

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

Année universitaire 2021-2022

N°.....

## **TITRE**

**La cryptococcose chez les personnes vivants avec le virus  
de l'immunodéficience humaine (VIH) au service des  
Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G**

## **THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 27/01/2023 devant le jury de la  
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Par : M. HOUINSOU Sètonджи Auriano**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(Diplôme d'Etat).

## **Jury**

**Présidente : Mme Safiatou NIARE, Professeure**

**Membre : Mr Adama Seydou SISSOKO, Maître-assistant**

**Co-directeur : Mr Dramane SOGOBA, Médecin**

**Directeur : Mr Issa KONATE, Maître de Conférences**



**Je dédie ce travail à**

**La mémoire de mon très cher père parti trop tôt**

**A ma mère : que Dieu la garde avec toute mon affection et mon respect**

**Merci pour la présence, les prières et le soutien permanent dans les moments les plus difficiles de ma vie**

**A mes frères et sœurs : qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de mon affection**

**A mes neveux et nièces avec tout mon amour pour eux**

**A toute ma famille**



**REMERCIEMENTS**

**Mes sincères remerciements**

**A Dieu et à mes ancêtres :**

Pour tout le chemin parcouru depuis le début à ce jour, pour toutes ces bénédictions dans ma vie et de ceux que j'aime et qu'ils facilitent le reste.

**A ma mère, mon premier amour :** Merci pour ton éducation. Longue vie. Je t'aime.

**A ma jumelle, ma petite sœur Auriane :** Continue de te battre et d'avancer, demain sera meilleur pour nous. Je t'aime.

**A mon grand frère HOUINSOU Francis :** Merci pour tout, les conseils, le soutien et les prières. Dieu vous bénisse vos activités et votre petite famille.

**A mes Tontons Gildas Djibril KANOUSSOU et Ghislain TOMETY :** Merci pour l'accompagnement, les conseils et le grand soutien. Je prie Dieu de ne cesser de bénir vos activités et votre famille.

**A mes frères HOUINSOU Y. Macaire, ACAKPO O.C.C Moise, SODEGADJI Justin :** Ce diplôme est aussi le vôtre. Je ne saurai vous remercier à la limite de ce que vous aviez fait pour moi. Merci pour avoir sacrifié de vos temps, de votre énergie pour vous consacrez à mes nombreuses demandes au fil de ses 8 dernières années. La route est longue et ensemble on y arrivera, Dieu vous protège et bénisse vos activités afin de réaliser vos rêves.

**A ma tante, ma grande sœur, ma belle-mère et ma maman de Bamako Docteur KPAKOUTOU A. Nicole**

J'aurai commencé et je ne saurai où finir. Ma plus belle rencontre à Bamako. Juste vous dire que je vous aime. Dieu bénisse abondamment votre petite famille et vos projets.

**A mes autres tantines Docteur GODONOU Karlynce-lice, Madame TOMETY (Maman Joel) :** Merci pour tout.

**A ma belle-sœur Mariette HOUINSOU, notre femme :** Merci de continuer à prendre soins de nous et de nos enfants, longue vie à vous.

**A mes amis et frères NOUHOEFLIN A. Julien, GLESSOUGBE T. Prince, GANMENON T. Marcelin , HOUNSOU Médard et Dieudonné KODJORI**

Merci pour ses précieux et bons moments passés. Au-delà de tous nos différends, j'ai adoré. Vie sur nous. L'argent et la santé.

**A mon pays d'accueil, le Mali,**

Mon autre patrie, terre d'adoption et d'hospitalité ; merci pour l'enseignement que vous m'aviez donné. Que Dieu protège et émerge le Mali au niveau où il doit être. Que l'amour et solidarité dont les maliens font preuve subsiste encore pour longtemps.

**A la famille GUIRO :** Merci pour l'accueil.

**A mes aînés Docteurs et autres membres de la communauté béninoise des étudiants au Mali :** Merci pour les enseignements, les efforts fournis pour notre formation et ses bons moments passés ensemble.

**A mes cadets de Bamako Fidel AWIGNAN, Cédric HIEN :** Merci et beaucoup de courage. Dieu vous garde.

**A toute ma promotion de 2015 :** Merci et le meilleur à tous.

**A mon amie, ma personne personnelle N'JIMOGNA Kadidj :** Merci pour ses bons moments, les conseils. Du courage comme toujours et garde à l'esprit que tant que ce n'est pas bon, ce n'est sûrement pas la fin. Ton ami, ton frère Béninois.

**A maman Ruth :** Une très belle rencontre, merci pour et que Dieu te garde et tes enfants. Longévité et prospérité.

**A mes tontons WANKPO Helioud, HOUNWANOU Igor, Patrick et aux autres membres de l'équipe de foot du dimanche :** Merci pour ses bons moments conviviaux passés ensemble.

**A mes collègues du SMIT, mes compagnons de lutte : Fortuné Abotsi, Daouda NAGNANGO, Aichata DEMBELE, ATTAHER M. Fadimata, MBERKADJI D. Emmanuel, Ismael SALAMI, HAINAHA Ag Almahmoud, DIAKITE Karidjatou, DJIBO Ousmane, KINDJINOUE Théodore :** merci pour tous ces moments partagés et le meilleur à tous dans vos différentes carrières.

**A mes cadets internes du SMIT : NOUHLOEFLIN A. Julien, AMEGATSE Ruth, Tatiana MASSADO, Alida, Vicky Léandros, TOURE I. Bilal, Lucien ALLARASSEM., Abdoulaye ABELHAMIT, Aichata TRAORE , Aichétou DAO, Lassine COULIBALY, SANGARE, :** merci à vous tous pour ses bons moments, beaucoup de courage et bonne chance pour la suite.

**A Docteur Ibrahim A. BOUH, éminent médecin infectiologue de Djibouti** : Merci pour les enseignements et le soutien

**A Docteur OUEDRAOGO Dramane** : Cher maitre ; merci pour avoir donné de vos nuits pour la perfection de ce document. Que Dieu vous le rende infiniment.

**Aux autres Docteurs et aînés du SMIT : MELI, CISSE, Fodé KOUYATE, AKAKPO Essénam, Hamidou HAMA, Abdoulaye KEITA, Farimadiané COULIBALY, Ouo Ouo LOUA, Guénilou ZEMANE, Merveille ZITU, Moussa SIDIBE, Christine KEITA, Hawa TRAORE, Boubacar Z. KONE, Boubacar BARRY, Oumou SANOGO**

Merci pour les conseils et les connaissances reçus. Pour tous vos efforts et pour avoir donné de votre temps pour nous aider à devenir meilleurs.

**A tout le personnel du SMIT** : Merci pour la rigueur de l'encadrement et merci pour la convivialité. Pardon pour mes écarts de langages et de conduites.

**Aux Docteurs Ahmed KONATE et Souleymane DAMA du laboratoire du MRTC** : Merci à vous pour votre abord facile, votre disponibilité et tous ce que vous faites pour le bien des patients. Dieu vous bénisse.

**A mes autres belles rencontres de Bamako et tous ces étrangers sur ma route au fil des années** : Vous faites partie de mon histoire.



**HOMMAGES AUX MEMBRES  
DU JURY**

❖ **A notre maître et Présidente du jury**

**Professeure DOUMBO Safiatou NIARE**

- **Professeure titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS/USTTB)**
- **Conseillère chargée de la prospection du PTR-SANTE du CAMES au Mali,**
- **Responsable du laboratoire biologique de l'unité d'immunogénétique du Centre de recherche et de formation sur le Paludisme/Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (MRTC/DEAP)**
- **Chef de laboratoire de diagnostic mycologique du Centre de recherche et de formation sur le Paludisme/Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (MRTC/DEAP)**
- **Secrétaire générale de l'Association des Femmes Scientifiques du Mali (AFSM)**
- **Ambassadrice du Global Action For Fungal Infection (GAFFI) pour la mycologie au mali**
- **Lauréate du Prix SADIO 2020 : Catégorie Sciences**

**Honorable Maître,**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Homme de science, votre rigueur intellectuelle, vos qualités scientifiques, professionnelles et humaines suscitent l'admiration.

En témoignage de notre reconnaissance nous vous prions honorable maître d'accepter l'expression de notre sincère gratitude.

Qu'ALLAH vous donne santé et longévité afin que plusieurs générations d'apprenants puissent bénéficier la qualité de votre enseignement.

❖ **A notre Maître et juge :**

**Dr Adama Seydou SISSOKO**

- **Spécialiste en Neurophysiologie**
- **Maître-assistant en Neurologie à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point-G**
- **Membre de la société de Neurologie du Mali**
- **Membre de la société malienne de Neurosciences**

**Cher maître,**

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury nous offre l'occasion de vous exprimer notre admiration et notre profond respect.

Votre simplicité et votre disponibilité nous ont marqués. Veuillez trouver ici l'assurance de nos remerciements les plus sincères.

❖ **A notre maître et Co-directeur**

**Docteur Dramane SOGOBA**

- **Médecin infectiologue**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- **Chargé de recherche à la FMOS**

**Cher maître,**

Votre amour du travail bien fait, votre disponibilité et votre rigueur scientifique, ont en tout temps suscité notre admiration. Soucieux de notre formation, vous êtes pour nous un modèle de réussite, de persévérance et de courage.

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

❖ **A notre maître et Directeur de thèse**

**Professeur Issa KONATE**

- **Médecin spécialiste de Maladies infectieuses et Tropicales ;**
- **Maitre de Conférences des Maladies infectieuses et Tropicales à la Faculté de Médecine et d’Odonto-Stomatologie (FMOS) ;**
- **Diplômé interuniversitaire d’antibiologie et d’antibiothérapie en Afrique subsaharienne ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses (SOMAPIT),**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI) ;**
- **Membre de la cellule Assurance Qualité de l’Université des Sciences Techniques et Technologiques de Bamako (USTTB) ;**
- **Membre du groupe de Coordination Multisectorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.**

Cher maître,

Votre simplicité et votre humanisme font de vous un formateur exemplaire. Honorable maitre, votre rigueur scientifique, la rigueur dans le travail, votre compétence, l’amour du travail bien fait et le sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Nous avons reçu de vous un enseignement strict. . Soyez rassuré que vos nombreux conseils et enseignements n’auront pas été vains et que nous sommes très fiers d’être comptés parmi vos élèves.

Trouvez ici cher maitre, l’expression de notre profonde gratitude et nos remerciements sincères.

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

3TC : Lamivudine

ARV : Antirétroviral

ATZ/r : Atazanavir/ritonavir

AZT : Zidovudine

CCMH : Concentration corpusculaire en hémoglobine

CD4 : Clusters of differentiation

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNM : Cryptococcose Neuroméningée

EFV : Efavirenz

GaLXmM : Galactoxylo-mannane

GXM : Glucuronoxy-mannane

Hb : Hémoglobine

Ht : Hématocrite

INNTIs : Inhibiteurs non-nucléosiques de la transcriptase inverse

INTIs : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

IO : Infections opportunistes

IPs : Inhibiteurs de la protéase

LCS : Liquide Cérébrospinal

LOP/r : Lopinavir/ritonavir

MRTC : Malaria Research and Training Center

NFS : Numération Formule Sanguine

NVP : Névirapine

PvVIH : Personnes vivants avec le VIH

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquis

SMIT : Service des Maladies Infectieuses et tropicales

TCMH : Taux corpusculaire moyen en hémoglobine

TDF : Ténofovir

TDM : Tomodensitométrie

USA : Etat Unis d'Amérique

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ou HIV : Human Immunodeficiency Virus

**LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** :Ultra structure de la levure *Cryptococcus* [35]..... 6

**Figure 2** : Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) [36]..... 6

**Figure 3** : Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liée au VIH [40]..... 7

**Figure 4** : Lésions cryptococciques cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquée (B)[36] ; forme papuleuse ombiliquée sur le tronc d'un patient immunodéprimé dans le SMIT (C) ..... 14

**Figure 5** : Structure morphologique du HIV [81]..... 24

**Figure 6**: Cycle du VIH [85] ..... 27

**Figure 7** : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [88] ..... 28

**Figure 8**: Test IMMY CrAg® LFA..... 34

**Figure 9** : Diagramme de Flux ..... 37

**Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe ..... 38

**Figure 11** : Répartition des patients selon leurs localisations ..... 43

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I:</b> Diagramme de GANTT .....	36
<b>Tableau II :</b> Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	38
<b>Tableau III:</b> Répartition des patients selon la profession .....	38
<b>Tableau IV:</b> Répartition des patients de notre étude selon la résidence .....	39
<b>Tableau V:</b> Répartition des patients selon la situation matrimoniale .....	39
<b>Tableau VI:</b> Répartition des patients selon la notion de voyage à l'étranger .....	39
<b>Tableau VII:</b> Répartition des patients selon la notion d'élevage domestique .....	40
<b>Tableau VIII :</b> Répartition des patients selon le type d'animal élevé.....	40
<b>Tableau IX :</b> Répartition des patients selon les signes généraux à l'admission.....	40
<b>Tableau X :</b> Répartition des patients de notre étude selon la température à l'admission.....	41
<b>Tableau XI :</b> Répartition des patients de notre étude selon les signes fonctionnels à l'admission .....	41
<b>Tableau XII :</b> Répartition des patients selon les signes physiques à l'admission.....	42
<b>Tableau XII :</b> Répartition des patients selon les pathologies associées.....	42
<b>Tableau XIV :</b> Répartition des patients selon la macroscopie du LCS .....	43
<b>Tableau XV :</b> Répartition des patients de notre étude selon les résultats de l'antigénémie cryptococcique dans le sang .....	43
<b>Tableau XVI :</b> Répartition des patients selon la réalisation de la recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCS .....	44
<b>Tableau XVII :</b> Répartition des patients selon les résultats de la microscopie directe avec coloration à l'encre de chine du LCS .....	44
<b>Tableau XVIII :</b> Répartition des patients selon la culture du LCS .....	45
<b>Tableau XIX :</b> Répartition des patients selon le taux de CD4 .....	45
<b>Tableau XX :</b> Répartition des patients selon la charge virale .....	46
<b>Tableau XXI :</b> Répartition des patients selon la voie d'administration du fluconazole .....	46
<b>Tableau XXII:</b> Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation (en jours).....	47
<b>Tableau XXIII :</b> Répartition des patients selon l'évolution.....	47

