

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un PEUPLE - Un BUT - Une FOI

UNIVERSITE DE BAMAKO

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2006- 2007

N°/...../

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIETITRE :**L'épidémiologie de la cryptococcose neuroméningée en
milieu hospitalier de Bamako**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le /___/___/ 2007
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie*Par Monsieur MOUSSA TOGOLA*Pour obtenir le grade de docteur en médecine
(DIPLOME D'ETAT)JURY

Président : Professeur Amadou Diallo

Membre : Professeur Ibrahim I Maïga

Co-directeur de thèse : Docteur Aboubacar Alassane Oumar

Directeur de thèse : Docteur Soukalo Dao

DEDICACES
ET
REMERCIEMENT

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A ALLAH soubahanouhou Wa taala, le Tout Puissant Miséricordieux pour m'avoir donné le courage et la santé de mener à terme ce travail .Qu'Allah, le Créateur maintient toujours son regard bienveillant sur nous. Daigne continuer à diriger nos vies que nous remettons entre tes mains. Amen.

A son Prophète MOHAMED paix et salut soient sur lui (SAW) et sur tous ceux qui l'ont suivi jusqu'au jour de la rétribution.

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

A mon Père : Monsieur Bazan Togola

Tu as guidé mes premiers pas vers l'école et ce fut dur au départ. Mais voila qu'aujourd'hui je suis à même de réaliser ce que tu appelle « mon rêve longtemps caresse ». Aucun mot ne saurait exprimer ce que je ressens pour toi. Je prie le Tout Puissant pour qu'il te garde longtemps que possible au près de nous. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de tes conseils, de ton estime et de ta confiance.

A ma mère : Madame Togola Aminata Sangaré

Tu es le prototype même de la femme africaine, celle qui accepte de tout donner dans son foyer pour le bonheur de ses enfants. Tes sacrifices pour nous sont inestimables et font de nous ce que tu as souhaité. Je ne saurai te remercier pour tant d'effort consentis.

Je prie le Tout Puissant pour qu'il te garde longtemps que possible au près de nous.

Accepte ce modeste travail comme gage de mon profond amour familial.

A mes frères et sœurs :

Rokia, Souleymane et Fanta votre amour ardent, vos prières m'ont toujours donné le courage. Sachez que votre existence reste et demeure ma détermination dans la vie.

Puisse ce travail, produit du dur labeur nous servir de parchemin et nous unir par la grâce de Dieu.

A mes enfants Aissata et Mamadou Sow ; Mohamed Makono, Aicha et Aminata Togola vous êtes toute ma raison d'être et ma fierté.

A ma femme Binta Sow et famille merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, vous êtes la meilleure famille que je connaisse.

A mon tonton Bemba Togola

Homme aux multiples qualités humaines car sympathique, plein de générosité et de disponibilité. Ton soutien autant moral que matériel ne m'a jamais fait défaut. Je suis très content de vous voir à mes côtés en ce jour solennel, seul Dieu peut te gratifier de tout ce que tu as fait pour moi.

A mon père Makono Togola :

Ton aide ne m'a jamais fait défaut, elle m'a été précieuse tout au long de mes études. Tu as fait de ma réussite une préoccupation quotidienne. Les mots me manquent aujourd'hui pour te remercier pour tant d'efforts consentis. Que ce travail soit le témoignage de toute mon affection.

A mes oncles Abou, Sériba, Tiémé, Issa, Kawelé, Amadou, Seydou Ntio, Abdoulaye, Zoumana, Baba et Sgt Sinaly :

Vous avez su m'écouter, me soutenir, m'encourager dans les moments les plus difficiles. Merci pour tout votre soutien.

Puisse ce travail répondre à l'espoir que vous portez à ma réussite.

Gratitude infinie.

- mes grands parents,

FEU DONSE TOGOLA, FEU NTIO SANGARE (in memorium) : je n'oublierai jamais vos conseils et merci pour toutes vos bénédictions, vous vivez dans ma mémoire avec de beaux souvenirs. Qu'Allah vous accorde le repos éternel.

KADIDIA FOMBA, KADIDIA SANGARE et les autres

Merci pour votre bonté, vous avez été présent et de tous les instants que le Dieu Tout puissant vous accorde sa grâce.

A mes mamans Mme Konaté Assétou Sy , Mme Koita Assitan Diabaté dite Bako , Mme Togola Kadidiatou Koné dite Aya et Mme Diarra Fatoumata Traoré dite Mah :

Je ne sais pas si un jour je trouverai un mot suffisamment fort pour exprimer toute la reconnaissance et la gratitude que je veux vous témoigner.

Plus que des sœurs à ma mère, et des belles soeurs pour mon Père vous avez été des mères tolérantes et dévouées. Grâce à vous je sais ce que signifie le mot « fraternel » qu'il existe encore, que ce modeste travail soit le gage de ma profonde affection fraternelle et de ma reconnaissance éternelle.

A mes Mères Chata Koné, les jumelles Fatoumata et Fadima Diallo, Nèè Diallo, Mariam Diakité, Afou, Djénébou Diallo, Awa Diarra, Mariam Diawara, Aiché Dembélé.

Etre mère c'est comprendre ce qui est incompréhensible pour les autres, et supporter ce qui est insupportable pour les autres. Vous avez su exprimer dans le silence, toutes les souffrances subies dans vos foyers, c'est le lieu pour moi de vous dire merci pour tout le sacrifice consenti et toutes les souffrances endurées, puisse la justice divine trancher en faveur de vos enfants en récompense de vos sacrifices pour les enfants d'autrui.

A mes sœurs et frères : Djélika, Fatoumata, Dr Adjaratou, Djénéba dite Agna, Ramatoulaye, Touni, Binta, Madjan, Maimouna, Fatim, Mba, Boubacar, Oumar, Ousmane, Papou, Abdoulaye, Simbo et Nieba Dabo vous avez consacré toutes vos vies au renforcement des liens sanguins, à travers ces années passées au près de vous, nous avons pu forger et renforcer en nous des qualités qui sont des vraies, et indispensables pour la quête de la Sagesse. (Africaine)

A mon frère Amadou Diallo, plus qu'un aîné j'ai trouvé en vous un confident, un ami, malgré l'écart d'âge nous séparant. J'ai appris de vous l'honneur, la dignité, la modestie, l'humilité, la générosité surtout le respect de soi, et l'amour du prochain, qualités dont j'ai bénéficié tout au long de mes études. En m'inclinant devant vous en signe de reconnaissance, dévouement, et entière soumission, je vous présente mes excuses pour tout le mal lié à mon âge et mon orgueil, que vous avez du subir.

Puisse ce modeste travail fruit de votre engagement me rendre digne de vous, et Dieu le tout puissant vous accorder sa grâce, longévité et Santé, Amen.

A mon ami Feu Ibrahima Ly, Karamoko Dravé, Abdoul Fatah Traoré, Antoine Marie D A Sidibé (in memorium) † le monde est un perpétuel conflit entre la vie et la mort, en décidant de nous quitter de façon prématurée. Vous nous n'avez sevré de ta grande qualité humaine de partage. Vous aurez aimé me voir terminé mes études, mais la vie ne vous l'a pas permis. En souvenir de tout ce que nous avons vécu ensemble, nous prions le bon Dieu de vous accorder sa grâce et son pardon.

Remerciements

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu et dont j'aurai oublié de mentionner le nom. Le stress qui accompagne ces moments peut me faire oublier de vous citer, mais sachez tous que vous avez marqué mon existences. Ce travail est aussi le votre.

Mention spéciale Mr DABO Ouidiari

Homme aux multiples qualités humaines car sympathique, plein de générosité et de disponibilité. Ton soutien autant moral que matériel ne m'a jamais fait défaut. Je suis très content de vous voir à mes côtés en ce jour solennel, seul Dieu peut te gratifier de tout ce que tu as fait pour moi.

A mes amis et frères Mr Bouna AYAD et Souleymane Kossala: Merci pour tous ceux que vous avez fait pour moi depuis qu'on se connaît.

Je vous souhaite beaucoup de courage et de réussite dans tous ceux que vous faites actuellement.

A mes amis les Docteurs Diakaridia Koné, Dramane Koné, Youssouf D Diakité , Bah Cheick, Camara Djibril, Mamadou K Touré, Cheick Mansour Diarra, Cheick O T Diarra, Yamadou Bomou, Mandjou Sacko, Adama Camara, Boubacar Konaté, Bemba Traoré, Nfaly Sacko, Moussa Diallo, Mamadou Kébé, Maurice Tounkara, Seydou Sidibé, Pedro, Alamako Camara, Abdramane Marico, Lazare et Thomas Coulibaly, Lassina Keita, Les Frères Cissouma, Amadou Diallo, Mahamane Marico, Issa Nafo Ouattara, Sadio Keita, Dicko, Moctar, Djibril Traoré, Zana Traoré, Mme Maguiraga Fatoumata Maiga, Aissata Maiga (Lachou), Mme Ouedraogo Kadidiatou Ewe Traoré, Aissé Sidibé, Mme Koné Adam N'diaye, Adama Keita.

J'ai été profondément touché par vos marques de sympathies, votre esprit de partage et votre amour pour le prochain. Puisse le Tout Puissant vous comble de ses bénédictions. Vous pouvez croire à mon indéfectible amitié. Sincères remerciements.

A mon ami Diakité Adama et famille merci pour toutes tes marques d'encouragements.

A ma sœur et amie Mme Koné Ndéye Oulématou Ndoye

Rien ne saurait exprimer ma reconnaissance pour votre soutien tant moral que matériel qui m'a jamais fait défaut. Gratitude infinie à vous et à votre famille. Que Dieu vous accorde longue vie et santé.

A mes Amis du Lycée : les jumeaux Fousseiny et Lassana Touré et famille ; Mabilia Mérés et famille au Gabon en souvenir de tout ce nous avons vécu de bien, mais surtout de mal au lycée, sachons raison garder.

Aux familles Fomba, Diarra, Keita, Camara, Coulibaly et Sidibé à la Cité UNICEF merci pour votre affection familiale.

Au Dr Tamadian Keïta, les mots me manquent franchement, merci pour tout.

A tout le personnel du cabinet médical le "Relais Yalaly" : Madou Camara: Mme Kanté Oumou, Ana Macalou, Awa Macalou, Kadi Maiga, Ami Samaké merci pour tout le respect

.

A Mme Ouedraogo Kadiatou Ewe Traoré (la vielle)

Merci infiniment pour tes marques d'attention, de sympathie et à ta disponibilité.

Que Dieu le Tout Puissant te comble de ses bienfaits. Puisse nos liens se raffermir d'avantage dans l'avenir.

A Mme Keita Astan Diallo de la DNS (Tantie)

Rien ne saurait exprimer ma reconnaissance pour votre soutien tant moral que matériel qui m'a jamais fait défaut. Gratitude infinie à vous et à votre famille. Que Dieu vous accorde longue vie et santé.

L'amitié est un sentiment qui se vit et n'a pas besoin de se dire je vous porte tous dans le cœur.

A mes camarades de promotions :

Pour les moments inoubliables que nous avons passé ensemble.

A nos maîtres du service, nous nous rappellerons de votre rigueur scientifique, de vos critiques constructifs, de vos enseignements de qualités et de esprit de collaboration. Puisse ALLAH nous permettre d'être à la hauteur de vos attentes.

A mes collègues du service et tout le personnel du service des maladies infectieuses: En souvenir de tous les bons moments que nous avons partagé ensemble.

HOMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur **Amadou Diallo**

Professeur titulaire de Zoologie et biologie animale,
Vice-recteur de l'université de Bamako,
Président des ASACO de Sirakoro.

Votre sens de l'organisation, votre rigueur scientifique, votre simplicité et votre disponibilité constante nous ont fasciné et font de vous un maître admiré de tous.

C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Vos critiques seront les bien venus et contribueront, nous en sommes convaincu, à son amélioration.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de nos remerciements les plus respectueux.

A notre maître et juge

Professeur Ibrahim Izétiégouma Maiga

Maître de conférence agrégé de Bactériologie -virologie

Chef de service du laboratoire de biologie médicale et Hygiène hospitalière du CHU du point "G".

Votre disponibilité à notre égard pour le suivi de ce travail nous permis de mieux vous côtoyer et d'apprécier votre simplicité et vos conseils.

Veillez retrouver ici l'expression de notre profonde gratitude et respectueux attachement.

A notre maître et directeur de thèse

Docteur **SOUNKALO DAO**,
Diplômé des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Maître assistant à la FMPOS,
Praticien hospitalier,
Chercheur au projet VIH/TB SEREFO/NAID.

Votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques, votre rigueur et votre dynamisme font de vous un maître tant apprécié.
Cher maître, permettez moi de vous renouveler l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur **ABOUBACAR ALASSANE OUMAR**

Pharmacien biologiste au CNOU

Praticien hospitalier au CHU GABRIEL TOURE

Assistant chercheur au DEAP/FMPOS

Chargé des cours dans les Ecoles de Santé de Bamako.

Avec gentillesse, patience, compétence et une grande disponibilité, vous avez guidé ce travail.

Vos qualités d'endurance et de rigueur font de vous un maître à admirer et à suivre l'exemple.

Veillez trouvez ici l'expression de ma vive reconnaissance.

«La vie est brève,

L'art est long à acquérir,

L'occasion est dangereuse,

Le raisonnement difficile.

Il faut faire soi-même ce qui convient.

Mais il faut aussi être aidé par le malade

Par ceux qui l'entourent

Et par les circonstances»

HYPPOCRATE

(Premiers Aphorismes)

Liste des abréviations

ADN : Acide Desoxyrube Nucléique
 AG : Antigène
 AmB : Amphotéricine B
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CMV : Cytomégalovirus
 Cn : *Cryptococcus neoformans*
 CNM : Cryptococcose neuroméningée
 CNAM : Centre National de lutte à la Maladie
 DEAP : Département d'Epidémiologie et des Affections Parasitaires
 °C : degré Celsius
 ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
 FCZ : Fluconazole
 5FC : 5Flucytosine
 FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie
 g/l : gramme/litre
 GalXmM : Galactoxylo-mannane
 GxM : Glucuronoxylomanane
 GB : Globules Blancs
 g : Gramme
 HIC : Hypertension Intra Crânienne
 HPNG : Hôpital National du Point «G»
 ICZ : Itraconazole
 IDR : Intra Dermo Réaction
 INRSP : institut National de Recherche en Santé Publique
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 LBA : Lavage Broncho Alvéolaire
 LCR : Liquide Céphalo Rachidien
 LEMP : Leucoencéphalite Multifocale Progressive
 mg/j : milligramme/jour
 ml : millilitre
 µm : micromètre
 NK : Natural Killer
 PCR : Polymérase Chaîne Réaction
 PL : Ponction Lombaire
 SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
 SNC : Système Nerveux Central
 VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Sommaire

I INTRODUCTION	1
-Objectifs	3
II GENNERALITES	4
1-Morphologie	4
2-Historique	4
3-Epidemiologie	6
4-Physiopathologie	7
5-Clinique	8
6-Formes cliniques	9
7-Diagnostic positif	14
8-Diagnostic différentiel	16
9-Traitement	17
10-Pronostic	21
III MALADES ET METHODES	22
1- Cadre de l'étude	23
2- Lieu de l'étude	23
3- Méthodologie	24
IV RESULTATS	28
1- Résultats globaux	29
2- Résultats descriptifs	29
V COMMENTAIRES ET DISCUSSION	39
1-Aspects épidémiologiques et population à risque	41
2-Caractéristiques sociodémographiques	42
3-Caractéristiques cliniques et biologiques	43
4-Aspects thérapeutiques	47
5-Aspects évolutifs	48
VI CONCLUSION	50
VII RECOMMANDATIONS	52
VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53
ANNEXES – Fiches d'enquêtes	

INTRODUCTION GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

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

La maladie est connue, surtout pour sa localisation neuroméningée qui est la plus fréquente et entraînant une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement. Cette infection rare, vers la première moitié du vingtième siècle, avec seulement 300 cas, s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années [35].

Au début des années 1980, on observait une nette recrudescence de cette infection liée à la pandémie du SIDA. Elle constituait une des infections opportunistes les plus fréquentes au cours du SIDA. Depuis son incidence est de 5 à 10% en Europe et aux Etats-Unis, elle atteint 15-35% en Afrique centrale.

En France, depuis 1995, la cryptococcose intervient au douzième rang dans les pathologies opportunistes liées au SIDA [35].

La cryptococcose est la mycose systémique la plus fréquemment observée au cours du SIDA, représentant la troisième cause d'infections du système nerveux central après les encéphalites virales (VIH-CMV) et la toxoplasmose [31,68].

Par contre, il semblerait, selon les données de la littérature en Afrique de l'ouest que la cryptococcose soit rare. Une étude rétrospective (de 1986-1996) sur la place de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH menée à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann de Dakar, a permis de recenser 7 cas chez les patients atteints de SIDA [68]. En Côte d'Ivoire en 1996, la cryptococcose neuroméningée a représenté

53% des étiologies de méningite lymphocytaire au CHU de Treichville essentiellement chez les patients infectés par le VIH [30].

Les cas sont restés rares pendant des années et ont été décrit essentiellement chez des sujets avec altération immunitaire de type cellulaire (malades leucémiques, cancéreux) d'où l'appellation de « maladie signal ».

En 2001, deux cas ont été décrits à l'hôpital national du Point « G » : le premier cas survenu sous forme de cryptococcose généralisée chez un patient infecté par le VIH-1 et le second chez un patient immunocompétent [19].

En plus une étude faite par Mieret de 2000 à 2002 a montré que la cryptococcose neuroméningée représentait 30% des étiologies de méningites lymphocytaires au CHU du Point « G » [57].

En 2001 une étude similaire effectuée par K Kodjo et al a montré que la cryptococcose neuroméningée représentait 0,7% des admissions et 1,1% des patients hospitalisés pour SIDA [41].

Nous avons initié ce travail dans le but de déterminer la prévalence de la cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA.

OBECTIFS

Objectif général

Décrire le profil épidémiologique clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée chez les patients hospitalisés dans les services de Maladies Infectieuses de l'Hôpital du Point « G ».

Objectifs spécifiques

- 1 Déterminer la fréquence de la cryptococcose neuroméningée ;
- 2 Déterminer les signes cliniques associés à la cryptococcose neuroméningée;
- 3 Déterminer la survenue de la cryptococcose en fonction du taux de CD4;
- 4 Déterminer la létalité liée à la cryptococcose ;

II. GÉNÉRALITÉS

1 -Morphologie

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* [9,36]

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 pseudo filaments.

Leur ultra structure a beaucoup été étudiée [9].

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

2- Historique

Le germe en cause appelé *Cryptococcus neoformans* a été pour la première fois en Sardaigne par SAN FELICE dans du jus de pêche en 1894 sous le nom de *Saccharomyces neoformans*. Par la suite environ 50 synonymes ont été utilisés [9]. Dès 1951, le caractère opportuniste de cette affection était mis en évidence chez des patients immunodéprimés (lymphome, diabétique, corticothérapie).

La cryptococcose est une mycose opportuniste cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique, à localisations diverses, se développant essentiellement chez les sujets porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (35).

La maladie a également été appelée « Torulose », « maladie de Busse-Buschke », « blastomycose européenne ».

Les travaux génétiques, biochimiques, épidémiologiques et pathogéniques de Kwon-chung et Bennett [41] ont montré que l'espèce *C. neoformans* se subdivise en deux variétés :

-*C. neoformans* variété *neoformans* (*C n neoformans*) correspondant aux sérotypes A et D ;

-*C. neoformans* variété *gattii* (*C n gattii*) et 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.

-*Cryptococcus albidus* a été isolé des lésions méningitiques, pulmonaires et du sang [35], il ne pousse pas à 37°C et non pathogène pour la souris,

-*Cryptococcus laurentii* est saprophyte des fruits, de grains, de feuilles de sol et d'eau de mer .Il a été isolé des lésions cutanées, d'abcès du poumon [35]. Il n'est pas pathogène pour la souris.

-*Cryptococcus terreus* isolé du sol en 1954.

-*Cryptococcus uniguttulatus* isolé à partir d'un onyx en 1934.

3-Epidémiologie

3-1 Agent pathogène

3-1-1- Biotope, classification et structure

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 riches en acide urique, xanthine, guanine et créatinine a son développement et a la genèse des formes sexuées. On le retrouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serin, poules, aigles. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [37, 61, 67].

En Afrique, il a été retrouvé dans de la poussière domestique récoltée au domicile de patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [67].

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 [35] mais il survit dans le jabot ou la température est nettement plus basse.

C. neoformans gattii n'a ce jour pas été isolé du sol (35). Sa niche écologique est constituée par les forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [61]. Cette variété a été décrite dans le fèces des animaux se nourrissant de cette plante.



Figure 1. Cryptocoques

3-2-Répartition géographique

Le cryptocoque étant ubiquitaire, l'exposition à cet organisme est fréquente. Actuellement, 80 à 90 % des infections à cryptocoque surviennent chez les sujets séropositifs pour le VIH. La prévalence de la cryptococcose est de 3 à 8 % en Europe, 8 à 10 % aux États-unis, environs 15 à 35 % en Afrique centrale et en Asie du sud-est [11, 16, 50].

Des études montrent que la prévalence de la cryptococcose est faible en Afrique de l'Ouest avec un taux de 0,72 % au Sénégal [11, 69].

D'après les dernières études épidémiologiques effectuées en France le sérotype A représenterait 79,5 % et le sérotype D 20,5 % [67]. Le sérotype A est largement dominant aux États-Unis aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine.

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

En pathologie humaine, *C. neoformans* (sérotype A ou D) est principalement en cause mais pas exclusivement isolé chez les patients atteints de SIDA, même dans les régions où la variété *gattii* (sérotype B ou C) est toujours présente chez les sujets non infectés par le VIH [35].

4-Physiopathologie

4-1- Pathogénicité

L'homme s'infeste essentiellement par inhalation. Plus rarement, la contamination peut se faire par voie digestive ou transcutanée. Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [35, 44].

4-1-1 Mécanismes 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 [35]. Les PN et les monocytes humains peuvent ingérer et tuer les cryptocoques *in vitro*. Les macrophages, les cellules NK (Natural Killer) et les lymphocytes T peuvent également tuer, ou au moins inhiber la croissance des cryptocoques *in vitro*. Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule [51].

La protéine d'enveloppe gp 120 du VIH, inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque [35]. 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 [35].

4-2 Facteurs prédisposants :

Il existe une résistance naturelle importante à cette infection car les observations cliniques rapportées étaient relativement rares avant l'épidémie de SIDA (80 à 90 % des cas de cryptococcose).

La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire.

L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³ [25, 53, 68].

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* [35].

La cryptococcose est également fréquente au cours des lymphomes et de la sarcoïdose. Certains patients n'ont pas de facteurs de risques apparents. Dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [35].

4-2- Quelles sont les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) [35,68]

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

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

5- Aspects Cliniques :

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

5-1 Au début :

La présentation clinique de la cryptococcose dépend en partie comme on l'a vu, de la variété de *C. neoformans* impliquée, voire, à l'intérieur d'une même variété, du sérotype. Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aigue chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent,

localisée, parfois fluctuante (le « Waxing and waning » des anglo-saxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [35].

5-2 Phase d'invasion :

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas. Cependant des cas de transmission suite à une greffe d'organe ont été décrits [68]. Actuellement aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [35].

5-3 Phase d'état :

L'histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, asymptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d'une forme neuroméningée et/ou septicémique [33].

5-4 Évolution :

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [41] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

6- FORMES CLINIQUES

6-1- Selon le terrain [68] :

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 contaminante, inoculation cutanée);
- le début souvent insidieux de la maladie et l'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic ;
- le caractère plus souvent plus localisé, avec des formes pseudo tumorales (notamment pulmonaires, cérébrales);

- la réponse plus lente face au traitement antifongique, nécessitant parfois le recours à la chirurgie : des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

6-2-Selon la symptomatologie :

→ Les formes asymptomatiques découvertes de façon fortuite sur un examen systématique du LCR chez un patient immunodéprimé sévère dans un état de cachexie avec asthénie, somnolence, amnésie (forme chronique).

→ Les formes paucisymptomatiques, 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 [34].

→ Les formes associées : ces formes sont découvertes suite à une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Cette ponction lombaire légitime et justifié par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux appropriés la présence de bactérie cohabitant avec le cryptococque. Cette forme survient le plus souvent sur le terrain immunodéprimé [35].

6-3-Selon la localisation

La forme pseudo tumorale (cryptococcome)

Ces formes surviennent plus fréquemment sur le terrain immunocompétent.

Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [14, 38] : 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 [72].

7- 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. L'auscultation est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aigue [12, 35].

Les aspects radiologiques sont variables [4, 39].

- opacités très intra parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents;
- pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale, et qui évolue volontiers vers la fibrose;
- l'atteinte pleurale, ganglionnaire ou l'existence de carence sont rares ;
- miliaires chez les patients sévèrement immunodéprimés.

En fait chez le sujet séropositif, rien ne peut distinguer cliniquement ou radiologiquement l'atteinte cryptococcique d'une autre infection opportuniste, et hormis la coexistence des signes pulmonaires avec une méningo-encéphalite, seul le lavage broncho alvéolaire (LBA) permettra d'établir le diagnostic [9].

