nos rapports n'ont pas toujours été aisés et je sais que je n'ai pas toujours été présente à chaque fois lors de nos activités mais je sais que nous sommes une famille. C'est ainsi que je vous demande pardon et je suis consciente que nous resterons soudés quelque soient les lieux sous lesquels nous nous retrouverons. On a partagé beaucoup de choses merveilleuses ensemble ; je suis très fière de faire partir de cette belle promotion. Merci ! que Dieu nous garde.

A la 10^e promotion du Numéris clausus

Merci pour tous les moments de partage, détente et pour le soutien. Puise le tout puissant veiller sur chacun de nous.

A la famille SOUMARE ET SACKO

Au sein desquelles j'ai pu trouver refuge, qui m'ont traité comme un enfant de la famille. Grace à vous je ne me suis jamais senti en terre étrangère, et n'ai subi aucune pression quant au logement. Que le tout puissant vous accorde longue vie et prospérité.

A toute **ma famille** aussi bien paternelle que maternelle, tantes, oncles, cousins, cousines, nièces, neveux, petits fils et petites filles. Je vous remercie pour le soutien et j'espère que vous êtes fière de moi.

A la famille Bathily

Le peu de temps que je vous ai connu a été pour moi une grâce parce que vous avez su me soutenir au moment où j'avais vraiment besoin d'une famille auprès de moi ; je vous dis merci infiniment pour tout et que DIEU vous le rende au centuple. Je vous souhaite beaucoup de bonheur, santé et prospérité.

A tous mes amis du Cameroun et du Mali

Nous avons traversé ensemble des bons et des mauvais moments, mais j'ai toujours pu compter sur vous, ou du moins pour la plupart, je sais que j'ai dû des fois vous offenser et je vous demande pardon et merci pour tout car grâce à vous j'ai découvert le monde et j'ai « grandi ».

A mon compagnon et père de ma fille MR MBIE ALFRED CLAUDE

Voilà pratiquement deux ans aujourd'hui qu'on s'est rencontré et je remercie le tout puissant chaque jour de t'avoir mis sur mon chemin ; tu as été celui-là qui m'a fait oublier tous les moments sombres de ma vie, on a partagé tellement de bonnes choses ensemble en si peu de temps, tu es mon amour, mon frère, mon ami, mon confident, mon complice de tous les jours, mon « Bad boy » et ma force. Tu es un homme formidable au grand cœur qui se soucie beaucoup de son prochain et surtout de tous ceux qu'il aime ; surtout reste cette bonne personne. Aucun mot, aucune expression, aucun geste ne pourrait exprimer vraiment tout ce que je ressens à ton égard. Je te dis Merci de me supporter car je ne suis pas souvent facile à vivre, merci pour tout ce que tu m'as apporté et te remercie de m'avoir donné une belle petite princesse ; que papa GOD veille sur notre petite famille et qui nous permet de vivre selon sa volonté, qu'il te bénisse, guide tes pas et continue de te protéger. **AMEN !**

A mon bébé, princesse et fille chérie MBIE NGONDA Marthe Priscelle dite « Soanne »

Déjà trois mois aujourd'hui que tu es venu au monde o Tu m'as fait connaître ce que sait qu'« UN AMOUR Véritable et inconditionnel ». Tu es entrée dans ma vie avec un ouragan de joie et de bonheur, tu m'as fait ressentir le bonheur d'être une mère ; saches que ta maman t'a aimée depuis quand elle te portait dans son ventre, elle t'aime encore plus aujourd'hui et elle t'aimera toujours. MERCI princesse pour la joie que tu me procure

A ma sœur d'une autre mère et d'une autre patrie le Mali, Dr DOUMBIA Mariam dite « sirani labell »

La femme forte et la maman dévouée que tu es te rend très précieuse à mes yeux, tu as un cœur en or et une forte personnalité, je t'admire beaucoup pour ça. Tu es une des meilleures rencontres faites au Mali, on a beaucoup partagé ensemble et je te dis merci pour ces moments, une véritable amie très affectueuse et très soucieuse. Je t'aime beaucoup chérie de moi ; que Dieu nous prête longue vie, on se retrouvera. Bonne carrière professionnelle et heureuse vie de famille.

A mon autre sœur d'une autre mère et sœur des folies au Mali : **Leila NFONGOUET (ma miss)**

Tu es une de mes meilleures rencontres à Bamako, une femme formidable avec un grand cœur que Dieu m'a permis de rencontrer au Mali ; on a partagé beaucoup de choses extraordinaires ensemble. Malgré le fait que la première année de médecine n'a pas été facile pour nous, nous avons toujours su travailler avec la tête haute et être optimiste malgré nos multiples échecs ceci nous a rendu plus fortes. Merci à toi chérie, je suis très fière de t'avoir rencontré, je rends grâce à Dieu pour sa ; que papa GOD continu de te garder en bonne santé.

A mon père de Bamako, **DR CHAWA Adhémar dit « Ademsun »**

Tu es unique à ton genre, tu es une personne simple, aimable et facile à vivre, tu as toujours été là pour moi quand j'avais besoin de toi, tes qualités feront de toi un très bon médecin. Merci beaucoup pour le soutien et les conseils prodigués et que Dieu te bénisse.

A ma voisine de valeur **DR Vicky GUISSA dite « électrique »**

Je remercie Dieu de t'avoir mis sur ma route, tu es une personne au grand cœur, gentille, courageuse, travailleuse et très intelligente. Ces qualités feront de toi un excellent médecin. Tu as été comme une grande sœur pour moi, merci encore pour tout, que Dieu te bénisse.

A **DR PUENDJEU NITCHEU Tatiana Manuela dite « la bomba »**

Merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi, tu es une belle personne surtout ne change pas, tu as toujours été comme une sœur pour moi, que Dieu te bénisse et qu'il te le rende au centuple.

A mon frère d'une autre mère, **DR KOAUM KAMDEM Ulrich Franck**

Je sais que tu es une des personnes sur qui je pourrais toujours compter, tu as un cœur en « Or » ; tu es facile à vivre, fort de caractère et très respectueux, tu es un papa formidable. Te rencontrer à BAMAKO a été pour moi une grâce et surtout ne change pas. Que Dieu tout puissant continu de te bénir et te protéger. Merci infiniment pour tout !

A mes filles, fils, frères et sœurs, fioles de Bamako ; GAETAN, JEAN le blanc, PAMELA, Vanessa HENGA, Vanessa MINKOUE, Vanessa GANGUE, ARTHUR, Loïc NGANTCHOU, Kevin le King, KEVIN, Stévine, Cindy WEMBE, Cynthia SENDJONG, RAOUL, PRUDENCE, BASSONG Claire, Laymond LAWSEN Lynda SAMO, Anaïs BITCHOKA, Ali S, Ivette GUEAGNIE, INES, Ornella TCHANQUE, Danielle POKAM, Marcelle-Paul TADUE, BOREL, Franck fontaine TIWA, Marc-PHERSON, DR Gisèle TSAGUE et Bébé JAURES et tous ceux que je n'ai pas cité

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et je voudrais que vous sachiez que je serai toujours là pour vous. Merci pour tout !

A mon groupe d'études spécial « 6 étoiles »

Merci, je n'y serai pas arrivé sans vous. Sa été un très grand plaisir d'avoir travaillé en votre compagnie. Quand on se retrouvait c'était un moment de sérieux et de fou rires en même temps. Que Dieu fasse que nous soyons des médecins selon son cœur.

A ma cour « le WOURI »

Merci, ça n'a pas toujours été facile de vivre ensemble. On a été une grande famille et je suis fière de vous avoir rencontrés ; je ne vous oublierai jamais. Que Dieu Vous bénisse.

Au service des maladies infectieuses

Un grand merci pour tout.

Aux docteurs : Inès MOLO, Franck MACKY, TCHEYEP Guy-Merlin, constant EKWALLA, EBONGUE, Nadine NDEFRE, ANGOANI Gilles, Cyrille MBASSI, TEPONDJOU Grace, BALLA Grace, GUEYEM Gregory, laurenche TSOWA, FASSEU martial, EKOUNE Michel, Stéphane WAFO, Ivan TAMKO, TEPOUNDJOU Grace, BALLA Grace, Richie DJONGOUE, VERLAINE jules, VOUTSI, MENDAVE Vanessa, NGELAMIE Artial, NOTUE fabienne, NOTUE Cyrielle, NGBERI Arnaud, John WAANI, Ernest TOGUEM, SONKWE Anicet, TCHIENGANG Maximilien, N'GO MM, Désiré NGAMO, YOPA Fritz, LAWAL, YOUSOUF Ag, KEITA Irène, DJIRE, Me COULIBALY, FODE, BINTOU, KABORE, MELI, Ag Souleymane, HAMA.

Merci pour les conseils, le soutien et la protection

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury :

Professeur Amadou DIALLO

- Professeur en biologie et zoologie à la FMOS
- Recteur honoraire de l'université de Bamako

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Votre qualité de compréhension et votre simplicité sont admirables.

Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles, votre disponibilité associée à vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire.

Recevez ici, cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge

Docteur Dramane SOGOBA

- Diplômé des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Praticien hospitalier au SMIT CHU du Point G
- Co-investigateur clinique au centre universitaire de recherche clinique

Cher maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d’être parmi nos juges, malgré vos multiples occupations nous est allée droit au cœur.

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour amélioration de ce travail. Votre humanisme, votre simplicité nous a frappés dès les premiers instants. Permettez-moi cher maître de vous réitérer l’expression de notre reconnaissance, de notre admiration et de notre attachement.

A notre maître et juge

Docteur Adama Seydou SISSOKO

- Spécialiste en Neurologie et en neurophysiologie
- Maître-assistant en Neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Membre de la Société de neurosciences du Mali
- Membre de l'international Parkinson Díasas Mouvement Young board

Cher maître,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité et vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher Maître, nos sentiments d'estime et de profond respect

A notre maitre et co-directeur de thèse

Docteur Yacouba CISSOKO

- Médecin infectiologue
- Titulaire d'un master en immunologie
- Maître- assistant en Infectiologie
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Membre du Collège Ouest Africain des Médecins (WACP)
- Secrétaire général de la SOMAPIT

Cher maitre,

Votre abord facile, votre générosité, votre calme et votre sourire ont tout le temps suscité notre admiration. Votre amour pour le travail bien fait, votre disponibilité permanente et votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire.

Recevez cher maître nos sincères remerciements et notre attachement. Puisse Dieu vous bénir davantage et fasse prospérer vos souhaits

A notre maitre et directeur de thèse

Professeur Soukalo DAO

- Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Responsable de l'ensemble des Maladies Infectieuses à la FMOS
- Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique
(UCRC/SEREF0)
- Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)
- Membre du collège Ouest Africain des médecins
- Membre de la Société Africaine De Pathologie Infectieuses (SAPI)
- Chef du Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales du CHU du point G

Cher Maître

Plus qu'un professeur nous avons retrouvé en vous un père, votre amour pour le travail bien fait, votre amour pour la personne humaine force l'admiration. A tout ce que nous avons reçu de vous en tant que père enseignant homme sage, à toutes les paroles de sagesse que nous avons le plaisir de recevoir à chaque fois, nous disons Merci.

Que DIEU vous bénisse davantage, que sa plénitude demeure en vous.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ATZ/r	: Atazanavir/ritonavir
AZT	: Zidovudine
ARV	: Antirétroviral
CNM	: cryptococcose neuroméningée
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CD4	: Clusters of differentiation
CDC	: Centers for Disease Control and prevention
CCMH	: Concentration corpusculaire en hémoglobine
EFV	: Efavirenz
GXM	: Glucuronoxy-mannane
GaLXmM	: Galactoxylo-mannane
Hb	: Hémoglobine
Ht	: Hématocrite
IO	: Infections opportunistes
INTIs	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
INNTIs	: Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse
IPs	: Inhibiteurs de la protéase
LCR	: liquide céphalorachidien
LOP/r	: Lopinavir/ritonavir
NVP	: Névirapine
NFS	: numération formule sanguine
PvVIH	: personnes vivantes avec le VIH
SIDA	: Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquise
SMIT	: Service des Maladies Infectieuses et tropicales
TDF	: Ténofovir
3TC	: Lamivudine
TCMH	: Taux corpusculaire moyen en hémoglobine
TDM	: Tomodensitométrie
USA	: Etat Unis d'Amérique
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VGM	: Volume globulaire moyen

TABLES DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la tranche d'âge.....	37
Tableau II : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le sexe.....	37
Tableau III : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la profession.....	38
Tableau IV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la résidence	38
Tableau V : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la situation matrimoniale	39
Tableau VI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le voyage à l'étranger	39
Tableau VII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la notion d'élevage domestique	39
Tableau VIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le type d'animal élevé	40
Tableau IX : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes généraux à l'admission	40
Tableau X : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la température à l'admission	41
Tableau XI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes fonctionnels à l'admission	41
Tableau XII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes physiques à l'admission	42
Tableau XIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le siège des lésions cutanée.....	42
Tableau XIV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le type de lésions élémentaires.....	43
Tableau XV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les pathologies associées	43
Tableau XVI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la macroscopie du LCR	44
Tableau XVII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la culture du LCR ..	44
Tableau XVIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la valeur absolue de CD4	45
Tableau XIX : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la charge virale.....	45
Tableau XX : répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction des globules blancs dans le LCR.....	46
Tableau XXIII : répartition chez les patients atteints de cryptococcose selon la glycorachie	47
Tableau XXIV : répartition chez les patients atteints de cryptococcose selon le taux d'hémoglobine.....	48
Tableau XXV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les localisations.....	48
Tableau XXVI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la voie d'administration du fluconazole.....	49
Tableau XXVII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le traitement adjuvant	49

<u>Tableau XXVIII</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la durée d'hospitalisation	50
<u>Tableau XXIX</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon l'évolution	50
<u>Tableau XXX</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre la valeur absolue de CD4 et l'évolution clinique	51
<u>Tableau XXXI</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre les formes cliniques et l'évolution	51
<u>Tableau XXXII</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre la forme galénique et l'évolution clinique	52
<u>Tableau XXXIII</u> : répartition des patients atteints de cryptococcose selon l'anémie et l'évolution clinique	52

Liste des figures

Figure 1 : Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) 7

Figure 2 : Lésions cryptococciques cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquées (B)..... 13

Figure 3 : Structure morphologique du HIV 23

Figure 4 : Cycle du VIH 24

Figure 5 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [70] 26

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
II. GENERALITES	5
1. Définition de la cryptococcose	5
2. Historique	5
3. Epidémiologie	6
3.1. Agent pathogène	6
3.1.1. Biotope, classification et structure	6
3.2. Répartition géographique	7
4. Physiopathologie	7
4.1. Pathogénicité	7
4.2. Mécanisme de défense	8
4.3. Facteurs prédisposant	8
4.4. Quelles sont les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) [2,7].	9
5. Aspects Cliniques	9
5.1. Au début	9
5.2. Phase d'invasion	9
5.3. Phase d'état	9
5.4. Évolution	9
6. Formes cliniques	10
6.1. Selon le terrain [7]	10
6.2. Selon la symptomatologie	10
6.3. Selon la localisation	10
7. Autres localisations	11
7.1. L'atteinte pulmonaire	11
7.2. L'atteinte neurologique	11
7.3. L'Atteinte cutanée	12
7.4. L'atteinte osseuse	13
7.5. L'atteinte oculaire	13
7.6. Le cœur	14
7.7. L'atteinte prostatique	14
7.8. L'atteinte rénale	14
7.9. Les autres atteintes	14
8. Diagnostic positif :	14

8.1. Les signes cliniques	14
8.2. Diagnostic biologique	14
8.3. Immunodiagnostic	15
8.4. Anatomopathologie	16
9. Diagnostic différentiel	17
9.1. La méningite tuberculeuse [3]	17
9.2. Les méningites virales	17
9.3. La toxoplasmose cérébrale	17
9.4. Les encéphalites et autres processus expansifs intracrâniens non tumoraux survenant au cours du SIDA [33]	18
10. Traitement de la cryptococcose	18
10.1. Moyens	18
10.2. Indications	20
11. Pronostic	22
12. Virus de l'immunodéficience humaine	22
13.1. Définition et classification du VIH/Sida	22
13.2. Structure et morphologie du VIH	23
13.3. Historique de la découverte du VIH /Sida	23
13.4. Cycle de réplication du VIH	23
13. Mode de transmission	25
13.1. Evolution naturelle de la maladie	25
13.2. Epidémiologie	27
13.3. Diagnostic biologique	28
13.4. Traitement	29
III. METHODOLOGIE	31
1. Cadre et lieu d'étude	31
2. Type et période d'étude	31
3. Population d'étude	31
4. Taille de l'échantillon	32
5. Paramètres étudiés	34
6. Saisie et analyse des données	34
7. Considération éthique	34
8. Diagramme de Gantt	35
IV. RESULTATS	37
4.1. Résultats globaux	37

4.2. Données sociodémographiques	37
4.2.1. Age des patients	37
4.2.2. Sexe des patients	37
4.2.3. La profession	38
4.2.4. Le lieu de résidence	38
4.2.5. Statut matrimonial	39
4.2.6. Notion de voyage à l'étranger	39
4.2.7. Notion d'élevage domestique	39
4.2.8. Type d'animal	40
4.3. Données cliniques	40
4.3.1. Signes généraux	40
4.3.2. La température	41
4.3.3. Signes fonctionnels	41
4.3.4. Signes physiques	42
4.3.5. Siège des lésions dans la cryptococcose cutanée	42
4.3.6. Le Type de lésions élémentaires	43
4.3.7. Pathologies associées et opportunistes	43
4.4. Données biologiques et immuno-virologiques	44
4.4.1. La macroscopie du LCR	44
4.4.2. La culture du LCR	44
4.4.3. Le comptage de lymphocytes TCD4	45
4.4.4. La charge virale	45
4.4.5. La protéinorrhachie	46
4.4.6. La glycorachie	47
4.4.7. Taux d'hémoglobine	48
4.5. Diagnostic	48
4.5.1. Les diagnostics des formes cliniques	48
4.6. Voie d'administration	49
4.7. Traitement	49
4.8. Evolution	50
4.8.1. Durée d'hospitalisation	50
4.8.2. L'évolution clinique	50
4.8.3. Comptage de CD4 et évolution	51
4.8.4. Formes cliniques et évolution	51
4.8.5. Forme galénique et évolution	52

4.8.6. Anémie et évolution	52
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	54
VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	64
Conclusion	64
Recommandations	65
VII. REFERENCES	66
ANNEXES	71
FICHE D'ENQUETE	72

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La Cryptococcose est une affection fongique cosmopolite grave, due à une levure encapsulée genre *Cryptococcus neoformans* [1].