**Tableau XIV** : Répartition des patients selon le lien entre les formes cliniques et l'évolution clinique ..... 48

**Tableau XXV** : Répartition des patients selon le lien entre la voie d'administration du fluconazole et l'évolution clinique ..... 48

**Tableau XXVI** : Répartition des patients selon le lien entre la valeur absolue de CD4 et l'évolution clinique ..... 49

**TABLE DES MATIERES**

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1.1	Question de recherche .....	3
1.2	Hypothèses de recherche.....	3
1.3	Objectifs.....	3
<b>2</b>	<b>GENERALITES</b> .....	<b>4</b>
2.1	Définition de la cryptococcose .....	4
2.2	Historique .....	4
2.3	Epidémiologie.....	5
2.4	Physiopathologie .....	8
2.5	Aspects cliniques .....	10
2.6	Traitement de la cryptococcose .....	18
2.7	Virus de l'immunodéficience humaine.....	24
<b>3</b>	<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>32</b>
3.1	Cadre et lieu d'étude .....	32
3.2	Type et période d'étude.....	32
3.3	Population d'étude.....	32
3.4	Techniques :.....	33
3.5	Paramètres étudiés .....	35
3.6	Saisie et analyse des données .....	36
3.7	Considérations éthiques.....	36
3.8	Diagramme de GANTT .....	36
<b>4</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>37</b>
4.1	Résultats globaux .....	37
4.2	Données sociodémographiques .....	38
4.3	Notion de voyage à l'étranger .....	39
4.4	Notion d'élevage domestique .....	40
4.5	Type d'animal élevé.....	40
4.6	Données cliniques .....	40
4.7	Aspects biologiques.....	43
4.9	Evolution.....	47
4.10	Etude analytique.....	48
<b>5</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>50</b>
5.1	Les limites et difficultés de l'étude.....	50

5.2	Aspects épidémiologiques.....	50
5.3	Caractéristiques sociodémographiques.....	51
5.4	Voyage à l'étranger et élevage d'animaux contaminants.....	53
5.5	Caractéristiques cliniques et biologiques.....	53
5.6	Les aspects thérapeutiques.....	57
5.7	Les aspects évolutifs.....	58
<b>6</b>	<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>59</b>
6.1	Conclusion .....	59
6.2	Recommandations.....	59
<b>7</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>61</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>XXXIII</b>

## **1 INTRODUCTION**

La cryptococcose est une affection fongique cosmopolite grave, due à une levure encapsulée du 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].

Les *Cryptococcus sp.* sont des levures basidiomycètes que l'on trouve largement, dans l'environnement. Deux espèces sont pathogènes pour l'homme, *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*, la distribution écologique et géographique de ces deux espèces est différente et les propriétés de virulence sont également différentes chez l'homme [3]. La source principale de *C. neoformans* semble être les fientes de pigeons [4].

La cryptococcose causée par *C. gattii* est significativement moins fréquente dans le monde (moins de 20%) que *C. neoformans* (80%) [5]. Elle touche à la fois les immunodéprimés et les immunocompétents [6].

Historiquement *C. gattii*, était limitée géographiquement aux régions tropicales et subtropicales. Plus récemment, *C. gattii* a été identifié dans des climats tempérés tels que le Nord-ouest du Pacifique aux États-Unis et en Colombie-Britannique au Canada et quelques cas dans certaines régions d'Europe, suggérant un changement écologique probablement lié aux changements climatiques dans le monde, aux échanges et voyages internationaux et l'importation d'*Eucalyptus* en provenance d'Australie [7, 8, 9].

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 [10-11]. Son incidence atteint 5 à 10 % des malades sidéens en Europe et aux Etats- Unis (USA) et 15 à 35 % en Afrique centrale [12]. L'introduction des trithérapies s'est accompagnée, comme pour l'épidémie de SIDA, d'une importante modification de la population concernée par la cryptococcose [13-14].

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 [11].

Une étude faite à Bamako sur la cryptococcose au cours du SIDA à propos de deux observations a permis de dire que les formes extra neuroméningées de la cryptococcose, conséquence d'une dissémination de l'infection, sont rarement rapportées au cours du SIDA au Mali et aussi dans la littérature africaine [15].

Au Mali, la CNM représentait 30% des méningites lymphocytaires au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G en 2003[16]. Selon une étude, 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 2014 [15]. En 2020, selon une étude récente, la prévalence de la cryptococcose était de 3,9% chez les PVVIH hospitalisés dans le service de maladies infectieuses du CHU du Point G [17]. Ce constat dans notre service, corroboré par une étude française met en exergue l'évolution crescendo de cette affection au cours des dernières années [18,19].

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 [20]. 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 [21,22].

En effet, la prévalence des espèces de *Cryptococcus* responsable de la cryptococcose au Mali, aussi bien chez le sujet immunodéprimé qu'immunocompétent est inconnue.

A titre d'exemple aucun sérotypage de souche n'a été réalisée à ce jour. Une étude réalisée en 2020 en Algérie sur l'épidémiologie de la cryptococcose a montré que la prévalence des espèces de *Cryptococcus* responsable de la cryptococcose dans le pays était de 76,9% pour *C. neoformans*, suivi de 15,4% pour *C. deneoformans* et de 7,6% pour de *C. gatii* [23].

En effet, pour les différents cas de cryptococcose publiés ou communiqués lors des journées scientifiques, les auteurs se sont limités au diagnostic de la cryptococcose, pas à l'identification du genre et de l'espèce de *Cryptococcus*.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail pour répondre à quelques questions soulevées afin d'améliorer notre compréhension de l'épidémiologie de la cryptococcose au Mali et d'atteindre certains objectifs qu'on a proposé.

### **1.1 Question de recherche**

Quelles sont les espèces de *Cryptococcus* les plus responsables actuellement de la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées dans le service de Maladies Infectieuses et tropicales du CHU Point G ?

### **1.2 Hypothèses de recherche**

- La fréquence des cas de cryptococcose due à *Cryptococcus neoformans* serait élevée chez les PVVIH au SMIT du CHU du Point G
- La forme neurologique serait la plus fréquente
- La cryptococcose chez les PVVIH hospitalisées au SMIT du CHU Point G aurait des manifestations cliniques polymorphes.
- L'évolution sous traitement antifongique serait favorable

### **1.3 Objectifs**

#### **▪ Objectif général**

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

#### **▪ Objectifs spécifiques**

- Déterminer la prévalence de la cryptococcose chez les patients infectés par le VIH 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 les aspects biologiques du LCS des patients atteints de cryptococcose hospitalisés dans le SMIT ;
- Décrire l'évolution sous traitement des patients atteints de cryptococcose hospitalisés dans le SMIT.
- Déterminer la prévalence des espèces de *Cryptococcus* responsables de la cryptococcose au Mali.

## 2 GENERALITES

### 2.1 Définition de la cryptococcose

La cryptococcose est une infection opportuniste, cosmopolite à évolution subaigüe ou chronique causant environ 1 million de cas et 625 000 décès chaque année dans le monde [24]. C'est une infection affectant les malades atteints du SIDA et d'autres déficits de l'immunité cellulaire, plus rarement elle peut toucher les patients sans facteur de risque sous-jacent.

C'est une infection provoquée par des levures qui appartiennent au complexe d'espèces *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii*, levures encapsulées, retrouvées dans l'environnement en particulier les excréments de pigeons, les arbres et le sol. *Cryptococcus neoformans* est l'espèce la plus répandue et affecte principalement les sujets immunodéprimés, *Cryptococcus gattii* infecte plus facilement les sujets immunocompétents, et est significativement moins fréquente à l'échelle mondiale que *Cryptococcus neoformans* [26,27].

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 [13].

### 2.2 Historique

Le germe en cause appelé *Cryptococcus neoformans* a été retrouvé 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 [29]. 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 subaigüe ou chronique, à localisations diverses, se développant essentiellement chez les sujets porteurs d'un déficit immunitaire à médiation cellulaire [30]. La maladie a également été appelée « Torulose », « maladie de Busse Busckhe », « Blastomyose européenne ». Les travaux génétiques, biochimiques, épidémiologiques et pathogéniques Kwon-chung et Bennet [31] 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 sérotypes 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 onyxis en 1934 .

## **2.3 Épidémiologie**

### **2.3.1 Agent pathogène : 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* [29 ,30]

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 [29].

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

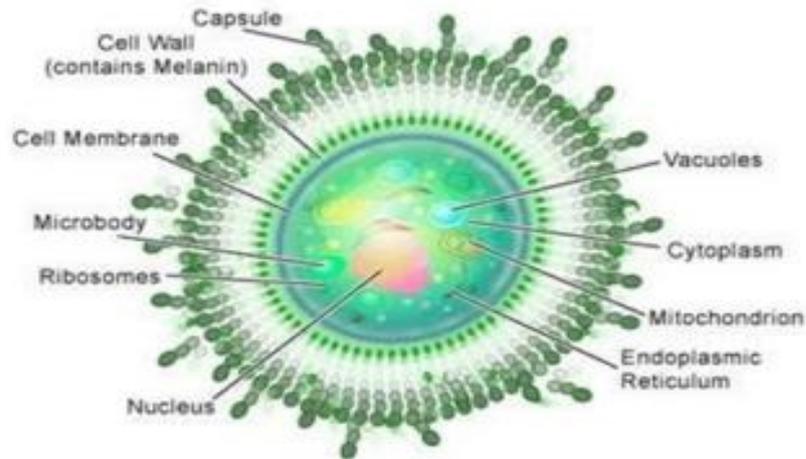
*C. neoformans* vit à l'état libre en saprophyte dans la nature et dans le sol enrichi en matières organiques.

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 [32, 33,34].

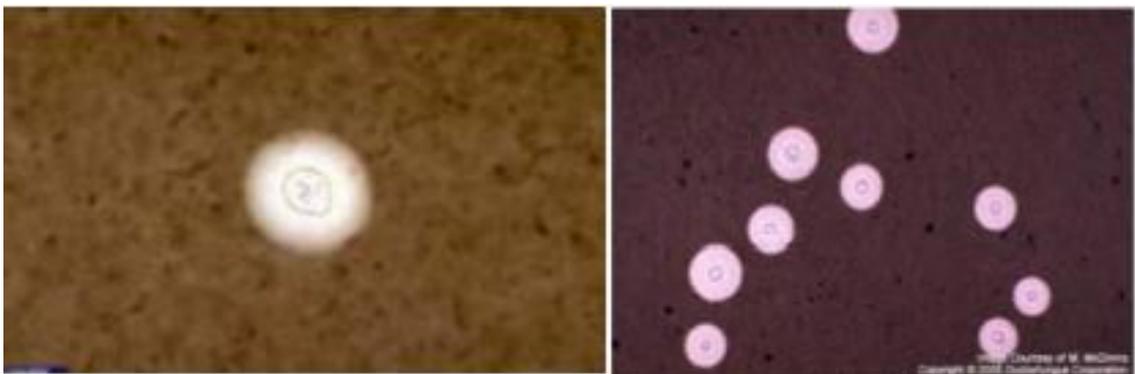
En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique récoltée au domicile des patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [34].

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 gattii* n'a à ce jour pas été isolé du sol [2]. Sa niche écologique est constituée par des forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [33]. Cette sous-espèce a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante.



**Figure 1 :** Ultra structure de la levure *Cryptococcus* [35]



**Figure 2 :** Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) [36]

### 2.3.2 Répartition géographique

Le cryptococque étant ubiquitaire, l'exposition à cet organisme est fréquente. Actuellement, 80 à 90 % des infections à cryptococques surviennent chez les sujets séropositifs au 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 [18,37,38].

Des études montrent que la prévalence de la cryptococcose est faible en Afrique de l'ouest avec un taux de 0,72 % au Sénégal [18,39].

D'après les dernières études épidémiologiques effectuées en France le sérotype A représentait 79 % et le sérotype D 20,5 % [34]. Le sérotype A est largement dominant aux Etats-Unis aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine.

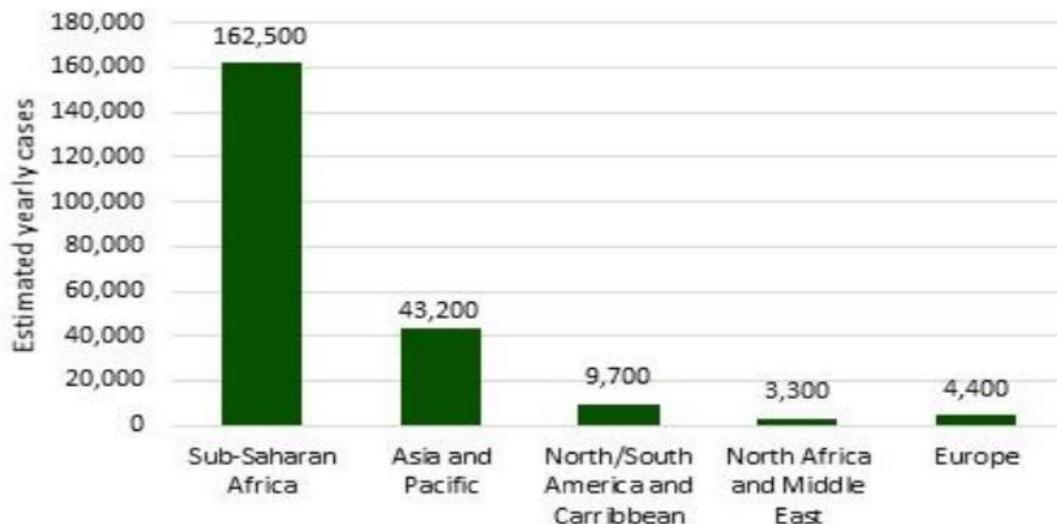
*C. neoformans gattii* est limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du Sud-Est, d'Australie [18].