Elle précède habituellement l'atteinte neuro-méningée [24].

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 [53]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ($CD4 < 50$) [70].

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 neuro-méningée de découverte fortuite aient été rapportées sur ce terrain [9, 41, 59].

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 [22].

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 [35]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2 % des cas [35, 68].

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

Devant l'existence de troubles neurologiques, fébriles ou de signes d'hypertension intracrânienne chez un sujet immunodéprimé, il est en règle réalisé un scanner cérébral. Celui -ci est habituellement normal ou révèle des anomalies non spécifiques comme une atrophie cortico-sous-corticale ou une dilatation ventriculaire.

Le LCR est en général hypertendu et clair (la PL soulage transitoirement le patient). Les éléments y sont nombreux mais ne dépasse pas 800/mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles ont cependant été décrites [35].

La protéinorrhachie est élevée (supérieure à 0,49 g/l peut atteindre 6 g/l) [44]. La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30 g/l).

Chez les patients très immunodéprimés, le LCR peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique mais le cryptocoque poussant en culture [39, 72].

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 [35]. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu [15].

La lésion typique est une papule qui grossit en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, des masses sous cutanées ou de ulcérations à bords irréguliers. Chez les patients atteints de SIDA, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [15].

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



Figure 2 : lésion cutanée

-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) [40]. 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 [15]. 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 [35].

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.

Trois autres organes sont plus fréquemment touchés; il s'agit de :

-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 [43]. Des cas de conjunctivites et d'endophtalmie ont été décrits [35].

- Le cœur [68] :

Réalise de véritables myocardite, endocardite, péricardite.

-La prostate

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [32].

-Le rein

Chez le transplanté rénal la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [35].

Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque [4] et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [52].

8- Diagnostic positif

8-1- Les signes cliniques

Les céphalées : frontales, temporales ou rétro orbitaires résistantes aux antalgiques. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à 75 % des cas [17, 63].

Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé qu'à environ 30 % des cas [19].

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

Des crises convulsives dans 4 à 8 % des cas.

Un déficit localisé dans 6 à 11 % des cas.

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

Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois, entrecoupée de périodes totalement asymptomatiques [59, 66].

8-2- Diagnostic biologiques

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

8-2-1- Examen direct du LCR après coloration à l'encre de chine.

Il met en évidence des levures encapsulées (70 à 80 % de cas) [35]. Cet examen a une spécificité de 100 % et une très grande sensibilité 90 %. La cytochimie peut être normale ou anormale.

8-2-2- Culture du LCR

Le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCR qui permet l'identification définitive et la détermination du sérotype de la levure. La culture positive après 48 heures d'incubation. Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100 % des cas [35]. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levure [35].

Il est à noter que *C. neoformans* pousse bien à 30 et 37° C alors que la variété *gatti* pousse à 30° C [33]. Les colonies sont crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant acrées 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.

8-3-Immunodiagnostic

8-3-1- Antigènes

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polysidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCR, mais également dans le LBA, les urines. La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisé par des anticorps polyclonaux anticryptococciques produits par le lapin ; ces anticorps réagissent avec l'antigène polysaccharidique capsulaire présent dans l'échantillon à tester et provoquent une agglutination visible à l'oeil nu.

La réaction est très sensible et très spécifique dans les méningo-encéphalites (99 % de LCR positifs). Elle est exceptionnellement négative [6]. Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodermie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [35].

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*) [35]. 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 [20].

8-3-2- Anticorps

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades ou faible antigénicité du parasite, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule ? [65, 74].

8-4-Anatomopathologie [35]

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 [35].

Au total, le diagnostic de cryptococcose est facile :

- mise en évidence de la levure capsulée dans l'encre de chine
- examen simple et peu coûteux
- culture aisée du champignon sur les milieux usuels
- grande sensibilité de la détection des Ag solubles.

9-Diagnostic différentiel

Il se fait avec les autres causes de méningite à liquide clair à savoir :

9-1- La méningite tuberculeuse [3]

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

Le LCR suspecte le diagnostic en montrant :

- une pléiocytose à prédominance lymphocytaire,
- une protéinorachie supérieure à 2 g/l,
- une hypoglycorachie
- une hypochlorurorachie
- la radiographie du thorax et l'IDR à la tuberculine sont obligatoires.

Rappelons que la miliaire tuberculeuse est une grande pourvoyeuse de méningite lymphocytaire.

L'examen direct est rarement positif et la découverte du bacille tuberculeux se fait par la culture de trois prélèvements successifs associés à la PCR, en mettant en évidence une petite quantité d'ADN et la méthode ELISA pourraient permettre un diagnostic précoce [18].

→ **Les autres méningites bactériennes à liquide clair** (Listerienne, Brucellienne, Méningite au cours de la maladie de Lyme, méningite à Leptospire, méningite syphilitique...).

9-2- Les méningites virales :

Entérovirus

Méningite ourlienne

Herpétique

Méningite au cours de la primo-infection à VIH.

9-3 La toxoplasmose

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

9-4-Les autres processus expansifs intracrâniens non tumoraux survenant au cours du SIDA [42]

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

10-Traitement de la cryptococcose

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

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

10-1-Molécules

10-1-1-Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg Fungizone®

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 [35].

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 [35].

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 [1].

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).

L'administration en perfusion alternée 1 jour sur 2 diminue ce risque toxique dû à l'accumulation sanguine du produit.

De nouvelles formes galéniques d'Am B sont à l'étude. L'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide) permet d'en diminuer la toxicité [35, 63]. Des posologies élevées d'Am B peuvent ainsi être administrées (3 à 7 mg/kg/j) avec une tolérance correcte. Cependant, en terme d'efficacité, les résultats ne sont pas aussi spectaculaires que pouvaient le laisser espérer les posologies [35].

10-1-2-Flucytosine (5FC, Ancotil®) comprimé de 500 mg et en solution pour perfusion à 1 % (flacons en verre de 250 ml).

C'est une pyrimidine fluorée dont le mécanisme d'action est basé sur la capacité du champignon de l'absorber et de la désaminer. Son spectre d'activité est plus restreint que celui de l'Am B. La diffusion tissulaire est très bonne, sa fixation aux protéines plasmatiques étant faible. Dans le LCR, sa concentration est voisine du taux sérique. Sa demi-vie est de 4 à 6 heures.

Elle est éliminée sous forme active dans les urines. Elle est disponible par voie orale et intraveineuse.

Son principal effet secondaire est la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui peut être évitée en monitorant le taux sérique du produit, qui doit être au dessus de 25 mg/l et en dessous de 100 mg/l. Par voie orale, la 5FC peut occasionner des troubles digestifs : nausées, diarrhées. Elle est active sur 95 % des souches sauvages de cryptocoque, mais si elle est utilisée en monothérapie, des résistances par mutation apparaissent dans 30 % des cas [35, 68]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [64]. L'association aux triazolés semble également intéressante [47].

10-1-3- Les dérivés azolés

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

10-1-3-1- Le Fluconazole (FCZ), Triflucan® en perfusion de 100mg et en gélules de 50-100-200 mg.

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il est hydrosoluble, sa biodisponibilité est de 90 %. Il est éliminé principalement par voie urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 26 heures. Il diffuse très bien dans le LCR (concentration de 60 à 80 % des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non [8], la tolérance est bonne. Les tests de sensibilité in vitro sont encore difficiles à maîtriser et à interpréter.

10-1-3-2- Itraconazole (Sporanox®) comp de 100 mg et en suspension buvable de 10 mg/ml.

Produit uniquement disponible *per os*, c'est une molécules 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 [35].

En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques [20]. 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 [35].

10-2- Indication

Avant le SIDA, les cryptococcoses étaient peu fréquentes et aucune étude thérapeutique comparative d'envergure n'été 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 [68].

Ainsi le choix du traitement dépendra essentiellement du site anatomique de l'infection, l'état clinique et du statut immunitaire du patient.

→ **Chez le sujet immunocompétent [64, 68]**

-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 [35, 48, 64, 68].

Dans le cas contraire, chez les porteurs sains de *Cryptococcus neoformans*, un traitement standard est recommandé à base d'Am B 0,7-1 mg/kg/j plus Flucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le Fluconazole peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient.

Les sujets immunodéprimés par autres causes que l'infection par le VIH peuvent être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection.

→ **Chez les sujets immunodéprimés par le VIH (sujets atteints de SIDA)**

Chez le sujet séropositif au VIH, le traitement de la cryptococcose est toujours obligatoire quelle que soit la localisation [23, 64].

-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 à vie [64]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.

→ **Chez les patients assez malades**, une combinaison de Fluconazole 400mg/j plus Flucytosine 100-150 mg/j peuvent être utilisées pendant 10 semaines.

-La localisation neuro-méningée

C'est ici que l'approche thérapeutique est la mieux codifiée. La fréquence des rechutes oblige à la prescription d'un traitement initial dit d'attaque, suivi d'un traitement d'entretien qui sera donné à vie.

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 [23, 62].

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 sera donné à vie.

Le second schéma consiste à donner de l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/j) pendant 10 semaines, suivis par le FCZ (200-400 mg/j) à vie. La forme lipidique de l'Am B peut être une alternative chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale [71].

Le Fluconazole 400-800 mg/j plus 5FC 100-150 mg/kg/j pendant 6 semaines est aussi une alternative à l'utilisation de l'Am B mais la toxicité de cette association est grande.

Chez les patients dont la maladie est assez grave avec ou sans atteinte neuroméningée, le traitement de choix est l'Am B (0,5-1 mg/kg/j) pendant 6-10 semaines.

Dans le cas contraire chez les porteurs sains de cryptocoque, un traitement standard peut être recommandé à base d'Am B (0,7-1 mg/kg/j) puis la Flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j pendant 2 semaines, suivis d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le FCZ peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient [35].

Les sujets immunodéprimés par autre cause que le VIH peuvent 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 [14].

11-Pronostic

Le pronostic de cette affection est péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoce. L'évolution sous traitement peut être suivie par le dosage régulier de l'antigène cryptococcique dans le LCR [55].

METHODOLOGIE

III- MALADES ET METHODES

1- Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée à l'Hôpital National du Point G qui a une superficie de 35 hectares.

L'Hôpital du Point G est situé au nord de la ville de Bamako sur la colline dont il porte le nom est à 8 km du centre de la ville. Il est le plus grand hôpital du Mali et s'insère dans un système sanitaire composé comme suit :

- les centres de santé de 1^{ière} référence (niveau opérationnel) qui regroupent les centres de santé des cercles et les centres de santé communautaires (CSCOM).

Les centres de 2^{ème} référence (niveau stratégique) qui regroupent les hôpitaux régionaux et les hôpitaux secondaires dans certains cercles.

Les centres de 3^{ème} référence au niveau national représenté par l'hôpital Gabriel Touré, l'hôpital de Kati, l'hôpital du Point G, le Centre national d'Odontostomatologie, le CNAM (Ex- Institut Marchoux).

Ces derniers occupent le sommet de la pyramide sanitaire du Mali dont la base est occupée par les centres de santé communautaires. On y retrouve les spécialités médicales et chirurgicales suivantes :

- Médicales : Médecine Interne ; Cardiologie ; Neurologie ; Maladies Infectieuses ; Hématologie Oncologie ; Néphrologie ; Pneumo-phtisiologie ; Psychiatrie ; Urgences et Réanimation ;

- Chirurgicales : Chirurgie générale ; Urologie ; Gynécologie Obstétrique.

2- Lieux d'étude

Notre étude a été effectuée :

- Dans le service de maladies infectieuses de l'hôpital du Point G ayant une capacité d'hospitalisation respective de 16 lits. Ils constituent la référence en matière de prise en charge des maladies infectieuses en général et de la méningite en particulier.

Le laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière de l'Hôpital National du Point G : ce laboratoire effectue des analyses de routines de parasitologie, de biochimie, d'immunologie, d'hématologie et de bactériologie virologie.

3-Méthodologie

3-1- Population d'étude

Notre étude a porté sur les patients des deux sexes, hospitalisés pour syndrome méningo-encéphalitique fébrile dans le service.

3-2- Type et durée d'étude

Il s'agira d'une étude rétrospective, descriptive et exhaustive, prenant en compte tous les cas de méningo-encéphalites fébriles hospitalisés dans le service de maladies infectieuses de l'Hôpital du Point G du 1^{er} février 2001 au 31 Mars 2004 (soit une durée de 4 ans).

3-3- Critères d'éligibilité

3-3-1- Critères d'inclusion : seront inclus dans notre étude

- Les malades hospitalisés dans le service de maladies infectieuses de l'Hôpital du Point G ;
- Les malades présentant une fièvre au long cours avec trouble de mémoire et de la conscience, une obnubilation, une hémiparésie et/ou une raideur de la nuque et avec un diagnostic de cryptococcose à l'examen mycologique (examen direct et/ou culture).