C'est la mycose systémique la plus fréquente au cours de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraînant une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires, neuro-méningées et cutanées [2]. La sous espèce *neoformans* est ubiquitaire, elle est contenue dans des poussières contaminées par des fientes de pigeons tandis que la sous espèce *gattii* surtout présente dans les eucalyptus des régions subtropicales [3].

Cette infection, rare dans la première moitié du vingtième siècle s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années du fait de la pandémie du VIH /SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise [2]. Elle définit le stade SIDA dans 58% des cas et révélatrice de l'infection VIH dans 29% des cas [4-5]. Son incidence atteint 5 à 10 % des malades sidéens en Europe et aux Etats- Unis (USA) et 15 à 35 % en Afrique centrale [6]. L'introduction des trithérapies s'est accompagnée, comme pour l'épidémie de SIDA, d'une importante modification de la population concernée par la cryptococcose [7-8].

Mais sur le continent Africain, la létalité de la cryptococcose neuroméningée (CNM) est encore plus élevée, 100% en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adéquate et 20 à 40% malgré le traitement [5]. Une étude faite à Bamako au Mali sur la cryptococcose extra neuro méningée au cours du SIDA à propos de deux observations a permis de dire que les formes extra neuro méningées de la cryptococcose, conséquence d'une dissémination de l'infection, sont rarement rapportées au cours du sida dans la littérature africaine et non encore documentées au Mali [9].

Au Mali, la CNM représentait 30% des méningites lymphocytaires au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G en 2003[10]. Selon une étude récente, une prévalence de 5,1% de cas de CNM était retrouvée au cours de l'infection par le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne du CHU du Point G en 2004 [9]. Ce constat dans notre service corroboré par une étude française met en exergue l'évolution crescendo de cette affection au cours des dernières années [11,12].

Les formes cliniques sont multiples, tous les organes peuvent être envahis mais les formes cutanées et cérébro-méningées sont les plus communes. La cryptococcose cutanée survient chez

10 à 15 % des cas, étant donné qu'elle peut précéder les signes cliniques de la maladie du système nerveux central [13]. Les manifestations cutanées sont variées et non spécifiques.

Par ailleurs, à noter que les études montrent que la prévalence de la cryptococcose en Afrique de l'Ouest est faible, 5,1% dans la population de malades VIH et 2,5 % au sein de la population générale des malades hospitalisés au Mali [14,15].

Il nous a paru opportun de mener une étude afin de déterminer la prévalence pour actualiser les données sur les différentes formes de cryptococcose au cours du SIDA qui sont de plus en plus rencontrés dans notre pratique quotidienne.

Question de recherche

Quelle serait la présentation actuelle de la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées dans le service de Maladies Infectieuses et tropicales du CHU Point G ?

Hypothèses de recherche

- La forme neurologique serait la plus fréquente
- La fréquence de la cryptococcose serait fonction du taux de CD4 bas
- L'évolution sous traitement antifongique serait favorable

Objectifs

1. Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la cryptococcose chez les personnes vivantes avec le VIH / SIDA hospitalisées au service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du CHU Point G.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer la prévalence de Cryptococcose dans le service des maladies infectieuses et tropicales ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients infectés par le VIH atteints de cryptococcose dans le SMIT ;
- Décrire les formes cliniques de la cryptococcose chez les patients infectés par le VIH dans le SMIT ;
- Décrire l'évolution sous traitement des patients atteints de cryptococcose, hospitalisés dans le SMIT.

GENERALITES

II. GENERALITES

1. Définition de la cryptococcose

La cryptococcose est une maladie causée par un agent fongique cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique. C'est une mycose systémique due à une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans*.

C'est une pathologie opportuniste du VIH qui se manifeste à un stade tardif de l'évolution du SIDA ; elle est classée stade 4 selon l'OMS.

2. Historique

Le germe en cause appelé *Cryptococcus neoformans* a été pour la première fois en Sardaigne par SAN FELICE dans le jus de pêche en 1894 sous le nom de *Saccharomyces neoformans* par la suite environ 50 synonymes ont été utilisés [16]. Dès 1951 le caractère opportuniste de cette affection était mis en évidence chez les patients immunodéprimés (lymphome, diabète, corticothérapie).

La cryptococcose est une infection opportuniste cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique, à localisations diverses, se développant essentiellement chez les sujets porteurs d'un déficit immunitaire à médiation cellulaire [17]. La maladie a également été appelée « Torulose », « maladie de Busse Busckhe », « Blastomycose européenne ».

Les travaux génétiques, biochimiques, épidémiologiques et pathogéniques Kwon-chung et Bennet [18] ont montré que l'espèce *C. neoformans* se subdivise en deux sous-espèces :

- *C. neoformans* sous-espèce *neoformans* (*C. n neoformans*) correspondant aux sérotypes A et D ;
- *C. neoformans* sous-espèce *gattii* (*C. n gattii*) correspondant aux serotypes B et C.

La spécificité de sérotype est portée par le GXM. Il existe d'autres espèces de cryptocoques cosmopolites saprophytes ne devenant pathogènes qu'exceptionnellement.

- *C. albidus* a été isolé des lésions méningitiques, pulmonaires et du sang [2], il ne pousse pas à 37°C et non pathogène pour la souris,
- *C. laurentii* est saprophyte des fruits, des grains, de feuilles de sol et d'eau de mer. Il a été isolé des lésions cutanées, d'abcès du poumon [2]. Il n'est pas pathogène pour la souris.
- *Cryptococcus terreus* isolé du sol en 1954.
- *Cryptococcus uniguttulatus* isolé à partir d'un onyx en 1934.

3. Epidémiologie

3.1. Agent pathogène

3.1.1. Biotope, classification et structure

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme sphérique ou ovoïde de 3 à 7 µm en moyenne avec une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse caractéristique. Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement *in vivo*, la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé mallosé à 37°C). Ces levures sont capables de relarguer de l'amidon dans le milieu ambiant ; ce caractère métabolique constitue par ailleurs un des éléments du diagnostic différentiel avec les levures du genre *Rhodotorula* [16,17]

Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudos filaments. Leur ultrastructure a beaucoup été étudiée [16].

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

C. neoformans vit à l'état libre en saprophyte dans la nature et dans le sol enrichi en matières organiques.

Il est retrouvé fréquemment dans les fientes de pigeons très riche en acide urique, xanthine, guanine et créatinine à son développement et à la genèse des formes sexuées. On le retrouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serins, poules. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [19, 20,21].

En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique récoltée au domicile des patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [21].

Il est très résistant dans le milieu extérieur : 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 [2] mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse.

C. neoformans gatti n'a à ce jour pas été isolé du sol [2]. Sa niche écologique est constituée par des forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [20]. Cette sous-espèce a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante.

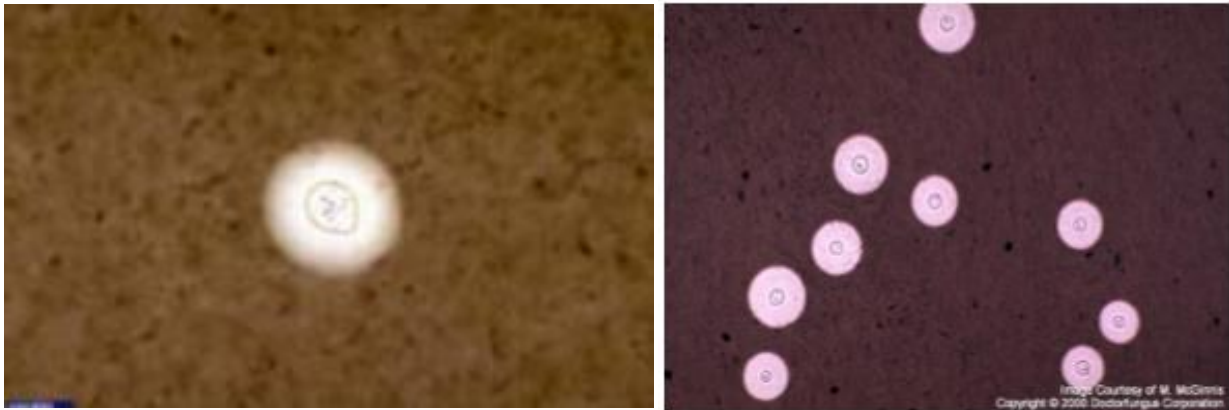


Figure 1 : Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) [22]

3.2. Répartition géographique

Le cryptocoque étant ubiquitaire, l'exposition à cet organisme est fréquente. Actuellement, 80 à 90 % des infections à cryptocoques surviennent chez les sujets séropositifs pour le VIH. La prévalence de la cryptococcose est de 3 à 8% en Europe, 8 à 10 % aux Etats-Unis, environ 15 à 35 % en Afrique centrale et en Asie du Sud-est [11,23,24].

Des études montrent que la prévalence de la cryptococcose est faible en Afrique de l'ouest avec un taux de 0,72 % au Sénégal [11,25].

D'après les dernières études épidémiologiques effectuées en France le sérotype A représentait 79 % et le sérotype D 20,5 % [21]. Le sérotype A est largement dominant aux Etats-Unis aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine.

C. neoformans gattii est limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du Sud-est, d'Australie [11].

En pathologie humaine, *C. neoformans* (serotype A ou D) est principalement en cause mais pas exclusivement isolé chez les patients atteints du SIDA, même dans les régions où la sous-espèce *gattii* (serotype B ou C) est toujours présente chez les sujets non infectés par le VIH [2].

4. Physiopathologie

4.1. Pathogénicité

L'homme s'infeste essentiellement par inhalation. Plus rarement la contamination peut se faire par voie digestive ou transcutanée. Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [2,26].

4.2. Mécanisme de défense

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie. Ces mécanismes ont été établis grâce aux études expérimentales sur un modèle d'infection pulmonaire chez la souris, on a pu mettre en évidence que les polynucléaires neutrophiles (PN) détruisent dans un premier temps la plupart des cryptocoques secondairement, l'infiltration monocytaire devient prédominante [2]. Les PN et les monocytes peuvent ingérer et tuer les cryptocoques *in vitro*. Les macrophages, les Natural Killer (NK) et les lymphocytes T peuvent également tuer, ou au moins inhiber la croissance de cryptocoques *in vitro*.

Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule [27].

La protéine d'enveloppe gp 120 du VIH, inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque [2]. De même, dans des cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte accentuation de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag) P24, suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale. Il existe également des mécanismes de défense humoraux. Les anticorps anticryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire, notamment en stimulant l'action anticryptococcique des macrocytes et des lymphocytes [2].

4.3. Facteurs prédisposant

Il existe une résistance naturelle importante à cette infection car les observations cliniques rapportées étaient relativement rares avant l'épidémie de SIDA (80 à 90 % des cas de cryptococcose). La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³ [27, 29, 7].

Après le SIDA, la transplantation est le principal facteur de risque en raison de l'emploi de doses importantes de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. La cyclosporine A ne semble pas prédisposer à l'infection car, bien que responsable d'une immunosuppression cellulaire, elle inhibe la multiplication de *C. neoformans in vivo* et *in vitro* [2].

La cryptococcose est également fréquente au cours des lymphomes et de la sarcoïdose. Certains patients n'ont pas de facteurs de risques apparents. Dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [2].

4.4. Quelles sont les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) [2,7].

Les facteurs solubles anticryptococciques, présents dans le sérum, sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui est un bon milieu de culture pour le cryptocoque. La réaction inflammatoire dans le LCR est quasiment absente, ce qui est sans doute en rapport avec une anomalie locale des facteurs chémotactiques et opsonisants.

Enfin la concentration portale en dopamine du SNC pourrait servir de substrat à la production de mélanine par le cryptocoque, permettant la prolifération de levures plus virulentes.

5. Aspects Cliniques

Forme clinique typique : la cryptococcose neuroméningée subaiguë de l'adulte.

5.1. Au début

La présentation clinique de la cryptococcose dépend en partie comme on l'a vu, de la variété de *C. neoformans* impliquée, voire, à l'intérieur d'une même variété, du sérotype. Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aigue chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent, localisée, parfois fluctuante (le « *Waxing and waning* » des anglo-saxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [2].

5.2. Phase d'invasion

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas. Cependant des cas de transmission suite à une greffe d'organe ont été décrits [7]. Actuellement aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [2].

5.3. Phase d'état

L'histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, asymptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d'une forme neuroméningée et/ou septicémique [30].

5.4. Évolution

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [18] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

6. Formes cliniques

6.1. Selon le terrain [7]

Chez le sujet immunocompétent les notions classiques ont été peu modifiées au cours des dernières années. Les principales particularités sont :

- Le plus grand intérêt dans cette population de la recherche d'un mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source potentiellement contaminant, inoculation cutanée) ;
- Le début souvent insidieux de la maladie et l'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic ;
- Le caractère plus souvent plus localisé, avec des formes pseudo tumorales (notamment pulmonaires, cérébrales) ;
- La réponse plus lente face au traitement antifongique, nécessitant parfois le recours à la chirurgie : des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

6.2. Selon la symptomatologie

- 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 (forme chronique).
- Les formes pauci symptomatiques, où on observe les céphalées isolées, fièvre isolée, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [31].
- Les formes associées : ces formes sont découvertes suite à une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Cette ponction lombaire légitime et justifié par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux appropriés la présence de bactérie cohabitant avec le cryptocoque. Cette forme survient le plus souvent sur le terrain immunodéprimé [2].

6.3. Selon la localisation

La forme pseudo tumorale (cryptococcome)

Ces formes surviennent plus fréquemment sur le terrain immunocompétent. Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [32, 33] : céphalées, vomissements, crises épileptiques généralisées ou partielles, hémiplégie, ou

hémiparésie, atteinte de paires crâniennes. Cependant, de cas de cryptococcoses cérébrales sous forme d'abcès cérébraux ont été rapportés chez les patients atteints de SIDA [34].

7. Autres localisations

7.1. L'atteinte pulmonaire

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Chez le sujet séropositif, elle s'accompagne de signes fonctionnels dans 5 à 25 % des cas : dyspnée, toux avec expectoration minime, parfois hémoptoïque, douleurs thoraciques, fièvre ; elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite.

L'auscultation est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [35,2].

Les aspects radiologiques sont variables [36,37].

- Opacités très intra parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents ;
- Pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale, et qui évolue volontiers vers la fibrose ;
- L'atteinte pleurale, ganglionnaire sont rares ;
- Miliaires chez les patients sévèrement immunodéprimés. En fait chez le sujet séropositif, rien ne peut distinguer cliniquement ou radiologiquement l'atteinte cryptococcique d'une autre infection opportuniste, et hormis la coexistence des signes pulmonaires avec une méningo-encéphalite, seul le lavage broncho alvéolaire (LBA) permettra d'établir le diagnostic [16]. Elle précède habituellement l'atteinte neuroméningée [38].

7.2. L'atteinte neurologique

C'est la localisation la plus fréquente et selon les régions du monde, elle peut atteindre jusqu'à 10 % des personnes souffrant de SIDA [29]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ($CD4 < 100$) [39].