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

Bien que *C. neoformans* et *C. gattii* soient considérés comme les principales espèces pathogènes, d'autres espèces tel que *Cryptococcus albidus* et *C. laurentii* sont parfois responsables d'infections chez l'homme.

### 2.3.3 Situation épidémiologique de la cryptococcose neuroméningé dans le monde

La cryptococcose neuroméningée est la mycose systémique la plus mortelle au cours de l'infection à VIH. *C. neoformans* est l'espèce majeure responsable de la cryptococcose chez les personnes vivant avec le VIH / SIDA, avec environ 220 000 cas de méningite à cryptocoque qui se déclarent chaque année entraînant près de 181 000 décès (Figure 3) [40].



**Figure 3 :** Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liées au VIH [40].

## **2.4 Physiopathologie**

### **2.4.1 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 [2,41].

### **2.4.2 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 [42].

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 anti-cryptococciques 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 anti-cryptococcique des macrocytes et des lymphocytes [2].

La levure est éliminée par le système immunitaire ou persiste dans l'organisme, probablement dans le macrophage alvéolaire, pendant une phase dite de «dormance» qui peut persister toute la vie faisant des infections à *Cryptococcus*, le plus souvent, une réactivation d'une infection latente [43].

### **2.4.3 Facteurs prédisposant**

Deux facteurs physiologiques ont été rapportés comme facteur de risque d'une cryptococcose à savoir le sexe et l'âge.

- **Le sexe** : la cryptococcose est plus observée chez l'homme que chez la femme (sex. ratio 3,5), probablement dû à l'influence génétique et hormonale [44, 45] ou le résultat d'une exposition environnementale différente au cours d'activités professionnelles.

- **L'âge** : la cryptococcose est plus rare chez l'enfant que l'adulte. Dans une étude menée à New York, la plupart des enfants avaient acquis des anticorps anti- *C. neoformans* avant l'âge de 5 ans [46]. L'âge avancé peut également constituer un facteur de risque, étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des pathologies chroniques ou que leur fonction immunitaire se détériore avec l'âge.

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/mm<sup>3</sup> [42, 47, 13].

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 facteur de risque apparent. Dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [2].

#### **2.4.4 Les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC)**

Les facteurs solubles anti-cryptococciques, présents dans le sérum, sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-spinal (LCS) qui est un bon milieu de culture pour le cryptocoque. La réaction inflammatoire dans le LCS est quasiment absente, ce qui est sans doute en rapport avec une anomalie locale des facteurs chémoattractifs 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 [2,13].

#### **2.4.5 Histoire naturelle**

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 [48].

## 2.5 Aspects cliniques

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

#### 2.5.1.1 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 anglosaxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [2].

#### 2.5.1.2 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 [13]. Actuellement aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [2].

Elle peut se manifester par :

- **Les céphalées** : frontales, temporales ou rétro orbitaires résistantes aux antalgiques. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à 75 % des cas [63,20].
- **Le syndrome méningé avec raideur de la nuque** n'est retrouvé qu'à environ 30 % des cas [64].
- La fièvre rarement supérieure à 39° C est présente dans 60 à 80 % des cas.
- Les vomissements, les vertiges

#### 2.5.1.3 Phase d'état

Elle se manifeste le plus souvent par :

- Les Signes HTIC: céphalées intenses, vomissements;
- Des **signes encéphaliques** (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.
- 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 [58,65].

#### **2.5.1.4 Évolution**

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [31] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

- Sans traitement, nous avons une mortalité de 100%
- Sous traitement, nous pouvons avoir :
  - Une amélioration clinique en général lente en 7-14 jours;
  - Une négativation de la culture du LCS en 15 jours à 2 mois ;
  - Des séquelles : atteintes de nerfs crâniens (surdité, c civit );
  - Une mortalité malgré traitement de référence de 20 %.

### **2.5.2 Formes cliniques**

#### **2.5.2.1 Selon le terrain**

**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 r solvative, 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[13].

#### **2.5.2.2 Selon la symptomatologie**

- **Les formes asymptomatiques** découvertes de façon fortuite sur un examen systématique du LCS 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 [49].

### **2.5.2.3 Selon la localisation**

#### **– La forme pseudo tumorale cérébrale (cryptococcome)**

Ces formes surviennent plus fréquemment sur le terrain immunocompétent. Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [50, 51] : 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 [52].

#### **– Autres localisations**

##### **❖ 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 [53,2].

Les aspects radiologiques sont variables [54,55] : les opacités très intra parenchymateuses uniques ou multiples siégeant préférentiellement au sommet (aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents) ; une pneumopathie interstitielle segmentaire ou bilatérale (évoluant volontiers vers la fibrose) ; une atteinte pleurale, ganglionnaire (rares) ; et des images de miliaires (chez les patients sévèrement immunodéprimés).

En fait chez le sujet séropositif au VIH, 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 [29]. Elle précède habituellement l'atteinte neuroméningée [56].

##### **❖ 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 [47]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée (CD4 < 100) [57].

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 [29,31,58].

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 [16].

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 [2,13].

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 une tomodensitométrie crânio-encéphalique. Celle-ci est habituellement normale ou révèle des anomalies non spécifiques comme une atrophie cortico-sous-corticale ou une dilatation ventriculaire.

Le LCS est en général hypertendu et clair (la PL soulage transitoirement le patient). Des éléments y seraient nombreux mais ne dépassent pas 800/mm<sup>3</sup> souvent à prédominance de polynucléaires neutrophiles ont été décrits [2].

La protéinorachie est élevée (supérieure à 0,49 g/l, elle peut atteindre 6 g/l) [41]. La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30 g/l). Chez les patients très immunodéprimés, le LCS peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique mais le cryptocoque poussant en culture [52,55].

#### ❖ **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 [59].

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* [59].

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 4** : Lésions cryptococciques cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquée (B)[36] ; forme papuleuse ombiliquée sur le tronc d'un patient immunodéprimé dans le SMIT (C)

#### ❖ 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 [59]. 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.

❖ **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 [53]. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [2]

❖ **L'atteinte cardiaque**

Le cœur peut être atteint réalisant de véritables myocardite, endocardite et péricardite.

❖ **L'atteinte prostatique**

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [60].

❖ **L'atteinte rénale**

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

❖ **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 [61] et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [62].

#### **2.5.2.4 Les formes associées**

Ces formes sont découvertes suite à une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCS. Cette ponction lombaire légitime et justifiée 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].

#### **2.5.3 Diagnostic positif :**

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

##### **2.5.3.1 Les signes cliniques**

Ils peuvent aller des signes d'HTIC à un syndrome méningé, une fièvre, des crises convulsives ou des signes encéphaliques.

##### **2.5.3.2 Diagnostic biologique**

Seul l'isolement du cryptocoque permet d'affirmer ce diagnostic avec certitude.

- **Détection des antigènes solubles polysaccharidiques de *Cryptococcus***

- **Examen direct du LCS** 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 LCS sur milieu de Sabouraud** : le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCS 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 *gattii* pousse à 30° C [48].
- 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 cryptocoque peut être isolé dans d'autres liquides biologiques et tissus : hémoculture, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.

– **Immunodiagnostic :**

❖ **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 LCS, mais également dans le LBA, les urines. La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisé par des anticorps polyclonaux anti-cryptococciques 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 LCS positifs). Elle est exceptionnellement négative [66]. 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 sclérodémie, 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 [67].

#### ❖ **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 [68,69].

### **2.5.3.3 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 et repose sur la mise en évidence de la levure capsulée dans l'encre de chine (examen simple et peu coûteux), l'isolement du germe par la culture aisée du champignon sur les milieux usuels et la grande sensibilité de la détection des Ag solubles.

### **2.5.4 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.

#### **2.5.4.1 La méningite bactérienne**

##### ❖ **La méningite tuberculeuse**

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 LCS suspecte le diagnostic en montrant Une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie supérieure à 2 g/l, une hypoglycorachie, une hypochlorurorachie [70].

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 [71].

❖ **Les autres méningites bactériennes à liquide clair**

La méningite listérienne, brucellienne, la méningite au cours de la maladie de Lyme, méningite à leptospire, méningite syphilitique...).

**2.5.4.2 Les méningites virales**

Les méningites causées par les Entérovirus, la méningite ourlienne, la méningite herpétique, la méningite au cours de la primo-infection à VIH.

**2.5.4.3 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 [72] ; 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.

**2.5.4.4 Autres atteintes cérébrales au cours du SIDA**

- La leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)
- L'encéphalite à cytomégalovirus (CMV) - L'encéphalite liée au VIH.
- Le tuberculome
- Le lymphome primitif [51]

**2.6 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.

### **2.6.1 But**

Le but de ce traitement dans la localisation neuroméningée est de stériliser le LCS.

### **2.6.2 Moyens**

#### **2.6.2.1 Moyens médicamenteux**

– **Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg classique** : 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 [73]. 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 peuvent être atténués par 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 disponibles. L'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide) permet de diminuer la toxicité [2,20]. 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].

- **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 LCS, 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, 13]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [74]. L'association aux triazolés semble également intéressante [75].
- **Les dérivés azolés :** ils se divisent en deux groupes, les imidazolés, peu utilisés dans la cryptococcose, et les triazolés : Fluconazole, Itraconazole.

❖ **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 LCS (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.

❖ **Itraconazole comprimé 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 LCS et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques [68]. 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].

### **2.6.2.2 Moyens adjuvants**

- Les ponctions lombaires itératives de décharges,
- La dérivation ventriculaire

### **2.6.3 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.

#### **2.6.3.1 Chez le sujet immunocompétent**

- **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 [2,76,74,13]. 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 [13,74].

#### **2.6.3.2 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 [30, 69].

- **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  $\geq$  200 cellules /mm<sup>3</sup> [69]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.
- **Chez les patients immunodéprimés sévères**, 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, puis d'un traitement de consolidation jusqu'à ce que le taux de CD4 atteigne 200 cellules /mm<sup>3</sup> suivi d'un traitement d'entretien qui sera donné jusqu'à 6 mois après que le taux de CD4 soit supérieur à 200 cellules /mm<sup>3</sup>. 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 [77,78].
- 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/mm<sup>3</sup> et un bon état clinique puis continuer pendant 6 mois. 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 [79]. 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 doit 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 [22].

#### **2.6.4 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 LCS à J15 , M2 et M12 et la régression des lésions cérébrales (TDM/IRM) dès M1 [11].

## 2.7 Virus de l'immunodéficience humaine

### 2.7.1 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 capsidie polyédrique, recouverte d'enveloppe membranaire. Les rétrovirus ont en commun le fait que leur génome doit être rétrotranscrit en ADN proviral par une transcriptase inverse (TI) [80].

### 2.7.2 Structure et morphologie du VIH

On rencontre en fait 2 types de virus HIV, HIV-1 et HIV-2, mais de morphologie et de structure sensiblement identiques. Les particules virales mûres sont grossièrement sphériques. La capsidie a une forme en tronc de cône.

On distingue :

- une enveloppe : dans laquelle sont incluses des spicules formées par l'association de deux glycoprotéines virales (fonction de reconnaissance du récepteur et fonction de fusion enveloppe/membrane cellule hôte). La protéine MA (MA comme matrice) tapisse la face interne de l'enveloppe et constitue la matrice.

- une capsidie : formée par l'assemblage d'une protéine virale appelée gag.

La capsidie contient le génome viral et les protéines liées de nucléocapsidie ainsi que les enzymes RT, INT et protéase.

On trouve dans chaque virion une cinquantaine de molécules de chaque enzyme.

- le génome est diploïde : 2 ARN monocaténaires identiques d'environ 10 KB. En 5' un ARN-t cellulaire (c'est à dire en provenance d'une cellule infectée qui a conduit aux virions !) est hybridé à chaque ARN viral. Les deux ARN sont étroitement associés à des protéines NC (pour nucléocapsidie), qui les réunissent, les protègent de l'activité des enzymes cellulaires et interviennent dans l'assemblage des virions.