3-3-2- Critères de non inclusion : ne seront pas inclus

- Les patients non hospitalisés et présentant des troubles neurologiques ;
- Les patients ayant un dossier incomplet.
- les patients chez lesquels le cryptocoque n'a pas été diagnostiqué à l'examen mycologique.

3-4-Echantillonnage

Nous avons recruté de façon exhaustive tous les patients présentant un syndrome-méningo-encéphalitique fébrile durant la période d'étude.

3-5-Déroulement de l'étude : L'étude a été effectuée de la façon chronologique suivante :

- Dans le service clinique, le tri des dossiers, remplissage des fiches d'enquêtes,
- Données cliniques et biologiques (voir fiche d'enquête)

Résultats :

L'encre de Chine colore le fond de la préparation en noir. Les capsules de cryptococoques apparaissent distinctement comme une auréole blanche, très nette, régulière, de taille variable autour de la levure (fig 2). La présence de formes allongées ou filamenteuses peut faire évoquer la variété *gattii*.

→ La culture

Technique : elle s'est déroulée en présence d'une flamme.

La culture a été effectuée sur tous les échantillons de façon systématique dans deux tubes pour chaque prélèvement et à 30° C.

Le premier tube : tube A contenait le milieu de Sabouraud+Actidione+Chloramphénicol

Le second tube : tube B ne contenant que le milieu de Sabouraud+Chloramphénicol

Il est à noter que ce travail se déroulait dans l'intégralité en présence d'une flamme.

Les tubes étaient ensuite gardés dans une étuve à une température >30°C pendant 3 à 4 semaines.

Résultats :

Après 48 heures d'incubation on observait les colonies qui étaient crémeuse, à bord régulier, 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 permettant de faire la numération des unités formant la colonie.

La caractéristique principale de cette levure est que *C.neoformans* pousse bien pour les températures $\geq 30^{\circ}$ 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 crèmeuses prenant un aspect brillant (tube B, tube C).

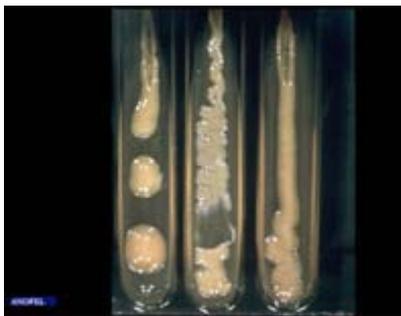


Figure 3 : les cryptocoques en culture

Autres examens effectués

Modification séro-hématologique

La NFS a été effectuée au sein du laboratoire d'hématologie de la FMPOS.

La sérologie VIH et le taux de CD4 ont été réalisés au laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital du Point G.

Les tests utilisés ont été le Geni II, HIV 1 et 2 et l'Immunocoombs II, HIV 1&2 pour chaque prélèvement.

Recherche des parasites opportunistes dans les selles

Réalisée chez les patients présentant une symptomatologie digestive. Cette recherche a porté sur les cryptosporidies, les isosporas et les cylosporas par la

coloration d'Henricksen ; celle des microsporidies par la coloration trichromique de Weber.

3-6 Les variables étudiées

3-6-1-Variables quantitatives

Les données quantitatives étaient : l'âge, le poids, la température.

3-6-2- Les variables qualitatives

Statut matrimonial, sexe, état physiologique, profession, statut sérologique, adresse.

Ressources humaines

Centre National des Œuvres Universitaire : Un pharmacien biologiste.

Hôpital : Un Médecin infectiologue.

Laboratoire de l'HNPG : Un biologiste.

Gestion et Analyse des données

Les données cliniques et biologiques ont été stockées dans les fiches d'enquêtes dûment remplis permettant l'identification du patient.

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel Epi-Info Version 6.04c du CDC/OMS et le traitement de texte sur le logiciel Word 2000 version 7.0.

Aspects éthiques :

Nous avons obtenu l'accord du chef de service et de la direction pour mener à bien cette étude.

Le consentement des malades n'a pas été nécessaire car nous avons utilisé le registre d'hospitalisation (étude rétro prospective).

La confidentialité et l'anonymat des patients ont été garantis par l'attribution de numéro.

RÉSULTATS

IV. Résultats descriptifs

1- Résultats globaux

Sur 4 années d'étude, 1013 patients ont été hospitalisés avec 42 cas de cryptococcose neuromeningée, (Parmi les patients VIH (810cas) avec 34 cas CNM). Soit une prévalence globale de 4,14% (42/1013) de l'ensemble des patients hospitalisés, une prévalence chez les patients seropositifs de 4,19% (34/810).

2- Résultats descriptifs

2-1 Caractéristiques sociodémographiques des malades atteints de cryptococcoses

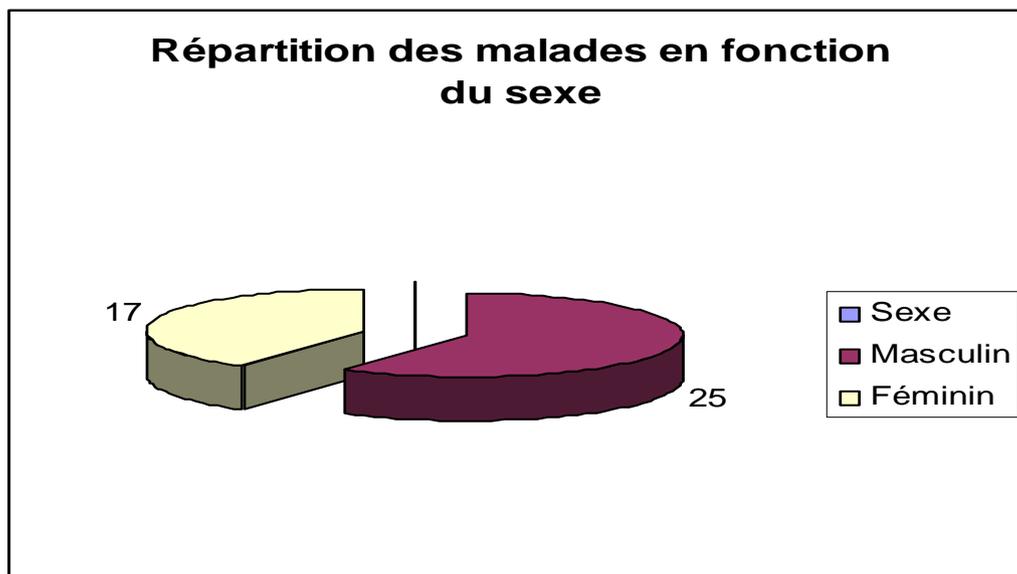


Figure 4 : Répartition des malades en fonction du sexe

Le sex-ratio était de 1,4 en faveur des hommes.

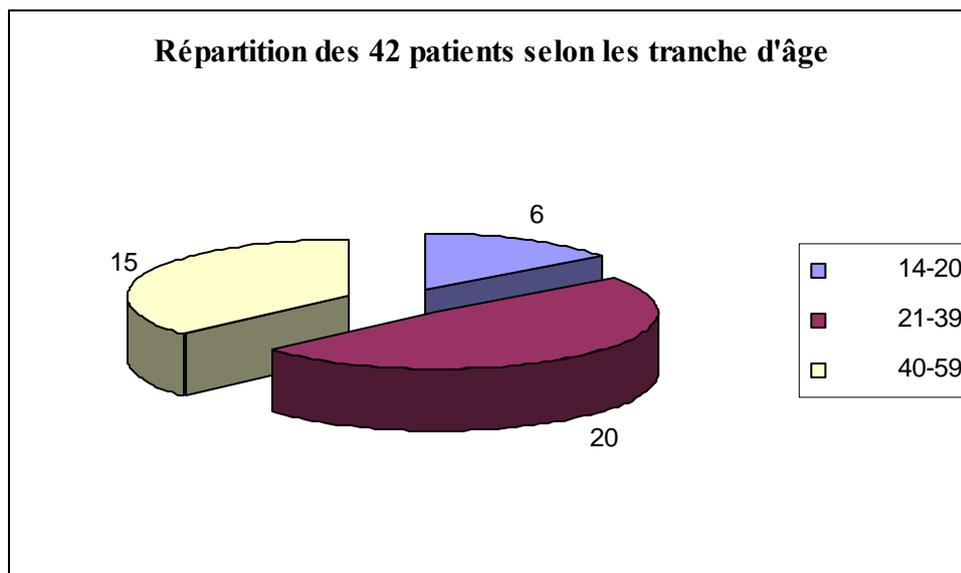


Figure 5 : Répartition des 42 malades atteints de cryptococcose selon la tranche d'âge

L'âge moyen était de 20 ans \pm 8 ans avec des extrêmes variant de 14 ans à 60 ans.

Tableau I : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le milieu de résidence.

Résidence	Effectif	Pourcentage
Rurale	8	19
Périurbaine	13	31
Urbaine	21	50
Total	42	100

La majorité de nos patients provenait du milieu urbain soit 50 %.

Tableau II : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage
Marié	26	65,0
Célibataire	13	32,5
Veuve	1	2,5
Total	42	100

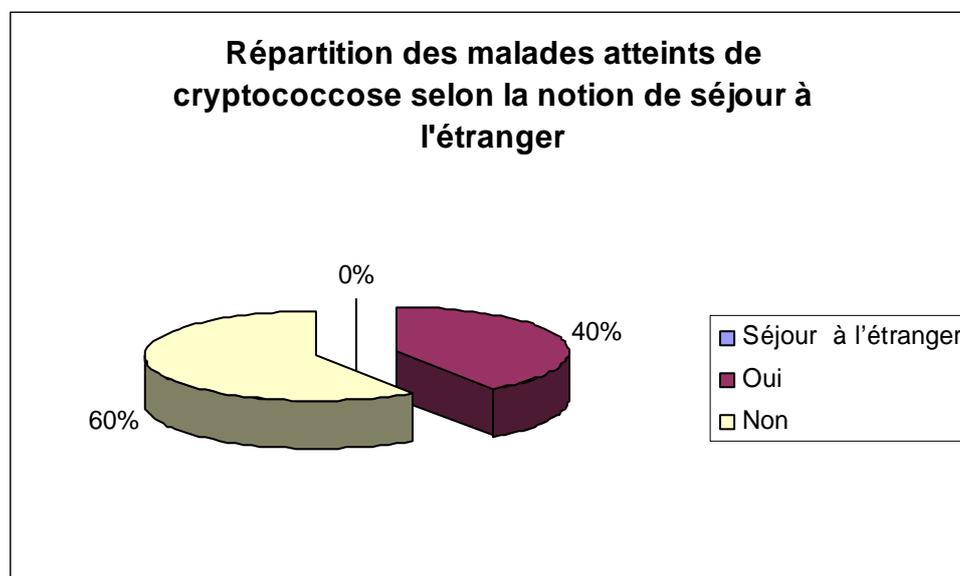
Plus de 75% de nos patients étaient mariées.

Tableau III : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage
Autres *	13	31
Ménagère	10	23,8
Commerçant	7	16,7
Élève	4	9,5
Militaire	4	9,5
Sans profession	4	9,5
Total	42	100

* Autres : (forgeron, menuisier, agriculteur, coordonnier, chauffeur, secrétaire, gardien, gendarme, délégué du gouvernement, réceptionniste).

Les ménagères étaient plus fréquentes soit 23,8%.

**Figure 6** : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la notion de séjour à l'étranger

60% de nos patients avaient séjourné à l'étranger dans les dix dernières années.

Tableau IV : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le pays de séjour à l'étranger

Lieu de séjour	Effectif	Pourcentage
RCI	8	47,05
Burundi, Gabon, Togo, Sénégal et France	5	29,41
Cameroun Congo	1	5,88
Guinée-Conakry-RCI	1	5,88
Nigeria – Egypte-URSS	1	5,88
Sénégal Chine	1	5,88
Total	17	100

Les patients ayant séjournés en RCI sont les plus nombreux soit 47,05%.