Elle réalise une méningo-encéphalite subaiguë ou chronique. Les manifestations cliniques sont en règle d'installation d'autant plus rapide que le sujet est plus immunodéprimé (SIDA, patient sous corticothérapie à forte dose) bien que des observations de cryptococcose neuroméningée de découverte fortuite aient été rapportées sur ce terrain [16,18,40].

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 [10].

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 [2]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2 % des cas [2,7].

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 réalisé un scanner cérébral. Celui-ci est habituellement normal ou révèle des anomalies non spécifiques comme une atrophie cortico-sous-corticale ou une dilatation ventriculaire.

Le LCR est en général hypertendu et clair (la PL soulage transitoirement le patient). Les éléments y sont nombreux mais ne dépasse pas 800/mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles ont cependant été décrites [2].

La protéinorrhachie est élevée (supérieure à 0,49 g/l peut atteindre 6 g/l) [26]. La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30 g/l).

Chez les patients très immunodéprimés, le LCR peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique mais le cryptocoque poussant en culture [37,34]

7.3. L'Atteinte cutanée

Elle résulte toujours d'une dissémination hématogène. L'atteinte cutanée survient dans 10 % des cas et témoigne de la dissémination de l'infection [2]. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu [41].

La lésion typique est une papule qui grossit en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, des masses sous cutanées ou des ulcérations à bords irréguliers. Chez les patients atteints de SIDA, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum Contagiosum* [41].

Le siège préférentiel de ces lésions est le visage et les extrémités, sans adénopathie satellite associée. Certaines lésions atypiques simulent une vésicule d'herpès

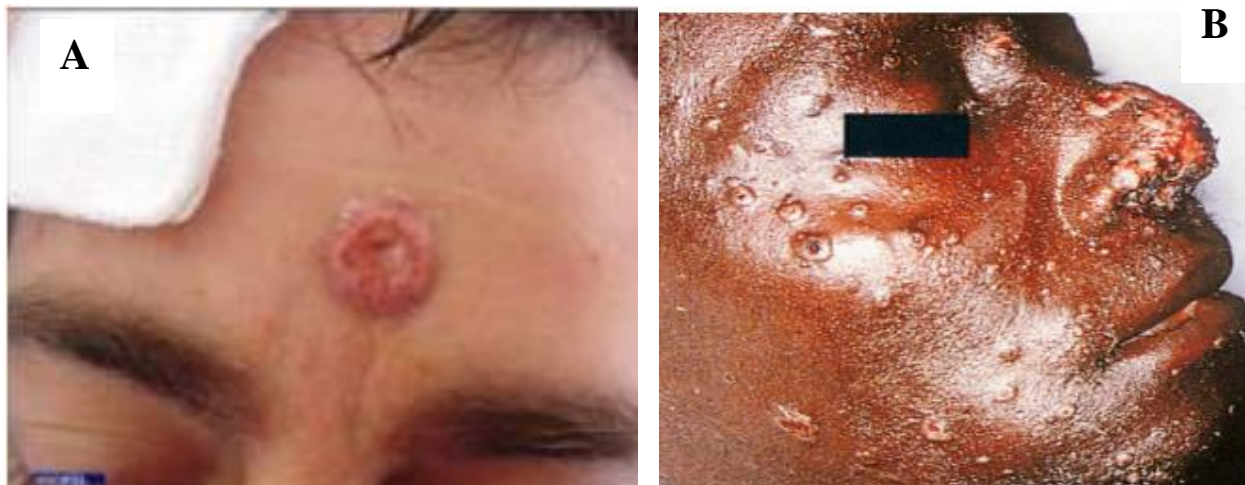


Figure 2 : Lésions cryptococques cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquées (B)[22]

7.4. L'atteinte osseuse

Elle s'observe dans 5 à 10 % des cas. Elle se manifeste par des abcès froids d'aspect pseudo tuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [10]. Le cryptocoque a comme les autres champignons, une préférence pour les épiphyses, les os du crâne et les vertèbres. L'os est en général lysé par le développement d'un abcès qui peut s'extérioriser à la peau [41]. Les lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique. La relative stabilité des lésions et l'absence de réaction périostée la différencient des autres mycoses osseuses.

Les cas d'arthrite septique ont été décrits [2].

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. Les autres organes fréquemment touchés sont : l'œil, le cœur, la prostate et le rein.

7.5. 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 [35]. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [2].

7.6. Le cœur

Peut être atteint réalisant de véritables myocardite, endocardite et péricardite.

7.7. L'atteinte prostatique

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [42].

7.8. L'atteinte rénale

Chez le transplanté rénal la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [2].

7.9. Les autres atteintes

Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque [43] et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [44].

8. Diagnostic positif :

Il repose sur la clinique, la biologie et l'anatomopathologie.

8.1. Les signes cliniques

- **Les céphalées** : frontales, temporales ou rétro orbitaires résistantes aux antalgiques. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à 75 % des cas [45,13].
- **Le syndrome méningé avec raideur de la nuque** n'est retrouvé qu'à environ 30 % des cas [46].

Des signes encéphalitiques (trouble de la vigilance, confusion mentale) sont retrouvés dans 10 à 30 % des cas.

Des crises convulsives dans 4 à 8 % des cas.

Un déficit localisé dans 6 à 11 % des cas.

La fièvre rarement supérieure à 39° C est présente dans 60 à 80 % des cas.

Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois, entrecoupée de périodes totalement asymptomatiques [40,47].

8.2. Diagnostic biologique

La mise en évidence du cryptocoque : seul l'isolement du cryptocoque permet d'affirmer ce diagnostic avec certitude.

- **Examen direct du LCR** après coloration à l'encre de chine. Il met en évidence des levures encapsulées (70 à 80 % de cas) [2]. Cet examen a une spécificité de 100 % et une très grande sensibilité 90 %. La cytochimie peut être normale ou anormale.
- **Culture du LCR** sur milieu de Sabouraud

Le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCR qui permet l'identification définitive et la détermination du sérotype de la levure. La culture positive après 48 heures d'incubation. Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100 % des cas. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levure [2].

Il est à noter que *C. neoformans* pousse bien à 30 et 37° C alors que la variété *gatti* pousse à 30° C [30]. Les colonies sont crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant ocrées en une semaine.

Il existe 2 types : lisse si la capsule est peu abondante et muqueuse dans le cas contraire.

Le cryptococque peut être isolé dans d'autres liquides biologiques et tissus : hémoculture, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.

8.3. Immunodiagnostic

8.3.1. 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 sensibilisé 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 [48]. 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 [2].

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*) [2]. Ces interférences ne sont pas supprimées par 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 [49].

8.3.2. 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 parasite, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule [50,51].

8.4. Anatomopathologie

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 épaisses, opaques, congestives.

L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [2].

Au total, le diagnostic de cryptococcose est facile :

- Mise en évidence de la levure capsulée dans l'encre de chine
- Examen simple et peu coûteux
- Culture aisée du champignon sur les milieux usuels
- Grande sensibilité de la détection des Ag solubles.

9. Diagnostic différentiel

Il se fait avec les autres causes de méningite à liquide clair à savoir : la méningite tuberculeuse, les méningites bactériennes à liquide clair, les méningites virales, la toxoplasmose cérébrale, les encéphalites et autres processus expansifs intracrâniens non tumoraux.

9.1. La méningite tuberculeuse [3]

C'est une méningite fébrile d'apparition progressive associée le plus souvent à de discrets signes encéphalitiques avec aggravation secondaire.

L'examen cytologique et biochimique du LCR suspecte le diagnostic en montrant :

- Une pléïocytose à prédominance lymphocytaire,
- Une protéinorrhachie supérieure à 2 g/l,
- Une hypoglycorachie
- Une hypochlorurorachie

La radiographie du thorax et l'IDR à la tuberculine sont obligatoires. Rappelons que la miliaire tuberculeuse est une grande pourvoyeuse de méningite lymphocytaire. L'examen direct est rarement positif et la découverte du bacille tuberculeux se fait par la culture de trois prélèvements successifs associés à la PCR, en mettant en évidence une petite quantité d'ADN et la méthode ELISA pourraient permettre un diagnostic précoce [52].

- **Les autres méningites bactériennes à liquide clair** (listerienne, Brucellienne, méningite au cours de la maladie de Lyme, méningite à leptospire, méningite syphilitique...).

9.2. Les méningites virales

Entérovirus

Méningite ourlienne

Herpétique

Méningite au cours de la primo-infection à VIH.

9.3. La toxoplasmose cérébrale

Parasitose liée à *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose constitue une infection ubiquitaire, extrêmement répandue dans la population, inapparent dans la plupart des cas et bénigne habituellement, sauf dans deux circonstances : la grossesse et l'immunodépression.

Sa prévalence est faible dans les régions au climat chaud et aride [53] ; cette prévalence varie selon les pays, sa gravité chez les sujets immunodéprimés est indépendante de leur origine géographique.

Son atteinte focalisée (60 %) est la plus fréquente et responsable de syndromes déficitaires complets ou partiels.

Dans la plupart des cas, la fièvre (10 à 72 %) complète le tableau clinique. La ponction lombaire a peu d'intérêt, seule l'imagerie et l'histologie peuvent aider au diagnostic.

9.4. Les encéphalites et autres processus expansifs intracrâniens non tumoraux survenant au cours du SIDA [33]

- La leucocéphalite multifocale progressive (LEMP)
- L'encéphalite à cytomégalovirus (CMV)
- L'encéphalite liée au VIH.
- Le tuberculome
- Le lymphome primitif

10. Traitement de la cryptococcose

Le traitement idéal des différentes formes cliniques de la cryptococcose n'est pas encore établi. Plusieurs antifongiques sont utilisables, leur modalité d'emploi dépendant essentiellement du terrain et de la localisation. Le but de ce traitement dans la localisation neuroméningée est de stériliser le LCR.

10.1. Moyens

10.1.1. Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg

Cet antifongique appartient à la famille des polyènes, utilisé depuis les années 1950, il a révolutionné le pronostic des méningites à cryptocoque, autrefois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50 % des cas [2]. Il n'y a pas de résistance primaire décrite in vitro. In vivo, l'Am B est fongistatique (l'obtention d'un effet fongicide nécessitant des taux sériques toxiques) et les risques de résistance aux traitements prolongés sont considérés comme négligeables [2].

Seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces, l'Am B ne traversant pas la barrière intestinale. Sa demi-vie plasmatique est de 24 à 48 heures, et du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques > 90 %, sa diffusion tissulaire est faible, son élimination est surtout biliaire. La diffusion méningée est très faible, son efficacité dans les

atteintes mycologiques neurologiques est secondaire à la pénétration de cette molécule très lipophile dans les méninges et le cerveau [55]. C'est malheureusement un produit toxique : rétention azotée, hypokaliémie, anémie, mauvaise tolérance veineuse nécessitant la mise en place d'un cathéter central, insuffisance rénale (constante, dose dépendante, en général réversible). Les réactions d'intolérance à type de fièvre, frissons et nausées peuvent être observées. Ces effets l'adjonction de l'acétyl salicylisilate de lysine (Aspégic) injectable 1 g, 30 minutes avant la perfusion, de prométhazine (phénergan) injectable 1 ampoule ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone 25–50 mg 1 h avant la perfusion pour améliorer la tolérance. L'administration en perfusion lente (8- 10h) alternée 1 jour sur 2 diminue ce risque toxique dû à l'accumulation sanguine du produit. De nouvelles formes galéniques d'Am B sont à l'étude. L'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide) permet d'en diminuer la toxicité [2,13]. Des posologies élevées d'Am B peuvent ainsi être administrées (3 à 7 mg/kg/j) avec une tolérance correcte. Cependant, en termes d'efficacité, les résultats ne sont pas aussi spectaculaires que pouvaient le laisser espérer les posologies [2].

10.1.2. Flucytosine (5FC) comprimé de 500 mg et en solution pour perfusion à 1 % (flacons en verre de 250 ml).

C'est une pyrimidine fluorée dont le mécanisme d'action est basé sur la capacité du champignon de l'absorber et de la désaminer. Son spectre d'activité est plus restreint que celui de l'Am B. La diffusion tissulaire est très bonne, sa fixation aux protéines plasmatiques étant faible. Dans le LCR, sa concentration est voisine du taux sérique. Sa demi-vie est de 4 à 6 heures. Elle est éliminée sous forme active dans les urines. Elle est disponible par voie orale et intraveineuse. Son principal effet secondaire est la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui peut être évitée en monitorant le taux sérique du produit, qui doit être au-dessus de 25 mg/l et en dessous de 100 mg/l. Par voie orale, la 5FC peut occasionner des troubles digestifs : nausées, diarrhées. Elle est active sur 95% des souches sauvages de cryptocoque, mais si elle est utilisée en monothérapie, des résistances par mutation apparaissent dans 30% des cas [2, 7]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [56]. L'association aux triazolés semble également intéressante [57].

10.1.3. Les dérivés azolés

Ils se divisent en deux groupes, les imidazolés, peu utilisé dans la cryptococcose, et les triazolés : Fluconazole, Itraconazole.

10.1.3.1. Le Fluconazole (FCZ), en perfusion de 100mg et en gélules de 50-100-200 mg

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il est hydrosoluble, sa biodisponibilité est de 90 %. Il est éliminé principalement par voie urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 26 heures. Il diffuse très bien dans le LCR (concentration de 60 à 80 % des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non [58], la tolérance est bonne. Les tests de sensibilité in vitro sont encore difficiles à maîtriser et à interpréter.

10.1.3.2. Itraconazole comp de 100 mg et en suspension buvable de 10 mg/ml

Produit uniquement disponible *per os*, c'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Son taux de fixation aux protéines est très élevé, son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites inactifs.

Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytoses [2]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques [50]. Sa tolérance est bonne. Les taux sériques peuvent être abaissés, voir effondrés en cas d'association à certains inducteurs enzymatiques : Rifampicine, Phénitoïne, Carbamazépine. En ce qui concerne l'association des triazolés à l'Am B, les résultats sont contradictoires. L'antagonisme classique de l'Am B avec les imidazolés semble être remis en cause avec les triazolés et dépendre au moins in vitro, de la lipophilie de l'azolé et des conditions d'expérimentation [2].

10.2. Indications

Avant le SIDA, les cryptococcoses étaient peu fréquentes et aucune étude thérapeutique comparative d'envergure n'était possible ; le traitement était basé sur certaines recommandations simples. Aujourd'hui, de nombreuses études ont permis l'établissement d'un traitement beaucoup mieux codifié surtout pour les patients immunodéprimés par le VIH [55]. Ainsi le choix du traitement dépendra essentiellement du site anatomique de l'infection, l'état clinique et du statut immunitaire du patient.

➤ **Chez le sujet immunocompétent [56,7]**

- **Les localisations pulmonaires, osseuses, cutanées, viscérales ou urinaires** : dans les cas de cryptococcose pulmonaire isolée et asymptomatique : une surveillance clinique et biologique pendant 2 à 3 mois suffira. Dans les cas symptomatiques, un traitement à base de Fluconazole 200-400 mg/jour pendant 3 à 6 semaines est indiqué.

Chez les sujets atteints de cryptococcose asymptomatique une antigénémie positive dans le sérum avec un titre $> 1/8$, ou ceux ayant une localisation urinaire ou cutanée, le traitement recommandé est le Fluconazole (FCZ) 200/400 mg/j pendant 3 à 6 mois [2,58,56,7].

Dans le cas contraire, chez les porteurs sains de *Cryptococcus neoformans*, un traitement standard est recommandé à base d'Am B 0,7-1 mg/kg/j plus Flucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le Fluconazole peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient. Les sujets immunodéprimés par autres causes que l'infection par le VIH peuvent être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection.

- **Chez les sujets immunodéprimés par le VIH** Chez le sujet séropositif au VIH, le traitement de la cryptococcose est toujours obligatoire quelle que soit la localisation [17, 51].
- **Chez les patients présentant une localisation pulmonaire isolée ou urinaire**, le Fluconazole (FCZ) à 200- 400 mg/j est indiqué. L'impact d'un traitement antirétroviral puissant évoqué aux paravents est de plus en plus discuté. Il est donc recommandé chez les sujets de VIH+ de maintenir le traitement jusqu'à amélioration de l'état clinique et une augmentation du taux de CD4 ≥ 200 cellules /mm³ [51]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.
- **Chez les patients immunodéprimés sévère**, une combinaison de Fluconazole 400mg/j plus Flucytosine 100-150 mg/j peuvent être utilisée pendant 10 semaines.
- **La localisation neuroméningée**

C'est ici que l'approche thérapeutique est la mieux codifiée. La fréquence des rechutes oblige à la prescription d'un traitement initial dit d'attaque, suivi d'un traitement d'entretien qui sera donné 6 mois après que le taux de CD4 soit supérieur à 200 cellules /mm³. En traitement d'attaque, l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/j répartis en 4 prises orales pendant 2 semaines) suivi par le FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines est le traitement de choix [60,61].