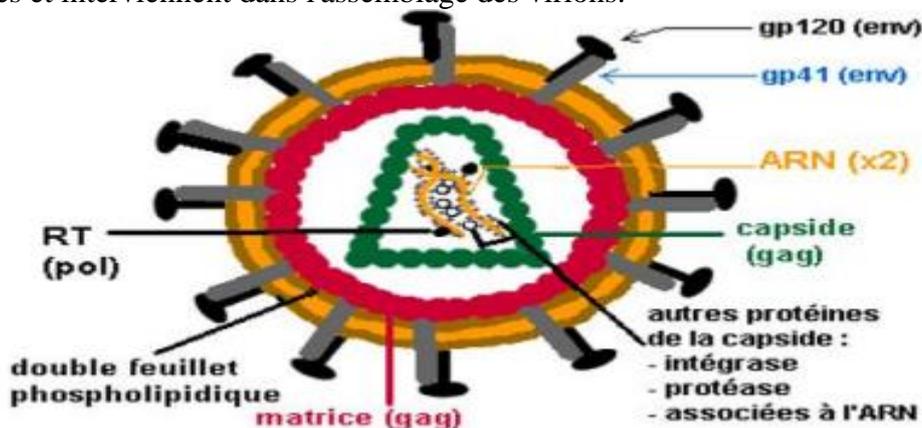


Figure 5 : Structure morphologique du HIV [81]

### **2.7.3 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 [82].

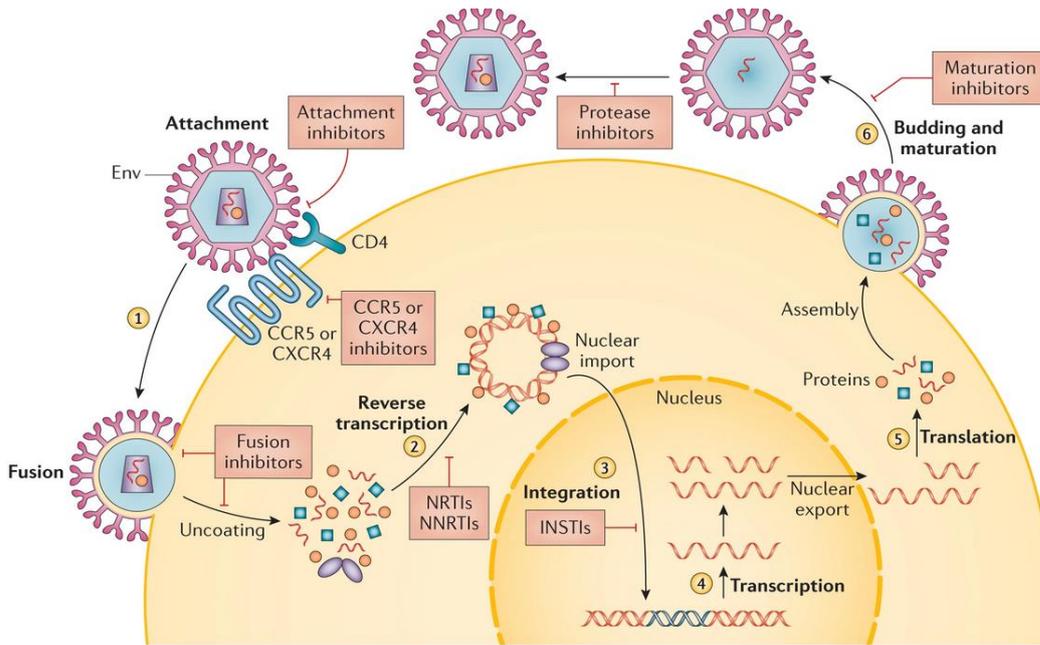
### **2.7.4 Epidémiologie**

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[89]. 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 [90]. À l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections en 2017 avoisinait autour de 1,8 millions [89].

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 [91].

### **2.7.5 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 [83]. 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 [84].



**Figure 6:** Cycle du VIH [85]

### 2.7.6 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) [86].

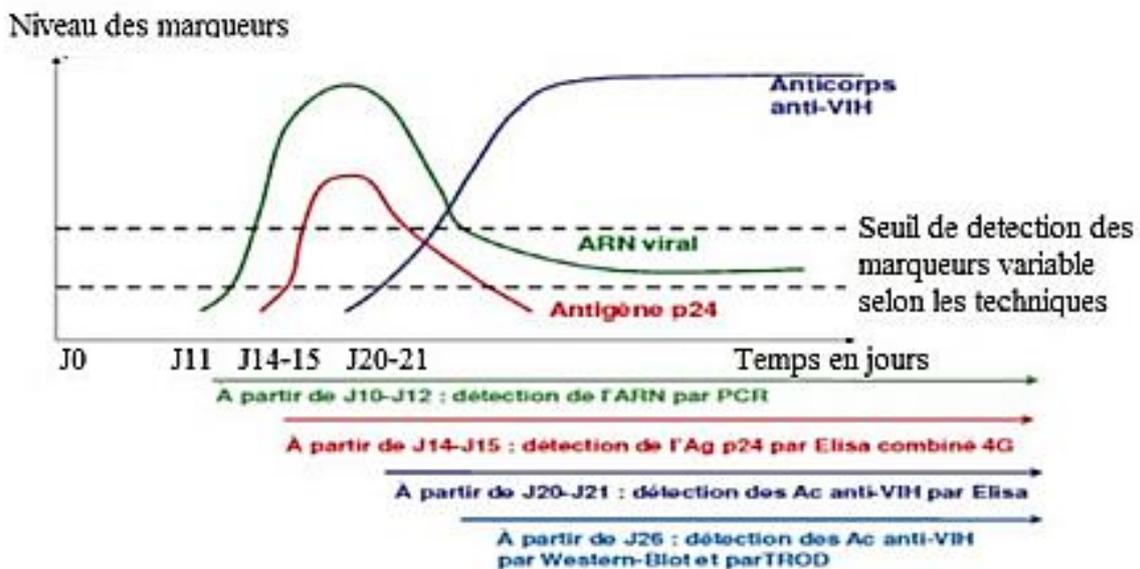
### 2.7.7 Histoire naturelle de la maladie

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 immunitaire. 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 21ème jour après l'infection, et l'Ag p24 dès le 14ème jour [87].



**Figure 7** : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [88]

### 2.7.8 Classification en stade clinique de l'infection Selon OMS 2013 révisé

**Stade clinique 1**, il est défini par :

- Patient asymptomatique,
- Lymphodénopathies persistantes généralisées,

**Stade clinique 2**, défini par :

- Perte de poids modérée inexplicée (inférieur à 10% du poids corporel estimé ou mesuré)
- Infections récurrentes des voies respiratoires (sinusite, amygdalite, otite moyenne, pharyngite)
- Zona
- Chéilite angulaire
- Ulcérations buccales récurrentes
- Éruption papulaire prurigineuse
- Infections fongiques de l'ongle
- Dermite séborrhéique

**Stade clinique 3**, défini par :

- Perte de poids sévère inexplicée (supérieure à 10 % du poids corporel estimé ou mesuré)
- Diarrhée chronique inexplicée depuis plus d'un mois,
- Fièvre persistante inexplicée (intermittente ou constante, depuis plus d'un mois)
- Candidose buccale (muguet) persistante,
- Leucoplasie chevelue buccale,
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente ou en cours
- Infections bactériennes graves (par exemple pneumonie, empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite, bactériémie)
- Stomatite, gingivite ou parodontite aiguë nécrosante
- Anémie inférieure à 8g/100ml, neutropénie inférieure à 500/mm<sup>3</sup> ou thrombocytopénie inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> inexplicées.

**Stade clinique 4**, défini par :

- Syndrome cachectique dû au VIH
- Pneumonie à *Pneumocystis (jirovecii)*
- Pneumonies bactériennes sévères récurrentes
- Infection chronique à herpès simplex (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale d'une durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la localisation)
- Candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire)
- Tuberculose extrapulmonaire
- Sarcome de Kaposi Infection à cytomégalovirus (rétinite ou infection d'autres organes)

- Toxoplasmose du système nerveux central
- Encéphalopathie à VIH Cryptococcose extrapulmonaire, y compris la méningite
- Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Cryptosporidiose chronique
- Isosporose chronique
- Mycose disséminée (histoplasmosse extrapulmonaire, coccidioïdomycose)
- Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- Néphropathie ou myocardiopathie symptomatique associée au VIH
- Septicémie récurrente (y compris à *Salmonella* non typhoïdique)
- Carcinome invasif du col de l'utérus Leishmaniose atypique disséminée

### **2.7.9 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.

### **2.7.10 Diagnostic indirect ou sérologique [92]**

#### **2.7.10.1 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.

### **2.7.10.2 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 [92].

### **2.7.10.3 Diagnostique direct [92]**

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.

### **2.7.11 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 [80].

### **3 METHODOLOGIE**

#### **3.1 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 19 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 vivants avec le VIH/SIDA (PvVIH) au Mali. Il comporte 27 lits au total et enregistre en moyenne 250 hospitalisations par an.

#### **3.2 Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective allant de novembre 2021 à juillet 2022. C'est une étude transversale de type descriptive et analytique couvrant cette période.

#### **3.3 Population d'étude**

L'étude a porté sur tous les patients hospitalisés dans le SMIT pendant la période d'étude.

##### **3.3.1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude :

Tous les patients séropositifs au VIH hospitalisés dans le service présentant un diagnostic de cryptococcose confirmé à la biologie (microscopie direct du LCS avec coloration à l'encre de chine positive et/ou antigène cryptococcique positif dans le sang et le LCS et/ou la culture du LCS positive) et ayant donné leur consentement/assentiment (malade ou accompagnant) pendant notre période d'étude.

##### **3.3.2 Critères de non inclusion**

Toutes les personnes vivants avec le VIH hospitalisées dans le SMIT pendant la période n'ayant pas un diagnostic de cryptococcose confirmé pendant notre période d'étude et tous les patients séropositifs au VIH hospitalisés dans le service avec un diagnostic de cryptococcose confirmé ayant refusé de donner leur consentement/assentiment (malade ou accompagnant) pendant notre période d'étude

### **3.4 Techniques :**

#### **3.4.1 Détection des antigènes solubles polysaccharidique de Cryptococcus**

##### **La technique IMMY CrAg® LFA**

La procédure semi-quantitative est similaire à la méthode d'agglutination au latex classique, sauf que les dilutions sont préparées dans des tubes individuels et se fait en 5 étapes comme suit :

1. Ajouter 1 goutte ou pipete 40µL de diluant d'échantillon LF (REF GLF025) dans un réservoir approprié étiqueté (tube de micro-centrifugeuse jetable, tubes à essai ou plaque de microtitration, etc.). Il est également recommandé d'étiqueter la bandelette avant de l'insérer dans l'échantillon.
2. Ajoutez 40 µL d'échantillon dans le réservoir et mélangez.
3. Immergez l'extrémité blanche d'une bandelette de test CrAg LF (REF LFCR50) dans l'échantillon.

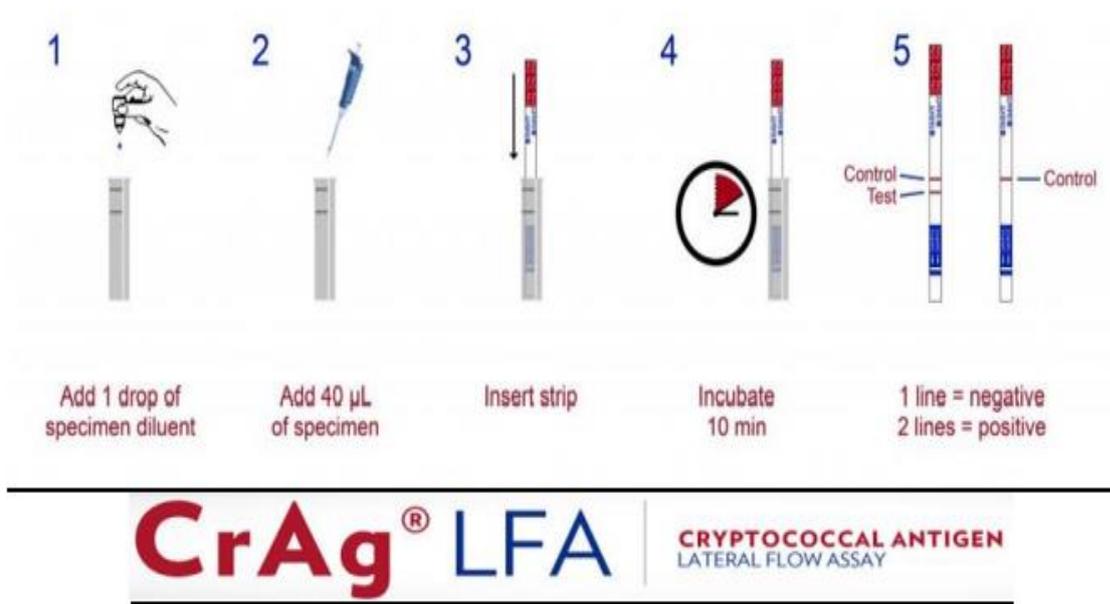
Remarque :remettez toutes les bandes non utilisées dans le flacon déshydratant et fermez fermement le couvercle. Bouchez fermement tous les flacons de réactif lorsqu'ils ne sont pas utilisés.

4. Attendez 10 minutes.

Remarque : vous pouvez lire les résultats 10 minutes à 2 heures après l'insertion des bandelettes.

5. Lisez et nregistrez les résultats

La présence de deux lignes (test et contrôle), quelle que soit l'intensité de la ligne de test, y compris les lignes faibles, indique un résultat positif.



**Figure 8:** Test IMMY CrAg<sup>®</sup> LFA [22]

### 3.4.2 Examen direct à la 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).
- 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.

### 3.4.3 Mise en culture :

Elle s'est déroulée en présence d'une flamme sur les échantillons dans deux tubes pour chaque prélèvement et à 30°C.

- **1<sup>er</sup> tube A** : contenant le milieu de Sabouraud+ Actidione + Chloramphénicol

- **Le 2<sup>nd</sup> tube B** contenant : le milieu de Sabouraud + Chloramphénicol, les tubes étaient ensuite gardés dans une étuve à une température  $>30^{\circ}\text{C}$  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.

### **3.4.3 Identification par la spectrométrie de masse : MALDI-TOF-MS**

Après l'identification phénotypique et biochimique des souches de *Cryptococcus* isolées à partir des prélèvements, un repiquage est effectué sur milieu Sabouraud chloramphénicol et de nouveau sont incubées à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 48 à 72 heures. L'identification précise des espèces et variétés s'est effectuée par la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption / ionisation au laser assistée par matrice (MALDI-TOF-MS) par Micro flex LT (Bruker) selon les instructions du fabricant.

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

### **3.5 Paramètres étudiés**

Les données ont été recueillies à partir de tous les dossiers des patients PVVIH hospitalisés, puis reportées sur une fiche d'enquête individuelle. Nous avons étudié les paramètres suivants:

**\*Sociodémographiques** : âge, sexe, profession, statut matrimonial, résidence, notion d'élevage

**\*Données cliniques** : température, signe fonctionnel à l'admission, état général, antécédents, état de conscience, autre infection opportuniste associée, date de découverte du VIH par rapport à l'infection cryptococcique, évolution

**\*Données biologiques**: aspect macroscopique du LCS, résultats de l'antigène cryptococcique dans le sang et le LCS, résultats de l'antigène cryptococcique dans le sang et le LCS, coloration à l'encre de chine, de la culture du LCS et l'identification des espèces, statut sérologique du VIH, taux de CD4, charge virale, étude du liquide céphalospinal.