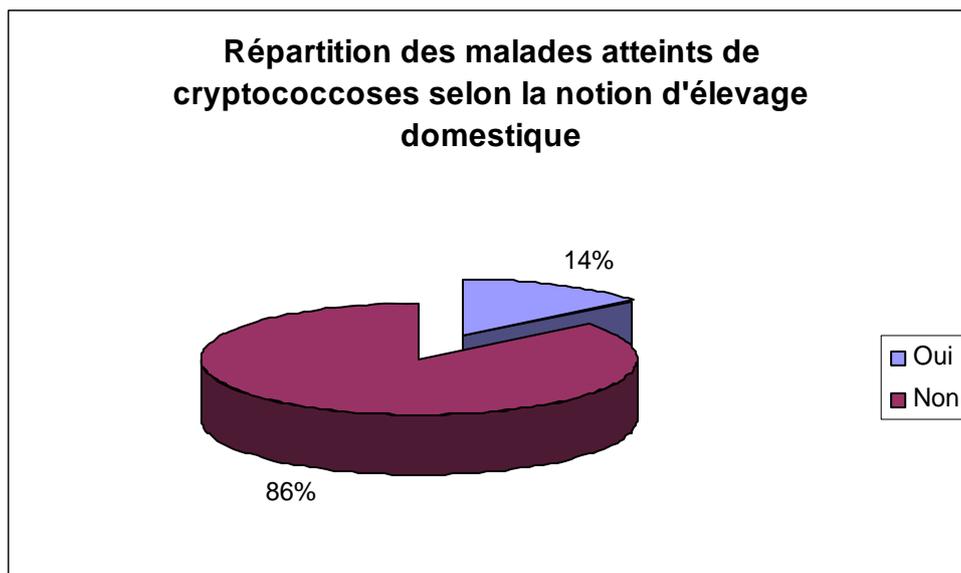


Figure 7 : Répartition des malades atteints de cryptococcoses selon la notion d'élevage domestique.

14% pratiquaient un élevage domestique.

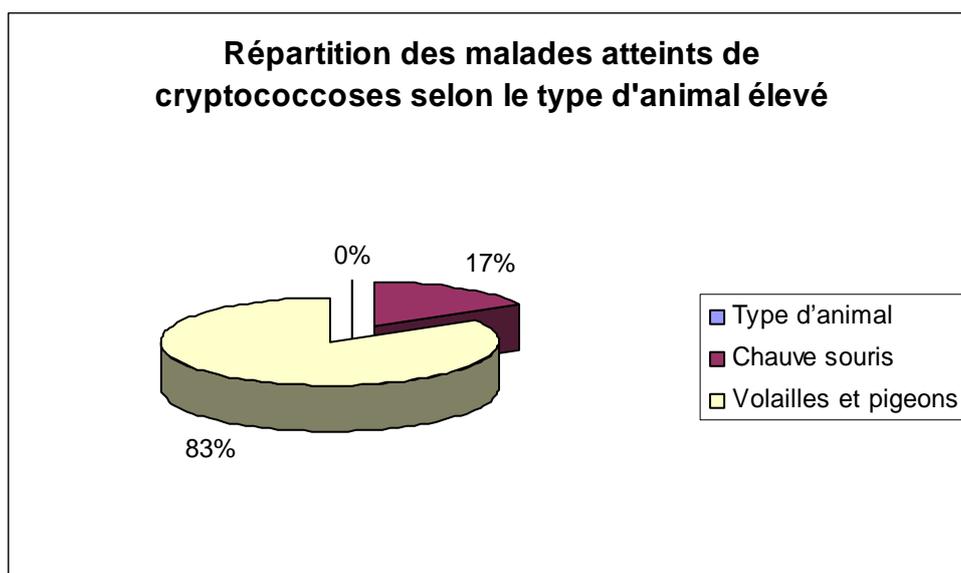


Figure 8 : Répartition des malades atteints de cryptococcoses selon le type d'animal élevé

Les éleveurs de volailles et pigeons étaient les plus fréquents soit 83%.

2 Aspects cliniques

Tableau V : Répartition des cas de cryptococcoses selon les signes fonctionnels observés ou constaté à l'entrée ou au cours de l'hospitalisation

Signes fonctionnels	Présence		Absence	
	<i>Effectif</i>	%	<i>Effectif</i>	%
Céphalées	37	88,09	5	11,91
Amaigrissement	34	80,95	8	19,05
Troubles de mémoire	22	52,38	20	47,62
Convulsion	27	64,28	15	35,72
Nausées	27	64,28	15	35,72
Vomissement	27	64,28	15	35,72
Fièvre au long cours	29	69,04	13	30,96

Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient représentés par les céphalées et l'amaigrissement avec 80,95% des cas chacun, suivi des fièvres au long cours dans 29 cas soit 69,04%.

Tableau VI : Répartition des cas de cryptococcoses selon la température à l'admission

Température (en ° C)	Effectif	Pourcentage
37,5-37,9	15	35,71
38-39	20	47,61
> 39	7	16,66
Total	42	100

La majorité des patients avaient une température comprise entre 38 -39° C soit 47,61% avec une température moyenne de 38,6° C et des extrêmes de 37,8 et 39,8° C.

Tableau VII : Répartition des cas de cryptococcoses selon le constat d'un syndrome méningé à l'admission.

Syndrome méningé	Effectif	Pourcentage
Raideur +Kerning+Brundzenski	17	40,47
Hyperesthésie cutanée	16	38,09
Aucun	9	21,42
Total	42	100

17 de nos patients avaient un syndrome méningé soit 40,47%.

3-Signes cutanés

13 de nos patients présentaient des lésions cutanées sous forme de pseudo-*Molluscum contagiosum* soit 30,95%.

Tableau VIII : Répartition des patients selon des infections opportunistes associées.

Infections opportunistes	Effectif	Pourcentage
Candidose oropharyngée et oesophagienne	17	40,47
Diarrhée chronique	5	11,90
Total	42	100

La candidose oropharyngée et oesophagienne était associée à la cryptococcose dans 17 cas sur 42 soit 40,47%.

1 - Examen du LCR

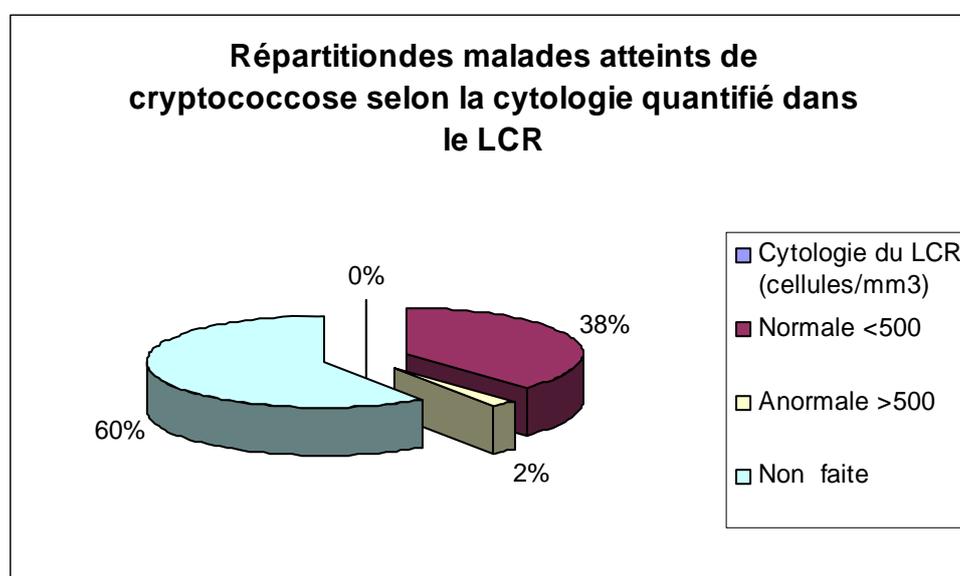


Figure 9 : Répartition des malades atteints de cryptococcoses selon la cytologie quantifiée dans le LCR.

16 de nos patients avaient une cytologie subnormale entre soit 38% des cas.

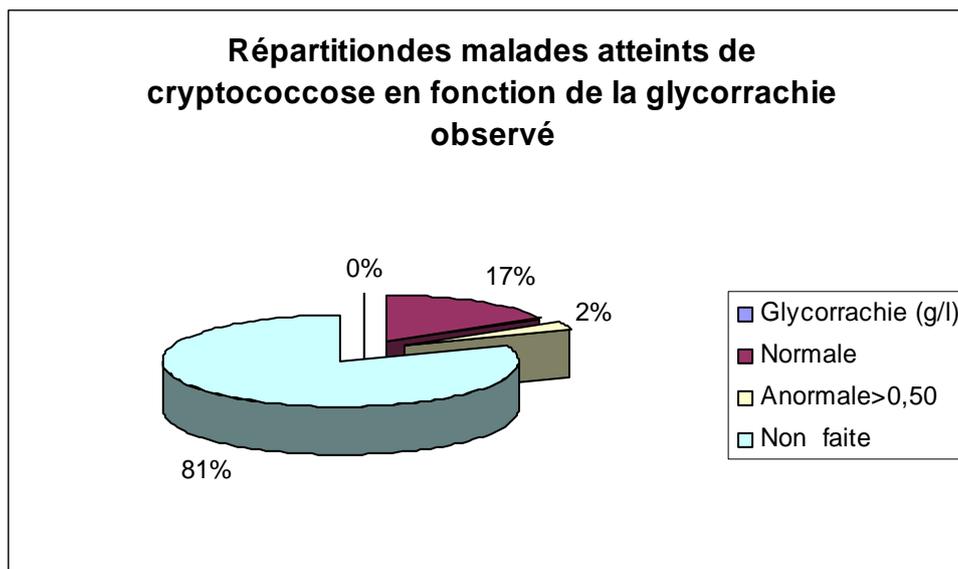


Figure 10 : Répartition des malades atteints de cryptococcoses en fonction de la glycorrachie observé

7 de nos patients avaient une glycorrachie basse soit 17 % avec une moyenne de 0,39g/dl et des extrêmes de 0,05 et 0,55g/l.

Tableau IX : Répartition des malades atteints de cryptococcose en fonction de la protéinorrhachie observée.

Protéinorrhachie (g/l)	Effectif	Pourcentage
0,20-0,50	7	16,66
0,50-1,5	2	4,76
1,5-3	2	4,76
Non faite	31	73,80
Total	42	100

Une hyper protéinorrhachie chez la majorité de nos patients (9 cas sur 11), une moyenne de 2,03g/l et des extrêmes de 0,20 et 4,03g/l étaient constatées.

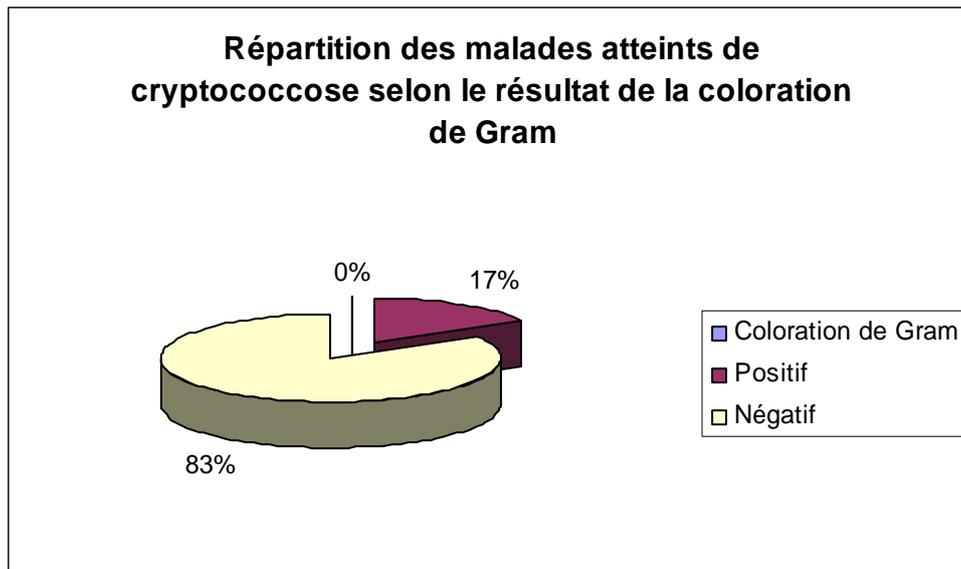


Figure 11 : Répartition des malades atteints de cryptococcoses selon le résultat de la coloration de Gram.

17% avaient une méningite bactérienne associée au type *S pneumoniae* sur la base de coloration à Gram et l'antigène soluble.