Après 10 semaines de traitement, la dose de FCZ peut être réduite à 200 mg/j et dépend de l'état clinique du patient et un taux de CD4 \geq 500 cellules/mm³ et un bon état clinique puis arrêt. Le second schéma consiste à donner de l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/jr pendant 10 semaines, suivis par le FCZ (200-400 mg/j). La forme lipidique de l'Am B peut être une alternative chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale [62]. Le Fluconazole 400-800 mg/j plus 5FC 100-150 mg/kg/j pendant 6 semaines est aussi une alternative à l'utilisation de l'Am B mais la toxicité de cette association est grande. Chez les patients dont la maladie est assez grave avec ou sans atteinte neuroméningée, le traitement de choix est l'Am B (0,5-1 mg/kg/j) pendant 6-10 semaines. Dans le cas contraire chez les porteurs sains de cryptocoque, un traitement standard peut être recommandé à base d'Am B (0,7-1 mg/kg/j) puis la Flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j pendant 2 semaines, suivis d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le FCZ peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient [2]. Les sujets immunodéprimés par autre cause que le VIH peut être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection. Le traitement d'entretien doit être d'une part en fonction des critères de gravité initiaux de la cryptococcose, et d'autre part en fonction des autres paramètres du patient (qualité de vie, interférences médicamenteuses...). Enfin devant tous cas de cryptococcose neuroméningée une attention particulière sur la prise en charge de la pression intracrânienne est impérative pour assurer un bon résultat clinique [15].

11. Pronostic

Le pronostic de cette affection est péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoce. L'évolution sous traitement peut être suivie par le dosage régulier de l'antigène cryptococcique dans le LCR [5].

12. Virus de l'immunodéficience humaine

13.1. Définition et classification du VIH/Sida

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine responsable du syndrome d'Immunodéficience Acquise appartient à la famille des Retroviridae, c'est un virus à ARN monocaténaire, ayant une capsid polyédrique, recouverte d'enveloppe membranaire. Les rétrovirus ont en commun le fait que leur génome doit être transcrit en ADN une transcriptase inverse (TI) [63].

13.2. Structure et morphologie du VIH

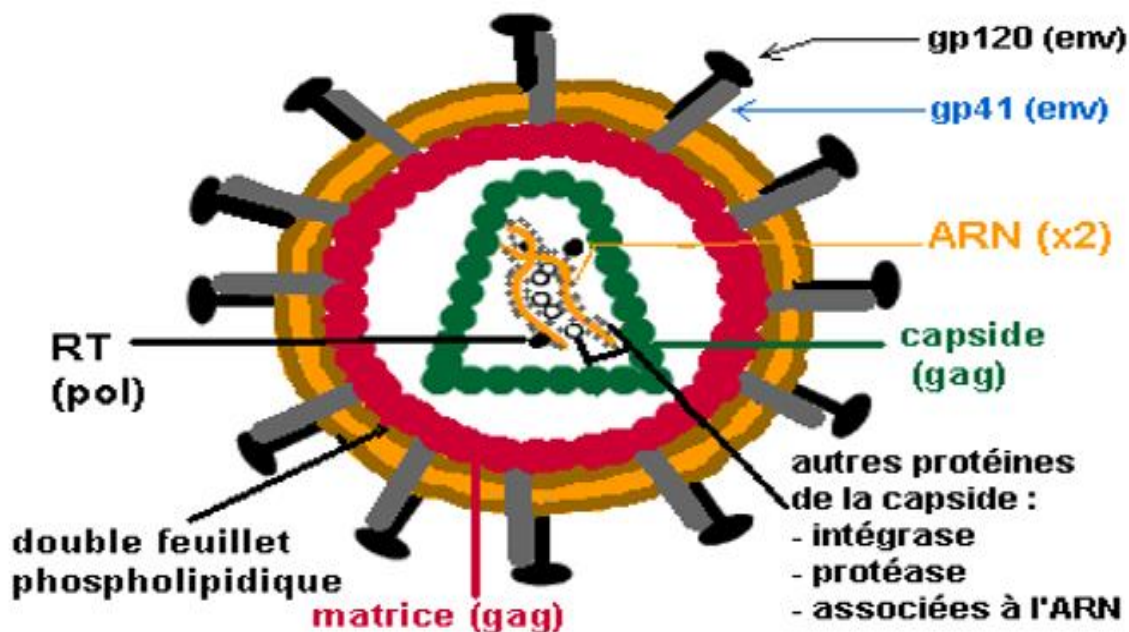


Figure 3 : Structure morphologique du HIV [64]

13.3. Historique de la découverte du VIH /Sida

C'est en 1981 que M. Gottlieb, à Los Angeles, est amené à observer une pneumonie à "*Pneumocystis carinii*" chez un sujet masculin jeune sans antécédents médicaux notables.

La Pneumocystose était alors une maladie exceptionnelle rencontrée chez les grands immunodéprimés iatrogéniques. Ce patient présentait un effondrement d'une population lymphocytaire jouant un rôle majeur dans l'orchestration des défenses immunitaires : les lymphocytes T porteurs des récepteurs CD4 (T CD4). En quelques semaines, d'autres cas de pneumocystose parfois associés à un sarcome de Kaposi vont être répertoriés chez des hommes jeunes qui sont tous homosexuels. Cette pathologie nouvelle dite le « gay syndrome » va faire l'objet de publications et d'alerte. Le terme SIDA va alors être retenu pour cette infection [65].

13.4. Cycle de réplication du VIH

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules micro gliales cérébrales peuvent être infectées par le VIH. La réplication virale a lieu dans plusieurs tissus. La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes : Le virus entre en contact avec le récepteur CD4 via sa glycoprotéine gp120, qui va subir certaines modifications lui permettant de se fixer à un corécepteur (CCR5 ou CXCR4). Cette fixation dévoile la gp41, permettant ainsi la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Il y a peu de temps, il était acquis

que la transcription inverse de l'ARN viral n'avait lieu qu'après la décapsidation. Or, de récentes études ont montré que cette étape pouvait avoir lieu également dans la capsid, présente dans le cytoplasme [66]. L'ARN génomique y est ainsi rétro-transcrit en ADN par la TI. L'ADN migre ensuite dans le noyau sous forme de complexe de pré-intégration pour être intégré dans le génome de la cellule hôte sous forme pro viral grâce à l'intégrase. L'ADN pro viral reste ensuite soit à l'état latent, soit est transcrit en ARN par la machinerie cellulaire. Les ARN produits sont destinés à plusieurs étapes : certains serviront de matériel génétique pour les nouveaux virions, d'autres seront traduits en poly protéines, en ayant subi une étape d'épissage au préalable ou non. Les poly protéines produites vont subir certaines modifications ; la gp160 est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, protéines qui vont ensuite migrer vers la membrane cellulaire. Les précurseurs gags et gag-Pol vont ensuite être clivés par la protéase virale, qui se sera auto-clivée de gag-Pol au préalable. Tous ces éléments vont ensuite se rapprocher de la membrane cellulaire pour être empaquetés. Le virion ainsi formé, après bourgeonnement, entre dans un processus de maturation grâce à la protéase pour aboutir à un virus mature dont la capsid est définitivement assemblée [67].

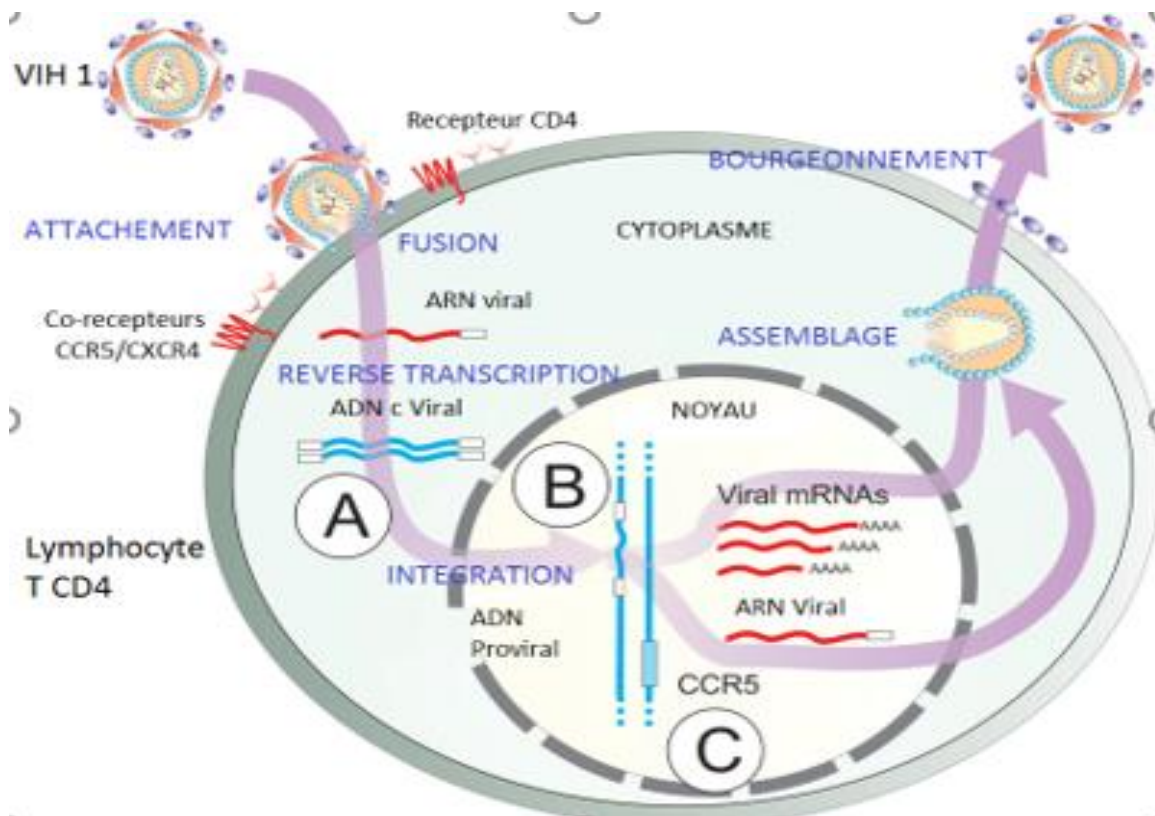


Figure 4 : Cycle du VIH [68]

13. Mode de transmission

Le virus est présent dans les liquides biologiques de l'organisme des personnes infectées. On le retrouve donc dans le sang, le sperme, le liquide séminal, les sécrétions anales, les sécrétions vaginales et le lait maternel. Les trois principaux modes de transmission sont donc sexuelles, sanguine et verticale (mère/enfant) [69].

13.1. Evolution naturelle de la maladie

L'infection par le VIH conduit à la destruction progressive des lymphocytes T CD4+ par l'effet cytopathogène du virus et la cytotoxicité de la réponse immune. De façon naturelle, l'infection évolue en plusieurs phases.

La phase de primo-infection, symptomatique ou non, se caractérise par une forte réplication virale, ayant pour conséquence une destruction massive des lymphocytes T CD4+. Cette destruction peut être due soit à l'effet cytopathogène du virus, soit à la lyse induite par les lymphocytes T CD8+.

La primo-infection est ensuite suivie par la mise en place de la réponse immunitaire spécifique, induisant ainsi une diminution de la charge virale. Pendant cette phase asymptomatique, dont le temps varie entre 8 et 12 ans, ont lieu simultanément la réplication virale et la destruction progressive du système immunitaire. Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4+ sont rapidement renouvelés jusqu'à ce que l'altération des organes lymphoïdes centraux ne permette plus leur régénération. S'ensuit ainsi une phase pré-sida où le système immunitaire affaibli ne peut plus combattre les infections opportunistes qui émergent, avant d'aboutir à la phase sida. Les mesures de la charge virale (quantification de l'ARN VIH plasmatique) et du taux de CD4 sont des valeurs fortement corrélées à l'évolution de la maladie, et sont les outils de suivi d'un patient. Quant aux anticorps anti-VIH, dont la détection est encore utilisée pour le diagnostic d'une infection VIH, ils ne sont détectables qu'à partir du 21^{ème} jour après l'infection, et l'Ag p24 dès le 14^{ème} jour [70].

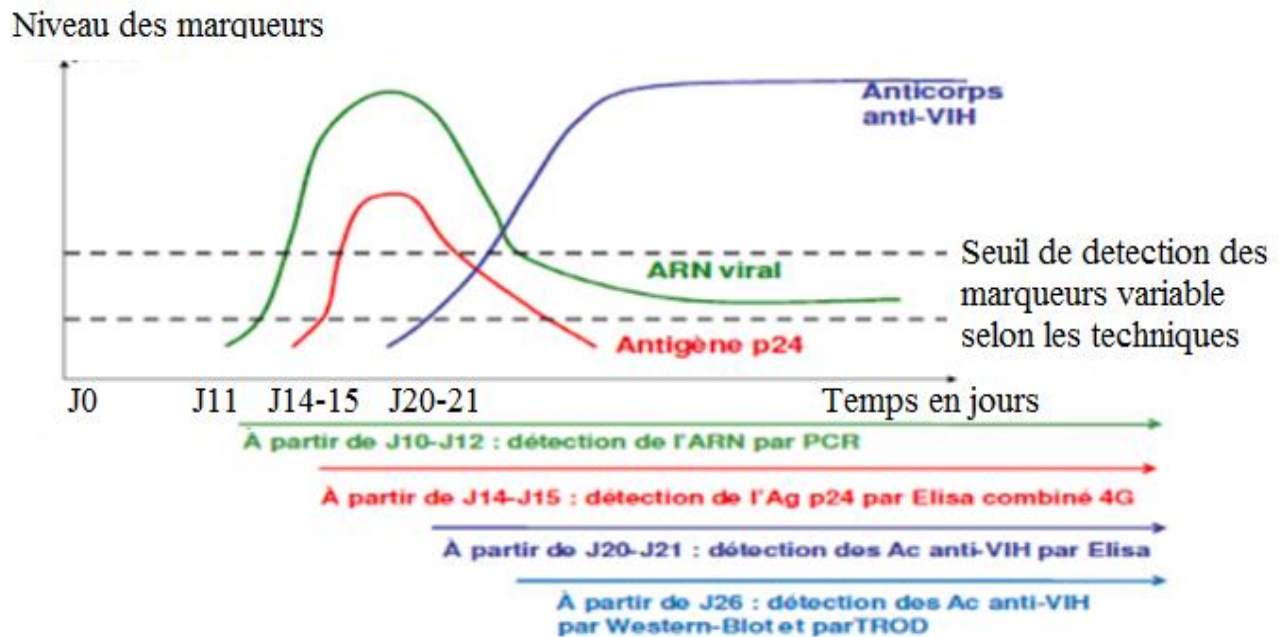


Figure 5 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [71]

Classification en stade clinique de l'infection Selon OMS 2013[71]

Stade clinique 1, il est défini par :

- Patient asymptomatique,
- Adénopathies persistantes généralisées,

Stade clinique 2, défini par :

- Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel,
- Dermatite séborrhéique,
- Prurigo
- Atteinte fongique des ongles
- Ulcérations buccales récurrentes,
- Chéilite angulaire
- Zona au cours des 5 dernières années, Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures,

Stade clinique 3, défini par :

- Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel,
- Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois,
- Fièvre prolongée inexplicée pendant plus d'un mois,

- Candidose buccale (muguet) persistante,
- Leucoplasie chevelue buccale,
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente ou en cours,
- Infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple),
- Gingivite, périodontite ou stomatite ulcéralive aiguës nécrosantes,
- Anémie inférieure à 8g/100ml, neutropénie inférieure à 500/mm³ ou thrombocytopénie inférieure à 50 000/mm³ inexpliquées.

Stade clinique 4, défini par :

- Pneumocystose
- Syndrome cachectique lié au VIH
- Toxoplasmose cérébrale
- Maladie de Kaposi
- Lymphome
- Leishmaniose viscérale
- Tuberculose extra-pulmonaire
- Isosporose chronique
- Encéphalopathie à VIH
- Infection à CMV (rétinite, ou viscérale autre)
- Mycobactériose atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200/mm³).

13.2. Epidémiologie

Bien que l'infection à VIH demeure l'un des défis de santé les plus importants au monde, la solidarité internationale qui s'est mise en place au cours de la dernière décennie pour lutter contre ce fléau continue de générer d'extraordinaires progrès. Combinée à l'émergence de nouveaux outils efficaces conçus pour prévenir les nouvelles infections et les décès liés au sida, la réussite spectaculaire de l'élargissement et de l'intensification des programmes liés au VIH a permis de jeter les bases de l'éradication définitive de cette maladie. À l'échelle mondiale, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017[73]. L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec 25,6 millions des cas de VIH ce qui représente 69,75% des personnes vivant avec le VIH dans le monde [74]. À l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections en 2017 avoisinait autour de 1,8 millions [73].

Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé (EDS MV), ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence. Globalement, les femmes sont les plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%). Le pic de séroprévalence se situe, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, dans la tranche d'âge 30-34 ans (2,2%), témoignage d'une épidémie bien installée [75].