### 3.6 Saisie et analyse des données

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 Chi-carré de Pearson. Les résultats ont été dits significatifs pour une probabilité  $p \leq 0,05$ .

### 3.7 Considérations éthiques

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 de l'identification des espèces les plus responsables de la cryptococcose dans au Mali 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.

Les données, articles, thèses ou revues recueillies sur le net sont transcrits sans aucune modification selon les règles de la convention Vancouver.

### 3.8 Diagramme de GANTT

**Tableau I:** diagramme de GANTT

Dates	Déc.2021	Jan 22	Fev	Mar	Avr	Mai	Juin	Juil	Aout	Sep	Oct	Nov	Dec.2022	Jan 23
Activités														
Protocole														
Collecte et analyse des données														
Rédaction de la thèse														
Correction thèse														
Soutenance														

## 4 RESULTATS

### 4.1 Résultats globaux

Durant notre période d'étude, 247 patients hospitalisés ont été hospitalisés au SMIT dont 228 (92,3%) étaient infectés par le VIH. Le diagnostic de cryptococcose a été confirmé chez 9 PVVIH. La fréquence hospitalière de cette affection durant notre période d'étude était donc de 3,95% chez les PVVIH.

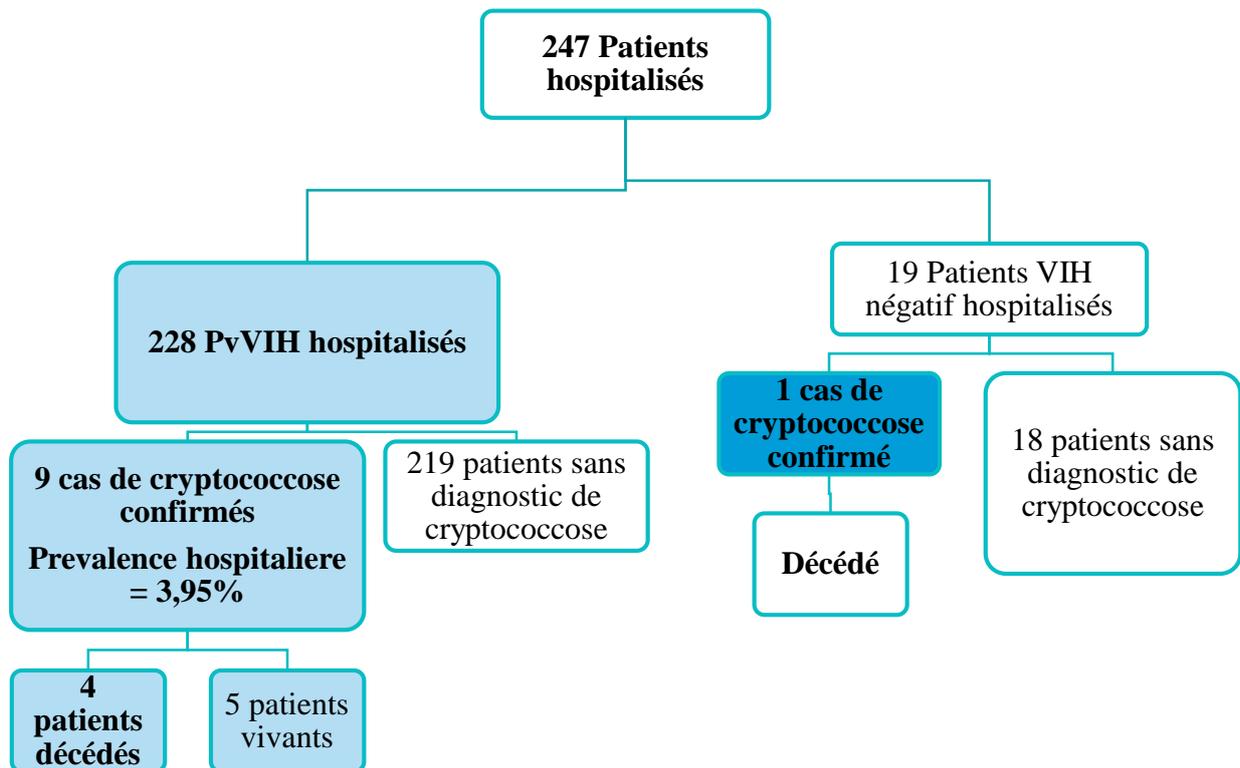


Figure 9 : Diagramme de Flux

## Etude descriptive

### 4.2 Données sociodémographiques

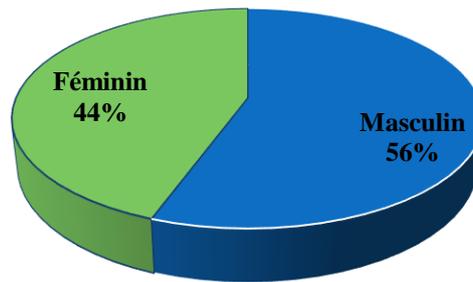
#### 4.2.1 Age des patients

**Tableau II** : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge ( en années)	Effectif	Pourcentage
[30-40[	5	55,6
[40-50[	2	22,2
≥ 50	2	22,2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

L'âge moyen était de 33,44 ans  $\pm$  4,53 ans avec comme extrêmes 27 ans et 40 ans. La tranche d'âge de [30-40 ans[ était la plus représentée avec 55,6% des cas.

#### 4.2.2 Sexe des patients



**Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe

Les hommes étaient les plus atteints avec 55,56% avec un sex-ratio (H/F) de 1, 25.

#### 4.2.3 La profession

**Tableau III** : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagère	4	44,4
Ouvrier/artisan	2	22,2
Fonctionnaire	1	11,1
Commerçant	1	11,1
Electricien	1	11,1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Les catégories socioprofessionnelles les plus représentées chez les patients atteints de cryptococcose étaient celles des ménagères (44,4%) suivi des ouvriers ou artisans (22,2%)

#### 4.2.4 Le lieu de résidence

**Tableau IV:** Répartition des patients selon la résidence

Lieu de résidence	Effectif	Pourcentage
Commune 2	2	22,2
Commune 4	1	11,1
Commune 5	1	11,1
<b>Commune 6</b>	<b>3</b>	<b>33,4</b>
Koulikoro	2	22,2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patients provenait de la commune 6 soit 34,4%

#### 4.2.5 Statut matrimonial

**Tableau V:** Répartition des patients selon la situation matrimoniale

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage
<b>Marié</b>	<b>4</b>	<b>44,5</b>
Célibataire	3	33,3
Divorcé	2	22,2
Total	9	100

Près de la moitié de nos patients atteints de cryptococcose étaient mariés soit 44,5%.

#### 4.3 Notion de voyage à l'étranger

**Tableau VI:** Répartition des patients selon la notion de voyage à l'étranger

Voyage à l'étranger	Effectif	Pourcentage
Oui	2	<b>22,2</b>
Non	7	77,8
Total	9	100

Seulement 2 de nos patients ont séjourné à l'étranger dans les 3 dernières années.

#### 4.4 Notion d'élevage domestique

**Tableau VII:** Répartition des patients selon la notion d'élevage domestique

<b>Elevage domestique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
Oui	5	55,6
Non	4	44 ,4
<b>Total</b>	9	100

Plus de la moitié de nos patients faisaient de l'élevage domestique soit 55,6%.

#### 4.5 Type d'animal élevé

**Tableau VIII :** Répartition des patients selon le type d'animal élevé

<b>Type d'animal</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Moutons</b>	<b>5</b>	<b>55,6</b>
Pigeons	2	22,2
Poules	2	22,2
Bœuf	2	22,2

Les éleveurs de moutons étaient les plus représentés (55,6% ) suivi des éleveurs de pigeons et de poules (22,2%).

#### 4.6 Données cliniques

##### 4.6.1 Signes généraux

**Tableau IX :** Répartition des patients selon les signes généraux à l'admission

<b>Signes généraux</b>	<b>Effectif (n = 9)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Altération de l'état général	7	77,8
Altération de la conscience	2	22,22

La majorité des patients avait un état général altéré soit 77,8%.

#### 4.6.2 La température

**Tableau X** : Répartition des patients selon la température à l'admission

Température (°C)	Effectif	Pourcentage %
< 38	3	33,3
<b>38-38,9</b>	<b>4</b>	<b>44,5</b>
≥ 39	2	22,2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avait une température supérieure à 38°C ; la température moyenne était de 38,28°C avec comme extrêmes 36,0 et 40,0°C.

#### 4.6.3 Signes fonctionnels

**Tableau XI** : Répartition des patients selon les signes fonctionnels à l'admission

Signes fonctionnels	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Sensation de fièvre</b>	<b>6</b>	<b>66,7</b>
<b>Céphalées</b>	<b>6</b>	<b>66,7</b>
<b>Toux</b>	<b>5</b>	<b>55,6</b>
Vomissements	4	44,4
Eruptions cutanées	4	44,4
Troubles de la mémoire	3	33,3
Crises convulsives	3	33,3
Douleurs abdominale	3	33,3
Troubles visuels	1	11,1
Dyspnée	1	11,1

Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient représentés par **des céphalées** et **la sensation de fièvre** et **la toux**, soit respectivement **66,7%** et **55,6%**

#### 4.6.4 Signes physiques

**Tableau XII** : Répartition des patients selon les signes physiques à l'admission

Signes Physiques	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Râles crépitants</b>	<b>5</b>	<b>55,6</b>
<b>Délire</b>	<b>3</b>	<b>33,3</b>
Raideur de la nuque	2	22,2
Déficit moteur (hémiparésie )	2	22,2
Signe de Kernig	2	22,2
Agitation	2	22,2
Papules ombiliquées	2	22,2
Papules érythémateuses	2	22,2
Signe de Brudzinski	1	11,1

Les signes physiques les plus représentés étaient **les râles crépitants** et **le délire**, soit respectivement **55,6 %**, **33,3%**.

Par ailleurs, les lésions cutanées à type de papules ombiliquées et de papules érythémateuses représentaient chacune 22,2% des signes physiques.

#### 4.6.5 Pathologies associées

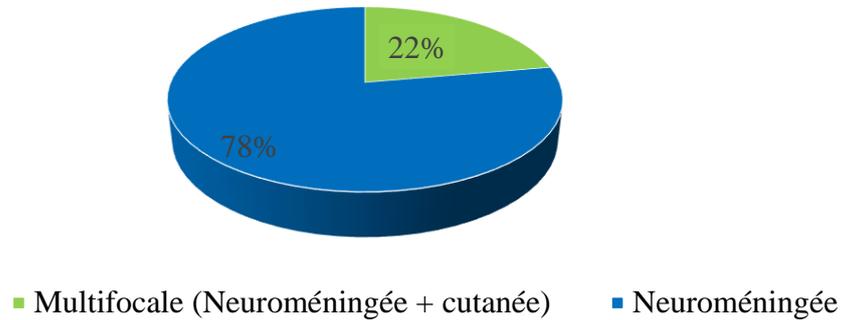
**Tableau XIII** : Répartition des patients selon les pathologies associées

Pathologies associées	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Malnutrition aigue</b>	<b>6</b>	<b>66,7</b>
<b>Candidose buccale</b>	<b>5</b>	<b>55,6</b>
<b>Paludisme</b>	<b>5</b>	<b>55,6</b>
Tuberculose (pulmonaire et miliaire)	3	33,3
Toxoplasmose cérébrale	2	22,2
Pneumopathie bactérienne	2	22,2
Diarrhée chronique	2	22,2
Septicémie	1	22,2
Hépatite B	1	11,1

Les pathologies associées les plus représentées étaient la malnutrition aigüe et le paludisme (**66,7%** et **55,6%**).

La candidose et la tuberculose étaient des pathologies opportunistes les plus fréquemment associées à la cryptococcose (respectivement **55,6%** et **33 %**)

#### 4.6.6 Formes cliniques



**Figure 11** : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon les localisations. La cryptococcose neuroméningée isolée était la forme topographique la plus fréquente (77,8%). Cependant les formes multifocales étaient diagnostiquées chez 22,2% des patients.

#### 4.7 Aspects biologiques

##### 4.7.1 La macroscopie du LCS

**Tableau XIV** : Répartition des patients selon la macroscopie du LCS

Macroscopie du LCS	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Clair</b>	<b>5</b>	<b>71,4</b>
Trouble	1	14,3
Hématique	1	14,3
Sous total	7	100
Non réalisé	2	22,2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

La macroscopie du LCS était pour la plupart d'aspect clair soit **71,4%** des prélèvements.

##### 4.7.2 L'antigénémie cryptococcique dans le sang

**Tableau XV** : Répartition des patients de notre étude selon les résultats de l'antigénémie cryptococcique dans le sang

Ag solubles cryptococciques dans le sang	Effectif	Pourcentage (%)
Positif	6	66,7
Négatif	3	33,3
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

L'antigénémie cryptococcique dans le sang est revenue positive chez 66,67% des patients atteints de cryptococcose.

#### **4.7.3 Antigène cryptococcique dans le LCS**

**Tableau XVI** : Répartition des patients selon la réalisation de la recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCS

<b>Ag solubles cryptococciques dans le LCS</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
Positif	5	71,4
Négatif	2	28,6
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

La recherche d'antigène cryptococcique dans le LCS était positive chez **71,4%** des patients ayant réalisé l'examen soit **55,6%** des patients atteints de cryptococcose.

#### **4.7.4 Microscopie directe avec coloration à l'encre de chine**

**Tableau XVII** : Répartition des patients selon les résultats de la microscopie directe avec coloration à l'encre de chine du LCS

<b>Encre de chine</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Positif</b>	<b>6</b>	<b>85,7</b>
Négatif	1	14,3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

La microscopie directe avec coloration à l'encre de Chine du LCS était positive chez **85,7%** des patients ayant réalisés l'examen soit **66,7%** des patients atteints de cryptococcose.