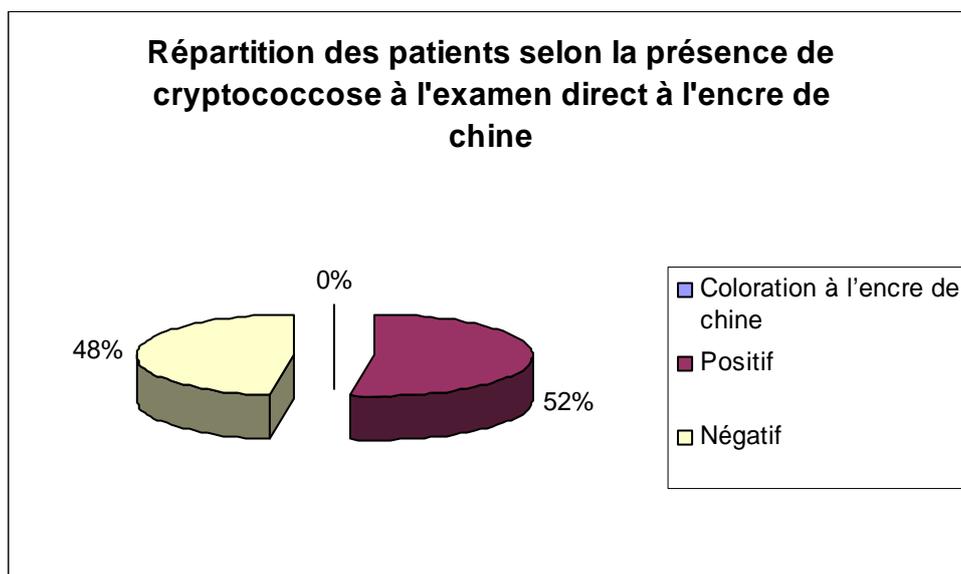


Figure 12 : Répartition des patients selon la présence de cryptococcoses à l'examen direct à l'encre de chine.

La mise en évidence de capsule à l'encre de chine était positive chez 22 patients soit 52%.

L'ensemencement sur milieu de culture (Sabouraud) a ramené des colonies de *C neoformans* chez tous les patients porteurs de la maladie.

2 - SANG

Tableau X : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon le type de VIH.

Sérologie VIH	Effectif	Pourcentage
VIH 1	26	61,90
VIH 2	6	14,28
VIH 1+2	2	4,76
Non faites	8	19,04
Total	42	100

34 de nos patients étaient séropositifs au VIH soit 80,95% des sujets. Le VIH 1 était dominant (26 cas).

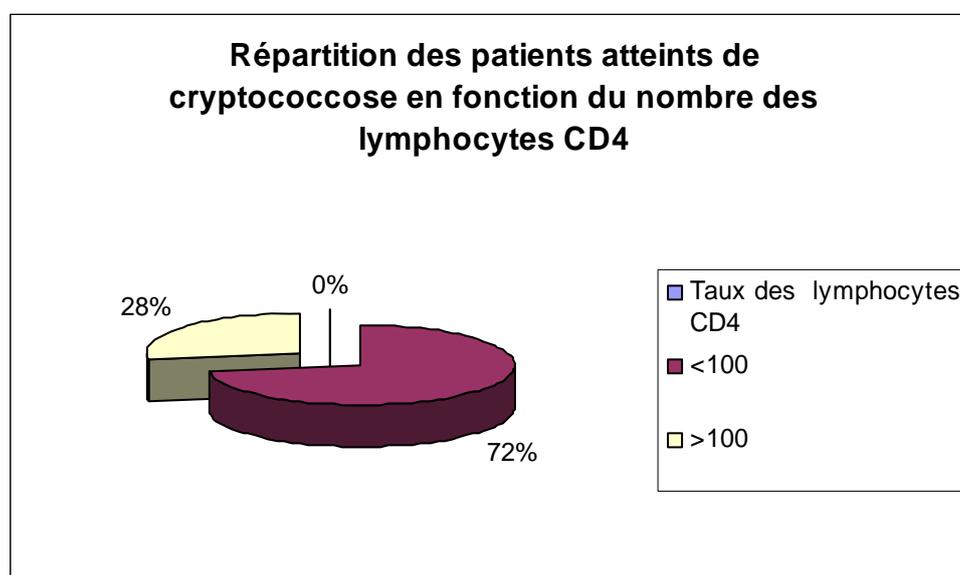


Figure 13 : Répartition des patients atteints de cryptococcoses en fonction du nombre des lymphocytes CD4.

72% de nos patients avaient un taux de CD4 < 100 cellules/mm³.

4-Aspects thérapeutiques

Tableau XI : Répartition des patients en fonction du traitement.

Traitement	Effectif	Pourcentage
Amphotéricine B (perfusion)	9	21,42
Symptomatique	11	26,18
Non traité	22	52,38
Total	42	100

11 de nos patients ont un traitement symptomatique soit (6 de nos patients ont reçu un traitement à base de Phénobarbital soit 14,28%, 4 ont reçu une corticothérapie) et 9 Amphotéricine B en perfusion.

22 de nos patients n'ont pas reçu de traitement antifongique.

Tableau XII : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon la durée de l'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation (jour)	Effectif	Pourcentage
1-14	22	52,38
15-29	9	21,42
30-44	4	9,52
45-59	4	9,52
60-75	1	2,38
>75	2	4,76
Total	42	100

La majorité des patients avait une durée d'hospitalisation comprise entre 1-14 jours avec une durée moyenne de $45,9 \pm 8,45$ jours et des extrêmes de 1-120 jours.

Tableau XIII : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon l'évolution clinique au cours de leur hospitalisation.

Évolution	Effectif	Pourcentage
Favorable	9	21,42
Stationnaire	7	16,66
Décès	26	61,90
Total	42	100

26 cas de décédés au cours de leur hospitalisation soit 61,90%

9 cas favorables à long terme soit 21,42%.

7 cas stationnaires soit 16,66%.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons fait une étude rétrospective portant sur le profil épidémiologique clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée sur 4 années à l'hôpital du Point G. Le diagnostic de la cryptococcose a été posé par la mise en évidence de l'agent pathogène dans le LCR à l'examen direct et à la culture, ce qui contribue au renforcement de la puissance de notre étude. La faiblesse de notre travail tient au fait que :

- le manque de moyens financiers des malades pour une meilleure prise en charge globale des cas (frais d'hospitalisation, d'examen biologiques en général et thérapeutique en particulier) a constitué un handicap quant au suivi des patients,

- la non disponibilité permanente des antifongiques systématiques dans les différentes officines de pharmacie du pays a constitué un frein dans certains cas à une bonne prise en charge thérapeutique,

- pour des raisons de faiblesse de plateau technique, la recherche systématique d'antigène (Ag) cryptococcose sur les différents liquides biologiques provenant des patients hautement suspects d'infection cryptococcique et le sérotypage n'ont pu être effectués. Tous ces facteurs ont été des freins techniques pour mieux appréhender l'importance des méningites à cryptocoque. Notre étude a concerné les patients recrutés dans le service de maladie infectieuse de l'hôpital du Point G s'occupant d'une population généralement adulte. Elle ne permet pas de ce fait d'évaluer l'ampleur du problème de la méningite à cryptocoque dans la population générale. Cette deuxième étude malienne sur la méningite à cryptocoque a une grande valeur eu égard aux informations qu'elle apporte.

Ainsi malgré toutes les insuffisances cette étude nous permet de formuler des conclusions, épidémiologiques, cliniques des méningites à cryptocoque en milieu hospitalier adulte et de préciser la place de certains moyens simples dans le diagnostic de cette maladie.

1 –Aspects épidémiologiques et population à risque.

Sur les 1013 patients hospitalisés au cours de notre étude, 42 patients étaient retenus soit une prévalence de 4,14 %. Parmi les 810 patients séropositifs, 34 cas ont été diagnostiqués soit une prévalence de 4,19% dont 17 ont présenté un syndrome neurologique fébrile (40,47 %).

Sur les 42 patients retenus 34 étaient infectés par le VIH avec un stade avancé ($CD4 < 100$ cellules/mm³) parmi lesquels 22 ont présenté un méningite à cryptocoque soit une fréquence spécifique de 64,70 % dans le groupe des patients immunodéprimés par le VIH et 2,2 % dans le groupe des patients chez qui la recherche de cryptocoque a été effectué. Les 8 patients étaient VIH négatifs.

Cette fréquence de 4,14 % est comparable à celle trouvé par Bissagnéné et al [7] qui ont rapporté une fréquence de 5,4 % de cryptococcose neuroméningée portant sur 238 malades au SIDA.

Une étude rétrospective sur une période de 10 ans chez les patients VIH à la clinique des maladies infectieuses de Dakar en 1996 a montré une prévalence de 0,71 % [65]. Une étude sanitaire a montré une prévalence de 3,25 % à Ouagadougou [42].

Une fréquence plus élevée de 10 à 35 % a été trouvée en Afrique centrale [45] et une incidence de 22,8 cas/an a été rapportée au Burundi [45,66].

2- Caractéristiques socio-démographiques

Dans notre étude, 25 patients étaient de sexe masculin et 17 du sexe féminin soit un sex-ratio de 1,4 en faveur des hommes. Bissagnéné et al [8] dans leur

série ont trouvé un sex-ratio de 3 en faveur des hommes. Ki-Zerbo et al [42] ont trouvé 3,5 en faveur des hommes alors que ce sex-ratio était de 6 hommes pour 1 femme dans la série de Sow et al [65].

Cette forte prévalence du sexe masculin est liée à la profession qui le met plus en contact avec les sources de contamination.

L'âge moyen de nos patients est de 20 ± 8 ans avec des extrêmes de 14 et 60 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle comprise entre 21 et 39 ans (48,8 %). Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose est devenue un véritable indicateur de portage du VIH [8] et aussi du fait que cette tranche d'âge est similaire à celle la plus active sexuellement selon EDS-III [56]. Bissagnéné et al [8] ont trouvé une moyenne d'âge de $33,2 \pm 8,5$ ans avec une prévalence élevée entre 15 et 44 ans. La forte représentativité des patients résidant en zone urbaine au cours de notre étude avec 50 % s'explique par le fait de lieu de l'étude.

La profession la plus exposée est celle des femmes au foyer (ménagère) avec une fréquence de 23,8 %, suivi de celle des commerçants et des militaires avec respectivement 7 et 4 cas. Au Mali, ces trois professions sont les plus à risque de l'infection VIH selon le PNLS. Les femmes au foyer apparaissent être très proches des source de contamination de *cryptococcus spp* eu égard à leur profession par exposition à la poussière de maison. Plusieurs études confortent cette affirmation notamment celle menée par Swinne et al [66] à Bujumbura qui a montré que 7 patients sur 20 (35 %) atteints de VIH et d'une infection à cryptocoque avaient *C. neoformans* dans leur domicile. Cette observation nous paraît très importante, car elle permettra d'attirer l'attention sur les risques de réinfestation.

3- Caractéristiques cliniques et biologiques

3-1 Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, le délai moyen entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation n'a pu être précisés. Dans la majorité des cas (37 cas / 42 soit

88,09 %) il s'agissait d'un début insidieux ou progressif marqué par des céphalées intermittentes plus ou moins intense dans 88,08 % des cas ; l'amaigrissement et la fièvre étaient présents dans 88,08 % et 69,04 % des cas avec une température moyenne de 38,6° C et des extrêmes de 37,8° et 39,8° C ; le trouble du comportement dans 52,38 % des cas, les nausées et les vomissements dans 64,28 % des cas chacun et un déficit neurologique avec hémiparésie. Bissagnéné et al [8] ont noté un délai moyen de 19,3± 3,7 jours avec des extrêmes de 5 et 94 jours entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation à Abidjan. Il s'agissait d'un tableau de méningo-encéphalite fébrile dans 80,5 % des cas. Les malades étaient fébriles avec une température moyenne de 38,7 ° C et des extrêmes de 37,6 ° et 41° C dans 83,2 % des cas. KI-Zerbo et al [42] ont constaté que les céphalées étaient le signe le plus constamment observé dans 100 % des cas, les vomissements dans 70 % des cas à Ouagadougou. Sow et al [65], ont constaté que les céphalées et les vomissements étaient les signes les plus constant dans 100 % des cas et la fièvre dans 71,4 % à Dakar.

Selon Tattevin et al [68], une étude parisienne portant sur 76 cas de cryptococcose neuroméningée chez les patients séropositifs pour le VIH, les céphalées étaient présents dans 69 % des cas (céphalée associée aux vomissements) et la fièvre dans 86 % des cas. Cette différence dans la symptomatologie de la 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 généralement < 39° C sont les signes les plus constants [35].

Dans la série de Sow et al [65], les crises convulsives sont retrouvées dans 28,5 % des cas et l'hémiplégie dans 57,1 % des cas. Selon les données de la littérature, ces crises surviennent en général tardivement au cours de la maladie [35]. Dans notre étude, le syndrome méningé a été observé dans 17cas soit 40,47 %.

Nos résultats sont similaires à ceux de Bissagnéné et al [8] qui ont trouvé 26 cas de signes de méningite sur 149 cas malades. Clark et al [19] ont trouvé le syndrome méningé avec raideur de la nuque dans 30 % des cas.

Dans notre étude les lésions cutanées sous forme de pseudo-*Molluscum contagiosum* ont été retrouvées chez 13 patients soit 30,95 % des cas.

Ceci dénote une atteinte cutanée, signe de dissémination de l'infection notée dans 10 % des cas [35].