13.3. Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'infection VIH est fondé sur une méthode sérologique indirecte c'est-à-dire sur la détection des anticorps, et reste dans la majorité des cas l'approche diagnostic la plus pertinente et la plus accessible.

La mise en évidence du virus par la méthode directe se fait par extraction et RT-PCR de l'ARN viral plasmatique.

13.3.1. Diagnostic indirect ou sérologique [76]

- **Dépistage**

Les tests de dépistage de l'infection par les VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2 par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide (pour la plupart), et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH-1 et -2 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA dites « combinées ». Si le sérum et le plasma restent les liquides biologiques utilisés en priorité pour des questions de qualité, d'autres matrices biologiques telles que le sang total capillaire, les urines ou la salive ont été proposées.

Au Mali, la dernière recommandation du ministère en charge de la santé au travers de la cellule du comité sectoriel de lutte contre le sida préconise l'utilisation du **Détermine HIV®** puis le **SD Bioline HIV®** en cas de positivité du premier et le **First Response HIV®** en cas de discordance entre les deux premiers.

- **Confirmation**

La technique de référence utilisée des tests sérologiques de confirmation est le Western-blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par

une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée. Des tests comparables au Western-blot, fabriqués à partir de protéines recombinantes et de peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support, sont agréés comme réactifs de confirmation. Leur sensibilité est un peu supérieure à celle des Western-blot mais des informations qu'ils apportent sont moins fines [76].

13.3.2. Diagnostic direct [76]

Il repose sur plusieurs techniques toutes réalisées à partir d'un simple prélèvement sanguin qu'il convient de répéter. La PCR-RNA plasmatique met en évidence le génome du virus dans le plasma par RT-PCR. C'est la « charge virale », réalisée également dans le suivi des adultes infectés. Le DNA Pro viral recherche le provirus intégré dans les cellules mononuclées réceptives (CD4 essentiellement). A Nice, le laboratoire de virologie effectue, sur le même prélèvement, une PCR-RNA plasmatique et une recherche quantitative de DNA pro viral (par PCR quantitative ; en temps réel). La conjugaison des deux techniques augmente la sensibilité.

13.4. Traitement

Les antirétroviraux sont des molécules virostatiques de synthèses de différentes natures chimiques regroupées en trois grandes classes selon leur mode d'action : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs), les Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs) et les inhibiteurs de la protéase (IPs). Une quatrième classe d'inhibiteurs de la fusion est actuellement en cours de développement. En 1996 arrive le concept de trithérapie, avec la disponibilité de nouvelles molécules antirétrovirales telles que les inhibiteurs de la protéase, montrant une réduction significative de la mortalité liée au SIDA.

En effet, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en restaurant le nombre de lymphocytes T CD4+ ; il doit rendre la charge virale plasmatique indétectable permettant une meilleure restauration du système immunitaire [63].

METHODOLOGIE

III. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service de maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G. Une structure de troisième niveau de référence dans le système sanitaire du Mali. Il est situé au Nord de la ville de Bamako sur la colline du même nom, à 8 km du centre-ville. Il comporte 17 services spécialisés parmi lesquels le service des maladies infectieuses et tropicales.

Le SMIT constitue la référence en matière de prise en charge médicale des personnes vivantes avec le VIH/SIDA (PvVIH) au Mali. Il comporte 37 lits au total et enregistre en moyenne 250 hospitalisations par an.

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective allant de janvier 2017 à décembre 2018 et une étude prospective de janvier 2019 à janvier 2020. C'est une étude transversale de type descriptive et analytique allant de janvier 2017 à janvier 2020.

3. Population d'étude

La population concernée par notre étude a été représentée par tous les patients hospitalisés dans le SMIT pendant la période d'étude.

• Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients vivants avec le VIH hospitalisés dans le SMI du CHU point G dont le diagnostic de cryptococcose était retenu par la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans les prélèvements après coloration à l'encre de chine, associée ou non à une culture.

Techniques :

✓ Coloration à l'encre de chine à l'état frais :

L'encre de chine, suspension des particules de carbone, sert de contrastant.

- Déposer sur une lame propre, soit une goutte de culture en milieu liquide, soit une goutte d'eau distillée dans laquelle on dissociera une parcelle de colonie.
- Déposer à côté une petite goutte d'une lamelle l'encre de chine.
- Recouvrir d'une lamelle (les deux gouttes se mélangent). 140 703 674 425 39

- Examiner la préparation à l'objectif x 40 en particulier dans la zone où l'encre de chine est diluée sans trop l'être (contraste adéquat). La capsule apparaît comme un halo clair autour de la levure.
- ✓ **Culture** : elle s'est déroulée en présence d'une flamme sur les échantillons dans deux tubes pour chaque prélèvement et à 30°C.

1^{er} tube A : contenait le milieu de Sabouraud+ Actidione + Chloramphénicol

Le 2nd tube B contenant : le milieu de Sabouraud + Chloramphénicol, les tubes étaient ensuite gardés dans une étuve à une température >30°C pendant 3 à 4 semaines.

Après 48 heures d'incubation on observait les colonies qui étaient crémeuses, à bord réguliers, brillantes, blanchâtres devenant ocrées en une semaine. Il en existait deux types : lisse si la capsule était peu abondante, et muqueux dans le cas contraire, cette culture permet de faire la numération des unités formant la colonie. La caractéristique principale de cette levure est que *C. neoformans* pousse bien pour les températures $\geq 30^\circ \text{C}$ contrairement aux autres espèces de cryptocoque. Sa grande sensibilité à l'Actidione fait qu'elle ne pousse pas sur le milieu Sabouraud Actidione (tube A). Autrement dit sa présence est notifiée par l'apparition de colonies blanches crémeuses prenant un aspect brillant.

- **Critères de non inclusion**

Toutes les personnes vivantes avec le VIH hospitalisés dans le SMIT pendant la période d'étude présentant des signes cliniques de Cryptococcose dont le cryptocoque n'a pas été mis en évidence

4. Taille de l'échantillon

$$n = \frac{(\varepsilon\alpha)^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{i^2} = \frac{(1,96^2) \cdot (0,051) \cdot (1 - 0,051)}{(0,08)^2}$$

n=29 cas

E($\varepsilon\alpha$)=valeur critique (1,96),

P= prévalence dans l'étude est de (0,051), prévalence en Afrique de l'ouest ;

i = Précision (0,08)

Dans notre étude, les diagnostics des formes topographique de cryptococcose cutanée et pulmonaire ont été posé devant les signes cutanés et les signes pulmonaires associé à la biologie (coloration à l'encre de chine positive ou culture du LCR).

5. Paramètres étudiés

❖ Paramètres qualitatifs :

Sexe, profession, statut matrimonial, signe fonctionnel à l'admission, état général, état de conscience, autre infection opportuniste associée, aspect macroscopique du LCR, coloration à l'encre de chine, résultat de la culture du LCR, statut sérologique du VIH, date de découverte du VIH par rapport à l'infection cryptococcique, antifongique utilisé en traitement initial, évolution du patient.

❖ Paramètres quantitatifs :

Age, température, taux de CD4, charge virale, durée d'hospitalisation, glycorachie, protéinorrhachie.

6. Saisie et analyse des données

Notre étude a porté sur 29 cas, les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle. La saisie et l'analyse ont été faites sur le logiciel SPSS version 16.0. Pour la comparaison des variables, nous avons utilisé le test exact de Fisher et le test de Chi-carré de Pearson. Les résultats ont été dits significatifs pour une probabilité p inférieure ou égale à 0,05.

7. Considération éthique

L'accord du chef de service nous a permis de faire l'inclusion des malades ; Sur la base d'un consentement verbal et éclairé, l'anonymat des patients a été préservé par attribution d'un numéro à tous les dossiers. Les données biologiques et cliniques ont fait l'objet d'une stricte confidentialité. Nous avons travaillé uniquement avec ces numéros.

Les résultats de nos travaux ont été utilisés dans le cadre du diagnostic des formes de cryptococcose (neuroméningée, cutanée, pulmonaire et bien d'autres) qui sont de plus en plus fréquentes au cours de notre pratique et le suivi des patients.

8. Diagramme de Gantt

Période	Jan 2019	Fév. 2019	Mars 2019	Avril 2019	Mai 2019	Juin 2019	Juillet 2019	Aout 2019	Sept 2019	Oct. 2019	Déc. 2019	Jan 2020	Fevr 2020	Mars 2020
Recherche Bibliographique		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Elaboration et Correction Du protocole			■	■	■	■	■							
Collecte et Analyse des Données				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Rédaction de la Thèse		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Correction du Document			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Soutenance														■

RESULTATS

IV. RESULTATS

4.1. Résultats globaux

Durant notre période d'étude, nous avons eu 1011 patients hospitalisés. Parmi eux, 753 étaient infectés par le VIH et parmi ces patients hospitalisés, 1003 patients (21 cas de cryptococcose) faisaient partie de l'étude rétrospective et les 8 patients (tous atteints de cryptococcose) restants de l'étude prospective.

Nous avons diagnostiqué au total 29 cas de cryptococcose, La fréquence hospitalière de cette affection est de 2,9% sur l'ensemble des hospitalisations et la fréquence chez les PvVIH est de 3,9%.

Etude descriptive

4.2. Données sociodémographiques

4.2.1. Age des patients

Tableau I: répartition des patients atteints de cryptococcose selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (en année)	Effectif	Pourcentage (%)
< 30	10	34,5
[30-40[8	27,6
[40-50[6	20,7
≥ 50	5	17,2
Total	29	100

La classe d'âge modale était celle de moins de 30 ans (**34,5%**). L'âge moyen était de 37,4 ans \pm 11,6 ans et les extrêmes étaient de 18 ans et 60 ans.

4.2.2. Sexe des patients

Tableau II: répartition des patients atteints de cryptococcose selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	18	62,1
Féminin	11	37,9
Total	29	100

Les hommes sont plus représentés que les femmes, le sexe ratio était de **1,6**.

4.2.3. La profession

Tableau III: répartition des patients atteints de cryptococcose selon la profession

Profession du patient	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	10	34,5
Ouvrier/artisan	8	27,6
Commerçant	5	17,2
Autres*	4	13,8
Retraités	2	6,9
Total	29	100

* fonctionnaire (1), pompiste (1), bénévole (1), chauffeur et enseignant (1),

Les catégories socioprofessionnelles les plus représentées étaient celle des ménagères (**34,5%**) et celle des ouvriers et artisans (**27,6%**).

4.2.4. Le lieu de résidence

Tableau IV: répartition des patients atteints de cryptococcose selon la résidence

Lieu de résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Communes 1	2	6,9
Commune 3	11	37,9
Commune 4	5	17,2
Commune 5	4	13,8
Commune 6	7	24,1
Total	29	100

La majorité de nos patients provenait de la commune 3 soit **37,9%**.

4.2.5. Statut matrimonial

Tableau V : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la situation matrimoniale

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Marié	19	65,5
Célibataire	7	24,1
Veuf/veuve	2	6,9
Divorcé(e)	1	3,4
Total	29	100

Plus de **65,5%** de nos patients étaient mariés.

4.2.6. Notion de voyage à l'étranger

Tableau VI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le voyage à l'étranger

Voyage à l'étranger	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	3	10,3
Non	26	89,7
Total	29	100

Peu de patients ont séjourné à l'étranger soit 10,3% durant les trois dernières années.

4.2.7. Notion d'élevage domestique

Tableau VII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la notion d'élevage domestique

Elevage domestique	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	8	27,6
Non	21	72,4
Total	29	100

Peu de patients faisaient de l'élevage domestique soit 27,6%.

4.2.8. Type d'animal

Tableau VIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le type d'animal élevé

Type d'animal	Effectif	Pourcentage (%)
Pigeons	8	27,6
Moutons	4	13,8
Autres*	2	6,9
Aucun	15	51,7
Total	29	100

*Autres : poules (1), canards (1).

Les éleveurs de pigeons et moutons étaient les plus représentés soit respectivement **27,6%** et **13,8%**.

4.3. Données cliniques

4.3.1. Signes généraux

Tableau IX : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes généraux à l'admission

Signes généraux	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Altération de l'état général	16	55,1	13	44,9	29 =
Altération de la conscience	6	20,7	23	79,3	100%

La majorité des patients avait un état général altéré soit **55,1%**.

4.3.2. La température

Tableau X : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la température à l'admission

Température (°C)	Effectif	Pourcentage (%)
< 38	15	51,7
[38-39[13	44,8
≥ 39	10	34,5
Total	29	100

La moitié des patients avait une température inférieure à 38°C ; la température moyenne était de 37,7°C avec comme extrêmes 35,3 et 39,5°C.

4.3.3. Signes fonctionnels

Tableau XI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes fonctionnels à l'admission

Signes fonctionnels	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Céphalées	12	41,4	17	58,6	29 = 100%
Sensation de fièvre	10	34,5	19	65,5	
Toux	5	17,2	24	82,8	
Autres*	2	6,9	27	93,1	

*Autres : hallucination (1), conjonctivite (1).

Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient représentés par **des céphalées** et **la sensation de fièvre**, soit respectivement **41,4%** et **34,5%**.

4.3.4. Signes physiques

Tableau XII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les signes physiques à l'admission

Signes physiques	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Douleur abdominale	8	27,6	21	72,4	29 = 100%
Raideur de la nuque	7	24,1	22	75,9	
Signe de Brudzinsky	6	20,7	23	79,3	
Délires	5	17,2	24	82,8	
Râles crépitants	5	17,2	24	82,8	
Signe de Kernig	4	13,8	25	86,2	
Agitation	2	6,9	27	93,1	
Autres*	2	6,9	27	93,1	

*Autres : monoparésie (1), masse abdominale palpable (1).

Les signes physiques les plus représentés étaient **la douleur abdominale** et **la raideur de la nuque**, soit respectivement **27,6 %**, et **24,1%**.

4.3.5. Sièges des lésions dans la cryptococcose cutanée

Tableau XIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le siège des lésions cutanée

Siège des lésions cutanée	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Disséminée	10	34,5	19	65,5	29 = 100%
Membres	6	20,7	23	79,3	
Tête	3	10,3	26	89,6	
Tronc	1	3,4	28	96,6	
Absente	9	31,0	20	69,0	

Le siège des lésions cutanée le plus représenté était disséminée (membres et tête) puis celui des membres, soit respectivement **34,5%** et **20,7%**.

4.3.6. Le Type de lésions élémentaires

Tableau XIV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le type de lésions élémentaires

Type de lésions élémentaires	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Papules ombiliquées	12	41,4	17	58,6	29 = 100%
Pustules	4	13,8	25	86,2	
Ulcérations	3	10,3	26	89,7	
Macules hyperchromiques	2	6,9	27	93,1	

Les lésions cutanées les plus représentées étaient **les papules ombiliquées (41,4%)**.

4.3.7. Pathologies associées et opportunistes

Tableau XV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les pathologies associées

Pathologies associées	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Paludisme	14	48,3	15	51,7	29 = 100%
Toxoplasmose cérébrale	10	34,5	19	65,5	
Candidose buccale	8	27,6	21	72,4	
Tuberculose pulmonaire	4	13,8	25	86,2	
Pneumopathie bactérienne	3	10,3	23	79,3	
Herpès génital	2	6,9	27	93,1	
Autres*	2	6,9	27	93,1	

*Autres : abcès du psoas (1), maladie de FAHR (1).

La pathologie associée la plus représentée était **le paludisme (48,3%)**. **La toxoplasmose cérébrale** et **la candidose buccale** étaient des pathologies opportunistes les plus fréquemment associées à la cryptococcose (respectivement **34,5** et **27,6%**).

4.4. Données cytochimiques et immuno-virologiques

4.4.1. La macroscopie du LCR

Tableau XVI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la macroscopie du LCR

Macroscopie du LCR	Effectif	Pourcentage (%)
Clair	18	62,1
Hématique	3	10,3
Trouble	3	10,3
Inconnu	5	17,3
Total	29	100

La macroscopie du LCR était pour la plupart d'aspect **claire** soit **62,1%** des prélèvements.

4.4.2. La culture du LCR

Tableau XVII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la culture du LCR

Culture du LCR	Effectif	Pourcentage (%)
Présence de cryptococoques	9	42,9
Stérile	12	57,1
Sous Total	21	100
Non réalisée	8	27,6
Total	29	

La culture du LCR sur milieu de Sabouraud revenait pour la plupart des cas **stérile (57,1%)**.

4.4.3. Le comptage de lymphocytes TCD4

Tableau XVIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la valeur absolue de CD4

Valeur absolue de CD4 (cellule/mm ³)	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 100	16	55,2
> 100	4	13,7
Sous total	20	100
Non réalisé	9	31,0
Total	29	

La majorité des patients ayant réalisé le comptage **des CD4 avait une valeur absolue inférieur ou égale à 100 cell/mm³**, soit **55,2%** avec une moyenne $81,3 \pm 101,4$ cell/mm³.