#### 4.7.5 Culture du LCS

**Tableau XVIII** : Répartition des patients selon la culture du LCS

Culture du LCS	Effectif	Pourcentage %
Positive	3	60
Stérile	2	40
Total	5	100

La culture du LCS sur milieu de Sabouraud est revenue positive chez 60% des patients atteints de cryptococcose ayant réalisés l'examen, positive chez 33,3% des patients atteints de cryptococcose. A noter que la quantité de LCS était insuffisante chez 2 de nos patients pour la réalisation de l'examen.

#### 4.7.6 Identification de l'espèce

Toutes les cultures positives au cours de notre étude ont été identifiées. Les 3 cultures sont toutes de l'espèce *Cryptococcus neoformans*.

#### 4.7.7 Comptage de lymphocytes TCD4

**Tableau XIX** : Répartition des patients selon le taux de CD4

Valeur absolue de CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> )	Effectif	Pourcentage %
≤ 100	4	44,5
> 100	1	11,1
Sous total	5	55,6
Non réalisé	4	44,4
Total	9	100

La majorité des patients ayant réalisé le comptage des CD4 (80%) avait une valeur absolue inférieure ou égale à 100 cellules/mm<sup>3</sup> soit 44,5% de l'effectif total avec une moyenne 81,8± 112,9 cellules/mm<sup>3</sup>

#### 4.7.8 Charge virale

**Tableau XX** : Répartition des patients selon la charge virale

Valeur absolue de charge virale (copies/ml)	Effectif	Pourcentage %
≤ 10000	0	0
> 10000	3	33,3
Non réalisé	6	66,7
Total	9	100

Peu de patients avaient réalisé la charge virale (3) dont 100% avaient une charge virale supérieure à 10000 copies/ml pour une moyenne de  $92227 \pm 18305,5$  copies/ml

#### 4.8. Traitement et voies d'administration

**Tableau XXI** : Répartition des patients selon la voie d'administration du fluconazole

Voie d'administration du fluconazole	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Injectable + relais oral</b>	<b>4</b>	<b>44,4</b>
Orale uniquement	3	33,3
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

La voie d'administration la plus utilisée était la voie injectable + relais oral soit 44,4% des patients. A noter que 2 de nos patients n'ont pas reçu de traitement.

## 4.9 Evolution

### 4.9.1 Durée d'hospitalisation

**Tableau XXII** : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation (en jours)

Durée d'hospitalisation (en jours)	Effectif	Pourcentage
< 7	1	11,1
[7-14[	2	22,2
<b>[14-30[</b>	<b>3</b>	<b>33,3</b>
<b>[30-60[</b>	<b>3</b>	<b>33,3</b>
Total	9	100

Les classes modales de la durée d'hospitalisation étaient celles de 14 à 30 et de 30 à 60 jours (33,3%), avec une durée moyenne de  $25,1 \pm 16,05$  jours.

### 4.9.2 L'évolution clinique

**Tableau XXIII** : Répartition des patients selon l'évolution

Evolution	Effectif	Pourcentage
<b>Décédés</b>	<b>4</b>	<b>44,4</b>
Survivants	5	55,6
Total	9	100

Au cours de l'hospitalisation, 4 patients sont décédés dont 2 qui n'ont pas reçu de traitement, soit une létalité de 44,4%.

#### 4.10 Etude analytique

##### 4.10.1 Formes cliniques et évolution

**Tableau XXIV** : Répartition des patients selon les formes cliniques et l'évolution clinique

Evolution Formes cliniques	Décédés		Survivants		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
Cryptococcose Neuroméningée	2	28,6	5	71,4	7	100	
Cryptococcose multifocale (cutanée + neuroméningée)	2	100	0	0	2	100	0,17
<b>Total</b>	4	44,4	5	55,6	9	100	

Chez les patients atteints de cryptococcose neuroméningée 22,2% sont décédés contre 100% chez les patients atteints de la forme multifocale (cutanée + neuroméningée). Cependant il n'existe pas de relation statistiquement significative ( $p = 0,17$ ).

##### 4.10.2 Formes galéniques et évolution

**Tableau XXV** : Répartition des patients selon la voie d'administration du fluconazole et l'évolution clinique

Evolution Thérapeutiques	Décédés		Survivants		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
<b>Injectable + relais oral</b>	1	25	3	75	4	100	
Orale uniquement	1	33,3	2	66,6	3	100	0,08
Sans traitement	2	100	0	0	2	100	
<b>Total</b>	4	44,4	5	55,6	9	100	

Parmi les patients qui avaient utilisé la voie orale uniquement, la survie était de 66,66% et parmi ceux qui avaient utilisés la voie injectable, la survie était de 75%. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $P = 0,08$ ).

## 4.10.3 Comptage de CD4 et évolution

Tableau XXVI : Répartition des patients selon la valeur absolue de CD4 et l'évolution clinique

TauxCD4 (cellules/mm3)	Evolution	Décédés		Survivants		Total		P
		N	%	N	%	N	%	
≤ 100		1	25	3	75	4	100	0,8
>100		0	0	1	100	1	100	
<b>Total</b>		1	20	4	80	5	100	

Le comptage de CD4 n'était pas significativement associé à l'évolution de la Cryptococcose (P=0,8). Les patients qui avaient une valeur absolue de CD4 ≤ 100 avaient une survie à 75% (3/4) tandis que pour ceux qui avaient une valeur absolue de CD4 > 100, elle était à 100% (1/1).

## 5 DISCUSSION

### 5.1 Les limites et difficultés de l'étude

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

- Manque de moyens financiers des malades (frais d'hospitalisation, d'examen biologiques en général, thérapeutique en particulier) constituant un handicap pour le diagnostic.
- L'indisponibilité de tests spécifiques de recherche de l'antigène (Ag ) cryptococcique sur les différents liquides biologiques (expectorations et urines...) provenant des patients hautement suspects d'infection cryptococcique.
- L'indisponibilité des différents tests spécifiques permettant l'identification des sérotypes et des variétés des différentes souches de cryptococcus ;
- L'indisponibilité du lavage broncho-alvéolaire (LBA) au sein de l'hôpital.
- Le manque de coopération de certains patients lors de la ponction lombaire.

Malgré ces limites, notre étude ramène des nouvelles informations importantes sur l'épidémiologie de la cryptococcose au Mali.

Notre étude a concerné les personnes vivants avec le VIH et hospitalisées dans le SMIT du CHU du Point G s'occupant de patients généralement adultes.

Cette nouvelle étude sur la cryptococcose au Mali permet d'apporter des informations complémentaires et de mettre à jour les données sur cette pathologie.

### 5.2 Aspects épidémiologiques

Sur les 247 patients hospitalisés au cours de notre étude, 10 patients ont été retenus soit une prévalence de 4% de l'ensemble des patients. Parmi ces 10 patients, 9 cas ont été retrouvés chez les PvVIH et 1 cas chez les patients immunocompétents.

Sur les 9 patients positifs chez les PvVIH, 5 patients ont eu à réaliser le comptage de CD4 et 4 étaient un à stade avancé ( $CD4 < 100$  cellules/mm<sup>3</sup>). La fréquence chez les personnes infectées par le VIH est de 3,95% qui est similaire à celle retrouvée chez **Bedia-Tanoh et al** [93] à Abidjan en 2012 soit 3,6% de cryptococcose neuroméningée portant sur 586 malades infectés par le VIH/SIDA, par **Dziéwouo** [17] en 2019 soit 3,9% cryptococcose neuroméningée portant sur 753 malades infectés par le VIH/SIDA. Cependant, elle est légèrement inférieure à celle retrouvée par **Minta et al** [16] en 2014 soit 5,9% de cryptococcose neuroméningée portant sur 235 malades infectés par le VIH/SIDA.

La non réalisation des examens de diagnostic notamment la coloration à l'encre de chine, la recherche d'antigène cryptococcique et la culture dans le LCS chez tous nos cas suspects pourrait expliquer cette différence.

### **5.3 Caractéristiques sociodémographiques**

#### **5.3.1 L'âge**

L'âge moyen des patients était 35,59 ans  $\pm$  9,5 ans et les extrêmes étaient 19 ans et 67 ans, l'âge moyen des patients ayant présenté une cryptococcose neuroméningée était de 33,44 ans  $\pm$  4,53 ans et les extrêmes étaient de 27 ans et 40 ans. La tranche d'âge modale était celle comprise entre 30 et 40 ans (55, 6%). 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** [91]. Cette atteinte des adultes jeunes par la cryptococcose était retrouvée par d'autres auteurs africains. **Bissagnéné et al** [75] en 1994 ; **Eholie et al** [18] 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 et **Bamba et al** [94] aussi, qui ont retrouvé une moyenne de 32,9 ans ( $\pm$  4,3 ans) avec la population de 30 à 61 ans prédominante soit 60,6 % des patients. 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.

#### **5.3.2 Le sexe**

Nous avons constaté une prédominance masculine de 55,56% et un sexe ratio de 1,25 chez les patients ayant présenté une cryptococcose. 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 et Dziéwouo** au Mali et **Elfane et al** au Maroc retrouvaient une prédominance masculine chez les patients atteints de cryptococcose sur terrain VIH [1,3,11]

### **5.3.3 La profession**

Dans notre série, les occupations les plus représentées sont celles des ménagères avec 51,7% des cas, suivies de celles des commerçants avec 13,8 % cas alors que chez les patients ayant présenté une cryptococcose les professions dominantes sont celles des ménagères 44,4% et celles des ouvriers et ou artisans 22,2%. 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.

### **5.3.4 Le statut matrimonial**

Dans notre étude, plus de 58,5% de nos patients étaient mariés et 44,5% de nos patients atteints de cryptococcose, ces données presque identiques à celles de l'EDS-M V où la proportion des mariés varie entre 60 et 85% de la population.

La forte représentativité des patients résidant en commune 6 au cours de notre étude avec 34,5% et une représentativité de 33,4% de nos patients atteints de cryptococcose pourrait s'expliquer par le fait que cette commune est le lieu de résidence de la majorité des PvVIH qui consultent dans notre service. Dans d'autres études la zone de résidence des patients est le plus souvent liée aux activités d'élevage de volaille dans ces régions [70,75].

#### **5.4 Voyage à l'étranger et élevage d'animaux contaminants**

Dans notre étude, peu de patients atteints de cryptococcose avait séjourné à l'étranger soit 22,2% durant les trois dernières années, un peu similaire aux résultats de l'étude de **Dziéwouo** en 2019 dans le service qui avait retrouvé 10,3% contrairement à l'étude de **Togola** [79] 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 par 55,6% des patients, ce qui est similaire à l'étude de **Minta et al** qui avait retrouvé 50% de cas d'élevage domestique. Ces données sont contraires à celles trouvées dans l'étude de **Togola** qui a retrouvé de 14% des cas et de **Dziéwouo** qui avait retrouvé 26,7% de cas ; ceci s'explique par le fait que la plupart de nos patientes ménagères avaient leur conjoint ou un parent qui faisaient l'élevage. Les éleveurs de volailles, quant à eux représentaient dans notre étude 22,2% des cas contrairement à celle de **Diallo A** en 2007 qui étaient de 83%.

#### **5.5 Caractéristiques cliniques et biologiques**

##### **5.5.1 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 77,8% des cas. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients étaient à un stade avancé du VIH. Nos résultats sont semblables à ceux de **Minta et al** qui avait retrouvé une altération de l'état général chez 100 % des cas. Par contre, dans l'étude de **Bamba et al**, l'altération de l'état général n'était présente que chez 6,5% des cas.

### ❖ **Signes fonctionnels**

Dans notre étude, le délai moyen entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation est de 2 semaines 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 55,6% des cas associées aux vomissements dans 44,5%. La sensation de fièvre et la toux étaient présentes dans 66,7% et 44,5% avec une température moyenne de 38,1°C avec comme extrêmes 36,0°C et 40°C à l'admission;

Selon **Tattevin et al [13]** 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 les râles crépitants suivi des délires soit respectivement 55,6% et 33,3% ; Les papules ombiliquées étaient présentes dans 22,2% ;

Le syndrome méningé avec raideur de la nuque avait été retrouvé dans 22,2% des cas. Nos résultats sont similaires à ceux de **Bissagnéné et al [75]** qui ont trouvé 26 cas de méningite à cryptocoques sur 149 cas malades, de **Dziéwouo en 2019** et **Minta et al** en 2014 sur 2 observations cliniques, 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 était retrouvée chez 77,8% des cas et les formes multifocales chez 22,2% des patients.

Les formes pulmonaires sont difficiles à diagnostiquer à cause du fait que la réalisation du lavage broncho alvéolaire est difficile pour les PvVIH à cause de son indisponibilité dans le CHU et pour les formes cutanées, c'est la biopsie qui était difficile à réaliser par 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 de papules érythémateuses prurigineuses et ont été retrouvées chez 2 patients atteints de cryptococcose soit 22,2 % des cas de cryptococcose similaire à l'étude de **Minta et al** ayant retrouvé aussi 2 cas. Ceci dénote une atteinte cutanée, signe de dissémination de l'infection dans 5 à 10 % des cas. La peau constitue le site métastatique préférentiel après le SNC [2].

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 (100%). L'atteinte cutanée survient dans 5 à 10% des cas de cryptococcose d'après **Ki-Zerbo et al** [95] en 1999 et aussi **Bamba et al** en 2012 [94].

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

❖ **Affections associées et opportunistes**

Les résultats de notre série ont rapporté que l'affection associée la plus représentée était la malnutrition aigüe (66,7%). La candidose buccale et la tuberculose étaient les affections opportunistes plus fréquemment associées à la cryptococcose (respectivement 55,6 et 33,3%). La toxoplasmose cérébrale était présente dans 22,2% des cas.

Dans la série de **Sow et al** [65] 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 cérébrale 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.

### **5.5.2 Aspects biologiques**

Dans notre étude, la sérologie VIH a été réalisée chez tous les patients et tous étaient porteurs de VIH de type 1, ceci s'explique par le fait que notre étude s'est portée sur les patients immunodéprimés au VIH hospitalisés dans le service. Selon les données de la littérature, la cryptococcose surviendrait à un stade d'immunodépression avancé (CD4 inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>)

Parmi les patients atteints de cryptococcose qui ont eu à réaliser le comptage de CD4(5/9), 4 avaient un comptage de CD4 inférieur ou égal à 100 cellules/mm<sup>3</sup>, soit 44,6% et 1 patient avait un comptage de CD4 supérieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 81,80 cellules/mm<sup>3</sup> et des extrêmes de 3 et 274 cellules/mm<sup>3</sup> : c'est un facteur d'exposition à la survenue de la cryptococcose. Nos résultats sont semblables à ceux de **Dziéwouo** qui avait retrouvé en 2019 55,2% de patients ayant un TCD4 inférieur ou égal à 100 cellules/mm<sup>3</sup> avec une médiane de 81,3 cellules/mm<sup>3</sup> et des extrêmes de 1 et 368 cellules/mm<sup>3</sup>. La cryptococcose neuroméningée en effet, survient dans 80 % des cas chez des personnes présentant une immunodépression cellulaire sévère comme dans le nôtre et d'autres études. Cependant, dans notre étude, parmi les patients atteints de cryptococcose neuroméningée, un patient a des lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>. Cela suggère que la cryptococcose méningée pourrait se développer même à des stades modérés d'immunodépression ou chez des patients immunocompétents au VIH comme le cas enregistré au cours de notre étude dans le service.

L'aspect macroscopique du LCS chez plus de la moitié des cas ayant eu à réaliser une ponction lombaire était de liquide clair dans 71,4% ensuite trouble et hématique dans 14,3% des cas. Semblable à celui retrouvé par **Dziéwouo** qui avait retrouvé 62,1% de liquide clair et 10,3% de liquide trouble et hématique.

Dans notre série, seulement 2 patients ont pu réaliser l'examen cytologique et chimique du LCS avec une protéinorrhachie revenue normale dans 100% des cas et une hypoglycorachie chez nos 2 patients.

Ceci serait dû aux moyens financiers chez nos patients.

Au cours de notre étude, la recherche des antigènes solubles de cryptocoques dans le sang a été réalisé chez tous nos patients (9/9) et est revenue positive dans 66,7% alors que la recherche des antigènes solubles de cryptocoques dans le LCS était positive chez 71,4% de nos patients ayant réalisés l'examen et 55,6% des cas de cryptococcose .

La méthode sérologique (détection d'antigène circulant dans le sérum ou le LCS) est très contributive [17]. Sa sensibilité est de 75 % dans le sérum et de 87 % dans le LCS versus l'examen à l'encre de chine qui aurait une sensibilité de 50 % [18], particulièrement dans le suivi des patients sous traitement antifongique et la détection d'éventuelle récurrence.

L'épreuve de l'encre de Chine a été positive dans 66,7% des cas et une sensibilité de 85,7% et la culture chez 33,3% de nos patients atteints de cryptococcose et une sensibilité de 60% (3/5), cependant la culture n'a été réalisée que chez 5 patients sur 9. La culture serait l'examen de référence avec une spécificité et une sensibilité proches de 100 % [70]. Mais cette sensibilité est dépendante du volume de liquide biologique ensemencé, de la charge fongique ou du fait que le patient ait été traité par des antifongiques [22].

**Bissagné et al** [75] ont trouvé dans leur série une sensibilité de l'examen direct à 93 % (136/146 examinés) contre 72 % pour la culture (53/74 patients examinés) alors que **Sow et al** [66] ont trouvé une sensibilité de 85,7 % (6cas/7) à la coloration à l'encre de Chine. Par contre dans ces deux séries la recherche d'Ag solubles a été positive dans 100 % des cas. Peu de patients avaient réalisés la charge virale 33, 3% dont la totalité 100% avaient une charge virale supérieure à 10000 copies/ml avec une moyenne de  $92227 \pm 18305,5$  copies/ml, contrairement à l'étude de **Dollo et al** [96] en 1999 ou la charge virale était réalisée chez 18 patients (42%) avec une moyenne de 5,9 Log<sub>10</sub> copies /ml. Ceci traduit un diagnostic tardif du VIH chez la majorité des patients et chez d'autres patients un échec du traitement ARV.

Toutes les cultures positives au cours de notre étude ont été identifiées et sont toutes de l'espèce *Cryptococcus neoformans*. Nos résultats sont semblable à ceux **Zohra** [23] qui dans une étude réalisée en 2020 en Algérie sur l'épidémiologie de la cryptococcose a montré que la prévalence des espèces de *Cryptococcus* responsable de la cryptococcose dans le pays était de 76,9% pour *C. neoformans*, suivi de 15,4% pour *C. deneoformans* et de 7,6% pour *C. gatii* .

## **5.6 Les aspects thérapeutiques**

Les molécules 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 2 de nos patients étaient déjà sous anti tuberculeux avant traitement ; Dans notre série, tous nos patients étaient sous le régime ARV à base de TDF+3TC+DTG.

A noter que la plupart de nos patients (5/9) étaient sous TARV quelques mois ou années avant le diagnostic de la cryptococcose mais étaient inobservants au traitement.

### **5.7 Les aspects évolutifs**

L'évolution a été émaillée décès en cours d'hospitalisation et de sortie contre avis médical.

Au cours de notre étude, 33,3% de nos patients avaient une durée d'hospitalisation comprise entre 30 et 60 jours et entre 14 et 30 jours pour d'autres avec une durée moyenne de  $25,1 \pm 16,05$  qui est proche de celle de Soumaré et al en 2005 [90] (moyenne=21 jours) et différente de celle de **Minta et al** en 2011 (moyenne=45 jours) et de **Dziéwouo** en 2019 (moyenne=41 jours). Le long séjour hospitalier de certains de nos patients peut s'expliquer par le retard au diagnostic à cause des nombreuses difficultés (manque de moyens financiers pour la réalisation la tomodensitométrie crânio-encéphalique, difficulté à avoir le LCS...) et même la durée prolongée du traitement anticryptococcique ou de l'évolution de leur état général. L'antigénémie cryptocoque positive est signe d'une infection disséminée. En effet, le polysaccharide circulant a des effets délétères sur l'immunité. Ce qui fait recommander de traiter une antigénémie persistante afin d'éviter le développement d'infection potentiellement mortelle. L'antigénémie élevée est associée à une forte létalité [70].

La létalité dans notre étude est de 44,6% (4/9). Ce taux est similaire à ceux de Coulibaly et al en 2004 qui avait trouvé 42,8% et **Soumaré et al** en 2005 44% et légèrement supérieur à celui de **Dziéwouo** en 2019 qui était de 38,5%. Ces mortalités élevées peuvent s'expliquer par le retard de diagnostic ou le retard de prise en charge des malades (impossibilité d'honorer le traitement). 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 75% alors que parmi ceux qui avaient un taux de  $CD4 > 100/mm^3$ , la survie était de 100% (P=0,8). 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 2 patients qui avaient utilisé le fluconazole par voie orale uniquement, tous sont vivants et parmi les 5 patients qui ont utilisé la voie injectable, 2 sont décédés et 2 de nos patients sont décédés dans un contexte l'un de difficulté à honorer le traitement et l'autre avant le résultat des examens. 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'a pas été utilisé dans notre étude à cause de son cout élevé, sa disponibilité et sa néphrotoxicité.

Contrairement à **Minta et al** en 2011 et aux auteurs africains tels que **Bissagnéné et al** en 1994; **Mbuagbaw J et al** en 1996, **ElFane et al** en 2015 qui avaient utilisés l'amphotéricine B et le fluconazole dans le traitement de la cryptococcose comme dans la plupart de la littérature africaine.

## **6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **6.1 Conclusion**

Au terme de notre étude, nous constatons que la cryptococcose est une affection opportuniste assez fréquente au Mali avec une fréquence hospitalière globale de 4%. Cependant son émergence est sans doute liée à la pandémie du VIH/SIDA, surtout quand le comptage de lymphocytes TCD4 est inférieur à 100cellules/mm<sup>3</sup>. La forme clinique la plus représentée est la cryptococcose neuroméningée (77,8%) mais les formes multifocales ne sont pas négligeables (22,2%) .Seule l'espèce *C.neoformans* a été identifiée chez tous nos 3 patients dont le résultat de la culture est revenue positive. La létalité globale était de 50% (notre patiente immunocompétente étant décédée dernièrement ) et a été similaire aux autres études des autres régions.

### **6.2 Recommandations**

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

#### **❖ Aux autorités (hôpital et Ministère de la santé)**

- Favoriser la gratuité ou la réduction des coûts d'hospitalisation ,des différents examens chez les pvVIH au cours de leur hospitalisation ;
- Renforcer le plateau technique pour un diagnostic plus rapide et plus efficace de la cryptococcose par le dosage de l'Ag cryptococcique sur d'autres prélèvements tels que les urines ou le liquide broncho-alvéolaire ;
- Assurer l'accessibilité et la disponibilité des médicaments antifongiques (Fluconazole injectable surtout) pour une meilleure prise en charge thérapeutique des malades ;
- Valider des protocoles de prise en charge adaptés aux ressources locales ;

#### **❖ Aux responsables du MRTC**

- Continuer à promouvoir le projet portant sur l'étude de l'épidémiologie de la cryptococcose chez les pvVIH au Mali ;
- Pérenniser cette étroite collaboration avec le SMIT du CHU du Point G pour le bien des patients ;
- Essayer de renforcer le plateau technique par le dosage de l'Ag cryptococcique sur d'autres prélèvements tels que les urines ou le liquide broncho-alvéolaire et l'identification des sérotypes et des variétés des différentes souches de cryptococcus ;

❖ **Au personnel médical**

- Réaliser 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* ;
- De mettre tous les PVVVIH ayant un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> sous chimioprophylaxie au sulfaméthoxazole + triméthoprime (800/160mg)
- Assurer le transfert rapide et médicalisé des cas de méningo-encéphalites typiques 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 ;

❖ **Aux personnes vivant avec le VIH**

- Adopter une bonne observance de leur traitement ARV malgré les contraintes auxquelles ils peuvent être confrontés en vue de minimiser les risques d'expositions aux affections opportunistes du VIH ;
- Eviter les élevages domestiques dans leur milieu surtout ceux des pigeons ;

## **7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1]-ElFane M, Badaoui L ,ouladlahsen A ,Sodqi M , Marih L , Marhoum ElFilali K. Cryptococcosis during HIV infection SMI, C.H.U. Ibn Rochd , casablanca maroc 16 Mai 2015 : 2-6.
- [2]- Gari- Toussain M, Mondain-Miton V.Cryptococcose.In Encycl.Med Chirurg : maladies infectieuses.1996 ; (8 – 613 – A -10 ).
- [3]-Swinne, D. 1979. *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) vuillemin 1894 et épidémiologie de la cryptococcose. *Acta Zool. Path. antverpiensia*, 74 :5-134.
- [4]-Xu J, Vilgalys R, Mitchell TG. Les généalogies multiples de gènes révèlent une récente dispersion et une hybridation dans le champignon pathogène humain *Cryptococcus neoformans*. *Mol Ecol*. 2000; 9(10):1471–81.
- [5]- Meyer W, Gilgado F, Ngamskulrunroj P, Trilles LH, Hagen F, Castaneda E, et al. Typage moléculaire du complexe d'espèces *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii*. In : Boekhout T, dir. *Cryptococcus: De l'agent pathogène humain à la levure modèle*. Washington DC : Heitman J; 2011.p. 327 - 57.
- [6]- Franco-Paredes, C, Womack, T, Bohlmeier, Sellers, B, Hays, A., Patel, K. et al. Gestion de la méningo-encéphalite à *Cryptococcus gattii*. *Lancet Infect Dis*. 2014; 15 (3): 348–55
- [7]-Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, Macdougall L, Boekhout T, KwonChung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci*. 2004 ;101: 17258–63.
- [8]-Harris J, Lockhart S, Debess E, Marsden-Haug N, Goldoft M, Wohrle R, Lee S, et al. *Cryptococcus gattii* in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1188–95.
- [9]-Phillips P, Galanis E, MacDougall L, Chong MY , Balshaw R, Cook VJ, et al. Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1368–76.
- [10]-Chadli S, Agrouch M, Taqarort N, Malmoussi M, Ouagari Z, Moustouli et al. Neuromeningeal cryptococcosis in patients infected with HIV at Agadir regional hospital (sous-massa, Morocco). 2017;162– 3.
- [11]-Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi AK. La cryptococcose neuro méningée et l'infection VIH à Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol SC*.2006 ; 25:13–9.
- [12]- Currie BP, Casadevall A. Estimation of prevalence of cryptococcal infection among patient infected with the HIV in New-York city. *clinical infect Dis*. 1994 ;19 :1029-33.
- [13]-Tattewin P, Vittecoq D. La crypto neuroméningée : Mise au point. *Lettre infectiol*.1998 ; 13 : 16 – 2.
- [14]- Radentz WH. Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts .*J.Am.Acad Dermatol*.1989;20:980-1003.
- [15]-Minta DK, Traoré AM, Coulibaly I, Diallo K, Soukho-Kaya A, Dolo A, et al. *Journal de myc méd*.2014; 24(2):e65-e71.