Nous n'avons pas effectué une biopsie cutanée par faiblesse du plateau technique.

Dans notre étude, d'autres types d'affections opportunistes étaient associés à la cryptococcose neuroméningée:

- la candidose oesophagienne et oropharyngée était associée dans 40,47 % des cas.

- la diarrhée chronique a été observée chez 5 patients.

Nous n'avons observé aucun cas de toxoplasmose cérébrale dans notre étude.

Dans la série de Sow et al [65] la candidose oesophagienne était associée dans 71 % des cas, la tuberculose pulmonaire dans 42,8 % des cas, la diarrhée chronique dans 28,5% des cas et la toxoplasmose dans 14,3% des cas. Bissagnéné et al [8] ont trouvé une association de la cryptococcose neuroméningée à d'autres infections opportunistes dans 65,8 % des cas avec une prédominance de la candidose digestive présent dans 70 cas soit 46,97 %, la tuberculose pulmonaire (2 cas/149).

3-2- Aspects biologiques

Dans notre étude, la sérologie VIH a été réalisée chez tous les patients de façon systématique. Trente quatre patients étaient porteurs du VIH (80,95 %) avec 26 cas de VIH-1 et 6 cas d'infection au VIH- 2. Nos résultats sont identiques à ceux de Ki-Zerbo et al [42] qui ont trouvé 85,7% de malades séropositifs au VIH. Bissagnéné et al [8] ont trouvé 141 cas de VIH sur 149 soit un taux de 94,6 % de

séropositifs. Selon les données de la littérature, la cryptococcose surviendrait à un stade d'immunodépression avancé ($CD4 < 50$ cellules/mm³) [35]. Au cours de notre travail, le nombre de lymphocytes CD4 a pu être déterminé chez 18 patients. Treize patients avaient un nombre de lymphocytes $CD4 < 100$ cellules/mm³ (essentiellement chez les malades infectés par le VIH avec une médiane de 32,1 cellules/mm³ et des extrêmes de 1 et 90 cellules/mm³). Dans notre série, 8 patients étaient VIH négatifs. Bissagnéné et al [8] qui affirme que la cryptococcose peut survenir en dehors de tout contexte d'immunodépression notamment celui lié au VIH ou à la lymphopénie CD4 sans VIH.

L'aspect macroscopique du LCR était clair chez 16 patients de notre série et trouble chez les autres. L'examen direct à la coloration Gram et la recherche d'Ag soluble ont permis de constater l'association de *Streptococcus pneumoniae* dans 7 cas. Cette dernière forme contribue malheureusement à retarder le diagnostic et la mise en route d'un traitement antifongique car *C. neoformans* n'est isolé qu'ultérieurement [8]. Dans notre série, cette survenue consécutive de méningite à *C. neoformans* après une méningite bactérienne en l'occurrence à pneumocoque n'a pas été rencontrée.

Ceci est certes à l'actif de notre méthodologie d'étude dont le but principal est la recherche de cryptocoque et secondairement d'infection associée. D'où la règle de poursuivre la recherche de *C. neoformans* quelque soit l'aspect du LCR chez les malades atteints de VIH/SIDA.

Sur le plan cytologique, 6 patients sur 42 ayant bénéficié de cet examen avaient une cytorrachie subnormale située entre 0 et 4 lymphocytes/mm³ soit 14,28 % des cas. Un patient avait une cytorrachie > 500 cellules/mm³, prédominance polynucléaire. Ceci a été retrouvé chez un sujet ayant une co-infection bactérienne. L'examen cytologique n'a pu être fait chez 25 patients de notre série. Dans la série de Ki-Zerbo et al [42] la cytorrachie était inférieure à 20 éléments/mm³ chez 5 patients. Sow et al [65] ont trouvé une cytorrachie normale dans 100 % des cas.

Dans notre série, l'hyper protéinorrhachie était de règle une moyenne de 2,03 g/l et des extrêmes à 0,20 et 4,03 g/l. Cet examen a été réalisé chez 9 patients couplés à la glycorrachie.

Celle-ci était normale ou basse dans 7 cas/9 avec une moyenne de 0,39 g/l et des extrêmes de 0,05 et 0,55 g/l. La chlorurorrhachie n'a pas été effectuée.

Nos résultats sont identiques à ceux de Bissagnéné et al [8] qui ont trouvé une protéinorrhachie entre 0,20-18 g/l (moyenne = $2,74 \pm 3,2$), une glycorrachie entre 0,10-0,66 g/l (moyenne : $0,35 \pm 0,1$). Dans la série de Sow et al [65], la protéinorrhachie moyenne est de 0,84g/l avec des extrêmes à 0,40 et 3 g/l.

Cette présentation cytochimique du LCR traduit le fait que la cryptococcose neuroméningée fait partie intégrante des méningites à liquide clair. Au cours de notre étude, le diagnostic de cryptococcose a été retenu par l'isolement de la levure dans le LCR soit par l'examen direct et/ou par la culture. L'épreuve de l'encre de Chine a été positive dans 22 cas sur 42 (52,38 %) et la culture dans 100 % des cas.

Nos résultats sont identiques à ceux de Sow et al [65] qui ont trouvé une sensibilité de 85,7 % (6cas/7) à l'encre de Chine. Par contre dans leur série la recherche d'Ag soluble a été positive dans 100 % des cas.

Bissagnéné et al [8] ont trouvé dans leur série une sensibilité de l'examen direct à 93 % (136/146 examinés) et d'une sensibilité de 72 % pour la culture (53/74 patients examinés). Selon les données de la littérature, l'examen direct possède une spécificité imparfaite, dépendant de microbiologiste et en impliquant la nécessité de confirmer tout résultat positif par une culture [68]. Sa sensibilité dépend de plusieurs paramètres notamment de l'épaisseur de la capsule (les souches faiblement encapsulées), plus fréquentes chez l'immunodéprimé sont difficiles à visualiser [35]. Mais aussi le volume du liquide biologique disponible [68]. Elle est donc variable.

La culture serait l'examen de référence avec une spécificité et une sensibilité proches des 100 %. Cependant la sensibilité est dépendante du volume de

liquide biologiqueensemencé [68]. Sur le plan hématologique, 54,76 % de nos patients étaient anémiés, 30,95 % avaient une thrombopénie, 9,52 % une leucopénie.

4- Aspects thérapeutiques :

Les thérapeutiques utilisées dans notre série, ont été principalement les antifongiques: l'Amphotéricine en perfusion IV et la forme injectable ainsi que la 5 Flucytosine et l'Itraconazole (pas disponible sur le marché), le Phénobarbital, la Dépakine et la Corticothérapie (qui sont des traitements adjuvants).

Les 27patients de notre série ayant présenté des crises convulsives ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base de Phénobarbital (Gardéna®) 200 mg/jour en injection IM ou per os en fonction de l'état clinique du malade.

Les cas de méningite à pneumocoque ont reçu un traitement à base de Ceftriaxone.

Dans notre série 9 patients/42 ont reçu un traitement antifongique à base d'Amphotéricine B en perfusion IV lente sur 8 heures sur la base de 0,5 à 1 mg/kg un jour sur 2, suivi de Fluconazole 400 mg/j per os après 2 à 3 semaines de perfusion d'Amphotéricine B.

Selon les données de la littérature internationale, l'Amphotéricine B en perfusion associé ou non au 5 Flucytosine serait le produit de première intention [35] suivie du Fluconazole en relais. Les perfusions d'Amphotéricine B étaient précédées d'une injection de chlorpromazine (Phénergan injectable), 1 heure avant et d'Acide Acétyle Salicylique (Aspégic®) 30 mn avant. Ce protocole a pour but de réduire les effets indésirables liés à l'usage de l'Amphotéricine B. Une perfusion de sérum salée 0,9 % (1,5-2l) était effectué après les perfusions d'Amphotéricine B. Selon les données de la littérature ceci permet de réduire les effets néphrotoxiques de l'Amphotéricine B [35]. Onze de nos patients n'ont pas reçu le traitement antifongique lié d'une part à une rupture de

l'Amphotéricine B sur le marché et d'autre part à un manque de moyen financier pour se procurer du Fluconazole per os car les boîtes de 50 mg coûtant 20000 FCFA actuellement gratuit de nos jours, mais ont reçu un traitement symptomatique.

Dans une étude parisienne portant sur 65 méningites cryptococciques associées au SIDA, la mortalité à 2 semaines a été de 12 %, à 6 semaines de 21 % et à 3 mois de 29 %.

5- Aspects évolutifs

Dans notre série, 26 sont décédés pendant les 2 premières semaines de leur hospitalisation. La létalité est élevée (26cas/42) soit 61,90 % mais proche de l'étude de Sow et al [65] qui ont trouvé 6 décès / 7 (87,5 %). Ce taux peut s'expliquer par la non observance du traitement qui coûte chère. Ki-Zerbo et al [42] ont trouvé 7 décès/7 soit une létalité de 100 %. Bissagnéné et al [8] dans leur série de 149 patients ont trouvé une létalité de 86,6 %.

En Espagne en 2000, Fernandez et al [34] sur 5 patients atteints de cryptococcose neuroméningée montre qu'après un traitement à base d'Amphotéricine B en IV associant Flucytosine et Fluconazole, il a été observé une évolution favorable pour les 5 patients lié surtout à l'observance du traitement. Dans notre série, il était très difficile de faire une bonne approche thérapeutique car aucun patient n'a suivi le protocole tantôt pour rupture intempestive des molécules sur le marché malien, la non observance du traitement et pour des raisons financières Les patients ayant fait deux semaines 22 cas soit 52,38 % suivi de 9 patients qui ont fait 1 mois d'hospitalisation soit 21,42 %.

CONCLUSION RECOMANDATIONS

VI- CONCLUSION

La fréquence de la cryptococcose a été relativement haute (4,14%) par rapport aux séries de la sous région et l'infection à VIH paraît être le principal pourvoyeur.

Les signes cliniques les plus fréquents ont été les céphalées (88,09 %) et la fièvre 69,04 %.

Des cas de cryptococcoses sont survenus chez des patients avec un taux de CD4 > 100 voire chez l'immunocompétant à VIH.

La létalité a été faible par rapport à celle des autres études de la sous région.

VII- RECOMMANDATIONS

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

Aux autorités (hopital et Ministère de la santé)

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

Au personnel médical

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

Aux populations (malades)

- Consulter le médecin à l'hôpital dès l'apparition des premiers symptômes.

REFERENCES

VIII- REFERENCES

1-Abraham M, Matheus V, Ganesh A, John T J, Matheus M S.

Infection caused by *Cryptococcus neoformans* var *gattii* serotype in an AIDS patient in India. *A J Med V Mycol* 1977; **35** (4); 283-4.

2-Aoki F H, Iaml T, Tanaka R, Micami Y, Taguchi H, Nichimura N F et al.

New PCR primer pairs specific for *Cryptococcus neoformans* serotype A or B prepared on the basis of Random amplified polymorphic DNA fingerprint pattern analysis. *J Clin Microbiol* 1999, 37(2) :315-20.

3- Bazinc C.

Tuberculose du système nerveux central.

Encycl Med Chir, Neurologie, 1992.

4-Behrman R E, Masci J R, Niholas P.

Cryptococcal skeletal infections : case report and review.

Rev Infect Dis 1990 ; **12** : 181-90.

5-Bennet J E, Kwon CHung K T, Theodore T S.

Biochemical differences between serotypes of *Cryptococcus neoformans*.

Sabouraudia 1978 ; **16** : 167-74.

6-Berlin L, Pincus J N.

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

7-Bissagnene E, Sylla Koko F, Coulibaly M et al.

Méningite à cryptocoque chez les malades atteints de SIDA en Côte d'Ivoire.

Med Afr Noire 1989 ; **36** : 849-54.

8-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.

9-Bourée P, Thulliez.

Cryptococcose. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1985.

10- Bouree P, Dimazedier D, Magdeleine C, Sobesky G.

Toxoplasmose cérébrale et SIDA à la Martinique. *Med Trop* 1997; **57** : 259- 61.

11-Brian P, Curri E and Casadevall A.

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

12-Cameron M L, BartlettJ A, Gallis H A, Waskin H A.

Manifestation of pulmonary cryptococcosis patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991 ; **13** : 64-7.

13- Calvo A, Hernandez P, Spagnuolo E, Jhonston E.

Chirurgical treatment of intracranial hypertension in encephalic cryptococcosis. *Br J Neurosurg* 2003; **17** (5): 450-5.

14- Castanon-Olivares L R, Lopez-Martinez R, Barriga-Angulo G, Rios-Rosas C.

Cryptococcus neoformans var *gattii* in an AIDS patient: first observation in Mexico. *Am J Med Virol Mycol* 1997; **35** (1) : 57-9.