4.4.4. La charge virale

Tableau XIX : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la charge virale

Charge virale (copies/ml)	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 10000	2	33,3
> 10000	4	66,7
Sous total	6	100
Non réalisée	23	79,3
Total	29	

Peu de patients avaient réalisé la charge virale (6) parmi lesquels **66,7%** avaient **une charge virale supérieure à 10000 copies/ml** ; une moyenne de $4,37^{E5} \pm 692723,2$ copies/ml.

4.4.5. Les globules blancs du LCR

Tableau XX : répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction des globules blancs dans le LCR

Globules blancs dans le LCR (cellules/mm ³)	Effectif	Pourcentage (%)
[0-1.10 ³ [5	45,4
[10-30.10 ³ [4	36,4
≥ 30.10 ³	2	18,2
Sous total	11	100
Non réalisée	18	62,1
Total	29	

Peu de patients avaient réalisés la cytologie du LCR à la recherche des globules blancs soit 45,5% des cas (11/29) et une moyenne de 1,04E⁴ cellules/mm³ avec comme extrêmes 1.10³ et 490.E³cellules/mm³.

Tableau XXI: répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction des globules rouges dans le LCR

Globules rouges dans le LCR (cellules /mm ³)	Effectif	Pourcentage (%)
[0-1.10 ⁶ [4	33,3
[10-30.10 ⁶ [5	41,7
≥ 30.10 ⁶	3	25
Sous total	12	100
Non réalisée	17	58,6
Total	29	

Peu de patients avaient réalisés la cytologie du LCR à la recherche des globules rouges soit 41,7% des cas (12/29) et une moyenne de 3,54E⁶ cellules/mm³ avec comme extrêmes 1.10⁶ et 650.E⁶cellules/mm³. Concernant le taux de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles, 1 seul patient dans chaque cas les avaient réalisés.

4.4.6. La protéinorrhachie

Tableau XXII: répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction de la protéinorrhachie

Protéïnorrhachie (en g/l)	Effectif	Pourcentage (%)
[0,2-0,5[3	33,3
[0,5-1,5[2	22,2
[1,5-3[2	22,2
≥ 3	2	22,2
Sous total	9	100
Non réalisée	20	68,9
Total	29	

On note une hyperprotéïnorrhachie chez la majorité de nos patients (6 sur 9) soit **66,7%** avec

4.4.7. La glycorachie

Tableau XXII : répartition chez les patients atteints de cryptococcose selon la glycorachie

Glycorachie (en g/l)	Effectif	Pourcentage (%)
[1-2[7	63,6
[2-3]	3	27,3
> 3	1	9,1
Sous total	11	100
Non réalisée	18	62,1
Total	29	

Une hypoglycorachie a été observée chez la majorité de nos patients soit **63,6%** avec une moyenne de **2,07 ± 0,74 g/l**.

4.4.8. Taux d'hémoglobine

Tableau XXIV : répartition chez les patients atteints de cryptococcose selon le taux d'hémoglobine

Hémoglobine (en g/dl)	Effectif	Pourcentage (%)
< 7	3	10,3
[7-9[9	31,0
[9-11[11	37,9
≥ 11	6	20,7
Total	29	100

La classe du taux d'hémoglobine la plus représentée était celle comprise entre **9 et 11** avec un taux de **37,9%**, l'anémie était retrouvée chez **93%** de nos patients avec une moyenne de **2,8 ± 0,9 g/dl**.

4.5. Diagnostic

4.5.1. Les diagnostics des formes cliniques

Tableau XXIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon les localisations

Localisation	Effectif	Pourcentage (%)	
Neuroméningée	16	55,2	
Cutanée	2	6,9	
Multifocale	Pulmonaire + NM	2	6,9
	Cutanée + NM	9	31,0
Total	29	100	

La cryptococcose neuroméningée isolée était la forme topographique la plus fréquente (**55,2%**). Cependant les formes multifocales étaient diagnostiquées chez **37,9%** des patients

4.6. Voie d'administration

Tableau XXIV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la voie d'administration du fluconazole

Voie d'administration du fluconazole	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Orale uniquement	22	75,9	7	24,1	29 = 100%
Injectable + relais oral	7	24,1	22	75,9	

La voie d'administration la plus utilisée était **la voie orale uniquement** soit **75,9%**.

4.7. Traitement

Traitement adjuvant

Tableau XXV : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le traitement adjuvant

Adjuvants	Oui		Non		Total
	N	%	N	%	
Réhydratation	14	48,3	15	51,7	29 = 100%
Transfusions	11	37,9	18	62,1	
Anticonvulsivants	4	17,8	25	82,2	

Parmi les patients hospitalisés la plupart aurait reçus un plan de réhydratation et des transfusions de sang ; soit respectivement **48,3%** et **37,9%**.

4.8. Evolution

4.8.1. Durée d'hospitalisation

Tableau XXVII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation (en jours)	Effectif	Pourcentage (%)
< 7	2	6,9
[7-14[3	10,3
[14-30[8	27,6
[30-60[12	41,4
≥ 60	4	13,8
Total	29	100

La classe modale de la durée d'hospitalisation était celle de 30 à 60 jours (**41,4%**), soit une durée moyenne de **40,7± 22,4 jours**.

4.8.2. L'évolution clinique

Tableau XXVIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon l'évolution

Evolution	Effectif	Pourcentage (%)
Décédés	11	37,9
Survivants	18	62,1
Total	29	100

Au cours de l'hospitalisation, **11** patients sous traitement sont décédés, soit une létalité de **37,9%**.

Etude analytique

4.8.3. Comptage de CD4 et évolution

Tableau XXVIII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre la valeur absolue de CD4 et l'évolution clinique

Valeur absolue de CD4 Et Décès		Décès				Total	
		Oui		Non		N	%
		N	%	N	%		
CD4	≤ 100	9	56,3	7	43,7	16	100
	> 100	0	0	4	100	4	100
Total		9	45	11	55	20	100

Le comptage de CD4 était significativement associé à l'évolution de la Cryptococcose. Les patients qui avaient une valeur absolue de CD4 ≤ 100 avaient une survie à **43,7% (7/16)** tandis que pour ceux qui avaient une valeur absolue de CD4 > 100 elle était à **100% (4/4)**, la moyenne était de **81,3 cell/mm³** avec comme extrêmes de **1** et **368 cell/mm³**. (**P=0,04**). Tous ces patients étaient VIH+.

4.8.4. Formes cliniques et évolution

Tableau XXIXI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre les formes cliniques et l'évolution

Formes cliniques et Décès		Décès				Total	
		Oui		Non		N	%
		N	%	N	%		
Cryptococcose Neuroméningée		6	37,5	10	62,5	16	100
Cryptococcose cutanée		11	84,6	2	15,4	13	100
Cryptococcose multifocale		8	72,7	3	27,3	11	100
Total		14	48,3	15	51,7	29	100

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la forme topographique de la cryptococcose et le décès (**P=0,14**). Parmi les patients atteints de cryptococcose neuroméningée la survie était de **62,5%** ; et ceux atteints de la forme multifocale, elle était de **27,3%**.

4.8.5. Forme galénique et évolution

Tableau XXXI : répartition des patients atteints de cryptococcose selon le lien entre la forme galénique et l'évolution clinique

Forme galénique et évolution						
Forme galénique	Décès				Total	
	Oui		Non		N	%
	N	%	N	%		
Fluconazole oral	11	50	11	50	22	100
Fluconazole injectable	4	57,1	3	42,9	7	100
Total	15	51,7	14	48,3	29	100

Parmi les patients qui avaient utilisés la voie orale uniquement, la survie était de **50%** et parmi ceux qui avaient utilisés la voie injectable, la survie était de **42,9%** seulement. Cette différence n'est pas statistiquement significative (**P= 0,7**).

4.8.6. Anémie et évolution

Tableau XXXII : répartition des patients atteints de cryptococcose selon l'anémie et l'évolution clinique

Forme galénique et évolution							
Anémie (g/dl)		Décès				Total	
		Oui		Non		N	%
		N	%	N	%		
HB	< 7	4	100	0	0	4	100
	[7-9[3	37,5	5	62,5	8	100
	[9-11]	6	60	4	40	10	100
Total		13	59,1	9	40,9	22	100

La survie des patients atteints de cryptococcose avec anémie sévère (taux d'Hb <7g/dl) était nulle cependant elle était de **62,5%** si le taux Hb compris entre 7 et 9 g/dl et de 40% s'il est compris entre 9 et 11 g/dl, cette différence n'est pas statistiquement significative (**P= 0,3**).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

A. Les limites et difficultés de l'étude

Lors de ce travail nous avons rencontrées certaines difficultés. Il s'agit entre autres de :

- manque de moyens financiers des malades pour une bonne prise en charge des cas (frais d'hospitalisation, d'examen biologiques en général, thérapeutique en particulier) a constitué un handicap pour le suivi des patients.
- non disponibilité des antifongiques systémiques dans les officines de pharmacie à Bamako a constitué un frein, dans la prise en charge thérapeutique selon les standards internationaux.
- la faiblesse du plateau technique, empêchant la recherche systématique de l'antigène (Ag) cryptococcique sur les différents liquides biologiques (LCR, expectorations, sang, urines...) provenant des patients hautement suspects d'infection Cryptococciques et le sérotypage n'ont pas pu être réalisés, la non réalisation de certains examens complémentaires comme la tomodensitométrie cérébrale dont l'appareil était souvent en panne ainsi que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) inaccessible dû au fait que les patients étaient tous immunodéprimés au VIH donc risquant de contaminer le matériel.
- Difficultés à avoir le liquide céphalorachidien (LCR) lors de la ponction lombaire, d'où le délai de réalisation de l'examen du LCR et le retard dans la prise en charge thérapeutique.

Tous ces facteurs ont été des freins techniques pour mieux appréhender l'importance des méningites à Cryptocoque.

Notre étude a concerné les personnes vivantes avec le VIH et hospitalisées dans le SMIT de l'hôpital du Point G s'occupant de patients généralement adultes. Elle ne permet pas de ce fait d'évaluer l'ampleur du problème de la cryptococcose dans la population générale. Cependant cette nouvelle étude sur la cryptococcose au Mali permet d'apporter des informations complémentaires et de mettre à jour les données sur cette pathologie.

B. Aspects épidémiologiques

Sur les 1011 patients hospitalisés au cours de notre étude, 29 patients ont été retenus soit une prévalence de 2,9%. Parmi ces patients hospitalisés, 21 cas de cryptococcose ont fait partir de l'étude rétrospective et 8 cas de cryptococcose de l'étude prospective.

Sur les 29 patients retenus, 16 patients étaient à un stade avancé ($CD4 < 100$ cellules/mm³) parmi lesquels 16 ont présenté une méningite à cryptocoque soit une fréquence spécifique de 48,3%.

La fréquence chez les personnes infectées par le VIH est de 3,9% qui est légèrement inférieure à celle retrouvée par **Minta et al** [9] en 2014 soit 5,9% de cryptococcose neuroméningée portant sur 235 malades infectés par le VIH/SIDA.

Cette différence est probablement due au fait que les tests du diagnostic notamment la coloration à l'encre de chine, la recherche d'Antigène cryptococcique et la culture étaient plus accessibles en 2014. En effet nous avons eu beaucoup de cas suspects mais n'avons inclus dans notre étude que les cas qui ont réalisé la PL avec coloration positive à l'encre de chine et/ou la culture du LCR.

C. Caractéristiques sociodémographiques

• L'âge

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients est de $37,4 \pm 11,6$ ans avec comme extrêmes 18 et 60 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle inférieure à 30 ans (34,5%). Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose est un véritable indicateur de portage du VIH [56] et aussi du fait que cette tranche d'âge est similaire à celle la plus active sexuellement donc plus touchée par le VIH selon EDS-MV. Cette atteinte des adultes jeunes par la cryptococcose était retrouvée par d'autres auteurs Africains. **Bissagnéné et al** [57] en 1994 ; **Eholie et al** [11] en 1997 qui ont trouvé une moyenne d'âge de $33,2 \pm 8,5$ ans avec une prévalence élevée entre 15 et 44 ans. Cette jeunesse d'âge s'explique par le fait que le VIH est une pathologie des sujets jeunes en âge d'activité sexuelle qui est le principal mode de transmission en Afrique.

• Le sexe

Nous avons constaté une prédominance masculine de 62,1% et un sexe ratio de 1,6. Cette forte prévalence masculine sur terrain VIH qui est pourtant une infection touchant plus les femmes serait liée aux professions qui exposeraient plus les hommes avec les sources de contamination cryptococcique. Ce résultat est similaire à ceux obtenus par d'autres auteurs en Afrique. Ainsi, **Eholie et al** en Côte d'Ivoire, **Minta et al** au Mali et **Elfane et al** au Maroc retrouvaient une prédominance masculine chez les patients atteints de cryptococcose sur terrain VIH [11,3,1].

- **La profession**

Dans notre série, les occupations les plus représentées sont celles des ménagères avec 34,5% des cas, suivies de celles des ouvriers ou artisans avec 27,6 % cas. Les femmes comme les hommes sont susceptibles d'être contaminés par *Cryptococcus spp* suite à l'exposition aux poussières de maison, mais les professions d'ouvriers/artisans constitueraient une exposition supplémentaire pour les hommes.

Il est admis que le VIH atteint le plus souvent les couches les plus démunies ce qui les rend plus vulnérables. En plus de la précarité des emplois, le VIH qui évolue à ce jour à la manière de maladie chronique est peut-être à l'origine de la perte des emplois pouvant accroître la pauvreté des populations.

- **Le statut matrimonial**

Dans notre étude, plus de 65,5% de nos patients étaient mariés, ces données sont identiques à celles de l'EDS-M V où la proportion des mariés varie entre 60 et 85% de la population. Ceci peut s'expliquer par le fait que la proportion d'hommes et de femmes en union augmente avec l'âge.

- **La résidence**

La forte représentativité des patients résidant en commune 3 au cours de notre étude avec 34,6 % pourrait s'expliquer par le fait que cette commune est le lieu d'implantation du CHU du Point G qui constitue le site de l'étude. Dans d'autres études la zone de résidence des patients est le plus souvent liée aux activités d'élevage de volaille dans ces régions [57,3].

Voyage à l'étranger et élevage d'animaux contaminants

Dans notre étude, peu de patients avait séjourné à l'étranger soit 10,3% durant les trois dernières années contrairement à l'étude de **Diallo A** [62] en 2007 où le nombre de patients était nettement supérieure (60% de patients) ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients avait un bas niveau social donc n'avait pas les moyens d'effectuer des voyages à l'étranger.

L'élevage domestique était réalisé dans 27,6% des cas contrairement à l'étude de **Diallo A** qui était de 14% des cas ; ceci s'explique par le fait que la profession d'artisan était la 2^e catégorie socioprofessionnelle hautement représentée après celle des ménagères.

Les éleveurs de volailles représentaient dans notre étude 41,4% des cas contrairement à celle de **Diallo A** en 2007 qui étaient de 83%.

D. Caractéristiques cliniques et biologiques

✓ **Aspects cliniques**

• **Signes généraux**

Les résultats de notre étude ont montré que la majorité de nos patients avait un état général altéré à l'admission soit 55,1% des cas.

Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients était à un stade avancé du VIH.

• **Signes fonctionnels**

Dans notre étude, le délai moyen entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation est d'une semaine environ. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'un début insidieux ou progressif marqué par des céphalées intermittentes plus ou moins intenses et rebelles aux antalgiques dans 41,4% des cas.

La sensation de fièvre et la toux étaient présentes dans 34,5% et 17,2% avec une température moyenne de 36,7°C avec comme extrêmes compris 35,3°C et 39,5°C ;

Selon **Tattevin et al** [7] en 1998, une étude parisienne portant sur 76 cas de cryptococcose neuroméningée chez les patients séropositifs pour le VIH, les céphalées étaient présentes dans 69 % des cas (céphalée associée aux vomissements) et la fièvre dans 86 % des cas.

Cette différence des symptômes de cette maladie énoncée par différents auteurs était liée aux stades évolutifs. Toutes nos observations sont en accord avec les données de la littérature selon laquelle les céphalées et la fièvre modérée < 39°C sont généralement les signes les plus constants [2].

• **Signes physiques**

Dans notre série, les signes physiques les plus représentés étaient la douleur abdominale suivie de la raideur de la nuque soit respectivement 27,6% et 24,1% ;

Les râles crépitants et les papules ombiliquées étaient respectivement de 17,2% et 41,4% ;

Le syndrome méningé avec raideur de la nuque avait été retrouvé dans 24,1% des cas.

Nos résultats sont similaires à ceux de **Bissagnéné et al** [57] qui ont trouvé 26 cas de méningite à cryptocoques sur 149 cas malades et **Minta et al en 2014** sur 2 observations cliniques, ceci serait dû au fait qu'il y'a une faible concentration de cellules et de substances immunitaires à ce niveau ; les formes extra neuroméningées étaient difficiles à diagnostiquer à cause du décès précoce et du manque de moyens financiers des malades.

✓ **Les formes cliniques**

Dans notre étude, La cryptococcose neuroméningée et cutanée isolées étaient retrouvées respectivement 55,1% et 10,3% des cas. Les cryptococcoses multifocales étaient diagnostiquées chez 37,9% des patients, il s'agissait de 2 (10,3%) cas de localisation neuroméningée et pulmonaire et de 9 (31,0%) cas de localisation neuroméningée et cutanée.

Les formes pulmonaires sont difficiles à diagnostiquer à cause du fait que la réalisation du lavage broncho alvéolaire est difficile pour les PvVIH et les formes cutanées c'est la biopsie qui était difficile à réaliser faute de moyens financiers et du décès précoce des malades.

- **Signes cutanés**

Dans notre étude les lésions cutanées étaient sous forme de *pseudo-Molluscum Contagiosum* et ont été retrouvées chez 21 patients soit 72,4 % des cas. Ceci dénote une atteinte cutanée, signe de dissémination de l'infection dans 5 à 10 % des cas [2]. La peau constitue le site métastatique préférentiel après le SNC ;

Le siège des lésions dans la cryptococcose cutanée le plus représenté était le siège disséminé : c'est-à-dire la localisation en même temps au niveau des membres, de la tête et du tronc (34,5%) ; suivie de la localisation au niveau des membres uniquement (20,7%).

L'atteinte cutanée survient dans 5 à 10% des cas de cryptococcose d'après **Ki-Zerbo** [77] en 1999 *et al* et aussi **Bamba et al** en 2012 [78].

Nous n'avons pas pu effectuer une biopsie cutanée faute de moyens financiers et du décès précoce des patients.

- **Pathologies associées et opportunistes**

Les résultats de notre série ont rapporté que la pathologie associée la plus représentée était le paludisme (48,3%). La toxoplasmose et la candidose buccale étaient des pathologies opportunistes les plus fréquemment associées à la cryptococcose (respectivement 34,5 et 27,6%).

Dans la série de **Sow et al** [47] la candidose œsophagienne était associée dans 71 % des cas, la tuberculose pulmonaire dans 42,8 % des cas, la diarrhée chronique dans 28,5% des cas et la toxoplasmose dans 14,3% des cas ;

Ceci peut s'expliquer par le fait que la cryptococcose survient à un stade très avancé de l'infection à VIH, le dépistage du VIH se fait généralement tardivement, aussi chez certains patients la mauvaise observance au traitement ARV et enfin l'échec thérapeutique.

- ✓ **Aspects biologiques**

Dans notre étude, la sérologie VIH a été réalisée chez tous les patients et tous étaient porteurs de VIH de type 1 ; nos résultats sont différents de ceux de **Bissagnéné et al** qui ont trouvé 141 cas de VIH sur 149 soit un taux de 94,6 % de séropositifs.

Selon les données de la littérature, la cryptococcose surviendrait à un stade d'immunodépression avancé ($CD4 < 100$ cellules/mm³) [2].

Parmi les patients atteints de cryptococcose, 16 avaient un comptage de CD4 inférieur ou égal à 100 cellules/mm³, soit 55,2% avec une médiane de 81,3 cellules/mm³ et des extrêmes de 1 et 368 cellules/mm³ : c'est un facteur d'exposition à la survenue de la cryptococcose.

L'aspect macroscopique du LCR chez plus de la moitié des cas était de liquide clair dans 62,1% ensuite trouble et hématique dans 10,3% des cas.

La culture du LCR sur milieu de Sabouraud revenait pour la plupart des cas stérile soit 41,4% des cas.

Dans notre série, l'hyper protéinorrhachie était de règle une moyenne était de 1,48± 1,16 g/l soit 70% des cas et la glycorachie en moyenne 2,07±0,75 g/l soit 60% des cas. Ces résultats sont similaires à ceux de certains auteurs Africains : **Mbuagbaw J et al** [5] en 1996 au Cameroun ; **Tattewin et al** [7] en côte d'ivoire en 1998.

Nos résultats sont différents de ceux de **ElFané et al** [1] qui ont trouvé une protéinorrhachie entre 0,20-18 g/l (moyenne = 0,7±0,5), une glycorachie entre 0,10-0,66 g/l (moyenne : 0,4±0,2).

Dans la série de **Sow et al** en 1998 [48], la protéinorrhachie moyenne était de 0,84g/l avec des extrêmes à 0,40 et 3 g/l.

Cette présentation cytochimique du LCR traduit le fait que la cryptococcose neuroméningée fait partie intégrante des méningites à liquide clair.

Au cours de notre étude, l'épreuve de l'encre de Chine a été positive dans 100% des cas et la culture dans 72,4% des cas, cependant la culture n'a été réalisée que chez 21 patients sur 29. **Bissagnéné et al** [57] ont trouvé dans leur série une sensibilité de l'examen direct à 93 % (136/146 examinés) et d'une sensibilité de 72 % pour la culture (53/74 patients examinés) alors que **Sow et al** [48] ont trouvé une sensibilité de 85,7 % (6cas/7) à l'encre de Chine. Par contre dans ces deux séries la recherche d'Ag soluble a été positive dans 100 % des cas. Notre étude aurait eu à gagner si tous ces moyens diagnostiques étaient disponibles notamment la recherche d'antigène cryptococcique, test qu'il conviendrait d'implémenter au CHU du Point G.

Peu de patients avaient réalisés la charge virale (6/29) parmi lesquels 66,7% avaient une charge virale supérieure à 10000 copies/ml avec une moyenne de **4,37^{E5}± 692723,2** copies/mm³, contrairement à **Dollo et al** [79] en 1999 ou la charge virale était réalisée chez 18 patients (42%) avec une moyenne de 5,9 Log10 copies /ml. Ceci implique un diagnostic tardif du VIH chez la majorité des patients et chez d'autres patients un échec du traitement ARV.

Dans l'étude de **Diallo et al** en 2007[62], 54,8% des patients étaient anémiés. Ce taux est inférieur à celui de notre étude qui est de 93% (24/29) avec une moyenne de $2,8 \pm 0,9$ g/dl. Ce taux très élevé peut s'expliquer par le fait que le paludisme était la pathologie associée hautement représentée dans notre étude donc la cause probable de l'anémie.

E. Les aspects thérapeutiques

Les thérapeutiques utilisées dans notre série, ont été principalement les antifongiques. Tous nos patients ont reçu un traitement antifongique à base de fluconazole per os et intraveineuse et 3 de nos patients étaient déjà sous anti tuberculeux avant traitement ;

Dans notre série, la plupart des patients étaient sous le régime ARV à base de TDF+3TC+EFV.

F. Les aspects évolutifs

Au cours de notre étude, la majorité des patients avaient une durée d'hospitalisation comprise entre 30 et 60 jours avec une durée moyenne de $40,73 \pm 22,37$ qui est proche de celle de **Minta et al** en 2011(moyenne=45 jours) et différente de celle de **Soumaré et al** en 2005 [80] (moyenne=21 jours). Ce long séjour hospitalier peut s'expliquer par le retard au diagnostic à cause des nombreuses difficultés (TDM en panne, difficulté à avoir le LCR, biopsie difficile à réaliser...) et même la durée prolongée du traitement anticryptococcique.

La létalité dans notre étude est de 38,5%. Ce taux est légèrement inférieur à ceux de **Coulibaly et al** en 2004 qui avait trouvé 42,8% et **Soumaré et al** en 2005 44% ; Ces mortalités élevées peuvent s'expliquer par le retard de diagnostic ou le retard de prise en charge des malades. Cette hypothèse est corroborée par le fait que parmi nos patients qui avaient un taux de $CD4 \leq 100/mm^3$, la survie était de 35% alors que parmi ceux qui avaient un taux de $CD4 > 100/mm^3$, la survie était de 100% (P=0,04). Le taux de CD4 bas implique le diagnostic tardif du VIH ; donc nos résultats suggèrent que plus la cryptococcose est diagnostiquée tôt, plus la survie serait meilleure.

Parmi les 23 patients qui avaient utilisé le fluconazole par voie orale, 11 sont décédés et parmi les 7 patients qui ont utilisés la voie injectable, 4 sont décédés.

Il en ressort que le fait d'utiliser le fluconazole par voie orale ou par voie injectable n'est pas à l'origine du taux de décès des patients. L'amphotéricine B n'était pas utilisé dans notre étude à cause de son cout élevé et sa néphrotoxicité.

Contrairement aux auteurs africains tels que **Bissagnéné et al** en 1994; **Mbuagbaw J et al** en 1996, **ElFane et al** en 2015 ui avaient utilisés l'amphotéricine B et le fluconazole dans le traitement de la cryptococcose comme dans la plupart de la littérature africaine.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Au terme de notre étude, nous constatons que la cryptococcose est une affection opportuniste assez fréquente au Mali avec une fréquence globale de 2,9%.

Cependant son émergence est sans doute liée à la pandémie du VIH/SIDA, surtout quand le comptage de lymphocytes TCD4<100/mm³.

Les signes cliniques les plus fréquents ont été les céphalées (41,4%) et la sensation de fièvre (34,5%); des cas de cryptococcose sont survenus chez les patients avec un comptage de CD4>100cellules/mm³.

La forme clinique la plus représentée est la cryptococcose neuroméningée (55,2%) mais les formes multifocales ne sont pas négligeables (37,9%).

La létalité de 37,9% a été inférieure par rapport aux autres études des autres régions.

Recommandations

Au terme de notre étude, nous jugerons nécessaire de faire quelques recommandations aux autorités, au personnel médical et à la population.

Aux autorités (hôpital et Ministère de la santé)

- De renforcer le plateau technique pour un diagnostic plus précoce et plus efficace de la cryptococcose par le dosage de l'Ag cryptococcique sur divers prélèvements ;
- D'assurer l'accessibilité et la disponibilité des médicaments antifongiques (Fluconazole injectable surtout) pour une meilleure prise en charge thérapeutique des malades ;
- De valider des protocoles de prise en charge adaptés aux ressources locales ;
- Former le personnel médical et infirmier à la prise en charge des patients affectés par la cryptococcose ;

Au personnel médical

- De réaliser systématiquement la ponction lombaire devant tout tableau clinique de méningite fébrile ou non surtout chez les sujets immunodéprimés au VIH avec une recherche systématique de *C. neoformans* ;
- D'assurer le transfert rapide et médicalisé des cas de méningo-encéphalites typiques de dans un milieu hospitalier approprié ;

Aux populations

- Consulter le médecin à l'hôpital dès l'apparition des premiers symptômes ;
- Se faire dépister volontairement pour le VIH ;

VII. REFERENCES

- 1) **EIFane M, Badaoui L ,ouladlahsen A ,Sodqi M , Marih L , Marhoum EIFilali K.** Cryptococcosis during HIV infection SMI, C.H.U. Ibn Rochd , casablanca maroc 16 Mai 2015.
- 2) **Gari- Toussain M, Mondain-Miton V.**Cryptococcose.In *Encycl.Med Chirurg : maladies infectieuses*.1996 ; (8 – 613 – A -10).
- 3) **Minta DK, Dolo A, Dembélé M, Kaya AS, Sidibé AT, Coulibaly I et al.** Cryptococcose neuro méningée au Mali. *Med Trop* .2011 ; 71 :5891-5.
- 4) **Chadli S, Agrouch M, Taqarort N, Malmoussi M, Ouagari Z, Moustouai et al.**Neuromeningeal cryptococcosis in patients infected with HIV at Agadir regional hospital (sous-massa, Morocco). 2017;162– 3.
- 5) **Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi AK.** La cryptococcose neuro méningée et l'infection VIH à Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol SC*.2006 ; 25:13–9.
- 6) **Brian P, curie and Cassadeval A.** estimation of prevalence of cryptococcal infection among patient infected with the HIV in New-York city.*clinical infect Dis*. 1994 ;19 :1029-33.
- 7) **Tattewin P, Vittecoq D.** La crypto neuroméningée : Mise au point. *Lettre infectiol*.1998 ; 13 : 16 – 2.
- 8) **Radentz W.H.** Opportunistic fungal infections immuno compromised hosts *J.Am.Acad Dermatol*.1989;20:980-1003.
- 9) **Minta DK, Traoré AM, Coulibaly I, Diallo K, Soukho-Kaya A, Dolo A et al.** *Journal de myc méd*.2014; 24(2):e65-e71.
- 10) **Mieret S.** Profil étiologique clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point « G ». These, Med, Bamako, 2003; 7.
- 11) **Eholie SP, Ngbocho, Bissagnene E, Coulibaly M, Ehui E, Kra O et al.** Mycose profondes au cours du SIDA à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull soc path Exot*.1997 ; 90 : 307 – 11.
- 12) **Gentilini M.** *méd trop*,5^e Ed. Paris ; Flammarion.1993 ;928
- 13) **Berlin L, Pincus JN.** Cryptococcal meningitis: false negativ antigen, test results and cultures in immune suppressed patients.*Arch Neur*.1989 ; 46 : 1312-6.
- 14) **Kamate , Traoré 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.
- 15) **Fattorusso V, Ritter O.** *Vademecum clinique du diagnostic au traitement*, 17 Edition. : Masson. 2004 ; 1181,356-7
- 16) **Bourée P, Thulliez.** Cryptococcose. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses* ;1985.
- 17) **Gargni G, Pini G.** caractères mycologiques et sensibilité aux antifongiques des souches de cryptococcus neoformans isolées de patients atteints du SIDA ou d'autres provenances. *J Mycol Med*.1992 : 140-3.
- 18) **Gari-Toussain M, Mondain –Miton V.** Cryptococcose. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses*, 1998.

- 19) **Kadjo K, Ouattara B, Kra O, Yao H, Diby K, Touré M, Toutou T et al.** La cryptococcose neuroméningée dans les services de Médecine interne et de maladies infectieuses du CHU de Treichville (Côte D'ivoire) *Med. Afr. Noire.*2007 ; 54(2) : 65-8.
- 20) **Girard I P M, Katlama C, Pialoux G.** La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. *In. SIDA.* 1998 ; 510 : 231-4.
- 21) **Okome-Nkoumou M, Mbounja-Lo clo M E, Kombila M.** Panorama des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahiers Santé.* 2000 ;3 : 329-37.
- 22) **Dr Beneissa.S.** Association française de parasitologie et mycologie : [http //anofel.net](http://anofel.net).P3
- 23) **Swinne D, Taelman H, Batungwanayo J, Bigirankana A, Bogaerts J.** Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. *Med Trop.*1994 ; 54 : 53-5.
- 24) **Chen S, Sorrel T, Nimmo G, Speed B, Curie B, Ellis D et al.** Epidemiology and host and variety dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zeland. *Clin Infect Dis.*2000 ; 31 : 499-508.
- 25) **Larsen R A, Bauer M.** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in african patient: treatment with fluconazole. *J Med & Veteri Mycol.*1992 ; 30 : 71-8.
- 26) **Teresa B, Jose P M, Torres R, Yoland M, Conception A, Lopez O et al.** Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. *J Clin Microbial.*1999 ; 37 : 1170-2.
- 27) **Kumar R K, Lykk Awj.** Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. *Aust N Z J Med* 1979 ; 9 : 444-7.
- 28) **Levits S M.** The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis.*1991 ; 13 : 1163-9.
- 29) **Dromer F, Aucouturier P, Clauvel J P, Saimot G, Yen P.** *Cryptococcus neoformans* antibody levels in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis.*1988 ; 20 : 283-5.
- 30) **Lee S C, Dickson D W, Casadevall A.** Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol.*1996 ; 27 (8) ; 839-47.
- 31) **Feingin D S.** Pulmonary Cryptococcosis: radiologic pathologic correlate of three forms. *AJR.*1983 ; 141 : 1263-72.
- 32) **Fernandez Ode F, Costa TR, Costa MR, Soares A J, Pereira AJ, Silva M.** *Cryptococcus neoformans* isolated from patient with AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop.*2000 ; 33 (1) : 75-8.
- 33) **Castanon-Olivares L R, Lopez-Martinez R, Barriga-Angulo G, RiosRosas C.** *Cryptococcus neoformans* var *gattii* in an AIDS patient : first observation in Mexico. *Am J Med Virol Mycol.*1997 ; 35 (1) : 57-9.
- 34) **Graybill J R, Sobel J, Saag M, Vander Horst C, Powderly W, Cloud G et al.** Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.*2000; 30: 47-54.
- 35) **Venkateswalu K, Taylo M, Manning N J, Rinaldi M G, Kelly S L.** Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents Chemother.*1997 ; 4 : 748-51.

- 36) **Cameron M L, Bartlett J A, Gallis H A, Waskin H A.** Manifestation of pulmonary cryptococcosis patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis.*1991 ; 13 : 64-7.
- 37) **Behrman R E, Masci J R, Niholas P.** Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis.*1990 ; 12 : 181-90.
- 38) **Gudesblost M, Gerber O, Vaillan P D, Dronster D.** Liquide céphalo-rachidien quasi-normal chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une méningite à cryptocoque. *Rev Neurol.*1987 ; 143 : 290-3.
- 39) **Driver J A, Saunders C A, Heinze L B, Sugar A M.** Cryptococcal pneumoniae in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumoniae. *A J Acquir Immuno defic syndr Hum Retrovirol.*1995 ; 1 (2) 168-71.
- 40) **Valero G, Gmaybil J.** Successful treatment of cryptococcal meningitis with amphotéricin B colloidal dispersion: report of four cases. *Antimicrobial Agents Chemother.*1995 ; 39 : 2588-90.
- 41) **Muyembe Tamfum J.J, Mupapap Kibadi D, Luki Nganda, Ngwala B D, Tondouanda K, Izzia K W et al.** Cryptococcose à *Cryptococcus neoformans* var *gattii* : à propos d'1 cas associé au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa (Zaïre). *Med Trop.*1992 ; 52 ; 435-8.
- 42) **Dismukes W E.** Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis.*1988 ; 157 (4) : 62428.
- 43) **Chabasse D, Guiguen Ci, Contet A N.** Cryptococcose : *J Mycol Med* ; 324.
- 44) **Eric D, Spitzer G, Spitzer L F, Freudlich A C.** Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Lancet.*1993 ; 341 : 6.
- 45) **Chuck S L, Sande M A.** Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.*1989 ; 321 : 794-9.
- 46) **Rappelli P, Are R, Casu G, Luigifiori P, Cappuccinelli P, Aceti A.** Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. *J Clin Mic.*1998 ; 36 : 3438-40.
- 47) **De Gans J, Portegies P, Tiessens G, Ecftinck Schatlenkert J K, Van Boxtel C J, Van Ketel, R J et al.** Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS.*1992 ; 6 : 185-90.
- 48) **Sow P S, Diop B M, Dieng Y, Dia N M, Seydi M, Dieng T et al.** Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect.*1998 ; 28 : 511-5.
- 49) **Wilson M A, Koziel T R.** Contribution of antibody in normal serum of early deposition of C3 into encapsulated and non encapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1992 ; 60 : 754-61.
- 50) **Bazinc C.** Tuberculose du système nerveux central. *Encyl Med Chir, Neurologie.*1992.
- 51) **Clarka R A, Greer D, Atkinson W et al.** Septum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1990; 12 : 768-77.
- 52) **Linden P, Pasculle A W, Kramen D J, Kusne S, Manez R, Montecalvo M A et al .** Isolation of a nutritionally aberrant strain of *Cryptococcus* from a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.*1995; 21 : 1512-3.
- 53) **Katlama C.** Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. *Encyl Med Chir, Neurologie,* 1993.

- 54) **Abraham M, Matheus V, Ganesh A, John T J, Matheus M S.** Infection caused by Cryptococcus neoformans var gattii serotype in an AIDS patient in India. *A J Med V Mycol.*1977 ; 35 (4) ; 283-4.
- 55) **Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J, Powderly W B et al.** Practice guideline for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.*2000; 30: 710-8.
- 56) **Laroche R, Deppner M, Ndabane Z E, Kadende P, Floch J J, Mpfizi B et al.** La cryptococcose à Bujumbura (Burundi) à propos de 80 cas observés en 42 mois. *Med Afr Noire.*1990 ; 37(10) : 588-91.
- 57) **Bissagnene E, Ouhon J, Kra O. et Kadio A.** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan *Med Mal Infect.* 1994 ; 24. (spécial) : 580-5.
- 58) **Laroche R, Dupond B, Touze J P, Taelman H, Bogaerts J, Kadio A, et al.** Cryptococcal meningitis associated with THOMAS A M, GRAYBILL J R. Amphotericin B and Fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother.*2004 ; 48 : 985-91.
- 59) **Ding J C, Bauer M, Diamond D, Leal M A, Johnon D, Williams B K et al .** Effect of severity of meningitis on fungal activity of flucytosine combined with fluconazole in a murine model of cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1589-93.
- 60) **Pal M, Meprotra B S.** Studies on the isolation of Cryptococcus neoformans from fruits and vegetables. *Mycosen.*1984 ; 28 : 200-5.
- 61) **Rabeau Ch, Legr Ch, Georges E, Kures L, Granidier M, May T et al.** Cryptococcoses atypiques au cours de l'infection par le VIH. *Med Mal Infect.*1997 ; 27 : 1016-20.
- 62) **Diallo A, Maïga A, Oumar AA, Dao S.** Epidémiologie de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako. Thèse de médecine 2007.
- 63) **Huraux J M, Claude J N, Agut H, Peigue-lafeuille H.** *Traité de Virologie Médicale.* ESTEM. Paris, 2003. 699.
- 64) **Perrin J F** cours de virologie, université Paris VI , Retrovirus HIV [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur : http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv_1.php.
- 65) **Fleury H. J. A.** *Virologie humaine.* 5 Ed. ELSEVIR/MASSON, 2009. 265.
- 66) **Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Guadagnini S, Rutherford S, et al.** HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J.*2007; 26(12) :3025-37.
- 67) **Bukrinskaya A G.** HIV-1 assembly and maturation. *Arch Virol* 2004; 149(6):1067-82
- 68) Nature. The HIV mlife cycle. *Nature Reviews Disease Primers.* Consultable a <http://www.nature.com/articles/nrdp201535/figures/4>.
- 69) **Module1FRv2.pdf** [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <https://www.fip.org/files/fip/HIV/french/Module1FRv2.pdf>.
- 70) **Appay V, Sauce D.** Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214(2):231-41.

- 71) Autotest de dépistage du VIH (ADVIH) - ppt télécharger [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/12014539/>
- 72) Pnads111.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnads111.pdf
- 73) L'ONUSIDA révèle que près de 21 millions de personnes séropositives sont désormais sous traitement [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2017>.
- 74) OMS : VIH/sida [Internet]. WHO. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
- 75) Mali Enquête Démographique et de Santé (EDSM V) 2012-2013 [FR286] - FR286.pdf [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR286/FR286.pdf>
- 76) **Girard P-M, Katlama C, Pialoux G.** VIH. Edition 2011. Doin 2011. 839 p.
- 77) **Ki-zerbo GA, Sagadogo A, Millago A et al.** La cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA au centre hospitalier universitaire de Bobodioulasso à propos de 5 cas. Med Trop. 1999 ; 56 : 63- 5.
- 78) **Bamba S, Ballo-Traoré S, Sawadogo E, Millago A, Guigemdé R T.** Etude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de bobo dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux J Mycol Med.2012 ; 22: 30-4.
- 79) **Dollo I, Marish L, Elfane L, Es-sébani M, M Sodqi, Oulad Lahsen A et al.** Étude rétrospective de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, Maroc. J Mycol Méd. 2016 ; 6.
- 80) **Soumaré M, Seydi M, Ndour C T, Dieng Y, Diouf A M, Diop B M.** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Dakar. Med trop. 2005;65 :559-62.
- 81) Coulibaly D. Cryptococcose neuroméningée à l'Hôpital du Point G. Thèse, Med, Bamako, Mali, 2004

ANNEXES

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Epidémiologie

- 1- Numéro identification : |_____|
- 2- Age : |_____| (année) ou date de naissance / /
- 3- Sexe : |_____| (1=masculin, 2=féminin)
- 4- Résidence : |_____| Bamako (1=C1, 2=C2, 3=C3, 4=C4, 5=C5, 6=C6), Kayes=7 ; sikasso=8 ; mopti=9 ; Gao=10 ; ménaka7=11 ; taoudénit = 12 ; tombouctou = 13, ségou = 14, koulikoro = 15 ; autres=16autres) Si autres régions à préciser : |_____|
- 5- Profession : |_____| 1=Ménagère, 2=Commerçant, 3=Fonctionnaire, 4 = Ouvrier/artisan, 5=Elève/étudiant, 6=élèveur, 7=retraités, 8=sans profession, 9=autres, à préciser : |_____|
- 6- Statut matrimonial : |_____| (1=marié, 2=célibataire, 3=veuf, 4=divorcé)
- 7- Voyage à l'extérieur du Mali dans les zones d'élevage des volailles : |_____| (1=oui, 2=non)
- 8- Notion d'élevage domestique : |_____| (1=oui, 2=non) Si oui à préciser : |_____|
- 9- Motif d'admission : |_____|

Antécédents médico-chirurgicaux

- Diabète ; Corticothérapie ; Hémopathie ; Epilepsie ; Méningite ; Allergie
HTA ; ATCD chirurgicaux ; Autre, si autre préciser |_____|

Signes fonctionnels

Date de début : / /

- Céphalées ; •Altération de l'état général ; •Troubles de la mémoire ; • Crises convulsives ; • Nausées ; • Vomissements ; • Fièvre au long cours ; toux ,dyspnée ; éruptions cutanées ; douleur thoracique ; dysurie hématurie ; Rétinopahtie ; trouble visuel • Autre, si autre préciser |_____|

Signes physiques

Examen initial

- 10- Température : |_____| en °C
- 11- Etat des conjonctives : |_____| (1=colorées, 2=pâles)
- 12- Poids : |_____| en Kg
- 13- TA : |____|/|____| en mmHg
- 14- Etat général : |_____| (1=bon, 2=mauvais)
- 15- Formes cliniques de cryptococcoses :

16- **Digestive :** 1= oui 2 = non

	Dates	Début			
Signes					
Splénomégalie (stade de HACKETT)					
Hépatomégalie (taille du foie)					
Masse palpable					
Douleur (cadrant)					

17- Pulmonaire : 1= oui 2 = non

Signes	Oui	Non
Râles		
Matité		
Tympanisme		

18- Neuroméningée : 1=OUI 2=NON

Signes	Oui	Non
Raideur de la nuque		
Kernig		
Brudzinski		
Deficit moteur		
Agitation		
Délire		
Trouble de la sensibilité		

Conscience : 1 = bonne 2 = obnubilé 3 = coma

19- Forme cutanée :

Pseudo Molluscum Contagiosum : |____| (1=Oui, 2=Non)

Localisation : |____| (1=céphalique, 2=tronc, 3=membres, 4=disséminée)

Autres lésions : |____| (1=Oui, 2=Non)

Si oui à préciser|_____|

20- Signes oculaires : |____| (1=oui ,2=non) Si oui à préciser |_____|

Autres infections associées |_____|

21- Biologie

LCR			
GB : /mm ³	GR : /mm ³	Protéine: UI	Glucose : mg/l
PN : /mm ³	L : /mm ³	Chlore : UI	LDL : mg/l
Encre de Chine :		Date de diagnostic : / / /	
Coloration de Gram :			
Coloration de Ziehl-Neelsen :			
Culture :			
Macroscopie : ____ (1=clair, 2=hématique, 3=purulent, 4=hémorragique, 5=trouble, 6=inconnu)			

NFS		BIOCH	
GB : /mm ³	GR : /mm ³	ALAT : UI	HDL : mg/l
PN : /mm ³	Hb : g/dl	ASAT : UI	LDL : mg/l
PE : /mm ³	Ht : %	TP : %	Trigly : mg/l

Aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs de la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées au SMIT du CHU Point G Bamako/Mali

PB :	/mm ³	VGM :	fl	Gly :	mmol/l	Prturie :	g/24h
M :	/mm ³	TCMH :	pg/cell	Créat :	□mol/l	BU :	
L :	/mm ³	CCMH :	%	CD4 :	cell/mm ³	Date :	
Plaq :	/mm ³	Rétic :	/mm ³	CV :	cp/mm ³	Date :	

22- **Autres pathologies** 1 = oui

2 = non

Paludisme		
Tuberculose		
Lymphome		
Cysticercoose		
Toxoplasmose		
Maladie de KAPOSI		
Autres et préciser		

Traitement

Antifongique et traitements adjuvants |____| (1=oui, 2=non). Si oui

Nom du Médicament	Dates	Début : Voie :	2ème date	3ème	4ème	5ème
Fluconazole						
Anticonvulsivants						
Corticothérapie						
Réhydratation						
Transfusions						

23- ponction itérative |____| 1 = oui, 2=non ; si oui préciser le nombre de ponctions |____|

24- Autres traitement: |____| (1=oui, 2=non) Si oui à préciser |____|

25- Antirétroviral |____| (1=oui, 2=non) si oui, schéma thérapeutique |____|

Si oui date de début par rapport à l'infection cryptococcique : / / /

Si non, date de début par rapport au traitement antifongique : / / /

Evolution

Évolution :|____| 1=guérison ; 2=stationnaire ; 3=Aggravation ; 4=décès ; 5=transfert ; 6=abandon

Date de sortie /__/_/___/

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DZIEWOUO

Prénom : Rachel

Section : Médecine

Titre de thèse : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la Cryptococcose chez les PvVIH et hospitalisées au service des Maladies Infectieuses et tropicales du CHU du Point G, Bamako/Mali

Année : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Cameroun

Email : dzerachel44@gmail.com

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses, Santé publique

Résumé

Nous avons réalisé une étude rétro-prospective descriptive et analytique allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 janvier 2020 (3ans) dans le but de déterminer la prévalence actuelle de la Cryptococcose chez les PvVIH au le SMIT du CHU Point G.

Le diagnostic de cryptococcose a été posé sur la base des résultats de l'examen direct de l'encre de chine et la culture sur milieux de Sabouraud. La durée moyenne d'hospitalisation était de $40,7 \pm 22,4$ jours.

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 29 patients infectés par *C. neoformans* dans une population de 1011 patients hospitalisés, 21 cas de cryptococcose faisaient partie de l'étude rétrospective et 8 cas de cryptococcose de l'étude prospective ; dont 753 sont porteurs de VIH type 1 soit une prévalence globale de 2,9%. Le sex-ratio était de 1,6. Ils présentaient tous des signes d'atteinte méningée, d'atteinte cutanée ou d'atteinte pulmonaire.

L'âge moyen était de 37,4 ans avec comme extrêmes 18 à 60 ans.

Le tableau clinique était dominé par les signes suivants : les céphalées observées chez 41,4% des cas, la sensation de fièvre dans 34,5% des cas et les douleurs abdominales dans 27,6% des cas, les signes cutanés (papules ombiliquées, pustules) dans 55,2% des cas. La forme clinique la plus représentée était la cryptococcose neuroméningée avec 55,2% des cas mais les formes multifocales n'étaient pas négligeables 37,9% des cas.

Le liquide céphalorachidien était d'aspect clair eau de roche (62,1%). Les patients étaient traités par une bithérapie avec du fluconazole par voie orale ou injectable et les ARV. Le taux de mortalité n'était pas très élevé soit 37,9%.

L'infection à VIH est pourvoyeuse de la cryptococcose au Mali. Son diagnostic est simple et peu coûteux. Notre travail met en exergue toute la problématique à la disponibilité sporadique des antifongiques systémiques dans les officines de Pharmacie de Bamako et la faiblesse du plateau technique au Mali.

Mots clés : Cryptococcose, VIH/SIDA, Maladies infectieuses, Bamako.

INFORMATIONAL SHEET

Name : Dziouwou

First name : Rachel

Section : Medecine

Title : epidemiological, diagnostic, therapeutic and progressive aspects of cryptococcosis in people living with HIV and hospitalized for infectious and tropical diseases at the Bamako/Mali university hospital center

Year : 2018-2019

Defense town : Bamako

Country : Cameroon

Email : dzerachel44@gmail.com

Deposit point : library of the Faculty of Medecine and Odontostomatology

Area of interest : Infectious diseases ; public health

Abstract :

We carried out a backward-looking study from January 1, 2017 to January 31, 2020 (3 years) to determine the current prevalence of Cryptococcosis in people living with HIV in the service of infectious and tropical diseases of the university point G hospital Bamako.

The diagnosis of Cryptococcosis was made on the basis of results of direct examination of Indian ink and culture on Sabouraud media. Mean hospital stay was $40,7 \pm 22,4$ days.

During the study period, we recorded 29 patients infected with *C. neoformans* in a population of 1011 hospitalized patients, 21 patients were part of the retrospective study and 8 patients of the prospective study ; 753 of whom are type 1 HIV carriers, an overall prevalence of 2,9%. The sex ratio was 1,6. They all showed signs of subarachnoid involvement, skin involvement or pulmonary involvement.

The average age was 37,4 years with extremes 18 to 60 years. The clinical picture was dominated by the following signs : headache observed in 41,4% of cases, long-term fever in 34,5% of cases and abdominal pain in 27,6% of cases, skin signs (umbilicated papules, pustules) in 55,2%. The clinical form most represented was neuromeningeal cryptococcosis with 55,2% of cases but the multifocal forms were not negligible 37,9% of cases. The cerebrospinal fluid was clear roche water (62,1%). Patients were treated with dual therapy with oral or injectable fluconazole and antiretrovirals. The mortality rate was not very high at 37,9%.

Keywords : Cryptococcosis, HIV / AIDS, infectious diseases, Bamako.

SERMENT D'HYPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la 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 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.

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

Que les gens 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