- [16]-Mieret S. Profil étiologique clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point « G » [Thèse]. Médecine :Bamako; 2003. 79 p.
- [17]- Dziéwouo R.Aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs de la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées au SMIT du CHU Point G [Thèse]. Médecine :Bamako; 2020. 102 p.
- [18]-Eholie SP, Ngocho, 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.
- [19]-Gentilini M, Caumes E, Mouchet J, Danis M, Duflo B., Lagardère B et al. Médecine tropicale.5ème edition.Paris: Flammarion; 1993 :277.
- [20]-Berlin L, Pincus JN. Cryptococcal meningitis: false negativ antigen, test results and cultures in immune suppressed patients.Arch Neur.1989 ; 46 : 1312-6.
- [21]-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.
- [22]-Fattorusso V, Ritter O. Vademecum clinique du diagnostic au traitement, 17 Edition. : Masson. 2004 ; 1181,356-7.
- [23]- Zohra H. Epidémiologie de la cryptococcose en Algérie, [Thèse]. Médecine : Alger; 2020. 210 p.
- [24]-Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS.2009; 23:525–530. doi:10.1097/QAD.0b013e328322ffac.
- [25]- Francoise D, Olivier L. Physiopathologie de la cryptococcose. Ann Inst Past Act.2003 ; (17)147-65.
- [26]-Chen J, Varma A, Diaz MR, Litvintseva AP, Wollenberg KK, Kwon-Chung KJ. Cryptococcus neoformans strains and infection in apparently immunocompetent patients in China. Emerg Infect Dis.2008; 14(5):755-62.
- [27]-Sorrell TC, Chen SCA, Phillips P, Marr KA. Clinical perspectives on Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: Implications for diagnosis and management. In Cryptococcus: From human pathogen to model yeast. Washington DC : Heitman J; 20011 . p. 595–606
- [28]-Saijo T, Chen J, Chen SC-A, Rosen LB, Yi J, Sorrell TC, Bennett JE, Holland SM, Brown SK, Kwon-Chung KJ. Anti-GM-CSF autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by Cryptococcus gattii in otherwise immunocompetent patients. MBio. 2014; 5: e00912–4.
- [29]-Bourée P, Thulliez P. Cryptococcose. In Encycl Med Chir, Maladies infectieuses ,1985.
- [30]-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.
- [31]-Gari-Toussain M, Mondain –Miton V. Cryptococcose.In Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 1998.

- [32]-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.
- 33- Girard I P M, Katlama C, Pialoux G. La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. In. SIDA.1998 ; 510 : 231-4.
- [34]-Okome-Nkoumou M, Mbounja-Loclo 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.
- [35]-Islam A, Ashraf I. Cryptococcal Meningitis: A Deadly Fungal Disease of Peoples Living with HIV/AIDS: Improving Access to Essential Antifungal Medicines: A Review Study. J Prev Infect Control.2018 ; 4 (1):1
- [36]-Dr Beneissa.S. Association française de parasitologie et mycologie : [http //anofel.net](http://anofel.net). P3
- [37]-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.
- [38]-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.
- [39]-Larsen R A, Bauer M. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in african patient: treatment with fluconazole. J Med & Veteri Mycol.1992 ; 30 : 71-8.
- [40]-Rajasingham R, Smith R, Park B, Jarvis J, Govender NP, Chiller T, et al. Global Burden of Disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis (2017) 17(8):873– 81.10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [41]-Teresa B, Jose P M, Torres R, Yolanda M, Conception A, Lopez O et al. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. J Clin Microbiol.1999 ; 37 : 1170-2.
- [42]-Kumar R K, Lykk Awj. Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. Aust N Z J Med 1979 ; 9 : 444-7.
- [43]-Dromer F., Lortholary O. Physiopathologie de la cryptococcose. Annales de l'Institut Pasteur/ Actualités. Mycoses. (2003) 17 : 147.
- [44]-San Felice.F. Contributo alla morfologia e biologia del blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti, Annali dell'Institut d'Igrene Sperimentale della R Università di Roma.1894 ; 4 : 463-8.
- [45]-Coulibaly I. Cryptococcose neuroméningée à l'hôpital du point G, [Thèse]. Médecine : Bamako; 2004. 82 p.
- [46]-Ying-Ying Lin, Stephanie Shiau, and Chi-Tai Fang. Risk Factors for Invasive *Cryptococcus neoformans* Diseases: A Case-Control Study. PLoS One. 2015; 10(3): e0119090.
- [47]-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.

- [48]-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.
- [49]-Feingin D S. Pulmonary Cryptococcosis: radiologic pathologic correlate of three forms. *AJR.*1983 ; 141 : 1263-72.
- [50]-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.
- [51]-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.
- [52]-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.
- [53]-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.
- [54]-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.
- [55]-Behrman R E, Masci J R, Niholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis.*1990 ; 12 : 181-90.
- [56]-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.
- [57]-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.
- [58]-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.
- [59]-Muyembe Tamfum J.J, Mupapap Kibadi D, Luki Nganda, Ngwala B D, Tonduanda 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.
- [60]-Dismukes W E. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis.*1988 ; 157 (4) : 624- 28.
- [61]-Chabasse D, Guiguen Ci, Contet A N. Cryptococcose : *J Mycol Med*,1 ; 324.
- [62]-Eric D, Spitzer G, Spitzer L F, Freundlich A C. Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Lancet.*1993 ; 341 : 6.
- [63]-Chuck S L, Sande M A. Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.*1989 ; 321 : 794-9.

- [64]-Rappelli P, Are R, Casu G, Luigifiori P, Cappuccinelli P, Aceti A. Development of a mested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. *J Clin Mic.*1998 ; 36 : 3438- 40.
- [65]-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.
- [66]-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.
- [67]-Wilson M A, Kozel T R. Contribution of antibody in normal serum of early deponition of C3 into encapsulated and non encapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1992 ; 60 : 754-61.
- [68]-Bazinc C. Tuberculose du système nerveux central.In *Encyl Med Chir, Neurologie.*1992.
- [69]-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.
- [70]-Minta DK, Dolo A, Dembélé M, Kaya AS, Sidibé AT, Coulibaly I et al. Cryptococcose neuroméningée au Mali. *Med Trop* .2011 ; 71 :5891-5.
- [71]-Linden P, Pasculle A W, Kramen D J, Kusne S, Manez R, Montecalvo M A et al . Isolation of a nutritionally aberrant shain of *Cryptococcus* from a patient whitth AIDS. *Clin Infect Dis.*1995; 21 : 1512-3.
- [72]-Katlama C. Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. *Encyl Med Chir, Neurologie*, 1993:129-40.
- [73]-Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J, Powderly W B et al. Practice guideline for the managment of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.*2000; 30: 710-8.
- [74]-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.
- [75]-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.
- [76]-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 ; 4 8 : 985-91.
- [77]-Pal M, Meprotra B S. Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. *Mycosen.*1984 ; 28 : 200-5.
- [78]-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.
- [79]-Togola M. Epidémiologie de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako, [Thèse]. Médecine : Bamako; 2007. 87 p.
- [80]-Huraux J M, Claude J N, Agut H, Peigue-lafeuille H. *Traité de Virologie Médicale.* ESTEM. Paris, 2003. 699.

- [81]-Perrin J F cours de virologie, université Paris VI , Retrovirus HIV [Internet]. [mise à jour 2004-2020]. Disponible sur : [http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv\\_1.php](http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv_1.php). Consulté le juillet 2022
- [82]-Fleury HJA. Virologie humaine. 5 Ed. ELSEVIR/MASSON, 2009. 265.
- [83]-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.
- [84]-Bukrinskaya A G. HIV-1 assembly and maturation. Arch Virol 2004; 149(6):1067-82
- [85]-Nature. The HIV mlife cycle. Nature Reviews Disease Primers. Consultable a <http://www.nature.com/articles/nrdp201535/figures/4>. Consulté le juillet 2022
- [86]-Module1FRv2.pdf [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <https://www.fip.org/files/fip/HIV/french/Module1FRv2.pdf>.
- [87]-Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. J Pathol 2008; 214(2):231-41.
- [88]-Autotest de dépistage du VIH (ADVIH) - ppt télécharger [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/12014539/>
- [89]-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>.
- [90]-OMS : VIH/sida [Internet]. WHO. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
- [91]- Cellule de Planification et de Statistiques (CPS/SSDSPF) .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>
- [92]-Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2011. Doin 2011. 839 p.
- [93]- Bedia-Tanoh AV, Kassi KF, Barro-Kiki PC M, Angora KE, Bosson-Vanga AH, Konate A et al. cryptococcose neuroméningée à Abidjan. Rev int sc méd -RISM-2018;20,4:301-5.
- [94]-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.
- [95]-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.
- [96]-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.
- [97]-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.

**FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom :** HOUINSOU

**Prénom :** Sètonджи Auriano

**Numéro de téléphone :** 0022368584281

**Email :** [setondjiaurianohouinsou@gmail.com](mailto:setondjiaurianohouinsou@gmail.com)

**Titre de la thèse :** La cryptococcose chez les personnes vivant avec le virus d'immunodéficience humaine (VIH) au service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G

**Année universitaire :** 2021-2022

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** BENIN

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako

**Secteur d'intérêt :** Infectiologie ; Santé publique

**RESUME**

La cryptococcose est une infection fongique, opportuniste majeure due à *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii*. C'est l'une des principales causes de décès chez les adultes vivant avec le VIH. La cryptococcose neuroméningée est la forme clinique la plus fréquente et entraîne une morbidité et une mortalité importantes.

Nous avons réalisé une étude prospective descriptive et analytique allant du 1er novembre 2021 au 31 Juillet 2022 (9mois) dans le but de déterminer la prévalence actuelle et l'espèce responsable de la Cryptococcose chez les PvVIH hospitalisés au SMIT du CHU Point G.

Le diagnostic de cryptococcose a été posé sur la base des résultats de l'antigénémie cryptococcique et dans le LCS, de l'examen direct de l'encre de chine, de la culture sur milieux de Sabouraud et l'identification de l'espèce par la spectrométrie de masse : MALDI-TOF-MS.

La durée moyenne d'hospitalisation était de  $25,1 \pm 16,05$  jours.

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 10 patients infectés par Cryptococcose dont 9 chez les PvVIH dans une population de 247 patients hospitalisés, dont 228 sont porteurs de VIH soit une prévalence respective de 4% et de 3,95%. Le sex-ratio était de 1,25. Ils présentaient tous des signes d'atteinte méningée, d'atteinte cutanée ou d'atteinte pulmonaire. L'âge moyen était de 33,4 ans avec comme extrêmes 27 à 40 ans.

Le tableau clinique était dominé par les signes suivants : la sensation de fièvre dans 66,7% des cas les céphalées observées chez 66,7% des cas, et la toux dans 55,6% des cas, les signes cutanés (papules ombiliquées et érythémateux) dans 22,2% des cas.

## *Cryptococcose chez les PvVIH*

La forme clinique la plus représentée était la cryptococcose neuroméningée avec 77,8% des cas mais les formes multifocales étaient aussi présentes 22,2% des cas. Le liquide céphalorachidien était d'aspect clair eau de roche (71,4%). L'espèce *C.neoformans* a été retrouvé chez tous nos patients (3/3) dont la culture est revenue positive. 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 négligeable soit 44,4% de nos patients.

L'infection à VIH est pourvoyeuse de la cryptococcose au Mali. Son diagnostic est simple et peu coûteux. Cette étude montre l'intérêt des études épidémiologiques pour améliorer la prise en charge des patients et d'appliquer les mesures préventives efficaces afin de diminuer la fréquence de cette infection dans notre pays.

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

**DATA SHEET**

**Last name :** HOUINSOU

**First Name :** Sètonджи Auriano

**Tel:** (+223) 68584281

**Email:** [setondjiaurianohouinsou@gmail.com](mailto:setondjiaurianohouinsou@gmail.com)

**Thesis title:** Cryptococcosis in people living with the human immunodeficiency virus (HIV) in the Infectious and Tropical Diseases department of the Point G University Hospital

**Academic year:** 2021-2022

**City of submission:** Bamako

**Country of origin:**

**Place of registration:** Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology of Bamako

**Research sectors :** Infectiology ; Public health

**Abstract**

Cryptococcosis is a major opportunistic fungal infection caused by *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii*. It is one of the leading causes of death in adults living with HIV. Neuromeningeal cryptococcosis is the most common clinical form and causes significant morbidity and mortality.

We carried out a descriptive and analytical prospective study from November 1, 2021 to July 31, 2022 (9 months) with the aim of determining the current prevalence and the species responsible for Cryptococcosis in PLHIV hospitalized at the SMIT of the CHU Point G.


The diagnosis of cryptococcosis was made based on the results of cryptococcal and CSF antigenemia, direct India ink examination, culture on Sabouraud media, and species identification. . The average length of hospital stay was  $25.1 \pm 16.05$  days.

During the study period, we recorded 10 patients infected with Cryptococcosis, 9 of whom were PvHIV in a population of 247 hospitalized patients, 228 of whom were HIV carriers, i.e. a respective prevalence of 4% and 3.95%. The sex ratio was 1.25. They all had signs of meningeal involvement, skin involvement or lung involvement. The average age was 33.4 years with extremes of 27 to 40 years.

The clinical picture was dominated by the following signs: the feeling of fever in 66.7% of the cases the headaches observed in 66.7% of the cases, and the cough in 55.6% of the cases, the cutaneous signs (umbilical papules and erythematous) in 22.2% of cases. The most represented clinical form was neuromeningeal cryptococcosis with 77.8% of cases, but multifocal forms were also present in 22.2% of cases. The cerebrospinal fluid was crystal clear in appearance (71.4%). The *C. neoformans* species was found in all our patients (3/3) whose culture came back positive. Patients were treated with dual therapy with oral or injectable fluconazole and ARVs. The mortality rate was not negligible at 44.4%.

HIV infection is a provider of cryptococcosis in Mali. Its diagnosis is simple and inexpensive. This study shows the interest of epidemiological studies to improve patient care and apply effective preventive measures to reduce the frequency of this infection in our country.

**Keywords:** Cryptococcosis, Species, HIV/AIDS, Infectious diseases, Bamako



## ANNEXES

### Fiche d'enquête

#### 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 ; ménaka=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=éleveur, 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 ; Rétinopathie  ; 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

*Cryptococcose chez les PvVIH*

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- Autres pathologies**

1 = oui

2 = non

Paludisme		
Tuberculose		
Lymphome		
Cysticercose		
Toxoplasmose		
Autres et préciser		

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**En présence des maîtres de cette faculté, de mes 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.**

**Admise dans les maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se 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 de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.**

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

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

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

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

**Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

**Je le jure !**