15-Chabasse D, Guiguen Ci, Contet A N.

Cryptococcose : *J Mycol Med*, 1; 324.

16-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.

17-Chuck S L, Sande M A.

Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1989; **321**: 794-9.

18-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.

19-Coulibaly D

Cryptococcose neuroméningée à l'Hôpital du Point G.

Thèse, Med, Bamako, Mali, 2004.

20-De Gans J, Portegies P, Tiessens G, Eeftink Schattenkerk 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.

21-Diamond R D, Bennet J E.

Pronostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Int Med* 1974; **80** : 176.

22-Dismukes W E.

Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988 ; **157** (4): 624-28.

23-Ding J C, Bauer M, Diamond D, Leal M A, Johnson D, Williams B K et al.

Effect of severity of meningitis on fungicidal activity of flucytosine combined with fluconazole in a murine model of cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41**: 1589-93.

24-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.

25-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** : 283-85.

26-Dromer F, Ronin O, Dupont B, Aschokvarma, Mathoulin S.

Données épidémiologiques du centre de référence sur la cryptococcose en France. *Med Mal Infect* 1994, **32**, 2364-71

27-Dupont B.

Traitement de la cryptococcose au cours du SIDA. J Mycol Med 1992 ; **2** (suppl 1) : 15-22.

28-Dupont B.

Méningite à cryptocoque : une comparaison amphotéricine B-Fluconazole. Transcryptase 1992 ; **3** (17) : 448.

29-Dupont B, Douchet E.

Cryptococcal meningitis and fluconazole. Ann Int Med 1987 ; **106** : 778.

30-Eholie S P, Adou-Brynh D, Damoua K, Kakou A, Ehui E,**Gouamene A, Bonnard D, Maoussi E, Kadio A.**

Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). Bull Soc Pathol Exot 2000 ; **93** : 50-4.

31- Eholie S P, Ngbocho L, Bissagnene E, Coulibaly M, Ehtni E, Kra O et al.

Mycoses profondes au cours du Sida à Abidjan (Côte d'Ivoire). Bull Soc Path Exot 1997; **90**: 307-11.

32-Eric D, Spitzer G, Spitzer L F, Freundlich A C.

Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. Lancet 1993 ; **341**: 6.

33-Feingin D S.

Pulmonary cryptococcosis : radiologic pathologic correlate of three forms. AJR 1983 ; **141** : 1263-72.

34-Fernandez Ode F, Costa TR, Costa M R, Soares A J, Pereira AJ, Silva M.

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

35-Gari-Toussain M, Mondain –Miton V.

Cryptococcose. Encycl Med Chir , Maladies infectieuses, 1998.

36-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.

37-Girard I P M, Katlama C, Pialoux G.

La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. In. *SIDA* 1998 ; 510 : 231-4.

38-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.

39-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.

40-Hernandez A D.

Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989 ; **7** : 269-4.

41-Kadjo K, Ouattara B, Kra O, Yao H, Diby K, Touré M, Toutou T, Niamkey E K.

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.

42-Katlama C.

Manifestations neurologiques de l'infection à VIH.

Encycl Med Chir, Neurologie, 1993.

43-Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Millogo A, Andonaba J B, Yameogo A Ouedraogo I.

La cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA : étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Afr.Noire* 1996 ;**43**(1) 13-8.

44-Kumar R K, Lykk Awj.

Disseminated cryptococcosis with ocular involvement.

Aust N Z J Med 1979 ; **9** : 444-7.

45-Kwon-Chung K J, Sorrel T C, Dromer F, Fung E, Levitz S M.

Cryptococcosis : clinical and biological aspects.

Med Mycol 2000 ; **38** (suppl 1) : 205-13.

46-Lamay B, Melameka N.

Aspects cliniques et épidémiologiques des cryptococcoses à Kinshasa.

Med Trop 1982 ; **42** : 507.

47-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.

48-Laroche R, Dupond B, Touze J P, Taelman H, Bogaerts J, Kadio A, et al.

Cryptococcal meningitis associated with THOMAS A M, GRAYBILL J R.

Amphotericin B and Fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. Antimicrobial Agents Chemother 2004; **48**: 985-91.

49-Larsen A R, Leal M A E, Chan L S.

Fluconazole compared with amphotéricine B plus flucitosine for cryptococcal meningitis in AIDS.

Ann Intern Med 1990; **113**: 183-7.

50- Larsen R A, Bauer M.

Acquired immunodeficiency syndrome

(AIDS) in african patient: treatment with fluconazole.

J Med & Veteri Mycol 1992; **30**: 71-8.

51-Levits S M.

The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis.

Rev Infect Dis 1991; **13**: 1163-9.

52-Levitz S M, Farrel T P, Maziary R T.

Killing of *Cryptococcus neoformans* by human peripheral blood mononuclear cell in culture.

J Infect Dis 1991; **163**: 1108-13.

53- 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.

54-Linden P, Pasculle A W, Kramen D J, Kusne S, Manez R, Montecalvo M A et al.

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

55-Mbangbow J N, Biholong, Njamnshi A K.

La cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et Universitaire de Yaoundé (Cameroun). *Afr J Neurol Sciences* 2006 ; **25**(2) :13-20.

56-Méningite à Cryptocoques.

Impact Medecin Guide Infection à VIH 2001, 62p.

57-Mieret S.

Profil étiologique clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point « G ».

These, Med, Bamako, 2003; 7.

58-Millogo A, Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Andonaba J B, Yameogo A, Ouedraogo I.

La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH au centre hospitalier de Bobo-Dioulasso. Bull Soc Path Exot 2004 ; 97 : 119-21.

59-Muyembe Tamfum J.J, Mupapap Kibadi D, Luki Nganda, Ngwala B D, Tondouanda K, Izzia K W, Vande P J.

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-Nakaruma K, Tanaka Y, Octa J, Yamagachi T.

A case of cryptococcal meningoencephalitis which damaged the medial part of the temporal lobe and cause a gradually progressing memory disturbance.

Rinsho Shinkeigaku 1994; 34: 596-8.

61- Okome-Nkoumou M, Mbounja-Lo clo M E, Kombila M.

Panorama des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. Cahiers Santé 2000 ; 3 : 329-37.

62-Pal M, Meprotra B S.

Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables.

Mycosen 1984; 28: 200-5.

63-Rappelli P, Are R, Casu G, Luigifiori P, Cappuccinelli P, Aceti A.

Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. J Clin Mic 1998; 36: 3438-40.

64-Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J, Powderly W B et al.

Practice guideline for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30: 710-8.

65-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.

66-Swinne D, Deeppner M, Laroche R, Floch J J, Kadende P.

Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi).
AIDS 1999 ; **3** : 389-90.

67-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.

68-Tattevin P, Vittecoq D.

La cryptococcose : mise au point. Lettre Infectiol 1998; **13** :16-26.

69-Teresa B, Jose P M, Torres R, Yoland M, Conception A,

Lopez O et al.

Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain.

J Clin Microbiol 1999; **37**: 1170-2.

70-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.

71-Rabeau Ch, Legr Ch, Georges E, Kures L, Granidier M, May T, Canton P.

Cryptococcoses atypiques au cours de l'infection par le VIH.

Med Mal Infect 1997; **27** : 1016-20.

72-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; **41**: 748-51.

73-Wilson M A, Kozel T R.

Contribution of antibody in normal serum of early deponosition of C3 into encapsulated and non encapsulated *Cryptococcus neoformans*.

Infect Immun 1992; **60**: 754-61.

FICHE D'ENQUETE CRYPTOCOCCOSE 2001-2004

- 1- Numéro identification : |_____| Année d'inclusion |_____|
- 2- Nom et Prénom : |_____|
- 3- Age : |__|_| (année)
- 4- Sexe : |____| (1=masculin, 2=féminin)
- 5- Résidence : |____| (1=rurale, 2=péri-urbaine, 3=urbaine)
- 6- Profession : |_____|
- 7- Statut matrimonial : |__| 1=marie 2=célibataire 3=divorce 4=veuf
- 8- Voyage à l'extérieur du Mali : |_____|
- 9- Notion d'élevage domestique (type d'animal) : |_____|

Antécédents médico-chirurgicaux

- 11- Diabète : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 12- Corticothérapie : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 13- Hémopathie : |____| (1=Oui, 2=Non))
- 14- Traumatisme crânien : |____| (1=Oui, 2=Non))
- 15- Méningite : |____| (1=Oui, 2=Non))

SIGNES FONCTIONNELS

- 16- Céphalées : |____| (1=Oui, 2=Non))
- 17- Amaigrissement : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 18- Trouble de mémoire : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 19- Crises tonico-cloniques : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 20- Nausées : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 21- Vomissements : |____| (1=Oui, 2=Non)
- 22- Fièvre au long cours : |____| (1=Oui, 2=Non)

Examen physique

- 23- Température : |_____|
- 24- Poids : |_____|
- 25- TA : |__|_|/|__|_|
- 26- Etat général : |____| (1=bon, 2=passable, 3=mauvais)

27- Splénomégalie : |____| (1=Oui, 2=Non)

- 28- Hépatomégalie : |____| (1=Oui, 2=Non)

29- Lésions cutanées :

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

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

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

30- Conscience : |____| (1=bonne, 2=coma)

-si coma stade : |____|

31- Raideur méningée : |____| (1=Oui, 2=Non)

32- Kernig : |____| (1=Oui, 2=Non)

33- Brudzinski : |____| (1=Oui, 2=Non)

34- Hyperesthésie cutanée : |____| (1=Oui, 2=Non)

35- Autres infections opportunistes associées :

|_____|

Biologie

Liquide céphalo-rachidien

36- Leucocytes : |_____|

37- Poly.nucléaires neutrophiles : |____|

38- Lymphocytes : |____|

39- Hématies : |____|

40- Coloration de gram : |_____|

41- Examen direct encre de Chine : |____| (1=crypto négatif, 2=positif)

42- Culture sur Saboureaud : |_____|

43- Protéïnorrhachie : |_____| (g/l)

44- Glycorrhachie : |_____| (g/l)

45- Chlorurorachie : |_____| (g/l)

EXAMENS SERO-IMMUNOLOGIQUES

46- Sérologie VIH : |____| (1=négative, 2=VIH-1, 3=VIH-2, 4=VIH-1+2)

47- Taux de CD4 : |____|

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

48- Hématies : |_____|

49- Hémoglobine : |_____| (g/dl)

50- Hématocrite : |_____|

51- Plaquettes : |_____|

52- Leucocytes : |_____|

53- Poly neutrophiles : |_____|

54- Eosinophiles : |_____|

55- Basophiles : |_____|

56- Monocytes : |_____|

57- Lymphocytes : |_____|

58- VS : 1ère heure : |_____| 2ème Heure : |_____|

Thérapeutique

59- Traitement spécifique : |_____|

60- Traitement symptomatique utilisé : /__ / Phénobarbital=1, Depakine=2 ;

Corticothérapie=3

61- Evolution : |__| 1=favorable 2=stationnaire 3=décès

62- Durée d'hospitalisation : |_____|

Fiche signalétique

Nom: Togola

Prénom : Moussa

Titre de thèse : L'épidémiologie de la cryptococcose neuro-méningée en milieu hospitalier de Bamako.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses, Santé publique

Résumé

Nous avons réalisé une étude rétrospective du 1^{er} Février 2001 au 31 Mars 2004(4 ans) dans le but d'évaluer la prévalence de la cryptococcose chez les patients hospitalisés pour méningo-encéphalite fébrile dans le service des maladies infectieuses de l'HPG.

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée a été posé sur la base des résultats de l'examen direct de l'encre de chine et la culture sur milieux de Sabouraud. Durant la période d'étude, nous avons enregistré 42 patients infectés par *C. neoformans* dans une population de 1013 hospitalisés dont 810 sont porteurs de VIH soit une prévalence globale de 4,14%. Le sex-ratio de 1,4 .l'âge moyen était de 20± 8ans. La sérologie VIH était positive chez 80,94% du patient souffrant de cryptococcose et négative chez 19,06% des patients.

Le tableau clinique était dominé par les signes suivants : les céphalées observées chez 88,09% des cas ; l'amaigrissement 80,95% et la fièvre au long cours dans 69,04% des cas ; les troubles de mémoire dans 22 cas/42(52,38%), les nausées et vomissements présents dans 64,28% des cas chacun, les signes déficitaires neurologiques (convulsion hémiparésie) dans 64,28%.

L'infection à VIH est la principale pourvoyeuse de la cryptococcose neuroméningée au Mali. Son diagnostic est simple et peu coûteux. Notre travail met en exergue toute la problématique à la prise en charge correcte de cette affection dans notre pays.

Mots-clés : *Cryptococcose neuroméningée, VIH/SIDA, Mali.*

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure