

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

RÉPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



**U.S.T.T-B**

FACULTE DE MÉDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N°86

THÈSE

INTERET DE LA PONCTION LOMBAIRE DE DECHARGE  
DANS LE PRONOSTIC DE LA CRYPTOCOCCOSE  
NEUROMENINGEE

Présentée et soutenue publiquement le 07/06/2021 devant la

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Par Mme. Roseline Kanga KOUA**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**(Diplôme d'Etat).**

**Jury :**

**Président : Pr. Cheick Oumar GUINTO**

**Membres : Dr. Adama Seydou SISSOKO**

**Dr Yacouba CISSOKO**

**Co-directeur : Pr. Aristophane TANON**

**Directeur : Pr. Sounkalo DAO**

## **A L'Éternel Dieu**

L'Omnipotent l'Omniscient l'Omniprésent, l'Incontournable le vaillant guerrier fort dans les combats le DIEU de victoire qui a créé le ciel et la terre, les eaux, les forêts ainsi que ce qu'elles renferment. Toi qui aussi créé l'homme et lui a offert le paradis afin qu'il soit heureux je ne cesserai de te rendre gloire car pour moi tu ne sommeilles ni ne dors (psaumes 121 :4)

Tu me comble de bonheur plus que je n'en mérite. Tu es bon et ta bonté s'étend sur toutes tes œuvres, tu es si grand que me prosterner pour t'adorer réjouir mon âme.

SOIS MAGNIFIÉ, ÉTERNEL DIEU DES ARMÉES.

## **A JESUS CHRIST**

Le fils unique du père vrai DIEU, né du vrai DIEU. Engendré non pas créé et de même nature que le père, par l'ESPRIT SAINT il a pris chair de la vierge Marie et s'est fait homme. Crucifié pour nous sous Ponce Pilate il souffrit sa passion et mourut. IL ressuscitât le troisième jour conformément à l'écriture et il monta au ciel. IL reviendra dans la gloire pour juger les vivants et les morts et son règne n'aura pas de fin.

Merci SEIGNEUR pour ce sacrifice Éternel que tu as fait pour moi, pour ma famille, pour l'humanité entière par le don de ta vie sur la croix. Je veux te faire cette prière : merci SEIGNEUR JESUS pour tout ce que tu as fait dans ma vie et que tu continues de faire. Apprends-moi en retour, à t'aimer, à te servir, et à annoncer ta parole autour de moi afin que toute langue confesse que tu es SEIGNEUR. Oh toi mon rédempteur et mon sauveur, tu es l'amour DIVIN, l'amour INCONDITIONNEL, l'amour ÉTERNEL. Ton nom est Jéhovah.

## **AU SAINT ESPRIT**

Jésus-Christ en montant au ciel pour être à la droite du père a promis qu'il ne nous laissera pas orphelin mais qu'il nous enverra le Saint Esprit. Ainsi 50 jours après son ascension, il envoya le saint esprit qui est descendu sur les apôtres sous forme de langues de feu. Merci Seigneur Esprit-Saint pour ta présence dans nos vies ; merci pour tout ce que tu fais pour tous ceux qui croient en JESUS CHRIST. Merci toi qui me console, qui m'instruit, qui m'éclaire. Merci pour la force et l'intelligence que tu m'as données depuis mon existence, surtout pendant ces 08 dernières années. Merci infiniment seigneur Esprit-Saint. Soit loué, soit acclamé. Je te prie de continuer de me guider...

## **A LA TRÈS SAINTE VIERGE MARIE**

Toi notre sainte mère je te salue oh toi notre dame, Marie vierge et sainte que drape le soleil, couronnée d'étoile, la lune est sous tes pas, en toi nous est donné l'aurore du salut. Bien-aimée du Seigneur, mère aux douze étoiles. Mère si belle au cœur noble et fidèle me voici ta fille. Soutiens-moi dans l'ardeur de ma foi envers ton fils. Clarté du temple, fleur des champs, prend moi dans tes bras maternels, si purs et si doux et ne cesse d'intercéder auprès de ton fils JESUS CHRIST de Nazareth pour l'orpheline que je suis. Merci maman Marie, je t'aime.

## **A MON PÈRE : feu KOUA DJALIN JEAN**

Homme au cœur doux aimant mais au caractère de pierre avec ses enfants surtout envers moi. Tu as su nous éduquer, tant avec des paroles instructives comme un sage qu'avec la chicotte tout comme « un berger avec ses brebis ». Ta rigueur aussi bien dans les études que dans la prière dans l'unique but de nous imposer la discipline et nous inculquer des valeurs intellectuelles, morales et spirituelles, a porté ses fruits aujourd'hui. De là où tu es, je sais que tu es fier de moi car avec l'aide de DIEU, j'ai pu accomplir ce que tu espérais de moi. Aussi dur que tu l'aies été pour moi, je suis heureuse de t'avoir eu pour père et contente que tu m'aies transmis ta beauté. J'ai pleuré ton absence le jour de mon mariage coutumier et je pleure encore car je ne te vois pas dans ma salle de

soutenance. Ton départ précoce a créé une grande tristesse en moi car je réalise que tu n'as pas eu la chance de récolter les bons fruits de ta semence. REPOSE EN PAIX PAPA !

### **A ma mère : feu Mme KOUA née WOGNIM N'Mossi Monique**

Belle femme africaine au beau teint éclatant, qui regorgeait toutes les qualités de la femme akan, qui avait la beauté et le charisme de la femme Abouré typique. Bonne mère, bonne grand-mère, amusante, tendre, bienveillante, éducatrice, une épouse aimante gracieuse accueillante toujours souriante qui a su supporter les coups du foyer tout en restant malgré tout soumise et respectueuse envers Mr ton époux, comme le recommande le SEIGNEUR dans sa sainte parole 1 pierre 3 : 1. Tu es mon héroïne maman. J'ai toujours admiré ton courage ta dévotion à la religion. Tu n'as pas vécu assez longtemps pour voir les 6 filles que tu as eues, devenir des femmes, pour voir tes petits-enfants grandir car la terre t'a si vite englouti. Tu me manque énormément, je t'aimerai toute ma vie. Tu es mon modèle ! REPOSES EN PAIX MAMAN !

### **A mes frères et sœurs**

Nous avons eu la grâce d'être nombreux ; à nous seul nous formons une bonne équipe. Il est vrai que nous avons eu des hauts et des bas, que d'autres sont parfois insupportables, mais nous restons malgré tout forts comme nous l'a appris papa. Je suis heureuse de vous avoir comme famille ; gardons cette solidarité, cette chaleur, cette entente que nous avons, pour que le mal ne s'infilte pas entre nous. Je vous aime.

### **A mon très cher oncle Gilbert Topé**

A toi mon oncle WOGNIN Topé Gilbert, merci d'avoir si pris le relais de papa malgré tes multiples occupations et engagements ; pendant que tous nous tournaient le dos après le décès de papa, toi seul est revenu vers nous. Tu ne ménages aucun effort pour pouvoir nous voir heureux, tu réponds toujours présent quand nous avons besoin de toi. Merci pour tout ce que tu as fait pour que mon mariage coutumier soit une vraie réussite. Tu es et tu seras pour moi comme un père. Je t'aime mon oncle. Que DIEU le tout puissant te couvre et te bénisse abondamment.

### **A ma tante Euphrasie épouse TOPE**

A toi ma tante que j'appelle affectueusement maman Euphrasie. Toute petite maman nous parlait beaucoup de toi, elle nous vantait tes qualités aussi bien intérieures qu'extérieures. Femme dynamique, bonne épouse, mère, grand-mère et tante, servante de DIEU, dévouée à la suite du CHRIST. Tu as tellement de qualités que je ne pourrai tout énumérer ici. La première fois que je t'ai vu, ta ressemblance avec ma mère m'a bouleversé ; on croirait que vous êtes jumelle. Merci de nous avoir accueillis dans ta maison lorsque nous nous sentions, mes frères et moi, rejetés par les autres membres de la famille, après le décès de nos parents. Et mille merci pour l'organisation de mon mariage coutumier qui a été d'un grand succès. QUE DIEU te garde encore longtemps auprès de nous très chère maman Euphrasie. Je t'aime fort.

### **A MON MARI : GBRATTO DABLE CLAUDE**

Tu es apparu dans ma vie comme un ange tout droit descendu du ciel. Le bon DIEU t'a envoyé juste au moment qu'il fallait. Me connaissant et me sachant très capricieuse tu es pour moi un bijou que je garde très jalousement. Ton humour, ta sympathie, l'altruisme, le respect que tu as pour la gente féminine, sont les qualités qui m'ont attirées vers toi. L'amour que tu m'as témoigné et le vrai, m'a retenu à tes côtés. Merci pour tous ces moments de joie que tu me fais vivre et merci pour cette dame que je suis devenue grâce à toi. Merci d'avoir affronté vents et marée pour que notre amour surgisse et merci de m'avoir honoré devant ma famille et mes amis (es), merci pour tout le

soutien que tu m'apporte. Je prie DIEU de protéger notre couple qu'il nous fasse voir des jours encore plus heureux. JE T'AIME MON AMOUR

### **A MES ENFANTS**

#### **Mes fils IVAN JEAN NOEL, KYLIAN JEAN ELIEL**

Mes 2 princes, mes amours pour la vie maman est très heureuse de vous avoir dans sa vie. Vous êtes ma bénédiction, mon miracle. Vous voir au quotidien me témoigne l'immensité de l'amour de Dieu pour moi. Vous êtes mes trésors, ma richesse, ma joie à l'infini. Je prie toujours le BON DIEU de vous cacher sous son ombre afin qu'en grandissant, vous soyez à l'abri des vices de ce monde, un monde qui se pervertit de jour en jour. Que DIEU au nom de JESUS-CHRIST vous guide, vous éclaire et bénisse votre croissance. Je souhaite que vous suiviez mes traces aussi bien intellectuelles que spirituelles ou mieux que vous fassiez plus que moi. Voici, le conseil le plus important que je vous donne, se trouve dans la bible en Josué1 :8 car psalms 119 :105. Que l'amour de DIEU demeure à jamais sur vos vies.

#### **A mes filles Sonia Anne-Shirel, Urielle Marie-Christelle et Netanya Lorine Estelle**

Mes adorables petites princesses, mes filles, les enfants que Dieu m'a donnés je ne vous ai certes pas portés dans mon ventre mais je vous porte dans mon cœur. Je prie DIEU que vous grandissiez avec ce cœur d'enfants que vous avez. Restez naturellement mignonnes en grandissant et irréprochable dans vos comportements. Je prie Dieu de nous aider à former la famille idéale. Voilà le conseil que je vous donne, il se trouve dans la bible dans Ephésiens 6 :1-3. Grandissez sous la protection DIVINE. Je vous aime.

## **REMERCIEMENTS**

### **Au peuple Malien**

Vaillant peuple, courageux, déterminé, généreux, aimable et surtout très altruiste. Après toutes ces années passées au Mali j'ai été contaminée par tous ces attributs qui vous caractérisent. Merci à la 10<sup>ème</sup> promotion du numéris clausus pour cette chaleur fraternelle que vous m'avez apporté, merci à tous les Maitres de cette faculté pour tout le travail que vous accomplissez au quotidien afin de faire de nous des médecins exemplaires, dévoués pour la recherche scientifique. Seul DIEU saura récompenser vos efforts.

Que Dieu bénisse le MALI

### **A la grande famille MALLET KEITA**

Hormis les études, ma seconde mission au Mali était d'aller vous chercher, vous retrouver et grâce à DIEU ça été chose faite. Savoir que nous avons le même sang qui coule dans nos veines m'a permis d'être en confiance sur cette terre qui m'était auparavant étrangère. Mariam, Yakare, Papus, Cheick Ninnin, Maman, Baba, Seyba, Koumba... Quelle grande joie de savoir que nous avons le même arrière-grand-père, que nos grand-mères sont sœurs et que nos pères sont cousins, m'aide à réaliser à quel point, contrairement à ce que pensent certaines personnes, le Mali et la Côte d'Ivoire sont 2 pays frères.

### **A la famille KOUAME**

Merci à vous de m'avoir ouvert les portes de votre maison à mon arrivée à Bamako, vous m'avez prise comme votre fille et moi comme je vous considérerai toujours comme mes parents. Vous m'avez encadré, protégé, aimé comme si votre sang coulait dans mes veines. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté, tant financière que morale. Je vous serai toujours reconnaissante et vous porterai toujours dans mes prières. Vous resterez à jamais ma famille adoptive. Je vous aime, demeurez bénis.

### **A la famille BOSSE**

Merci de m'avoir accueilli dans votre maison au moment où j'avais le plus besoin. Merci de me compter dans l'effectif de vos enfants, merci pour cette chaleur familiale que vous me procurez. Merci pour vos sages conseils. Que Dieu vous bénisse, qu'il remplisse vos greniers et vos pétrins de farine, qu'il menace le dévoreur sur vos biens et que chaque jour sa lumière ne cesse de briller sur vous. Demeurez bénis !

### **A l'Abbé AMANGUOUA Denis curée de la paroisse Bon pasteur de Port-Bouët**

Merci à toi cher cousin pour ce que tu as fait et tu continue de faire pour nous depuis le décès de papa et de maman. Le fait que tu as répondu oui à l'appel du seigneur, nous apporte à tous un grand bénéfice car grâce à tes prières, nous profitons chaque jour de la miséricorde de DIEU. Demeure bénie et que DIEU te protège.

### **A la CCIM (Communauté Catholique Ivoirienne au Mali)**

A mon arrivée au Mali, grande fut ma joie de voir une communauté avec des membres aussi aimables, accueillants, d'être accompagné par des papas, des mamans, des tontons dans notre vécu quotidien. Merci spécial à toi papa NIAMKEY, papa BOGUI, papa et maman ALLAH, papa GOHOUROU, papa et maman BOSSE ; merci à toi mon frère ANGE PARFAIT KOUAME. Que DIEU ne cesse de vous bénir pour votre bonté de cœur. Grand merci à toute la CCIM pour tous ces moments tant spirituels que festifs que nous avons passés ensemble. DIEU bénisse la CCIM, vive la CCIM

### **A la chorale Cœur Immaculé de MARIE**

Rien de plus beau que d'offrir sa voix au Seigneur à travers des chants de louanges et d'adorations cela compte encore plus au cours d'une messe. Chanter le kyrie, le gloria, l'acclamation, le sanctus m'aidait à rendre à DIEU toute la gloire, ainsi je voyais l'utilité de ma venue sur terre. Merci pour tous ces moments de joie que nous avons passés ensemble.

### **A mes grandes sœurs de cœurs**

Madame Sylla née Ina BOCOUM tu es l'unique fille de ta mère mais la nature t'a donné plein d'autres sœurs de par ce grand cœur que tu as et ta joie de vivre que tu aimes communiquer à tous ceux qui te fréquentent et Madame Kouyaté née Constantine AYABA personne très sympathique, très polie et très courtoise surtout très ouverte surtout au service de la communauté ivoirienne. Je remercie Dieu de vous avoir toutes les 2 dans ma vie, vous êtes les grandes sœurs que toutes personnes aimeraient avoir dans sa famille et surtout dans son entourage. Je vous aime très fort et que DIEU fasse fructifier vos entreprises, qu'il ait sa main sur vos foyers et qu'il protège vos enfants. ALLAH ka Wari tchaman di aw man !

### **A mes groupes de prières**

Les mamans Anne (des femmes de feu, dynamiques) les Amazones du Saint-Esprit (une jeunesse dévouée à la suite du Christ, une armée conduite par le Saint et prête à combattre), le renouveau charismatique (le groupe d'évangélisation au sein de l'église catholique), la sainte convocation (les amoureux de JESUS) autant que vous êtes, j'ai connu la croissance spirituelle au sein de chacun de ces groupes et avec chacun de vous. Avec vous j'ai appris à invoquer, louer, adorer DIEU quoiqu'il

arrive, dans les bons et les mauvais moments ; vous m'avez appris à toujours proclamer que JESUS CHRIST est Seigneur. L'ambiance, le sourire, la joie et la paix du cœur que j'avais en étant à vos côtés m'ont permis d'être épanouie ces 08 dernières années à Bamako. Demeurons toujours unis comme le dit le psaume 133. DIEU nous bénisse tous, je vous aime.

**A mes pères et mères spirituels : maman Bénie, maman Estelle, papa André, papa Tony, papa KOLADE berger Romuald, modérateur Yves Roland KOUABLAN**

Votre suivi et vos sages conseils m'ont aidé à atteindre les objectifs de vie que je m'étais fixés. Devant vous j'ai exposé mes peurs, j'ai pleuré et vous avez toujours su trouver les mots pour me remonter le moral, et à toutes mes préoccupations, vous m'avez toujours donné les versets appropriés.

Je prie DIEU de vous bénir davantage et de m'aider à être une grande femme de prière comme vous.

**Au Professeur TRAORE YOUSOUF**

Enseignant distinguée, grand formateur en gynécologie obstétrique, Professeur très ouvert, simple, courtois. Vous êtes comme un père pour tous les étudiants ivoiriens de la FMPOS. Merci d'avoir eu une oreille attentive envers moi lorsque je suis venue vous exposer ma préoccupation qui était de me recommander à un Professeur en Côte d'Ivoire en vue de l'élaboration de ma thèse. Merci d'avoir échangé ces quelques mots avec Professeur TANON tout en mentionnant que j'étais votre fille. J'avoue professeur que ces mots m'ont énormément touché. Qu'ALLAH vous bénisse

**Au Professeur TANON ARISTOPHANE**

Je regrette de n'avoir pas faire mes études de médecine en Côte d'Ivoire pour mieux être proche de vous. Vous êtes un professeur qu'on apprécie au premier regard, et .au côté de qui travailler devient passionnant. Ces 12 mois passés dans votre unité ont enrichi mes connaissances scientifiques et ont développé en moi une sympathie, une courtoisie et un amour des plus sincère pour les patients. Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres, ainsi que votre calme. Votre disponibilité et votre sens du travail bien fait, sont des qualités qui forcent mon admiration. J'ose espérer que cela est le début d'une longue relation entre un maître et son élève mais surtout entre un père et sa fille. Je vous porterai toujours dans mes prières vous et votre famille permettez-moi Professeur de vous appeler Papa

**A l'amicale des étudiants ivoiriens (AEI)**

Malgré nos divergences (ethnique, religieux) nous avons réussi à former la famille idéale tout simplement parce que nos idées convergent vers un objectif commun. Merci car à vos côtés, j'ai

appris beaucoup de chose de la vie et j'ai découvert des facettes de moi que j'ignorais encore. Malgré les hauts et les bas que nous avons eu ; où que je sois, je porterai toujours chacun de vous dans mon cœur.

### **Aux docteurs AMANI ET KACOU**

Vous m'appellez affectueusement votre grande sœur et moi je vous appelais aussi mes petites sœurs chéries. Nous nous sommes toujours comportées comme si nous étions nées de la même mère. Vous avez toujours été là pour moi, que ce soit dans les moments de joie comme les moments de tristesse. Que Dieu vous bénisse et qu'il vous accorde grâces /grâces dans votre carrière de docteur en pharmacie ; je vous aime très fort.

### **A mes aînés docteur TRAORE Alhassan, docteur YOUMBI Alix, docteur Nadia-Deborah CHIYAT, docteur SIDIBE Mariam**

Merci de m'avoir coaché, merci d'avoir cru en moi, merci pour ces sages conseils tant spirituels qu'académiques que vous m'avez prodigué. Je suis très heureuse d'avoir beaucoup appris à vos côtés. Que DIEU bénisse vos carrières.

### **A vous Dr Jacques KAMGA, Dr Sandrine BAFONG, Dr SIDIKI Sanogo Mr Jean Claude AZANI et YAPO Modeste**

Merci à vous pour le coaching, merci pour votre disponibilité, merci pour vos merveilleuses idées. Merci pour vos bénédictions et vos vœux les meilleurs. J'espère être à la hauteur de vos attentes et être aussi bon, médecin comme vous. Que Dieu bénisse vos différentes carrières.

### **A Carine ZOKOU, SAHA Annick Christelle et Modestine KOUASSI**

Merci à vous mes très chères sœurs en Jésus Christ d'exister dans ma vie. Faire votre connaissance a été une des choses les plus merveilleuses que DIEU ait fait pour moi. Merci pour vos conseils et votre soutien dans toutes les situations que je traverse, merci pour la motivation que vous m'apporté dans ce combat spirituel que je mène. Que le ciel vous récompense mes amies-sœurs. Je vous aime

### **À mes cadets TRA Ornella, MAIGA Oumou, Sidibé Mariam, Sanata, Mea Rebecca Dr DOUMBIA Awa**

Vous mes petites chéries, mes petites sœurs de la communauté toujours souriantes et très polies, merci à vous d'avoir été toujours disponibles lorsque j'avais besoin de vous, merci pour le respect que vous avez accordé à ma personne. Je vous souhaite une très bonne continuation et que DIEU vous assiste davantage.

**A mes amies claire Sylviane BASSONG, Gracia AGNEGUE, MANDENG Marie Marcelle Thaïs ANGOUE, Rose KPEGBA, Ami IRIE Chani Mariko, Nana TRAORE, Elodie TOKPANOUE, Olivia AVIPKO, Juliette NYANGONO**

Nos moments d'étude, de fous rires, de fête mais surtout nos moments intenses de prière vont beaucoup me manquer, chacune à sa manière, a rendu agréable ma vie à Bamako. On a eu des hauts et des bas comme dans tout groupe de filles, mais avec la force du Saint-Esprit au milieu de nous, nous avons pu tout surmonter et aller de l'avant. Merci pour la joie que vous m'avez procurée. Que DIEU bénisse chacune de vous au-delà de vos attentes.

### **A Dorette TOKO Tientcheu**

Meilleure amie, ma sœur en CHRIST, ma conseillère, la mère de mes fioux, que dis-je encore, quel nom te donner pour t'exprimer mon amour pour toi, ma reconnaissance, ma joie de t'avoir connu. Tu es la personne la plus vraie, serviable, aimable que j'ai à mes côtés. Tu es une personne sereine et tu prends tout ce qui t'arrive aussi pénible que ce soit comme une leçon de la vie et tu t'en sers pour conseiller ceux qui te sont chers. Tu es une bonne personne, une bonne amie et heureux l'homme pour qui tu seras l'épouse. Reste telle que tu es, ne change pas ton sens de la philanthropie. Je t'aime fort ma meilleure. Je prie DIEU de déverser doublement sur toi la bénédiction qu'il a prévu pour toi.

### **A toute l'équipe du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT Abidjan-Treichville)**

Grand merci à vous professeur SERGE-PAUL EHOLIE de m'avoir permise d'entrer dans votre service votre ardeur pour le travail, vos efforts dans la recherche scientifique, votre amour et compassion pour les malades se font ressentir au seuil même du SMIT. Merci à vous également professeur KOUAKOU Gisèle pour votre bonne humeur au quotidien, votre générosité, votre sympathie, votre altruisme toutes ces qualités font de vous une personne adorable, une enseignante distinguée aux côtés de laquelle, apprendre la science devient un réel plaisir. Merci à tous les maitres assistants, merci aussi à vous docteur Dine MOURTADA, j'avoue que j'apprécie bien votre simplicité, votre politesse. Un merci sincère à tous les assistants hospitaliers Dr TRAORE Adigata, Dr ABOUO Franklin, Dr ODJE et à tous les médecins en spécialisation des différentes unités, merci d'avoir été si gentils, aimables avec moi et très stricts quand il le fallait. Merci pour tout ce que j'ai appris à vos côtés. J'aurai une pensée pour vous mes très cher(es) docteurs SANFO Salamata, Da Léa, ETOUNDI Nadine, N'DAW Sara, DIAWARA Salif, MBAIRI Gédéon, CAMARA Kelety, SOME Dogbepone, BARRY Alimou, KINNOUDO Jérémie, MEVO Lionel, OUEDRAGO Arsène et O. Souleymane. Merci à tous les infirmiers et les infirmières (Mme Glah

Marie José, Mme Kouakou Judith, Mme Nguandi etc.) aux conseillères pour ce travail d'équipe que nous avons abattu mais surtout pour votre respect et votre sympathie. Que DIEU vous bénisse tous pour ce sacrifice, pour ce soutien moral que vous apportez à tous ces patients

**A Mme la secrétaire JOSIANE**

Dame très belle, très timide, introvertie, très peu souriante très stricte en apparence mais en réalité très douce lorsqu'on s'approche plus de vous et qu'on vous côtoie. Merci pour toutes ces paroles que vous avez accepté d'échanger avec moi, ceux qui m'ont permis de tirer ces conclusions sur votre personne, merci pour votre disponibilité chaque fois que j'avais besoin de tirage. DIEU vous bénisse abondamment.

**Aux thésards du service**

Kouakou Edme Stephanie, Sakré Pacôme, Faitaih, Coulibaly Joelle, Ozigré j'ai été heureuse de vous rencontrer à mon arrivée au SMIT. Ensemble nous avons développé une solidarité, une bonne équipe de travail et une amitié sincère qui avec l'aide de DIEU perdurera quel que soit où nous nous trouverons. Je vous souhaite à tous et chacun une très bonne carrière médicale.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

A notre Maitre et Président du jury

### **Professeur Cheick Oumar GUINTO**

- Professeur titulaire en neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du point G
- Chef de service de neurologie au CHU du point G
- Coordinateur du DES de neurologie au Mali
- Président de la société de neurologie du Mali
- Secrétaire générale de la société malienne de neurosciences

Cher Maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres, ainsi que votre calme. Votre disponibilité et votre sens du travail bien fait, sont des qualités qui forcent notre admiration. Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

A notre Maître et Juge

**Docteur Adama Seydou SISSOKO**

- Spécialiste en neurophysiologie
- Maître-assistant en neurologie à la FMOS
- Membre de la société de neurologie au Mali
- Praticien hospitalier au service de neurologie du CHU Point G
- Membre de la société malienne en neurosciences

Cher Maître,

Il nous serait très difficile de trouver les mots justes pour exprimer notre reconnaissance.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de participer à ce jury de thèse.

Nous avons été impressionnés par votre générosité, votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre débauche d'énergie et votre enthousiasme communicatif qui font de vous un maître admirable.

Honorable maître, trouvez ici l'assurance de notre admiration, et de notre respect.

A notre Maître et Juge

**Docteur Yacouba CISSOKO**

- Médecin infectiologue
- Titulaire d'un master en immunologie
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Maître-assistant en infectiologie
- Membre du collège ouest africain des médecins
- Secrétaire général de la société malienne des pathologies infectieuses et tropicales (SOMAPIT)

Cher maître,

Nous avons apprécié votre simplicité, vos qualités intellectuelles et humaines.

Passionné du travail bien fait, intransigeant de vos principes, soucieux de notre formation ; vous êtes pour nous un modèle de réussite et surtout de courages.

Puisse Dieu vous soutenir dans vos projets futurs.

A notre Maître et Co-directeur

**Pr Aristophane TANON**

- Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales (UFR sciences médicales, université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan)
- Médecin spécialiste des maladies infectieuses et tropicales
- Diplômé de l'université de Paris 7 de Réanimation en pathologie infectieuse option antibiothérapie
- Formateur national en counseling pour l'observance au traitement médical du VIH SIDA
- Secrétaire général adjoint de la société Ivoirienne de pathologies infectieuses et tropicales
- Membre de la société africaine anti-sida

Cher maître

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de Co-diriger ce travail pour lequel vous avez été d'un apport capital. Nous avons apprécié dès le premier contact vos immenses qualités scientifiques.

Nous garderons de vous l'image d'un homme de science et d'un enseignant soucieux de la formation de ses étudiants. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre honnêteté font de vous un maître respecté et un exemple à suivre.

Plus qu'un maître, vous êtes pour nous un père. **Recevez ici, notre profonde gratitude, que le Tout Puissant vous accorde une longue et brillante carrière**

A notre Maître et Directeur

**Professeur Sounkalo DAO**

- Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales à la FMOS ;
- Chef de Service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G ;
- Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS ;
- Chercheur au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH ;
- Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales ;
- Investigateur principal au Centre de Recherche Clinique et Universitaire ;
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuses ;
- Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.

Cher maître,

Immenses sont l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de nous confier ce travail.

A travers vos précieux enseignements, que nous avons eu la chance de bénéficier au cours de nos études, vous avez forcé notre admiration tant par la grandeur de vos talents scientifiques que par vos multiples qualités humaines notamment votre bienveillance à notre égard.

L'homme de rigueur et de principe que vous êtes a cultivé en nous l'esprit du travail bien fait.

Votre intérêt pour la ponctualité impose respect et admiration. Par-dessus tout vous êtes simplement un modèle d'excellence.

Ce fut un véritable privilège pour nous de compter parmi vos étudiants. Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond attachement.

## TABLES DES ILLUSTRATIONS

### Liste des Tableaux

<b>Tableau I:</b> Principales infections opportunistes au cours du SIDA.....	37
<b>Tableau II:</b> Classification immunologique selon l’OMS de l’infection à VIH.....	37
Tableau III: Classification clinique selon l’OMS de l’infection à VIH.....	38
Stade IV : catégorie clinique de l’infection à VIH selon le CDC.....	40
<b>Tableau V:</b> Sous-catégories de l’infection à VIH selon CDC.....	41
<b>Tableau VI :</b> répartition des patients selon le poids.....	81
<b>Tableau VII :</b> Répartition des patients selon la température à l’admission.....	81
<b>Tableau VIII :</b> Répartition des patients selon les antécédents.....	82
Tableau IX : Répartition des patients en fonction du traitement ARV.....	82
<b>Tableau X :</b> Répartition des patients selon la quantité de spores de <i>C. neoformans</i> dans le LCR .....	84
<b>Tableau XI :</b> Répartition des patients selon la cytorachie dans le LCR.....	85
<b>Tableau XII :</b> Répartition des patients selon la protéinorachie observée dans le LCR	85
<b>Tableau XII :</b> Répartition des patients selon la glycorrachie observée dans le LCR	86
Tableau XIII : Répartition des patients selon du taux de globules blancs dans le sang ...	86
Tableau XIV : Répartition des patients selon le taux de lymphocytes dans le sang.....	87
Tableau XV : Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes.....	87
Tableau XVI : Répartition des patients en fonction du taux d’hémoglobine.....	88
Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la natrémie.....	88
Tableau XVIII Répartition des patients en fonction de la kaliémie.....	89
Tableau XIX : Répartition des patients en fonction de la chlorémie.....	89
Tableau XX : Répartition des patients selon la glycémie.....	90
Tableau XXI : Répartition des patients selon le taux d’urée dans le sang.....	90
Tableau XXII : Répartition des patients selon la créatinémie.....	91
Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction des ALAT.....	91
Tableau XXIV : répartition des patients en fonction des ASAT.....	92
Tableau XXV : Répartition des patients en fonction du taux de prothrombine.....	92
Tableau XXVI : répartition des patients en fonction du taux de CD4.....	93
Tableau XXVII : Répartition des patients en fonction de la charge virale.....	93
Tableau XXVIII : Répartition des patients selon les résultats de la tomodensitométrie..	94
<b>Tableau XXIX :</b> Durée d’hospitalisation des patients atteints de cryptococcose neoformans	95
Tableau XXVIII : Répartition des patients selon les résultats de la tomodensitométrie....	97
<b>Tableau XXIX :</b> Durée d’hospitalisation des patients atteints de cryptococcose neoformans..	98

## Liste des figures

Figure 2 : Répartition géographique des différents sérotypes de Cryptococcus neoformans....	31
Figure 3 : Tube de STOCKET pression normale du LCR 21 cm d'H <sub>2</sub> O.....	50
Figure 4: Aiguille à ponction lombaire.....	52
Figure 5: passage de l'aiguille à ponction lombaire à travers le ligament jaune .....	53
Figure 4: Aiguille à ponction lombaire.....	57
figure 5: passage de l'aiguille à ponction lombaire à travers le ligament jaune .....	58
Figure 8: Bleu Alcian X 40 ; Levures à parois colorées en bleu .....	59
<u>Figure 9</u> : Technique de mesure et de décharge du LCR au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville.....	72
Figure 10 :_Diagramme de flux présentant le nombre de patient atteints de CNM admis au service de maladie infectieuses et tropicales du 01 janvier 2015 au 31 janvier 2020.....	74
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.....	76
Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge.....	77
<u>Figure 18</u> : Répartition des Patients selon les pathologies associées.....	94
<u>Figure 19</u> : répartition des patients selon l'évolution On constate plus de décès chez les femmes soit 27%.....	95

## **SOMMAIRE**

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>23</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>23</b>
<b>JUSTIFICATION</b> .....	<b>24</b>
<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>25</b>
<b>I. GENERALITES</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
I.1 HISTORIQUE .....	26
I.2 EPIDEMIOLOGIE .....	26
I.2.1 L'agent pathogène .....	26
I.2.2 Répartition géographique .....	29
I.2.3 Modes de contamination .....	33
I.3 PHYSIOPATHOLOGIE .....	33
I.3.1 Pathogénicité .....	33
I.4 FACTEURS FAVORISANTS .....	34
I.4.1 Cryptococcose et infection à VIH [98] .....	35
I.4.2 La primo-infection [30] .....	35
I.4.3 Le stade asymptomatique [30] .....	36
I.4.4 L'immunodépression mineure .....	36
I.4.5 L'immunodépression majeure .....	36
I.5 CLINIQUE .....	41
I.5.1 Primo infection pulmonaire .....	41
I.5.2 Méningo-encéphalite cryptococcique .....	43
I.6 FORMES CLINIQUES .....	46
I.6.1 Selon le terrain .....	46
I.6.2 Selon la symptomatologie .....	46
I.6.3 Selon la localisation .....	47
I.7 DIAGNOSTIC .....	55
I.7.1 DIAGNOSTIC POSITIF .....	55
I.7.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	59
I.8 TRAITEMENT .....	60
I.8.1 Traitement curatif .....	60
I.8.2 Indications de la cryptococcose neuroméningée .....	62
I.8.3 Traitement préventif .....	63
I.9 PRONOSTIC .....	65
I.9.1 Evolution .....	65
I.9.2 Pronostic .....	65
<b>II METHODOLOGIE</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
II.1 MATERIELS .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
II.1.1 Cadre et lieu de l'étude .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
II.2 METHODES .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
II.2.1 Type de l'étude .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
II.2.2 Critères d'inclusion .....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>

II.2.3	<i>Critères de non-inclusion</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
II.2.4	<i>Déroulement de l'étude</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
II.2.5	<i>Recueil des données</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
II.2.6	<i>Critères de jugement</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
II.2.7	<i>Analyses statistiques</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
II.2.8	<i>Considérations éthiques</i> .....	<b><i>Erreur ! Signet non défini.</i></b>
<b>III</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
II.1	CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS .....	74
III.2	DONNEES CLINIQUES .....	78
III.3	DONNEES BIOLOGIQUES .....	81
<b>IV</b>	<b>DISCUSSIONS</b> .....	<b>93</b>
IV.1	CONTRAINTES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	94
IV.2	CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES .....	94
IV.3	CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES .....	95
<b>V</b>	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>101</b>
<b>VI</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>101</b>
<b>RESUME</b>	.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>VII</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>

**3TC** : Lamivudine

**5FC** : Flucytosine = 5 Fluorocytosine

**AC** : Anticorps

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Am B**: Amphotéricine B

**ARV** : Antirétroviral

**AZT** : Zidovudine

**CDC** : Center for Disease Control

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CMV** : Cytomégalovirus

**ELISA** : Enzyme Linked Immunorbent Assay

**FCZ** : Fluconazole, (Triflucan®)

**GalXM** : Galactoxylomannane

**GXM** : Glucuronoxylomannane

**HIC** : Hémorragie intracrânienne

**HIV** : Human immunodeficiency virus / **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**HTIC** : Hypertension intracrânienne

**ICZ** : Itraconazole

**IDR**: Intra dermoréaction à la tuberculine

**IST**: Infections sexuellement transmissibles

**KTZ**: Ketoconazole

**LBA**: Liquide de lavage bronchoalvéolaire

**LCR**: Liquide céphalo-rachidien

**LEMP**: Leuco encéphalopathie multifocale progressive

**LGP**: Lymphadénopathie généralisée persistante

**Mg**: milligramme

**Mg/kg/j:** Milligramme/kilogramme/jour

**Mg/l:** Milligramme/litre

**Mg/ml:** Milligramme/millilitre

**mm<sup>3</sup>:** Millimètres cubes

**ND :** Non déterminé

**NVP :** Névirapine

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**PCR :** Polymerase chain reaction

**PEV:** Programme élargi de vaccination

**PL:** Ponction lombaire

**SIDA :** Syndrome d'immunodéficience acquise

**SMIT :** Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

**SNC :** Système nerveux central

**T-CD4<sup>+</sup> :** Cellule T "helper"

**USA:** United states of America

# GENERALITES

## INTRODUCTION

### CONTEXTE

La cryptococcose neuro méningée (CNM) est la première cause de méningite chez l'adulte au cours du sida avec une mortalité estimée à près de 500 000 décès par an en Afrique subsaharienne [1,2]. Le taux de mortalité à 10 semaines selon les données de la littérature varie entre 40—60 % dans les pays à ressources limitées [3,4]. Malgré l'augmentation de la disponibilité des antirétroviraux, des obstacles à un traitement antifongique efficace ont contribué à accroître le nombre de décès lié à la CNM] [5,6]. Selon les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le traitement de référence de la CNM est bien codifié, basé sur l'association amphotéricine B déoxycholate (0,7—1 mg/kg/jour) et la Flucytosine (100 mg/kg en 4 prises par jour) en phase d'induction pendant au moins deux semaines suivies d'un traitement de consolidation par le fluconazole oral à 400 mg/j pendant 8 semaines [7]. Dans les pays développés, où l'amphotéricine B (AmB) et la Flucytosine (5FC) sont disponibles, des taux de mortalité de 10 à 26 % à 10 semaines ont été rapportés [8,9]. En revanche, dans les pays à ressources limitées plus particulièrement en Afrique subsaharienne, l'accessibilité à l'amphotéricine B liposomale et 5FC est difficile et l'alternative thérapeutique reposerait sur le fluconazole (FCZ) à fortes doses [10,11]. En Côte d'Ivoire, dans une étude récente, Aoussi et al. en 2008 ont décrit la prise en charge et le devenir de la cryptococcose neuroméningée chez des adultes infectés par le VIH traités en phase d'induction par l'amphotéricine B suivi de l'administration du FCZ [12]. La présence d'un tableau de méningo-encéphalite à l'admission et la ponction lombaire de décharge étaient significativement associées à la survenue du décès. La proportion des décès, était plus importante chez les patients présentant un tableau de méningo-encéphalite que ceux ne présentant pas de tableau de méningo-encéphalite à l'admission avec une différence significative ( $p = 0,01$ ). Toutefois, on notait une proportion plus faible de décès chez les patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire de décharge que ceux n'ayant pas bénéficié avec une différence à la limite de la significativité ( $p = 0,05$ ). Ce qui a justifié la réalisation de cette étude en Côte d'Ivoire.

## JUSTIFICATION

La Cryptococcose ou Torulose est une mycose cosmopolite due à *Cryptococcus neoformans*, une levure encapsulée remarquable par son tropisme pour le système nerveux central et par l'expression de son pouvoir pathogène à la faveur d'une immunodépression, notamment cellulaire [13]. Elle constitue la deuxième affection opportuniste fatale au cours du Sida [14] et elle affecte surtout les malades à un stade avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dans les pays où les trithérapies sont insuffisamment utilisées. Aux Etats-Unis, on estime que plus de 80% des Cryptococcoses sont liées au VIH [15]. Elle est y retrouvée dans 7% des 2087 cas de SIDA dans la série de Steven et al est au 4<sup>ème</sup> rang des affections opportunistes mortelles au cours du SIDA [16,17]. En Europe, la fréquence des cas de Cryptococcose méningée associée au Sida est de 5 à 8% [18,19]. Cette affection rare, vers la 1<sup>ère</sup> moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, avec seulement 300 cas, s'est rependue de façon exponentielle ces dernières années [20]. En France depuis 1995, la Cryptococcose intervient au douzième rang dans les pathologies opportunistes liées au SIDA [20]. En Afrique centrale, la fréquence de cette mycose au cours du SIDA a été évaluée entre 10 et 35% [21,22]. En Afrique de l'Ouest, les données de la littérature sur cette mycose sont parcellaires [23,24]. En Côte d'Ivoire en 1996, la Cryptococcose neuroméningée a représenté 53% des étiologies de méningites lymphocytaires au CHU de Treichville essentiellement chez les patients infectés par le VIH et se place au 1<sup>er</sup> rang des étiologies des méningites lymphocytaires de l'adulte [25]. Au Sénégal, la Cryptococcose neuroméningée (CNM) était rarement observée jusqu'à une date récente, avec un seul cas rencontré entre 1994 et 1995 [26]. 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 de Cryptococcose neuro-méningée sur 980 cas de SIDA [27]. Au Mali une étude prospective menée à l'Hôpital National du Point " G " en 2004-2005 a montré que la Cryptococcose neuro-méningée représentait une fréquence spécifique de 5,1% sur 235 patients vivant avec le VIH [26]. En plus une étude faite par Mieret de 2000 à 2002 au Mali a montré que la Cryptococcose neuro-méningée (CNM) représentait 30% des étiologies des méningites lymphocytaires à l'hôpital national du Point « G » [28]. Au vu de tout ce qui précède, nous avons souhaité mener cette étude afin de montrer le bénéfice de la ponction lombaire de décharge au cours de cette affection.

## **OBJECTIFS**

### **Objectif général**

Evaluer l'impact de la ponction lombaire de décharge sur le pronostic de la cryptococcose neuroméningée.

### **Objectifs spécifiques**

- ✓ Estimer la fréquence de la cryptococcose neuro-méningée dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville.
- ✓ Décrire les aspects sociodémographiques et cliniques des patients atteints de cryptococcose neuro-méningée
- ✓ Préciser l'apport de la ponction lombaire de décharge dans le traitement de la CNM
- ✓ Décrire l'évolution et le pronostic des patients atteints de cryptococcose neuro-méningée.

## **I.1 HISTORIQUE**

*Cryptococcus neoformans* a été isolé pour la première fois en Sardaigne par Francesco San Felice, dans du jus de pêche en 1864 sous le nom de *Saccharomyces neoformans* [29]. Dans la même année en Allemagne, Otto Busse et Abraham Buschke reconnaissent cette levure comme étant l'agent d'une mycose mortelle chez une femme de 31ans présentant des lésions sarcomateuses du tibia. Un an plus tard, le 28 septembre 1895, Ferdinand Curtis décrit un cas clinique en France [30].

En 1901, le botaniste et mycologiste français a reclassé les saccharomyces de San Felice dans le genre *cryptococcus* (du grec kryptos qui signifie caché), nom créé par Kutzing en 1833 pour désigner les levures dépourvues d'ascospores [31]. La cryptococcose neuroméningée a été identifiée en 1905 par Von Hansemann en premier lieu [30]. C'est en 1916 que Stoddard et Cutler décrivent aux USA les aspects cliniques de la maladie, en dénommant le germe *Torula histolytica*. C'est ainsi que le nom de "torulose" est devenu populaire dans la littérature médicale anglo-saxonne [30].

En 1975, le genre *Cryptococcus* a été botaniquement rattaché aux basidiomycètes. Les travaux de Kwon-Chung et Polacheck [32] ont montré que l'espèce *C.neoformans* se subdivise en deux variétés qui ne sont pas cultivées dans des conditions d'appariement :

- *C.neoformans* variété *neoformans*,
- *C.neoformans* variété *gattii*.

Entre 1975 et 1976, Kwon-Chung [33] décrit la reproduction sexuée de *C.neoformans* et l'existence de formes sexuées.

## **I.2 EPIDEMIOLOGIE**

### **I.2.1 L'AGENT PATHOGENE**

#### **I.2.1.1 CLASSIFICATION**

*Cryptococcus neoformans* est une levure appartenant à la classe des basidiomycètes, possédant des éléments de reproduction appelés basides donnant naissance à des spores sexuées, et à l'ordre des *Filobasidiaceae* [34].

On distingue d'autres espèces de cryptococoques [29]:

- ✓ *Cryptococcus albidus* a été isolé des lésions méningitiques [35] pulmonaires [36] et du sang [36], il ne pousse pas à 37°C et est non pathogène pour la souris [36].

- ✓ *Cryptococcus laurentii*, qui est saprophyte des fruits, de graines, de feuilles du sol et d'eau de mer. Il a été isolé des lésions cutanées, de l'oropharynx [37], d'abcès du poumon [38]. Il n'est pas pathogène pour la souris [36].
- ✓ *Cryptococcus uniguttulatus* à l'origine d'infections superficielles (onyxis) [39].
- ✓ *Cryptococcus terans* isolé du sol en 1954 [29].
- ✓ *Cryptococcus diffluens* isolé dans des crachats et sur la peau.
- ✓ *Cryptococcus neoformans* présente 4 sérotypes capsulaires, désignés par A, B, C, D ; 2 formes sexuées ou parfaites et 3 variétés [40, 41, 34, 42]. Ces 3 variétés sont :
- ✓ *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans*, de sérotype D,
- ✓ *Cryptococcus neoformans* variété *gattii*, de sérotype B et C,
- ✓ *Cryptococcus neoformans* variété *grubii*, de sérotype A.

En ce qui concerne les formes sexuées, il s'agit de :

- ✓ *Filobasidiella neoformans* variété *neoformans*, pour les sérotypes A et D. Cette forme parfaite a été obtenue par KWONG-CHUNG sur gélose à l'extrait de malte par conjugaison de deux souches compatibles de sérotype A ou D de *C.neoformans* [33].
- ✓ *Filobasidiella neoformans* variété *bacillispora* pour les sérotypes B et C [43], autre forme sexuée décrite par KWONG-CHUNG en 1976 et obtenue par conjugaison de deux souches compatibles de *C.neoformans* de sérotype B ou C [33].

#### I.2.1.2 MORPHOLOGIE

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. En microscopie optique, elles se présentent sous forme arrondie ou ovalaire de 3 à 7 micromètres de diamètre en moyenne, avec un cytoplasme granuleux et des vacuoles lipidiques. Elle est entourée d'une membrane épaisse doublée d'une capsule gélatineuse. 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 [29]. Un cas de cryptococcose à formes filamenteuses in vivo a été rapporté dans la littérature [44].

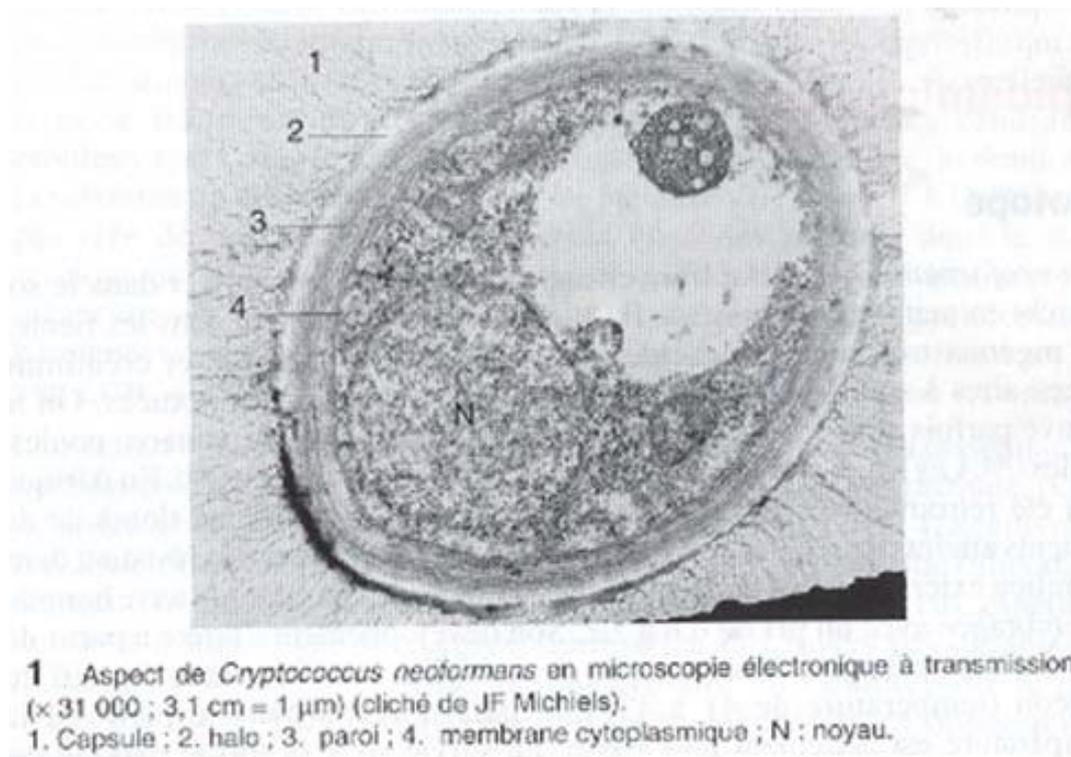


FIGURE 1: Image de *Cryptococcus neoformans* [45]

L'étude de la capsule du cryptocoque a permis de mieux comprendre sa biologie. Cette capsule mucilagineuse, de nature polysidique est constituée de deux macromolécules : le *galactoxylomannane* (GalXM), qui représente 12% des polysides capsulaires et le *glucuronoxylomannane* (GXM) qui représente 88% du matériel polysidique total [29, 46]. La spécificité de sérotype est portée par le GXM.

#### I.2.1.3 BIOTOPE

*C.neoformans* variété *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 nécessaires à son développement et à la genèse des formes sexuées. On le trouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serin, canari, poules, aigles [47, 48]. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [49, 50].

En Afrique, il a été retrouvé dans de la poussière domestique récoltée au domicile de patients atteints de cryptococcose associée au SIDA, et à partir de copeaux de bois récoltés dans une menuiserie à Kinshasa, de même que sur des planches de bois entreposées [51, 50]. 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 (température de 41 à 43°C) mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse [52].

*C. neoformans* variété *gattii* n'a à ce jour pas été isolé du sol (52). Sa niche écologique est constituée par les inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [53] et *tereticornis* [34]. Les isolats autour de ces arbres ont été jusqu'aujourd'hui de sérotype B. La distribution de ces espèces d'eucalyptus en Australie correspond à la distribution des infections dues à

*C. neoformans* var. *gattii* dans ce pays. La forte prévalence de ces arbres dans d'autres pays subtropicaux pourrait expliquer la relative limitation de ces infections aux régions à climat chaud [43].

Cette variété a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante, dont les koalas, au point que cette maladie a pu être envisagée comme l'un des facteurs de l'extinction menaçante de cette espèce [54].

*Cryptococcus neoformans* variété *grubii* est retrouvé dans les fientes des oiseaux (pigeons), les fruits et le lait [34]. Il convient de signaler que *C. neoformans* se rencontre chez des sujets sains et normaux, sur la peau et dans les selles, donc dans le tube digestif. Ceci s'explique vraisemblablement par le fait que chez l'homme il existe normalement dans le sérum un facteur anticryptococcus qui est thermostable (56°C pendant une demi-heure). Ceci explique aussi partiellement la rareté relative de l'infection dans le monde [39].

### **I.2.2 REPARTITION GEOGRAPHIQUE**

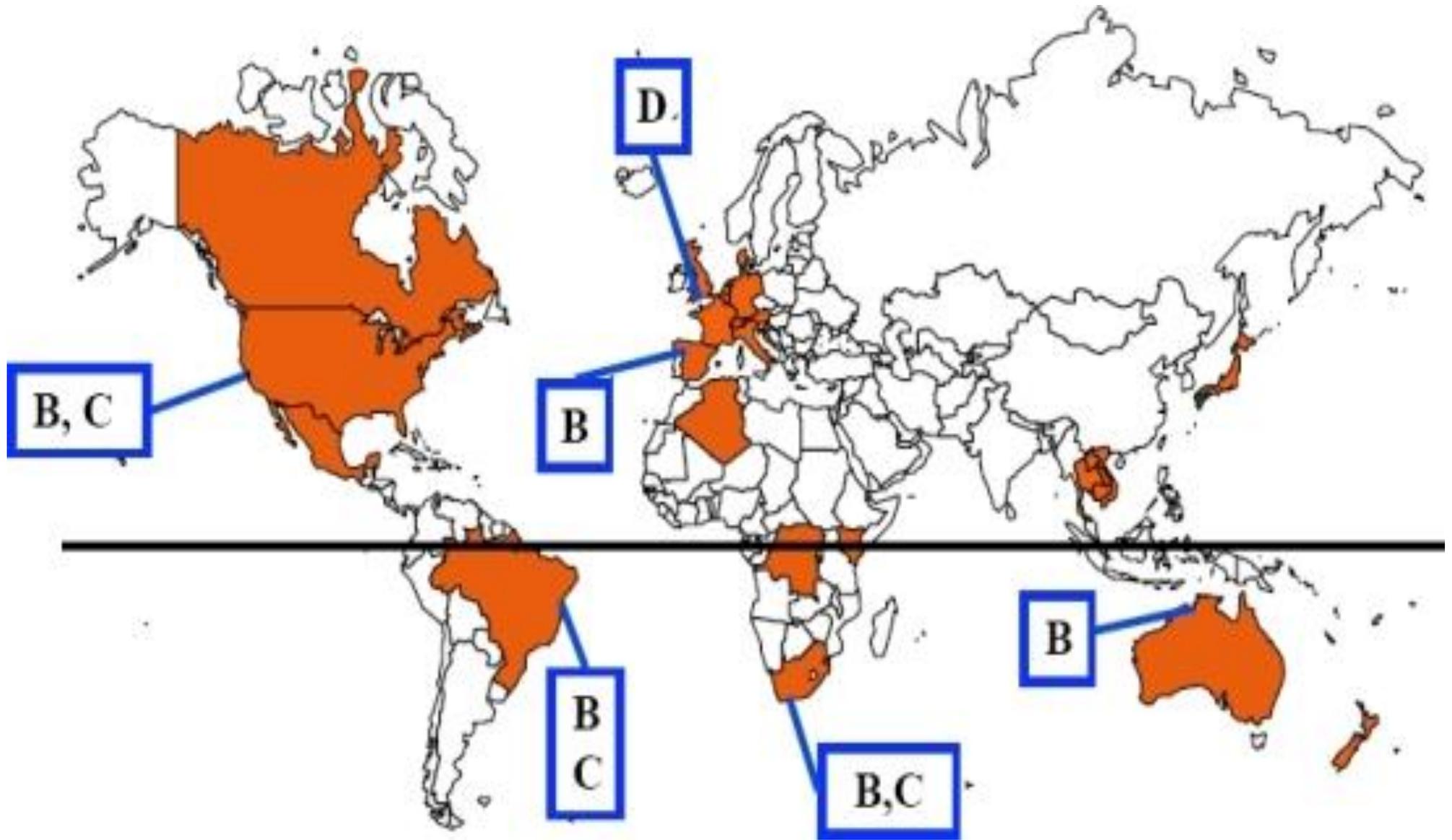
Bien que le cryptocoque soit ubiquitaire [46] (Etats-Unis, Europe, Australie, Extrême-Orient et Afrique, centrale surtout), il existe des préférences géographiques liées au sérotype. L'incidence de *C. neoformans* var. *neoformans* de sérotype D semble décliner dans certaines régions des Etats-Unis, probablement en raison du traitement antirétroviral très actif et de l'utilisation du fluconazole pour traiter la candidose oropharyngée [43]. Le sérotype A est largement dominant aux USA aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine [29]. Mais en Europe de l'Ouest jusqu'à 20% des infections sont dues au sérotype D [43]. En France, la majorité des infections est liée au sérotype A (80%), environ 20% au sérotype D et quelques cas d'importation au sérotype B [55].

Les sérotypes B et C (variété *gattii*) sont limités aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, D'Asie du Sud-Est et d'Australie. Ils sont également localisés au sud de la Californie dans les Etats-Unis [46]. Les infections dues à la variété *gattii* ont été rares chez les

malades atteints de SIDA et chez d'autres immunodéprimés, même dans les pays subtropicaux où l'infection due à la variété *gattii* touche des individus auparavant en bonne santé [43].

En pathologie humaine, les variétés *grubii* et *neoformans* (sérotypes A et D) sont exclusivement isolées chez les patients atteints de SIDA, même dans les régions où la variété *gattii* (sérotypes B ou C) n'est retrouvée que chez les sujets non infectés par le VIH [43].

*Intérêt de la ponction lombaire de décharge dans le pronostic de la cryptococcose neuroméningée*



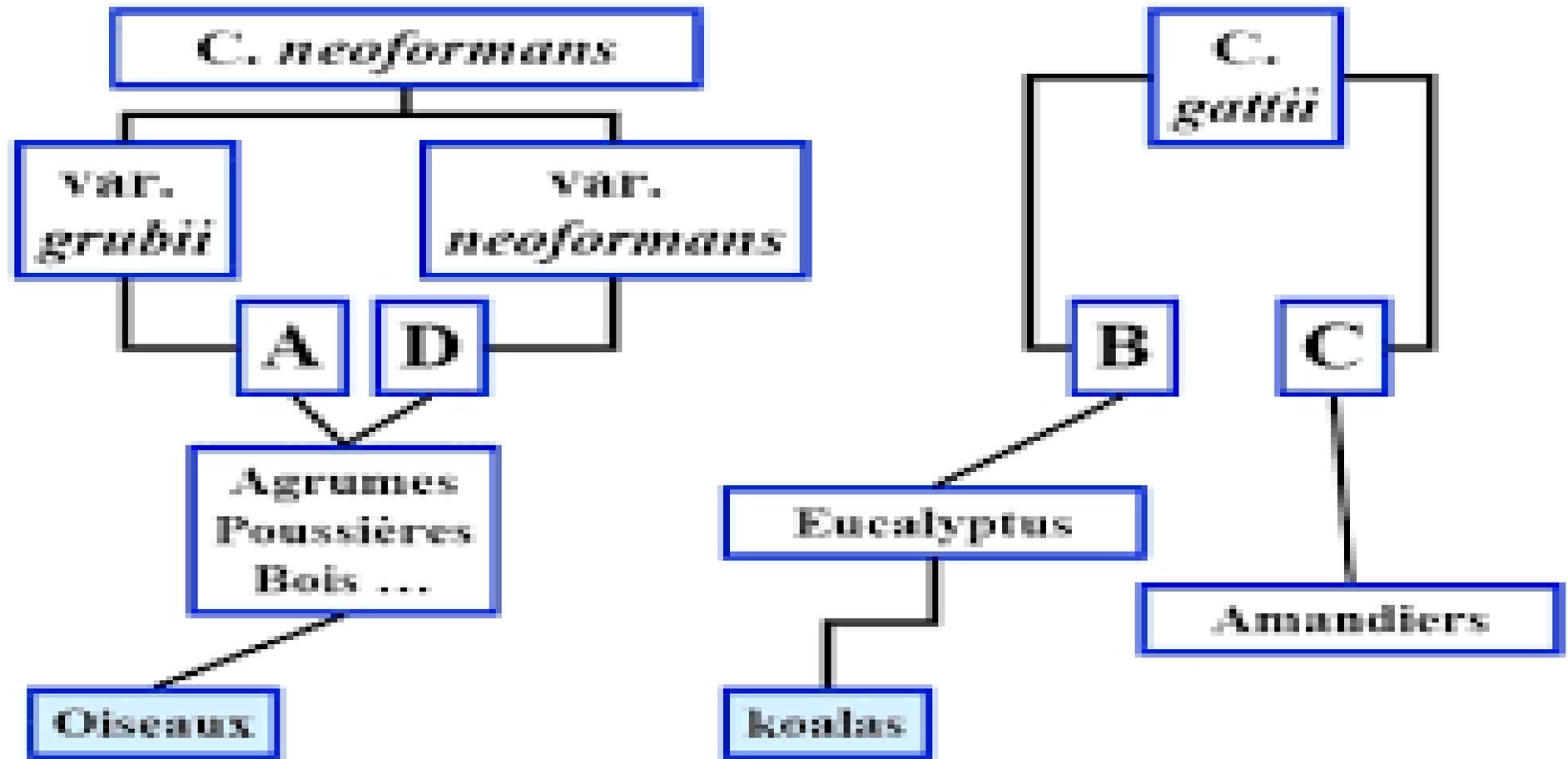


Figure 2 : Répartition géographique des différents sérotypes de Cryptococcus neoformans

### **I.2.3 MODES DE CONTAMINATION**

L'homme s'infeste essentiellement par inhalation de poussières renfermant les cryptococques qui résistent à la dessiccation. Plus rarement, la transmission se fait par voie digestive ou cutanée [29]. Il semble cependant que l'inoculation directe après traumatisme cutané puisse être à l'origine des lésions cutanées, voire de dissémination en cas d'immunodépression. En revanche, il n'existe aucune contamination interhumaine (en dehors de greffons greffés) ou d'animal à l'homme [55]. La dissémination dans l'organisme est surtout hématogène et éventuellement lymphatique.

### **I.3 PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **I.3.1 PATHOGENICITE**

L'animal peut aussi être atteint de cryptococcose. Parmi les mammifères domestiques, on a constaté chez la vache des mastites cryptococciques allant jusqu'à des taux de 20-45% dans certains cheptels [39]. Les chiens et les chats peuvent présenter des cryptococcoses bénignes ou graves puisque l'on a observé chez eux des lésions pulmonaires, ganglionnaires, cérébrales et méningitiques [39].

On voit ainsi dans les petites localités qu'une collaboration avec le vétérinaire permettrait le dépistage de sources non négligeables de l'infection humaine [39].

La cryptococcose est une infection contractée par inhalation et ainsi affecte habituellement les poumons [29]. De nombreux patients se présentent avec des lésions pulmonaires asymptomatiques primitives et autolimitées. Chez le patient immunocompétent, ces lésions pulmonaires isolées guérissent habituellement spontanément, sans dissémination et même sans traitement antifongique [56].

Après inhalation, *Cryptococcus* peut disséminer, fréquemment vers le cerveau et les méninges, habituellement se manifestant par des lésions intracérébrales microscopiques multifocales. Des granulomes méningés et des lésions locales cérébrales plus importantes peuvent apparaître. Bien que l'atteinte pulmonaire soit rarement dangereuse, la méningite cryptococcique met en jeu le pronostic vital et nécessite un traitement agressif [56].

Des foyers de dissémination peuvent apparaître également au niveau de la peau, de têtes des os longs, des articulations, du foie, de la rate, des reins, de la prostate, et d'autres tissus. Outre les lésions de la peau, ces lésions ne provoquent habituellement que peu ou pas de symptôme. Une pyélonéphrite associée à une nécrose papillaire rénale est rarement observée [56].

Les tissus atteints contiennent habituellement des masses de champignons à l'aspect gélatineux dû au polysaccharide de la capsule du cryptocoque, mais ont des réactions inflammatoires minimales infimes ou absentes [56].

Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [52] et à la présence dans le liquide céphalorachidien d'éléments nutritifs nécessaires au développement du cryptocoque (certains hydrates de carbone, l'acide glutamique, la thiamine). Une autre explication avancée est la capacité de *C.neoformans* de métaboliser les catécholamines dont la dopamine en mélanine, or certaines zones de l'encéphale sont riches en catécholamines [57].

D'autre part, les facteurs solubles anticryptococciques présents dans le sérum sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-rachidien (V) qui est un bon milieu de culture pour le cryptocoque. La réaction inflammatoire dans le LCR est quasiment absente, ce qui serait en rapport avec une anomalie locale des facteurs chémostatiques et opsonisants [29, 46].

En 2005, Charlier et al dans une expérience sur des souris ont montré que la dissémination dans les organes était associée avec les modifications dans la structure de la capsule cryptococcique et la taille de la levure, dépendant tous les deux des organes impliqués, et potentiellement de la paroi du capillaire local. Les changements rapides dans la structure de la capsule pourraient contribuer à l'incapacité de la réponse immunitaire de l'hôte à contrôler l'infection cryptococcique dans les espaces extra pulmonaires [58].

Hajjeh et al dans une étude aux Etats-Unis ont montré que fumer le tabac était associé avec un risque élevé de cryptococcose. Ils ont expliqué que cela pourrait être dû aux effets néfastes que le tabac exerce sur le système respiratoire par inhibition du dégagement mucociliaire et perturbation de l'épithélium pulmonaire [59].

#### **I.4 FACTEURS FAVORISANTS**

Le principal facteur prédisposant à la cryptococcose est l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). C'est une affection opportuniste au cours du VIH/SIDA, elle est classée au stade IV selon l'OMS et dans la catégorie C3 du CDC. Elle survient à un stade de déficit immunitaire profond (<100 lymphocytes CD4+/mm<sup>3</sup>) et révèle l'infection pour près du tiers des patients, d'où la recommandation de systématiquement rechercher une co-infection par le VIH en cas de diagnostic de cryptococcose [60, 53].

DROMER et al dans une étude en France sur la période pré et post traitement antirétroviral, ont mis en évidence que des facteurs démographiques variés étaient indépendamment associés avec l'augmentation du risque de cryptococcose après l'initiation du traitement antirétroviral.

Ces facteurs sont la race noire, la vieillesse, la transmission hétérosexuelle du HIV.

En absence de SIDA, l'un des facteurs suivants est retrouvé : corticothérapie au long cours quelle qu'en soit la raison, hémopathies lymphoïdes, transplantation d'organes en raison de l'emploi de doses importantes d'immunosuppresseurs, sarcoïdose et, plus rarement diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose [55].

Pour près d'un quart des patients atteints de cryptococcose sans infection par le VIH associée, aucun facteur de risque n'est identifié malgré les investigations [55].

Il est à noter qu'il existe une prédominance masculine, 2hommes pour une femme chez les immunocompétents au VIH et de plus de 10 hommes pour une femme chez les patients atteints de sida aux USA [55].

#### **I.4.1 CRYPTOCOCCOSE ET INFECTION A VIH [62]**

L'infection à VIH est caractérisée par l'altération progressive des défenses immunitaires. Il en résulte des affections opportunistes dont la survenue est largement facilitée par l'immunodépression qui caractérise le SIDA. L'histoire naturelle de l'infection à VIH, est définie par les différentes étapes de l'infection depuis le contact infectant jusqu'au stade terminal de la maladie, et ces étapes sont : la primo-infection, le stade asymptomatique, l'immunodépression mineure et l'immunodépression majeure [61].

#### **I.4.2 LA PRIMO-INFECTION [63]**

Elle est le plus souvent asymptomatique. On observe dans 50-70% des cas un syndrome pseudo grippal 3-6 semaines après la contamination avec fièvre, malaises, arthralgies, céphalées, diarrhées, lymphadénopathie, éruption cutanée et parfois signes méningés. A ce stade, le test à pratiquer n'est pas la recherche des anticorps (qui n'apparaissent qu'après 6-8 semaines), mais la mesure de la charge virale qui peut être très élevée car la réplication virale peut être intense avec dissémination dans les tissus lymphoïdes. Pendant la phase de séroconversion, le patient présente une virémie faible (<40/copies/ml) mais peut transmettre la maladie.

#### **I.4.3 LE STADE ASYMPTOMATIQUE [63]**

Ce stade dont la durée varie de 1 à 15ans, représente l'intervalle entre la primo-infection et l'apparition de symptômes. Ici le sujet asymptomatique cliniquement peut ou non présenter des anomalies des examens de laboratoire : anémie, lymphopénie, thrombocytopenie, lymphocytes CD4<500/mm<sup>3</sup>, charge virale élevée...

#### **I.4.4 L'IMMUNODEPRESSION MINEURE**

Il peut apparaître après une durée d'évolution supérieure à 3 ans, des manifestations traduisant une immunodépression mineure. Les infections survenant à ce stade sont dues à des agents pathogènes "agressifs" s'exprimant à l'occasion d'un fléchissement, même léger, des défenses immunitaires [61]. Un syndrome de lymphadénopathie chronique est fréquent à ce stade [63].

#### **I.4.5 L'IMMUNODEPRESSION MAJEURE**

C'est le stade des infections opportunistes parasitaires, fongiques, bactériennes, virales et des affections néoplasiques (tableau I) [64]. Ces infections opportunistes sont à la base des classifications de l'infection à VIH. Il s'agit de la classification révisée de l'OMS de 1990 basée sur des critères cliniques et immunologiques (tableau II) [64] qui répartit l'infection à VIH en 4 stades (tableau IV), et de celle du Center for Disease Control (CDC) révisée en 1993. La classification CDC divise l'infection à VIH en 3 catégories (A, B, C), chaque catégorie étant divisée en trois sous-catégorie (1, 2, 3) en fonction du taux de lymphocytes CD4 (tableau V et VI) [64].

La cryptococcose neuroméningée est une maladie opportuniste au cours du VIH/SIDA classé au stade IV de l'OMS, et dans la catégorie C3 du CDC [62].

L'infection à VIH nécessite une surveillance clinique et biologique pour la mise en route du traitement antirétroviral (ARV). Il importe de pratiquer à la fois la mesure du nombre de lymphocytes T CD4 et celle de la charge virale pour la surveillance biologique des sujets infectés par le VIH ; en effet, le taux de lymphocytes CD4 rend compte de l'action destructrice sur la réponse immunitaire, tandis que la charge virale témoigne de la capacité de réplication du virus [63].

**Tableau I:** Principales infections opportunistes au cours du SIDA [62]

<b>Infections opportunistes</b>	<b>Agents</b>	<b>Localisations</b>
Parasites	-Toxoplasma gondii -Pneumocystis jirovecii -Isospora belli -Cryptosporidium -Microsporidium	SNC, rétine, poumons, généralisée -Poumons -Tube digestif -Tube digestif, voies biliaires -Tube digestif, urines, sérum
Champignons	-Candida -Cryptococcus neoformans -Histoplasma capsulatum -Aspergillus fumigatus	-Bouche, œsophage -Poumons, SNC, disséminée -Disséminée -Poumons ou disséminée
Bactéries	-Mycobacterium tuberculosis -Mycobactéries atypiques -Salmonella non TYPHI	-Poumons, ganglions, disséminée -Sang, ganglion, tube digestif -Septicémie récidivante
Virus	-Cytomégalovirus -Herpes virus -Papovirus	-Rétine, tube digestif, SNC, poumons -Peau, muqueuse, poumon, tube digestif -Encéphale

**Tableau II:** Classification immunologique selon l'OMS de l'infection à VIH [64]

<b>Degré d'immunodépression</b>	<b>Nombre de CD4/mm<sup>3</sup></b>
Non significatif	≥500
Modéré	350-459
Avancé	200-349
Sévère	<200

Tableau III: Classification clinique selon l’OMS de l’infection à VIH [62]

<p>Primo-infection VIH</p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Asymptomatique</li><li>→ Syndrome rétroviral ou Primo-infection symptomatique</li></ul>
<p><b>Stade I</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Asymptomatique</li><li>→ Lymphadénopathie persistante généralisée</li></ul>
<p><b>Stade II</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Perte de poids modérée inexplicée (&lt;10% du poids présumé ou mesuré)</li><li>→ Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)</li><li>→ Zona</li><li>→ Perlèche</li><li>→ Ulcérations orales récurrentes</li><li>→ Prurigo</li><li>→ Dermite séborrhéique</li><li>→ Infection fongique des ongles (onychomycose)</li></ul>
<p><b>Stade III</b></p> <p>Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d’examens simples.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Perte de poids sévère (&gt;10% du poids présumé ou mesuré)</li><li>→ Diarrhée chronique inexplicée de plus d’un mois</li><li>→ Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus d’un mois</li><li>→ Candidose orale</li><li>→ Leucoplasie chevelue de la langue</li><li>→ Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes</li><li>→ Infections bactériennes sévères (ex : pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite...)</li><li>→ Stomatite/gingivite/péridontite aiguë ulcéro-nécrosante</li><li>→ Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé</li><li>→ Anémie expliquée (&lt;8g/dl) et/ou neutropénie (&lt;500/mm<sup>3</sup>) et/ou thrombocytopénie (&lt;50.000/mm<sup>3</sup>) pendant plus d’un mois.</li></ul>
<p><b>Stade IV</b></p> <p>Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d’examens simples.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Syndrome cachectique</li><li>→ Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></li><li>→ Pneumopathie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique</li><li>→ Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus d’un mois)</li><li>→ Candidose de l’oesophage</li><li>→ Tuberculose extra pulmonaire</li></ul>

→ Sarcome de Kaposi

→ Toxoplasmose cérébrale

→ Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

→ Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite

→ Infection disséminée à mycobactéries non tuberculeuses

→ Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons

→ Cryptosporidiose

→ Isosporose

→ Infection herpétique viscérale

→ Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate, ou les ganglions)

→ Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

→ Mycose disséminée (ex : histoplasmosse, coccidioïdomycose, pénicilliose...)

→ Septicémie récurrente à Salmonella non typhi

→ Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)

→ Cancer invasif du col utérin

→ Leishmaniose viscérale

Stade IV : catégorie clinique de l'infection à VIH selon le CDC [64]

Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
<p>Elle est définie par l'un ou plusieurs des critères ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté, s'il n'existe aucun des critères de B et C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-infection à VIH asymptomatique</li> <li>lymphadénopathie persistante généralisée (LGP)</li> <li>-primo-infection Symptomatique.</li> </ul>	<p>La catégorie B inclut tous les adultes ou adolescents infectés par le VIH et présentant les manifestations cliniques ci-dessous, sans avoir ceux classant C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-angiomatose bacillaire</li> <li>-candidose oropharyngée</li> <li>- candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement</li> <li>-dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ</li> <li>- syndrome constitutionnel : fièvre (&gt;38,5°C) ou diarrhée depuis plus d'un mois</li> <li>-leucoplasie chevelue de la langue</li> <li>-zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome</li> <li>-purpura thrombocytopénique idiopathique</li> <li>-salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tuboovariens</li> <li>-neuropathie périphérique</li> </ul>	<p>Cette catégorie correspond à la définition clinique du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire</li> <li>- candidose œsophagienne</li> <li>- cancer invasif du col utérin</li> <li>- coccidioidomycose disséminée ou extra-pulmonaire</li> <li>-cryptococcose extra- pulmonaire</li> <li>-Cryptosporidiose intestinale depuis plus d'un mois</li> <li>-infection à CMV (autres que les hépatites, splénites, adénites) avec une perte de la vision</li> <li>-encéphalopathie due au VIH</li> <li>-infection herpétique, ulcères chroniques évoluant depuis plus d'un mois ou infection bronchique, pulmonaire ou œsophagienne</li> <li>-histoplasmose disséminée ou extra-pulmonaire</li> <li>- isosporidiose intestinale chronique (évoluant depuis plus d'un mois)</li> <li>-maladie de Kaposi</li> <li>-lymphome de Burkitt</li> <li>-lymphome immunoblastique</li> <li>-lymphome cérébral primitif</li> <li>-infection à <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire ou kansasii, disséminée ou extra-pulmonaire</li> <li>-infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> quel que soit le site (pulmonaire ou extra-pulmonaire)</li> <li>- infection à Mycobactéries identifiées ou non, disséminée ou extra-pulmonaire</li> <li>-pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i></li> <li>-pneumopathie bactérienne récurrente</li> <li>-leuco-encéphalite multifocale</li> </ul>

		progressive -septicémie à salmonella non typhi récurrente -toxoplasmose cérébrale -syndrome cachectique dû au VIH.
--	--	---

**Tableau V: Sous-catégories de l’infection à VIH selon CDC [64]**

Nombre de lymphocytes T CD4+	A	B	C
≥500/mm <sup>3</sup> (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3

### I.5 CLINIQUE

La porte d’entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas [29]. L’histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, symptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d’une forme neuroméningée et/ou septicémique [29].

#### I.5.1 PRIMO INFECTION PULMONAIRE

Cliniquement elle peut passer inaperçue ou déterminer un tableau pseudo grippal [61]. Elle peut se traduire par une douleur thoracique chez environ 40% des patients et par de la toux chez 20% d’entre eux [43]. D’autres signes fonctionnels comme une fièvre, une dyspnée l’accompagnent. L’auscultation pulmonaire est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l’atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [29, 65].

A l’examen radiologique les aspects sont variables :

- typiquement, on a une pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale [66];
- des images cavitaires, un épanchement pleural ou des adénopathies hilaires sont rarement vus [43];
- on a des opacités intra-parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents [66].

La cause d’infection est découverte par la mise en évidence de la levure à l’examen direct ou

à la culture dans le produit d'expectoration ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Plus rarement, il peut s'agir d'une découverte histologique après exérèse d'un nodule pulmonaire chez un sujet sans déficit immunitaire majeur [55].

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

### **I.5.2 MENINGO-ENCEPHALITE CRYPTOCOCCIQUE**

Elle est présente dans plus de 60% des cas (80% des cas chez les patients infectés par le VIH). Elle survient généralement au stade d'immunodépression sévère, avec une lymphocytopénie  $TCD4 < 100/\mu l$  [55].

#### **I.5.2.1 DEBUT**

Le début est habituellement progressif et insidieux. Les céphalées et la fièvre modérée sont les symptômes les plus fréquents (>70% des cas) [55]. Sont également retrouvés : des nausées et vomissements, des troubles du comportement et de la conscience, une irritabilité, une altération progressive de l'état général [67]. La phase d'état n'est parfois atteinte qu'au bout de plusieurs mois.

#### **I.5.2.2 LA PHASE D'ETAT**

Elle est caractérisée par des céphalées plus ou moins intenses, parfois violentes, intermittentes ou continues, de siège frontal, temporal ou rétro-orbitaire, résistantes aux antalgiques. Elles s'accompagnent de signes méningés et de vomissements souvent frustes (raideur de la nuque qui n'est cependant retrouvée que dans 30% des cas [29], mais parfois au complet (signes de Kernig et de Brudzinski).

→ Le signe de Kernig : le patient étant en décubitus dorsal, le soulèvement d'un membre inférieur provoque une ébauche de flexion irrésistible du genou qui va en augmentant avec le degré d'élévation de la jambe. Ou encore c'est l'impossibilité d'étendre les jambes sur les cuisses quand le patient s'assied dans son lit. Ce signe traduit une contracture latente en flexion des membres inférieurs et indique une irritation méningée [63, 68].

→ Le signe de Brudzinski : le patient étant en décubitus dorsal, membres inférieurs en extension, la flexion passive de la nuque sur la poitrine provoque la flexion des jambes sur les cuisses et des cuisses sur le bassin. Ou encore la flexion de la jambe et de la cuisse d'un côté le malade étant étendu sur le dos, entraîne la flexion réflexe de la jambe et de la cuisse de l'autre jambe [63, 68].

A ce syndrome méningé s'associe des troubles neurologiques divers :

- Des troubles de la vigilance caractérisés par une confusion mentale, une désorientation temporo-spatiale, un délire onirique,
- Des troubles de l'humeur à type d'hyperexcitabilité, de bradypsychie ou de somnolence,
- Une stupeur qui confine parfois au coma [67],
- Des crises convulsives généralisées ou localisées qui surviennent en général tardivement,
- Une hypertension intra crânienne (HTIC) avec des céphalées violentes aggravées par l'effort, de localisation variable, rebelles aux antalgiques habituels, associés à des vomissements faciles en jet, de brouillard visuel et parfois de diplopie horizontale,
- Les paralysies de nerfs crâniens typiquement asymétriques s'observent dans environ un quart des cas [43].
- Des troubles sensoriels (cécité brutale, baisse de l'acuité auditive) Les troubles déficitaires sensitifs ou moteurs (hémiplégie) sont rares. La fièvre est inconstante, modérée, intermittente ou continue.

Devant ces troubles neurologiques fébriles chez un patient, la conduite à tenir consistera en :

- L'hospitalisation du malade la réalisation d'une ponction lombaire (PL) en l'absence de ses contre-indications que sont les signes de focalisation neurologique (mono ou hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens, mouvements anormaux à type de tremblements et de myoclonies) ou d'HTIC qui seront recherchés à la clinique et à la paraclinique par un scanner cérébral. Le LCR est souvent hypertendu, typiquement clair (la PL soulage transitoirement le patient), lymphocytaire ou à formule panachée mais pauci cellulaire, avec hyperalbuminorachie et hypoglycorachie, mais parfois normal sur le plan biochimique et (ou) cellulaire au cours du SIDA [55].
- un bilan de terrain à la recherche d'autres pathologies associée

### **I.5.2.3 AUTRES LOCALISATIONS**

#### **- L'atteinte cutanée**

Les lésions cutanées se retrouvent chez 10% des patients atteints de cryptococcose, et la grande majorité des patients ayant des lésions cutanées ont une infection disséminée [43]. La lésion typique est une papule asymptomatique qui grossit lentement en pustule ombiliquée

finissant par s'ulcérer, laissant s'écouler un exsudat riche en cryptocoques [69]. Chez les patients sidéens, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [69]. Le siège préférentiel de ces lésions est le visage et les extrémités des membres, sans adénopathie satellite associée. Certaines lésions atypiques simulent une vésicule d'herpès [69]

#### - **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) [57]. 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 [31]. 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 [31]. Les cas d'arthrite septique ont été décrits [29].

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'œil**

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 un tiers des cas [70]. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [29].

#### ➤ **Le cœur**

Elle réalise de véritables myocardites, endocardite, péricardite [46].

#### ➤ **La prostate**

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [46]. Chez le transplanté rénal la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [29]. Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [71].

## **I.6 FORMES CLINIQUES**

### **I.6.1 SELON LE TERRAIN**

- Chez le sujet immunocompétent : la variété *gattii* est le plus souvent responsable de l'infection. Une réaction inflammatoire est observée, réalisant une cryptococcose localisée à début insidieux d'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic. Ainsi, il a été rapporté l'intérêt d'une part de la recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR devant un tableau neurologique inexpliqué avec méningite lymphocytaire et d'autre part, l'intérêt de la quantification des sous-populations lymphocytaires et l'étude de leur fonctionnalité dans le cadre d'une infection opportuniste [72]. Le caractère localisé de l'infection se manifeste par des formes pseudo-tumorales (notamment pulmonaires ou cérébrales) [46].

Il existe un grand intérêt dans ce groupe à rechercher le mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source contaminante, inoculation cutanée...). Ici on a une réponse plus lente au traitement antifongique, des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

- Chez les sujets présentant une immunodépression autre que celle induite par le VIH (cirrhotiques et alcooliques, drépanocytaires, diabétiques) : les formes cliniques et étiologiques sont les mêmes que celles décrites chez les sujets infectés par le VIH.

### **I.6.2 SELON LA SYMPTOMATOLOGIE**

- Les formes cliniquement latentes ou asymptomatiques découvertes de façon fortuite sur un examen systématique du LCR chez un patient immunodéprimé sévère dans un état de cachexie avec asthénie, somnolence, amnésie (formes chroniques)
- Les formes pauci symptomatiques, où on observe les céphalées isolées, fièvre isolée, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [73].
- Forme suraiguë foudroyante : elle est caractérisée par un début brutal et une évolution rapidement mortelle [74].
- Forme fébrile pure
- Forme méningée pure

### I.6.3 SELON LA LOCALISATION

#### I.6.3.1 FORMES ENCEPHALIQUES PURES

➤ **La forme pseudotumorale (cryptococcome) :**

Cette forme survient plus fréquemment sur le terrain immunocompétent. Elle est due à des nodules mycosiques (cryptococcomes). Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [75]: céphalées, vomissements, œdème papillaire, crises épileptiformes généralisées ou partielles, hémiplégie ou hémiparésie, atteinte de paires crâniennes.

Cependant, des cas de cryptococcoses cérébrales sous forme d'abcès cérébraux ont été rapportés chez les patients immunocompétents [76] et atteints de SIDA [77].

- Tableau d'encéphalite diffuse avec des troubles de la conscience, des manifestations motrices (convulsions, déficit) ou psychiatrique (formes théâtrales et maniaques, formes dépressives).

#### I.6.3.2 FORMES MENINGEES PURES [39]

Ici, les ponctions ventriculaires, médullaires permettront, à l'examen microscopique, de voir les cellules absolument caractéristiques de *Cryptococcus neoformans*. Rappelons que ce terme de *neoformans* fait allusion à l'aspect de métastase cancéreuse réalisé en plein tissu nerveux par les amas de cellules cryptococciques, tassées les unes contre les autres, avec relativement très peu de réaction inflammatoire à la périphérie.

#### I.6.3.3 FORMES COMPLIQUEES [61]

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

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

#### I.6.3.4 FORMES ASSOCIEES

Ces formes sont découvertes sur une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Cette ponction lombaire légitime et justifiée par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux appropriés la présence de bactérie cohabitant avec le cryptococque. Cette forme survient le

plus souvent sur le terrain immunodéprimé [29]. Il existe ainsi des associations morbides entre la cryptococcose et d'autres affections. Ce sont :

- Une méningite tuberculeuse [78],
- Une toxoplasmose cérébrale [79],
- Une cirrhose alcoolique [80],
- Un paludisme [81],
- Un lymphome non hodgkinien [82],
- Une neurosarcoïdose [83].

### **1.7 LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN**

Le liquide céphalorachidien, aussi appelé liquide cérébrospinal, est, comme son nom l'indique, présent dans et autour de l'encéphale et de la moelle épinière [84].

Le liquide cérébrospinal (LCS), ou liquide céphalo-rachidien (LCR) en ancienne nomenclature, est un liquide biologique transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale. Il est contenu dans les méninges, plus précisément entre la pie-mère (qui recouvre le système nerveux central) et l'arachnoïde (qui tapisse le versant interne de la dure-mère), c'est-à-dire dans l'espace sous-arachnoïdien [84]. C'est également le liquide qui circule dans les quatre ventricules cérébraux, à l'intérieur du cerveau, dans le canal central de la moelle spinale puis au-delà du tube neural jusqu'au cul-de-sac dural [84].

#### **1.7.1 PRODUCTION ET RESORPTION**

Le liquide cérébrospinal est synthétisé au niveau des plexus choroïdes, structures très vascularisées qui pendent du toit des ventricules cérébraux [84]. Le ventricule V4, par exemple, est formé par un voile médullaire supérieur et inférieur qui présente une toile choroïdienne inférieure où est sécrétée le LCS. La sécrétion du LCS par le ventricule V4 est très minoritaire, celle-ci se faisant surtout dans les ventricules latéraux du télencéphale. [84]

Le LCS circule librement dans le système ventriculaire et les méninges, à travers un circuit continu et ne présente pas de poche isolée de liquide en stagnation, passant par les trous de Monro pour aller dans le 3<sup>e</sup> ventricule, traversant ensuite l'aqueduc de Sylvius pour arriver dans le 4<sup>e</sup> ventricule [85]. De là, deux possibilités s'ouvrent à lui : soit il descend dans le canal de l'épendyme au centre de la moelle spinale, soit il sort par l'ouverture médiane de Magendie et les trous de Luschka au niveau du toit du 4<sup>e</sup> ventricule pour passer dans l'espace sous-arachnoïdien.

Puis il est résorbé par le système veineux cérébral au niveau des villosités arachnoïdiennes [85].

### 1.7.2 CARACTERISTIQUES

Son volume chez l'humain adulte est d'environ  $140 \pm 30$  MI [84]. La production du LCS est de l'ordre de 400 à 500 mL/j [86,84]. Chaque jour, le LCS est renouvelé entre trois et quatre fois en moyenne [86], ou toutes les six à huit heures [84].

La pression normale du LCS (adulte normal allongé sur le côté) est de 5 à 15 cm d'eau, en tout cas inférieure à 20 cm d'eau [87]. Elle oscille avec les pulsations cardiaques (amplitude de 2 cm) et les cycles respiratoires (amplitude de 4 cm). Elle augmente brusquement lors des efforts à glotte fermée (relation directe avec la pression veineuse centrale).

Si quelque chose (saignement, infection, tumeur...) fait obstacle à son drainage, le LCS s'accumule dans les ventricules [84]. Une pression supérieure à 20 cm d'eau témoigne d'une hypertension intracrânienne (HTIC) [84]

### 1.7.3 COMPOSITION MOYENNE [84]

Le liquide cébrospinal normal est constitué de :

- eau : 99 % ;
- protéines (protéïnorachie) :  $0,42 \pm 0,05$  g/l ;
- glucose (glycorachie) : 50 à 75 % de la glycémie ;
- ions (concentration molaire) :
  - Na<sup>+</sup> (sodium) : 147 mmol/L,
  - K<sup>+</sup> (Potassium) : 2,9 mmol/L,
  - Cl<sup>-</sup> (Chlore) : 113 mmol/L,
  - Ca<sup>2+</sup> (Calcium) : 1,1 mmol/L.

### 1.7.4 LA PONCTION LOMBAIRE

La ponction lombaire est le prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) au niveau de l'espace sous-arachnoïdien lombaire à but diagnostique et/ou thérapeutique [88]. Ce geste vise à recueillir du LCR à l'étage lombaire en insérant une aiguille entre les processus épineux de deux vertèbres lombaires adjacentes jusqu'à atteindre l'espace sous-arachnoïdien. Afin d'éviter toute lésion de la moelle épinière le prélèvement est fait entre les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> vertèbres ou entre les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> vertèbres, zone où la moelle épinière n'est plus présente [88]. La ponction

lombaire (PL) est un acte médical. Cet acte, devenu courant dans les services hospitaliers, a été réalisé pour la première fois à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle [88]. Il s'agit d'un geste relativement fréquent, potentiellement douloureux, parfois anxiogène et dont les complications, bien que rares, peuvent s'avérer graves. Comme pour tout geste technique, la bonne connaissance de l'anatomie de la région concernée ainsi que des indications, contre-indications et étapes techniques du geste est indispensable pour la réussite et la sécurité de la procédure.

## Mesure de la pression du LCR

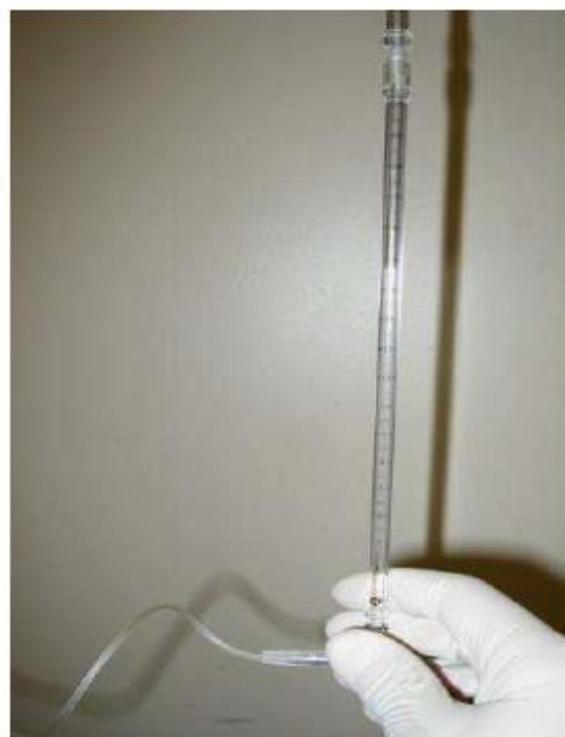
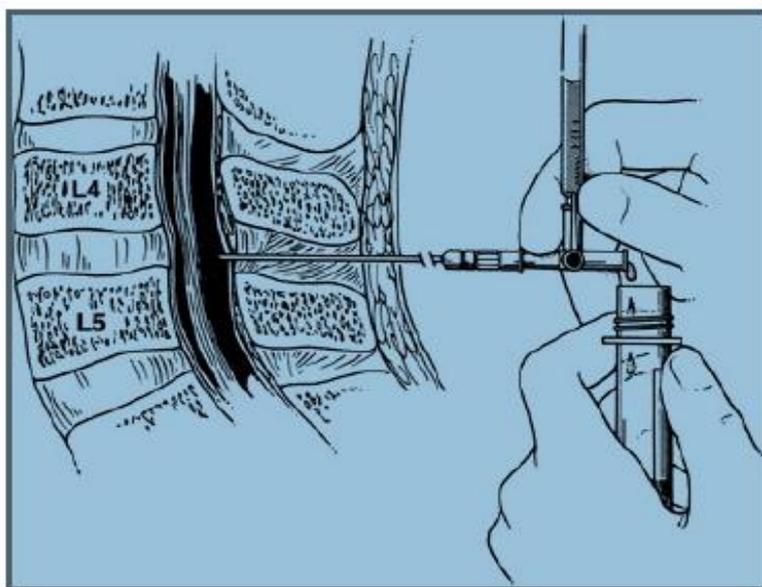


Figure 3 : Tube de STOCKET pression normale du LCR 21 cm d'H2

### 1.7.4.1 INDICATION ET CONTRE-INDICATION

#### 1.7.4.1.1 INDICATION [89]

- Diagnostique
  - Infection du système nerveux central (méningite, encéphalite, myélite)
  - Aide au diagnostic d'hémorragie sous- arachnoïdienne
  - Oncologie (méningite carcinomateuse, leucémie, lymphome)
  - Maladies inflammatoires (syndrome de Guillain Barré, sclérose en plaque, vasculite, sarcoïdose)

- Maladies à prions, démence
- Trouble du turnover du liquide céphalo-rachidien
  - Thérapeutique
- Hydrocéphalie (ponction lombaire évacuatrice)
- Anesthésie spinale ou épidurale
- Traitement médicamenteux intrathécal (cytostatique, antibiotique)

#### 1.7.4.1.2 CONTRE-INDICATIONS ABSOLUE A LA PONCTION LOMBAIRE [89]

##### ➤ Clinique

- HTIC
- Signes de focalisation neurologique
- Glasgow < 11
- crises épileptiques focales ou généralisées après 5 ans
- Crises épileptiques hémicorporelles avant 5 ans
- Instabilité hémodynamique (sauf purpura fulminans)
- Signes d'engagement cérébrale (mydriase unilatérale, hoquet, mouvements d'enroulement)

Ces contre-indications imposent une imagerie cérébrale (TDM sans injection) et sont levés en l'absence d'effets de masse/ signes d'engagement radiologiques

##### ➤ Imagerie (TDM sans injection)

- Signes d'engagement cérébral
- Effets de masse

##### ➤ BIOLOGIE

Anomalie de l'hémostase : TP < 50% ou TCA > 1,5 ou plaquettes < 50000/mm<sup>3</sup>

#### 1.7.4.1.3 MOYENS [ 89 ]

- Blouse en tissu stéril (facultatif)
- Masque chirurgical
- Gants stérils
- Protection pour le lit
- Champ opératoire stérile
- Set de désinfection
- Antiseptique pour la peau (chlorhexidine, povidon-iode)
- Seringue et aiguille pour l'anesthésie locale (lidocaïne 1%)

- Une aiguille de ponction lombaire de type whitacre spinal atraumatique de type 22G
- Un manomètre stérile (mesure de la pression du LCR)
- Trois à quatre tubes stériles pour les analyses



Figure 4: Aiguille à ponction lombaire [ 89 ]

#### 1.7.4.1.4 TECHNIQUE

Désinfection centrifuge trois fois à partir du site de ponction. Ensuite, mettre le champ stérile en place et procéder à l'anesthésie locale (2-3 ml de lidocaïne 1% par exemple) cutanée et sous-cutanée au site de ponction. Attendre une à deux minutes pour que l'anesthésie fasse effet. Avancer horizontalement avec un angle d'environ 15-20° en direction crâniale. Si on butte contre une structure osseuse, retirer l'aiguille jusqu'au tissu sous cutané et la réinsérer avec un angle légèrement différent. Continuer à avancer jusqu'à ce qu'on ressente la sensation «de perforer une feuille de papier» (augmentation puis perte de résistance). C'est le signe du passage à travers le ligament jaune [90]. On se trouve alors dans l'espace sous-arachnoïdien. Après avoir retiré le mandrin vérifier l'écoulement du LCR. En l'absence de reflux de liquide, appliquer une rotation à l'aiguille pour exclure l'obstruction par un lambeau de tissu dural. En cas d'échec, remettre le mandrin et avancer par petits mouvements de 2-3 mm. Après chaque mouvement retirer le mandrin et vérifier l'écoulement du LCR [91]. Ne pas oublier de mesurer la pression d'ouverture : fixer le manomètre à l'aiguille et aligner le 0 à la hauteur de l'aiguille. Attendre jusqu'à une stabilisation de la pression et noter le chiffre (normale 5-20 cm H<sub>2</sub>O). Afin de tester la perméabilité ventriculo-spinale, on peut procéder à la manœuvre de Queckenstedt. A la fin de la récolte, remettre le mandrin en place (important car cela permet de diminuer le risque de syndrome post-PL ou d'une arachnoïdite). Retirer l'aiguille, désinfecter, mettre un pansement [92 ].

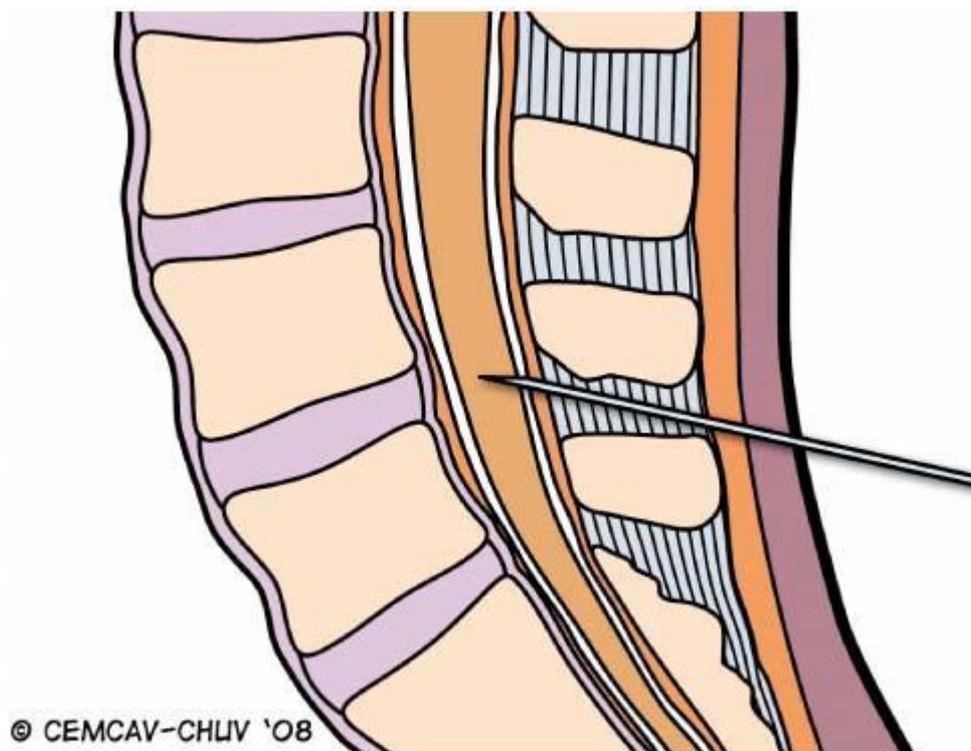


Figure 5: passage de l'aiguille à ponction lombaire à travers le ligament jaune [90]

#### 1.7.4.1.5 RISQUES ET EFFETS INDESIRABLES

Pendant la réalisation de la ponction lombaire, il est possible que l'aiguille touche la racine d'un nerf entraînant une décharge électrique vive dans l'une ou l'autre des deux jambes [93]. Cet effet secondaire même s'il est désagréable ne dure pas longtemps et n'est pas suivi d'effets neurologiques notables. Cependant l'effet secondaire le plus courant est le « mal de tête » qui suit la ponction lombaire [ 93 ]. Afin de réduire ou de limiter au maximum ces maux de tête ; on conseille au patient de rester allongé complètement à plat pendant au moins deux à trois heures après la ponction lombaire. On lui conseille aussi de boire de l'eau abondamment. Malgré ces précautions, le patient peut subir ce qu'on appelle « un syndrome post ponction lombaire » avec des maux de tête assez sévères. Plus rarement le patient peut aussi connaître ce que l'on appelle « un effet de surdité » lors des changements rapides de position de la tête avec l'impression qu'un liquide lui obstrue le tympan [93]. Le patient peut également ressentir une douleur dans le bas du dos à l'endroit où l'aiguille à ponction a été introduite. Cependant cet inconfort est minime et ne devrait pas durer longtemps. Parmi les autres effets secondaires possibles mais rares, il est possible d'avoir un

saignement dans le canal lombaire voir même des réactions allergiques au produit anesthésique [93]. Dans des situations exceptionnelles, la ponction lombaire peut être suivie par ce que l'on appelle « un engagement » du système nerveux central. Cette complication survient si une « hypertension intracrânienne » (augmentation de la pression dans le cerveau) est présente avant la ponction. Cet engagement se traduit par des maux de tête atroces, des troubles de la conscience et une hypertonie des jambes et des bras avec aussi des troubles cardiaques et respiratoires pouvant entraîner la mort. [93]

#### **1.7.4.1.6 BENEFICE DE LA PONCTION LOMBAIRE [94].**

Elle est effectuée dans un but diagnostique en cas de maladie infectieuse (méningite ou méningo-encéphalite), de maladie inflammatoire (sclérose en plaques, névrite optique, syndrome de Guillain-Barré), de maladie vasculaire (hémorragie méningée en cas de normalité du scanner), de syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer, maladie de Creutzfeldt-Jakob, neurosyphilis) [94]. La PL est parfois indiquée dans un but thérapeutique pour soulager les céphalées lors d'une hypertension intracrânienne bénigne, pour améliorer les signes d'une hydrocéphalie, pour injecter des médicaments tels que des anesthésiques, des antalgiques, des antibiotiques, des produits anti-cancéreux. Elle peut également permettre de mesurer la pression du liquide céphalo-rachidien. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale, effectuée le plus souvent à l'aide d'un patch posé sur la peau. Bien que décrite pour la première fois depuis plus de cent ans, la PL reste un examen important dans le diagnostic des maladies neurologiques [95]. De même lors d'une hydrocéphalie à pression normale (HPN), la PL dite soustractive permet non seulement d'améliorer les signes mais aussi de confirmer le diagnostic a posteriori [95].

En effet, les ponctions lombaires soustractives ou de décharge sont réalisées dans le but de diminuer l'hypertension intracrânienne à l'origine des céphalées intenses, et de la mortalité précoce.

Cependant des cas de décès précoces [96,97] surviennent lorsqu'il y a présence de facteurs de mauvais pronostic tel que :

- Age supérieur à 60 ans
- Présence de trouble de la conscience
- Retard de prise en charge > 72h

- Hyperpression du LCR > 200 mmH<sub>2</sub>O
- Hyponatrémie
- Hypocellularité du LCR < 20/mm<sup>3</sup>

## I.8 DIAGNOSTIC

### I.8.1 DIAGNOSTIC POSITIF

#### I.8.1.1 ARGUMENTS EPIDEMIOLOGIQUES

Il s'agit de :

- La notion d'exposition à des matières organiques susceptibles de renfermer les cryptocoques, notamment les fientes d'oiseaux (pigeon) [47, 48], l'ingestion de fruits et lait contaminés [49, 50], ceci pour les variétés *grubii* et *neoformans* ; l'exposition aux inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [98] les déjections de koalas [54] pour la variété *gattii*.
- Un terrain immunodéprimé (VIH, corticothérapie au long cours, affection immunodéprimante...)

#### I.8.1.2 ARGUMENTS CLINIQUES

**Les céphalées** : de siège frontal, temporal ou rétro-orbitaire rebelles aux antalgiques habituels. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à plus de 70% des cas [55].

**Le syndrome méningé avec raideur de la nuque** n'est retrouvé que dans environ 30% des cas [29].

**La fièvre** modérée est présente dans plus de 70% des cas [55]. Des signes encéphalitiques (trouble de la vigilance, confusion mentale) sont également observés [43]. Vertiges, irritabilité, troubles de l'idéation, crises convulsives, déficit moteur, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien peuvent apparaître dans 20-50% des cas (y compris chez les patients sans facteurs de risque) [55].

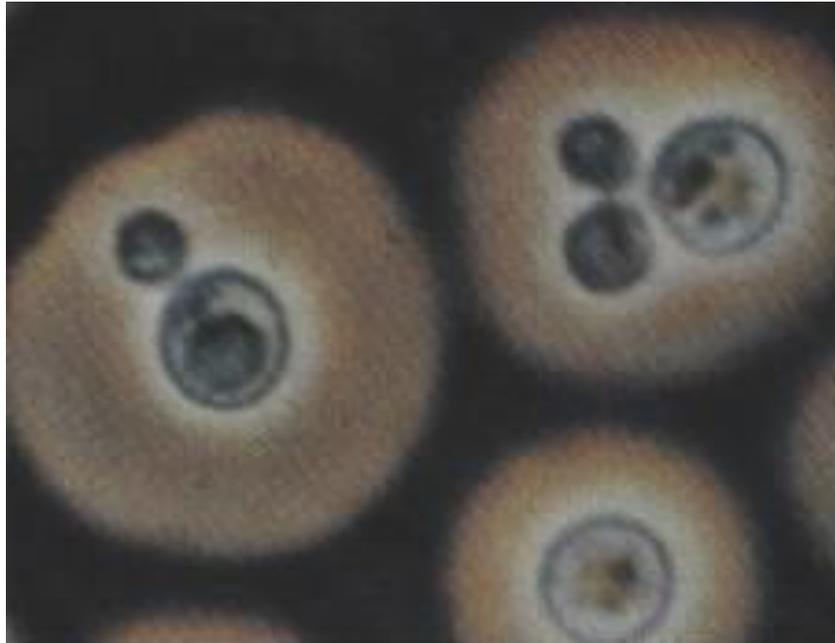
Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois, entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques [51].

#### I.8.1.3 ARGUMENTS PARACLINIQUES

La mise en évidence du cryptocoque est le seul critère formel du diagnostic.

#### I.8.1.3.1 DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

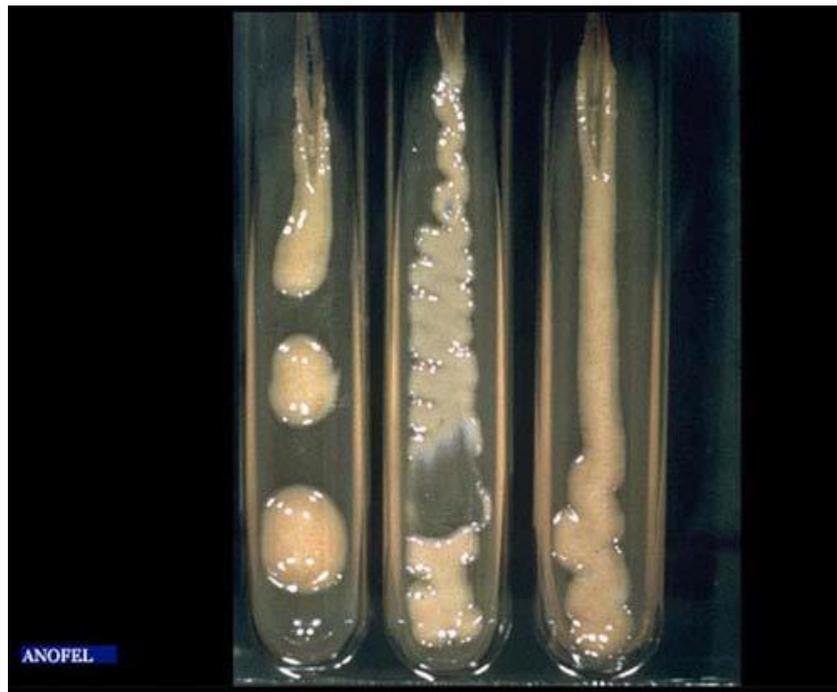
**L'examen microscopique direct** du LCR après adjonction d'une goutte d'encre de Chine diluée, met en évidence des levures capsulées par contraste chez 50 à 70 % des patients avec une spécificité satisfaisante lorsque l'examineur est entraîné [72].



**Figure 6:** Examen du LCR (encre de Chine x 1000) : présence de nombreuses levures encapsulées [45].

#### **Mise en culture du LCR**

Le diagnostic formel repose sur la culture de la levure, culture sur milieu de Sabouraud sans Actidione® (cycloheximide) [44, 64, 61]. Après incubation à 37°C pendant 48 heures au minimum, on a des colonies blanc crème [61]. Cette température favorisant la naissance de l'espèce *neoformans*, plutôt que celle des autres espèces [39]. Cette culture permet l'identification définitive de la levure.



**Figure 7:** culture de Cryptocoques [45].

Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées au moins 3 semaines, surtout si le patient prend déjà des antifongiques [55]. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100% des cas [29]. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levures dans le prélèvement [29], d'où il est préférable d'ensemencer de grands volumes pour augmenter le pourcentage de cultures positives [55]. La levure est uréase positive et ne fait fermenter aucun sucre. La souris inoculée par voie intracrânienne meurt en 8-10 jours d'une maladie généralisée [61]. Par ailleurs, *C. neoformans* n'utilise pas le galactose et est très sensible à la température [61]. Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres sites : sang, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées [29, 46].

#### I.8.1.3.2 IMMUNODIAGNOSTIC

##### I.8.1.3.2.1 ANTIGENES

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

méningo-encéphalites (99% de LCR positifs). Elle est exceptionnellement négative [99]. 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 [29].

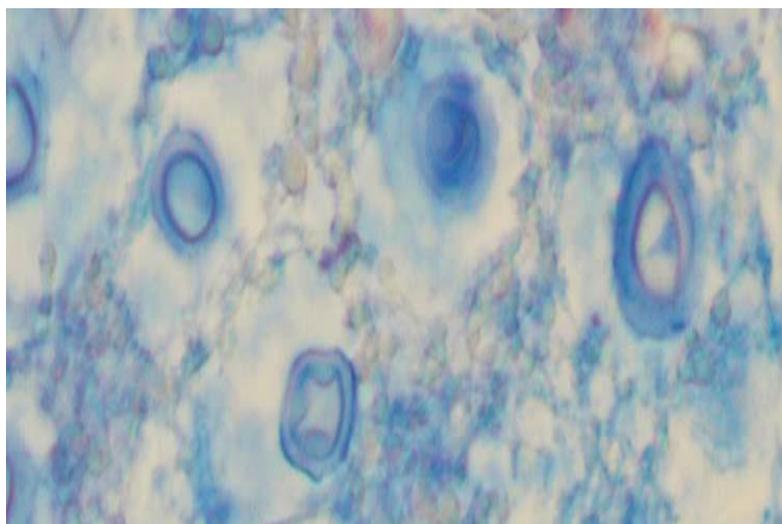
Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase) permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les Antigènes cryptococciques intégrés à des complexes immuns. Il faut enfin signaler la présence de réactions croisées dues à des communautés antigéniques avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella sp*) [29]. 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 [61].

#### I.8.1.3.2.2 ANTICORPS

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades ou faible antigénicité du champignon, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule [75,100].

#### I.8.1.3.2.3 ANATOMOPATHOLOGIE [37]

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



**Figure 8:** Bleu Alcian X 40 ; Levures à parois colorées en bleu [100].

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 méningoencéphalite.

Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaissies, opaques, congestives. L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [29]. Le cryptocoque est colorable par l'hématéine éosine en rose pâle, et la capsule apparaît comme un halo légèrement réfringent. La méthode de Gomori-Grocott (imprégnation argentique) colore les levures en noir, mais ne permet pas de visualiser la capsule. La capsule peut être colorée de façon spécifique soit par le bleu Alcian (elle apparaît en bleu), soit par la méthode de Mayer au Muci-carmin (elle apparaît en rouge). *C.neoformans* est la seule levure Muci-carmin positive et bleu Alcian positive. Le rouge Sirius confère à la capsule une coloration rouge et une biréfringence en lumière polarisée, avec images en croix de Malte [29].

## **I.8.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **I.8.2.1 LA MENINGITE TUBERCULEUSE [63]**

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

L'examen du LCR essentiel pour le diagnostic montre :

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

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

#### **I.8.2.2 LE NEUROPALUDISME [61]**

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

#### **I.8.2.3 LA TOXOPLASMOSE CEREBRALE [63]**

Elle sera éliminée devant l'absence d'évolution favorable sous traitement d'épreuve à base de pyriméthamine plus sulfadiazine.

#### **I.8.2.4 AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS [63]**

→ La listériose, une hémorragie méningée, une méningite syphilitique, une méningite brucelienne, une méningo-encéphalite à cytomélovirus (CMV), une méningo-encéphalite à VIH.

→ Le tuberculome cérébral, le lymphome cérébral, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), l'abcès cérébral à pyogènes.

### **I.9 TRAITEMENT**

#### **I.9.1 TRAITEMENT CURATIF**

Le but du traitement curatif est de :

- Stériliser le LCR
- Eviter la survenue de complications ou les prendre en charge le cas échéant.

#### **I.9.1.1 MOYENS**

##### **Amphotéricine B (Am B) injectable 50mg 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 [29]. 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 [29]. 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 [29]. 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.

### **Les formes lipidiques d'AmB [15]**

Elles résultent de l'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide). Les liposomes d'Am B

(Ambisome®) qui ont été synthétisés afin de diminuer la toxicité de l'Am B classique ont l'avantage d'être mieux tolérés et de mieux diffuser à travers la barrière hémato-méningée. En effet, certains essais cliniques ont utilisé jusqu'à 4 voire 10mg/kg/j d'Ambisome® sans qu'une néphrotoxicité ou une myélotoxicité soit observée. Leur coût élevé en limite l'utilisation courante.

### **Flucytosine = 5 Fluorocytosine= 5FC (Ancotil®) comprimés de 500mg 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 25mg/l et en dessous de 100mg/l. Sur 95% des souches sauvages de cryptocoque, mais si elle est utilisée en monothérapie, des résistances par mutation apparaissent dans 30% des cas [29, 46]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [100].

### **Les dérivés azolés**

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

### **LE FLUCONAZOLE (FCZ), TRIFLUCAN® EN PERFUSION DE 100MG ET EN GELULES 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, la tolérance est bonne [61].

Toutefois, il peut entraîner des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et ballonnements abdominaux), une élévation des transaminases ou un rash cutané [63].

### **Itraconazole (ICZ), Sporanox® comprimé de 100 mg et en suspension buvable DE 10 MG/ML [37]**

Produit uniquement disponible *per os*, c'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Son taux de fixation aux protéines est très élevé, son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites inactifs. Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytes [29]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques. Sa tolérance est bonne. Les taux sériques peuvent être abaissés, voire 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'azolés et des conditions d'expérimentation [69]

#### **I.9.2 INDICATIONS DE LA CRYPTOCOCCOSE NEUROMENINGEE**

- Chez le sujet immunocompétent [72]

Le traitement classique consiste en l'association, pour une durée de 6 semaines, de l'amphotéricine B intraveineuse (au moins 0,5 mg/kg/j) à la Flucytosine (150mg/kg/j IV ou *per os* en 4 prises). Une surveillance des taux sériques de Flucytosine est nécessaire afin de

limiter les risques de toxicité médullaire. Actuellement, un relais doit être pris par le fluconazole ( $\geq 400\text{mg/j}$ ) en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures pour une durée totale de 3 mois. Une surveillance étroite pendant 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement, puis au moins trimestrielle tant que le déficit immunitaire persiste est indispensable.

➤ Chez le sujet immunodéprimé au VIH

Le traitement d'attaque d'une cryptococcose neuroméningée repose sur l'association d'Am B(0,7-1mg/kg/j en IV) et de 5FC (100mg/j répartis en 4 prises orales) pendant 15 jours, avec surveillance de la toxicité rénale et hématologique, et relais pendant 8 à 10 semaines par un dérivé triazolés, de préférence le fluconazole 400mg/j [100]. Ce protocole permet de diminuer la mortalité initiale, d'accélérer la stérilisation du LCR et de limiter le nombre des rechutes. Il est déconseillé de débiter le traitement d'attaque par un dérivé azolé. On peut parfois utiliser les dérivés lipidiques de l'Am B en cas d'insuffisance rénale ou encore l'association de fortes doses de FCZ (400-800mg/j) et de 5-FC (100-150mg/kg/j). Dans tous les cas, il est impératif de traiter l'hypertension intracrânienne (pression du liquide céphalorachidien  $> 250\text{mmD'H}_2\text{O}$ ) par des ponctions lombaires évacuatrices et de surveiller la stérilisation du liquide céphalorachidien au bout de 2 semaines et de 8-10 semaines de traitement d'attaque avant de passer au traitement d'entretien [75]. Le traitement prophylactique des rechutes par le fluconazole (200mg/j) doit être systématique chez les patients atteints de sida [55, 61]. Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente, de 1 à 2 semaines, et la surveillance de l'efficacité thérapeutique doit être faite par l'examen clinique et la recherche de non-stérilisation des sites infectés. La guérison n'est obtenue qu'après au moins 6 semaines de traitement, et seulement dans 50 à 70% des cas selon le déficit immunitaire sous-jacent [55].

### **I.9.3 TRAITEMENT PREVENTIF**

#### **I.9.3.1 PREVENTION PRIMAIRE**

- Il s'agit de la protection de l'immunodéprimé des zones susceptibles de renfermer le champignon, et de l'interdiction de la profession d'éleveur d'oiseaux.
- Restaurer l'immunité par le traitement antirétroviral (ARV) chez les sujets infectés par le VIH. Les critères de mise sous traitement ARV au Mali sont cliniques (classification OMS) et immunologiques :
  - Stade 4 de l'OMS, quel que soit le nombre de CD4 (en l'absence de tuberculose).

- Stade 3 de l’OMS, avec un taux de CD4 < 350/mm<sup>3</sup>
- Stade 1 et 2 de l’OMS, avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

Un bilan paraclinique pré thérapeutique minimal est à effectuer. Il comprend : un hémogramme, les transaminases, la créatininémie, la glycémie, le taux de CD4 et la charge virale. Le schéma de trithérapie de première intention proposé est le suivant [102]:

- Patient VIH-1 avec un taux d’hémoglobine  $\geq 8,5$ g/dl, prescrire : AZT (zidovudine) + 3TC (lamivudine) + NVP (nevirapine)
- Patient VIH-1 avec un taux d’hémoglobine < 8,5g/dl, prescrire : D4T (stavudine) + 3TC + NVP
- Patient VIH-2 : les critères de mise sous traitement seront les mêmes que pour ceux infectés par le VIH-1. Dans ce cas, toutes les molécules ARV peuvent être utilisées à l’exception désinhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (NVP, Efavirenz): D4T + 3TC + Indinavir/r
- Patient ayant une sérologie doublement réactive (VIH-1+2) : ils sont traités comme des patients VIH-2 séropositifs.

#### **I.9.3.2 PREVENTION SECONDAIRE**

Il repose sur un traitement d’entretien à vie seul capable d’éviter les rechutes spontanées chez l’immunodéprimé, à base de fluconazole (200mg/j) [38, 53].

#### **I.9.3.3. VACCINATION [62]**

Avec les avancées spectaculaires dans le séquençage du génome, du génie génétique, un solide progrès dans la recherche de vaccin fongique a été fait. Des anticorps (AC) monoclonaux protecteurs de l’homme et de la souris contre *Cryptococcus* sp ont été découverts comme pouvant activer le chemin classique et la déposition des produits du complément à la surface de la cellule dans un chemin spécifique, bien que le vrai rôle de l’activation du complément pour la protection passive par les AC anti-cryptococciques humains reste à définir. Avec l’efficacité démontrée d’AC divers dans l’approche passive de la vaccination, il y’a une confiance grandissante dans la future disponibilité d’outils immunologiques sûrs et efficaces pour combattre mortellement les champignons chez un hôte affaibli.

## **II PRONOSTIC**

### **II.1 EVOLUTION**

Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente, de 1 à 2 semaines, et la surveillance de l'efficacité thérapeutique doit être faite par l'examen clinique et la recherche de non-stérilisation du LCR [55].

### **II.2 PRONOSTIC**

Le pronostic de cette affection est assez péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoces. Seule une modification du titre antigénique cryptococcique dans le LCR aurait une valeur prédictive de l'échec thérapeutique ou de l'apparition d'une rechute [55].

## **III METHODOLOGIE**

### **III.1 MATERIELS**

#### **III.1.1 CADRE ET LIEU D'ETUDE**

##### **III.1.1.1 PRESENTATION GENERALE DU CHU**

Le CHU de Treichville est l'un des cinq CHU dont dispose la Côte d'Ivoire. Il est localisé dans la commune de Treichville à Abidjan. Créé en 1938, l'établissement était au départ un hôpital annexe de l'hôpital du Plateau à Abidjan. Il acquiert son statut de CHU en 1976. Il est situé à l'intersection du boulevard de Marseille et du boulevard du port dans la commune de Treichville. Il couvre sur une superficie de 42 hectares et a une capacité de 700 lits. Il comprend plusieurs services de chirurgie et de médecine.

➤ Les services de médecines sont :

- Le service de pneumologie qui dispose d'un plateau technique permettant la réalisation des principaux examens de cette spécialité.
- Médecine et clinique médicale qui est un service de médecine interne et qui comporte une unité d'endoscopie digestive.
- Cancérologie
- Gynécologie obstétrique
- Pédiatrie
- Dermatologie
- Neuropsychiatrie
- Cardiologie : connu sous le nom d'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA)
- ORL
- Ophtalmologie
- Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) où s'est déroulée notre étude

➤ Les services de chirurgie sont :

- Clinique I et clinique chirurgicale II
- Chirurgie infantile ou pédiatrique
- Chirurgie II et clinique chirurgicale
- Clinique Chirurgicale III et Urgence chirurgie I
- Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

➤ Les laboratoires d'analyses biologiques :

- CEDRES
- TOP LABO
- Le laboratoire central

### III.1.1.2 PRESENTATION GENERALE DU SMIT

Le SMIT reçoit des patients souffrant de pathologies infectieuses diverses. Il s'occupe en plus des consultations des PVVIH, des prescriptions ARV. C'est le service de référence en matière de prise en charge des PVVIH et de leurs complications. Le service comprend :

- 3 Unités d'hospitalisations
- L'unité 2 avec ses 12 lits
- L'unité 3 avec 12 lits également
- La clinique avec ses 23 lits

Chaque unité comprend une salle de garde pour les médecins et une autre pour les infirmiers.

- Une salle de garde pour les étudiants
- Une unité de consultations
- Une pharmacie approvisionnée en ARV et d'autres médicaments anti infectieux
- Une salle de prélèvement et de dépistage du VIH
- 3 salles de conférences
- Une salle d'archives
- La salle des convives
- Des bureaux pour le chef de service, les professeurs, les médecins, les coordonnateurs des différentes unités, les conseillères communautaires et l'archiviste.

Le personnel est composé de :

- 4 professeurs dont 3 titulaires et 1 agrégé ;
- 3 Maitres assistants ;
- 3 Assistants hospitaliers ;
- 3 Attachés de recherche ;
- Pharmaciens ;
- Médecins en spécialisation ;
- Coordonnateurs ;
- Infirmières et ;

- Aides-soignantes

### **III.1.1.3 ORGANISATION DES ACTIVITEES**

Les visites d'enseignements ont lieu chaque jour au lit du malade. Les mercredis après-midi sont réservés au staff de prescription ARV et la matinée du vendredi au grand staff

### **Patients de l'étude**

- Population source

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

- Population cible

Patients chez qui le diagnostic de cryptococcose neuro méningée fut posé après examen parasitologique et mycologique du LCR

## **III.2 METHODE**

### **III.2.1 TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective à collecte rétrospective et prospective, prenant en compte tous les cas confirmés de cryptococcose neuroméningée hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 31 Janvier 2020, soit une durée de 72 mois.

### **III.2.2 CRITERES D'INCLUSION**

- Les malades ayant une sérologie rétrovirale positive ou négative
- Les malades hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville
- Présentant une fièvre au long cours, des céphalées intenses avec trouble de la vigilance 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) du LCR.

### **III.2.3 CRITERES DE NON INCLUSION**

- Les patients ayant une cryptococcose extra-méningée
- Les patients âgés de moins de 15 ans

#### III.2.4 DEROULEMENT DE L'ETUDE

Nous avons d'abord élaboré un protocole de recherche qui a été corrigé, amendé et validé par le directeur de la thèse. Dans le protocole, nous avons défini le questionnaire comme outil de collecte de données. Nous avons ensuite procédé à la recherche des dossiers d'hospitalisations. Rappelons que ces dossiers étaient stockés dans la salle d'archivage du service. Seules les personnes autorisées avaient droit à leur accès. Nous avons ainsi trié tous les cas de Cryptococcose neuroméningée et avons procédé à une analyse de contenu afin de transcrire les variables relatives sur notre questionnaire. Concernant les patients hospitalisés durant notre séjour au service, nous avons directement transcrit les données relatives à notre enquête sur notre support de collecte avant que le dossier ne soit archivé. Enfin, les questionnaires déjà transcrits ont été vérifiés avant de reclasser les dossiers d'hospitalisation.

#### III.2.5 RECEUIL DES DONNEES

- **Données sociodémographiques :** Age, profession, sexe, situation matrimoniale, provenance
- **Antécédents médicaux :** Tuberculose, Toxoplasmose, VIH, Diabète, patients sous ARV ou non
- **Clinique :** signes neurologiques (céphalées, vomissements, raideur de la nuque, troubles de la vigilance, convulsion, cervicalgies, paresthésies au niveau des membres, déficit sensitivo-moteur, etc.).
- **Microbiologie :** Recherche de levure dans le LCR à l'examen direct après coloration à l'encre de chine et la culture sur milieu spécifique de Sabouraud.
- **Autres examens biologiques :** cytologie et biochimie (protéines et glucose) du LCR  
Numération Formule Sanguine (NFS) ; Ionogramme sanguin ; Urémie ; créatininémie ; transaminases ; taux de prothrombine (TP), glycémie ; taux de lymphocytes CD4 ; charge virale plasmatique.
- **Imagerie :** TDM (atteinte des méninges, du cervelet, du tronc cérébral, des hémisphères, hydrocéphalie, vascularite, œdème cérébral) ;
- **Diagnostic :** pathologies associées (tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire, toxoplasmose cérébrale, méningite purulente, paludisme, infection urinaire, insuffisance rénale etc.)

- **Prise en charge thérapeutique** : Date d'admission, du diagnostic et du début du traitement antifongique ; Molécules antifongiques ; Ponction lombaire de décharge ; autres traitements associés, etc.)
- **Techniques de mesure de la pression du LCR** : la mesure de la pression intracrânienne s'est faite de façon manuelle à l'aide d'un mètre ruban appréciant la remontée du LCR dans un perfuseur initialement adapté au mandrin de l'aiguille à ponction lombaire



**Figure 9** : Technique de mesure et de décharge du LCR au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville

- **Données évolutives** : Issue de l'hospitalisation c'est-à-dire décès ou sortie vivant (exeat, transfert ou sortie contre avis médical) ; date de l'issue de l'hospitalisation

### III.2.6 ANALYSES STATISTIQUES

Les données préalablement décrites et recueillies au moyen de la fiche d'enquête standardisée, ont été saisies dans une base de données sur le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0. En outre les logiciels Microsoft Excel 2007 et Word 2007 ont été utilisés pour le traitement de texte et la confection des figures.

La distribution des variables quantitatives a été décrite par les moyennes, écart-types, médianes et extrêmes. Cependant, les paramètres qualitatifs ont été exprimés sous formes d'effectifs et de pourcentages. Selon l'effectif attendu dans les cases, le test de khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour étudier les liens entre les variables qualitatives avec un seuil de significativité  $p \leq 0,05$ .

### III.2.7 CONSIDERATION ETHIQUES

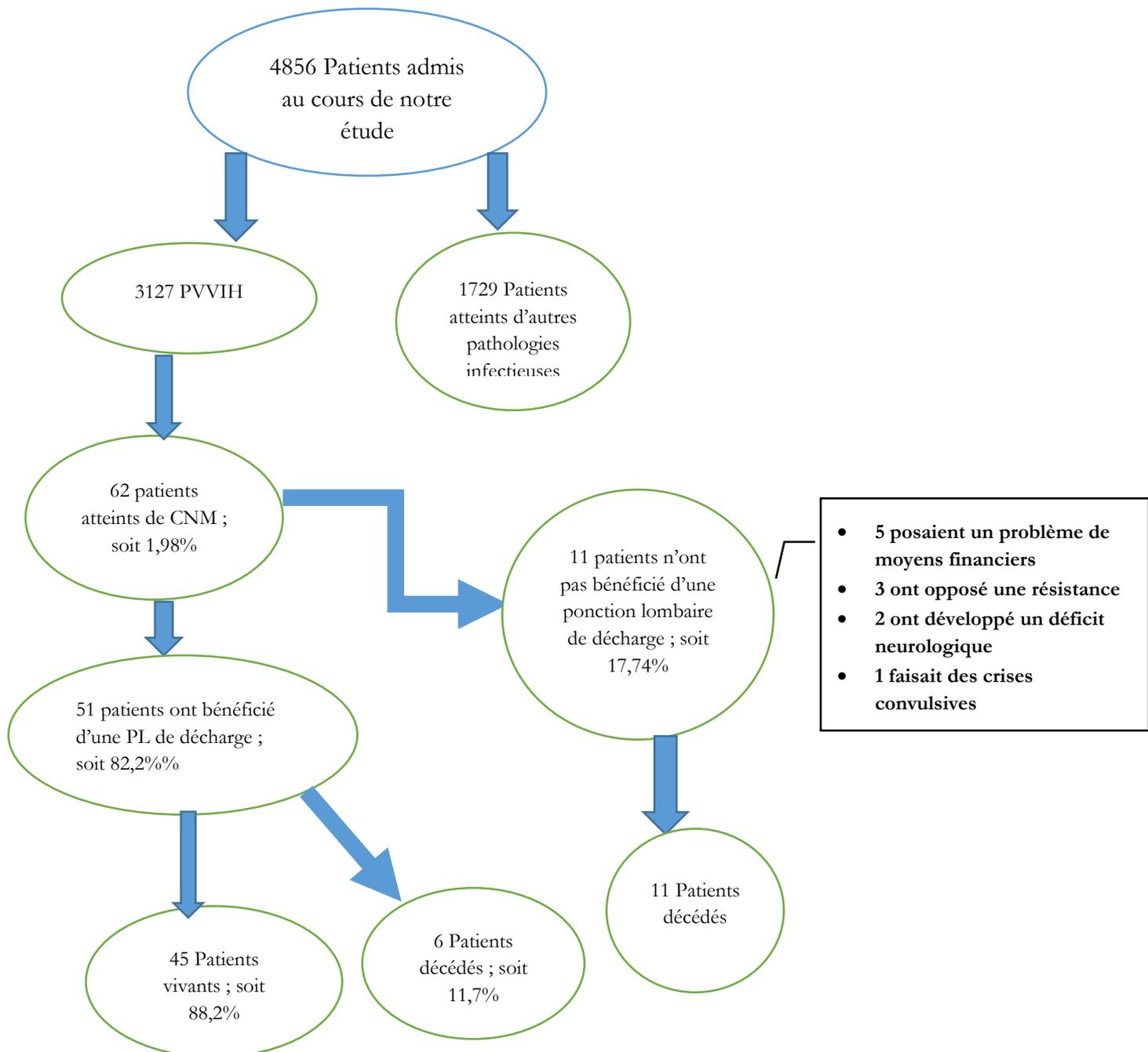
Nous avons obtenu l'accord du chef de service et de la direction pour mener à bien cette étude.

Le consentement des malades n'a pas été nécessaire, car nous avons utilisé les Registres d'hospitalisation et les dossiers patients.

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

## IV RESULTATS

Du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 janvier 2020, 4856 patients ont été hospitalisés au SMIT du CHU de Treichville d'Abidjan parmi lesquels nous dénombrons 3127 PVVIH dont 62 atteints de cryptococcose neuroméningée.



**Figure 10** :\_Diagramme de flux présentant le nombre de patient atteints de CNM admis au service de maladies infectieuses et tropicales du 01 janvier 2015 au 31 janvier 2020.

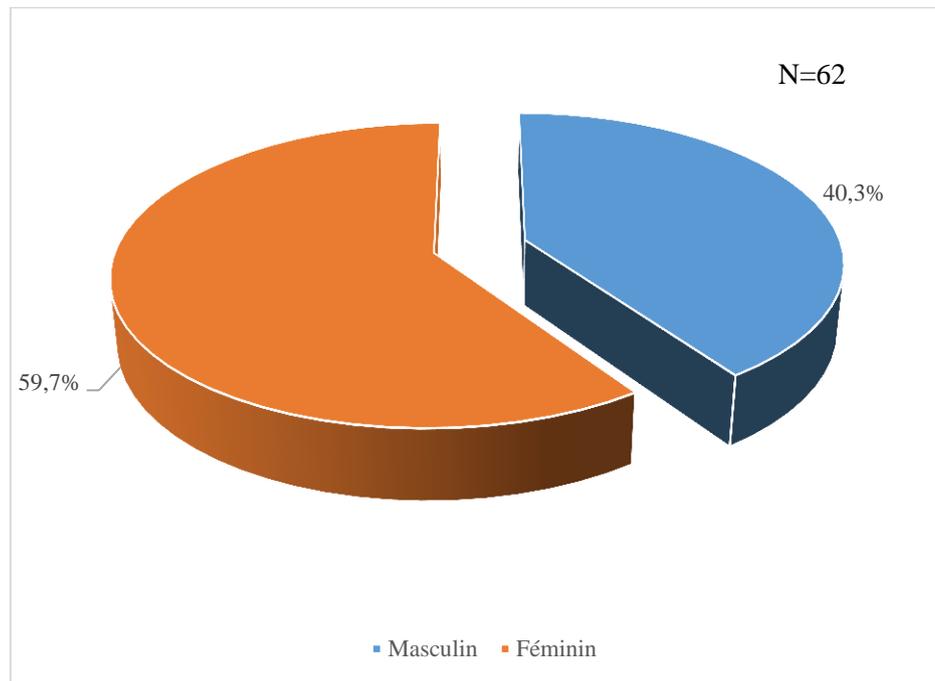


— Courbe de fréquence des patients atteints de CNM par année

**Figure 11** : Répartition annuelle des patients atteints de CNM

Après une ascension du nombre de cas de CNM à partir de 2015, le pic est atteint en 2018 avec 21 cas puis s'ensuit une décroissance pour atteindre 4 cas en janvier 2020.

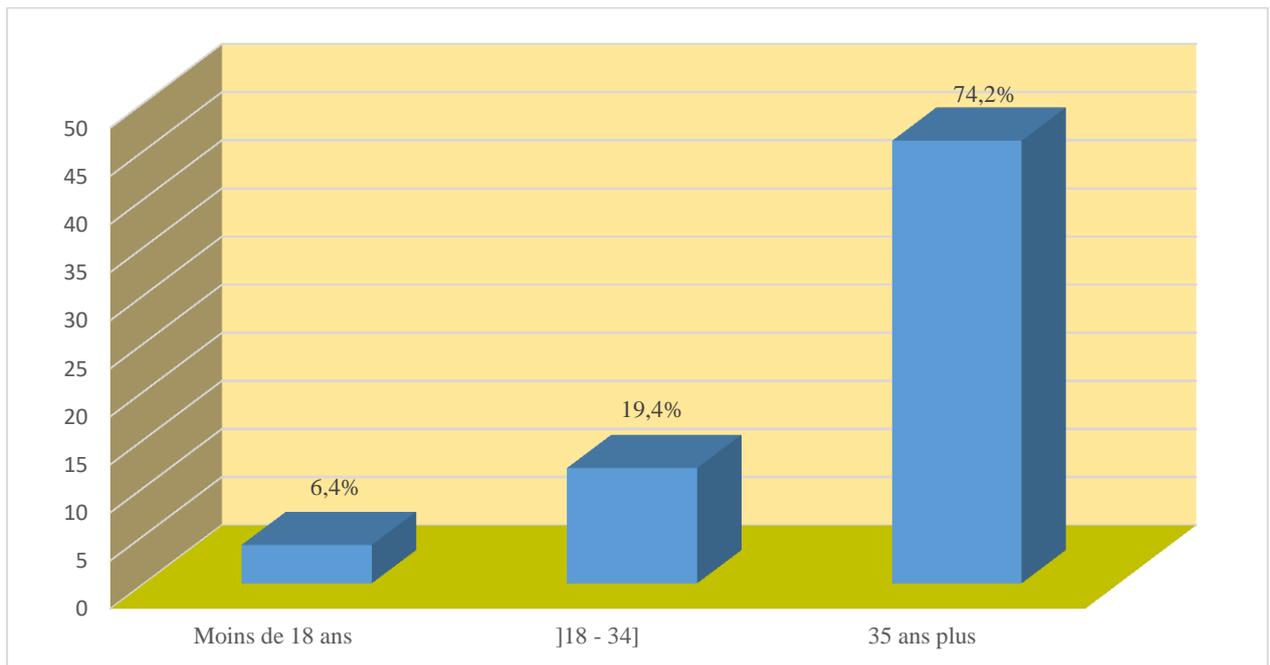
#### IV.1 CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS



**Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe**

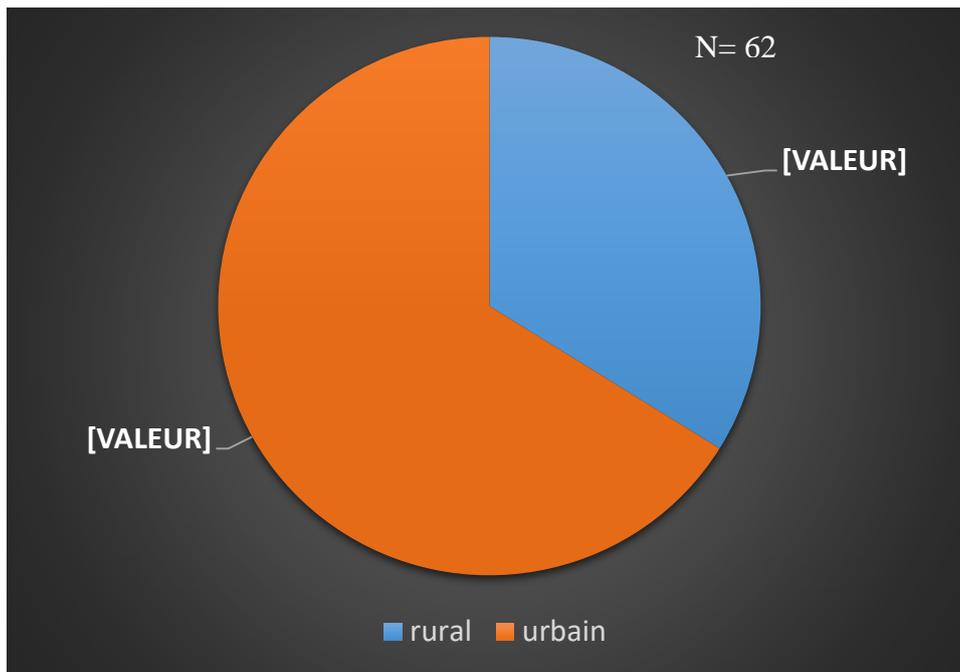
Plus de la moitié des patients souffrant de CNM étaient des femmes, sex-ratio H/F= 0,69

### Répartition des patients selon l'âge



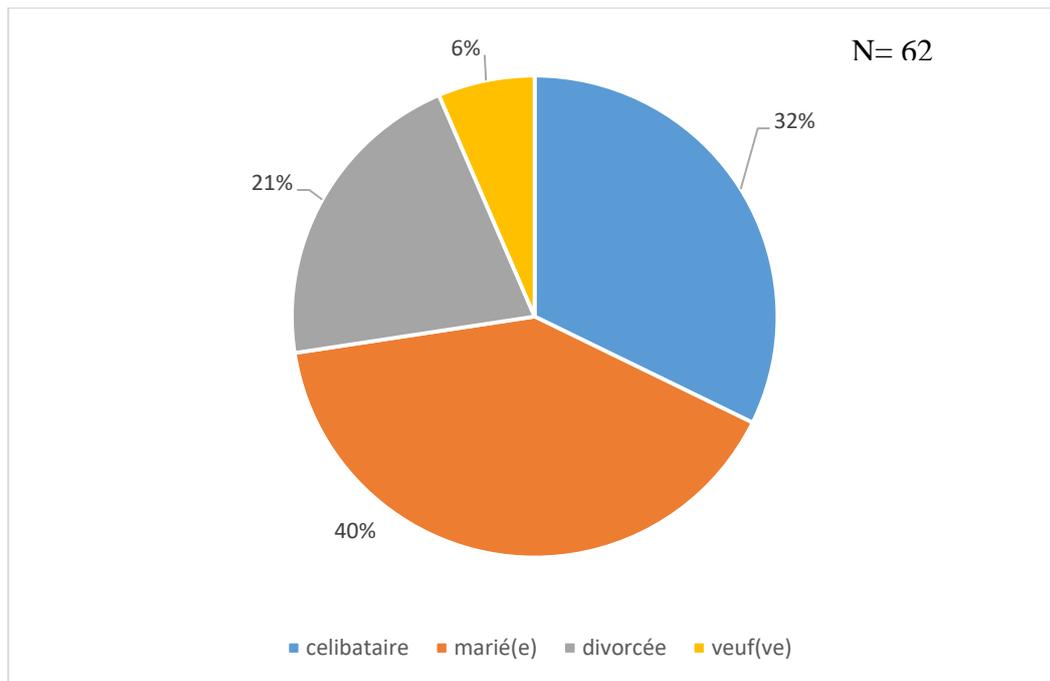
**Figure 13** : Répartition des patients selon l'âge

La majorité de nos patients étaient âgés de 35 ans et plus. Avec une moyenne de  $40,11 \pm 10,96$  ans. L'âge médian est de 41,50 ans avec des extrêmes de 15 et 64 ans.



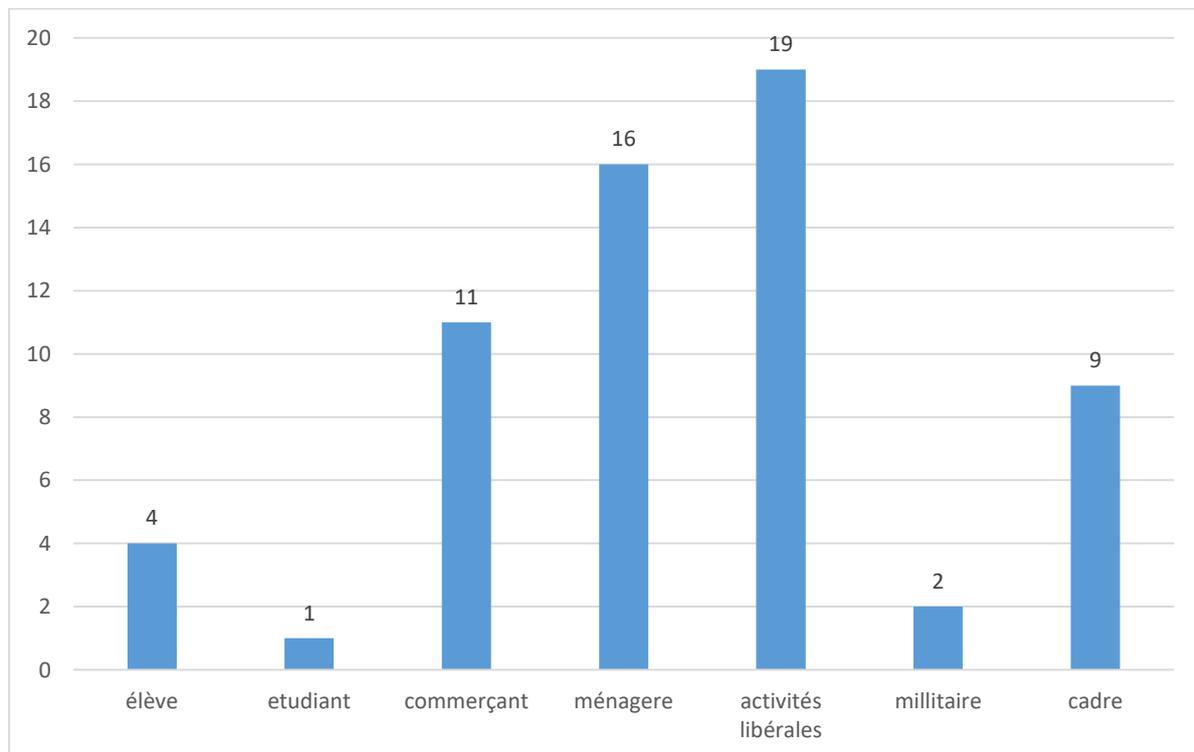
**Figure 14 : répartition des patients selon le lieu de provenance**

La majorité des patients (66%) résidait en zone urbaine



**Figure 15 : Répartition des patients selon la situation matrimoniale**

Les mariés représentaient 40%, suivi des patients divorcés avec 32%.



**Figure 16 : Répartition des patients selon la profession**

Les patients exerçant une activité libérale étaient les plus représentés avec 30,6%, suivi des ménagères avec 25,8%,

#### IV.2 DONNEES CLINIQUES

**Tableau VI : répartition des patients selon le poids**

Poids en Kg	Effectif	Pourcentage
<40	20	32,3
[40 - 60]	27	43,5
≥ 60	15	24,2
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

Vingt-sept patients (43,5%) avaient un poids compris entre 40-59 Kg. Soit le poids moyen était de  $48,21 \pm 14,48$  Kg.

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

Température en °C	Effectif	Pourcentage
[36 - 37[	12	19
[37 - 38[	33	53
[38 - 39]	17	27
Total	62	100

La majorité des patients avait une température comprise entre 37°-38°C ; soit 53% La température moyenne était de  $37,58 \pm 0,74$ °C

**Tableau VIII : Répartition des patients selon les antécédents**

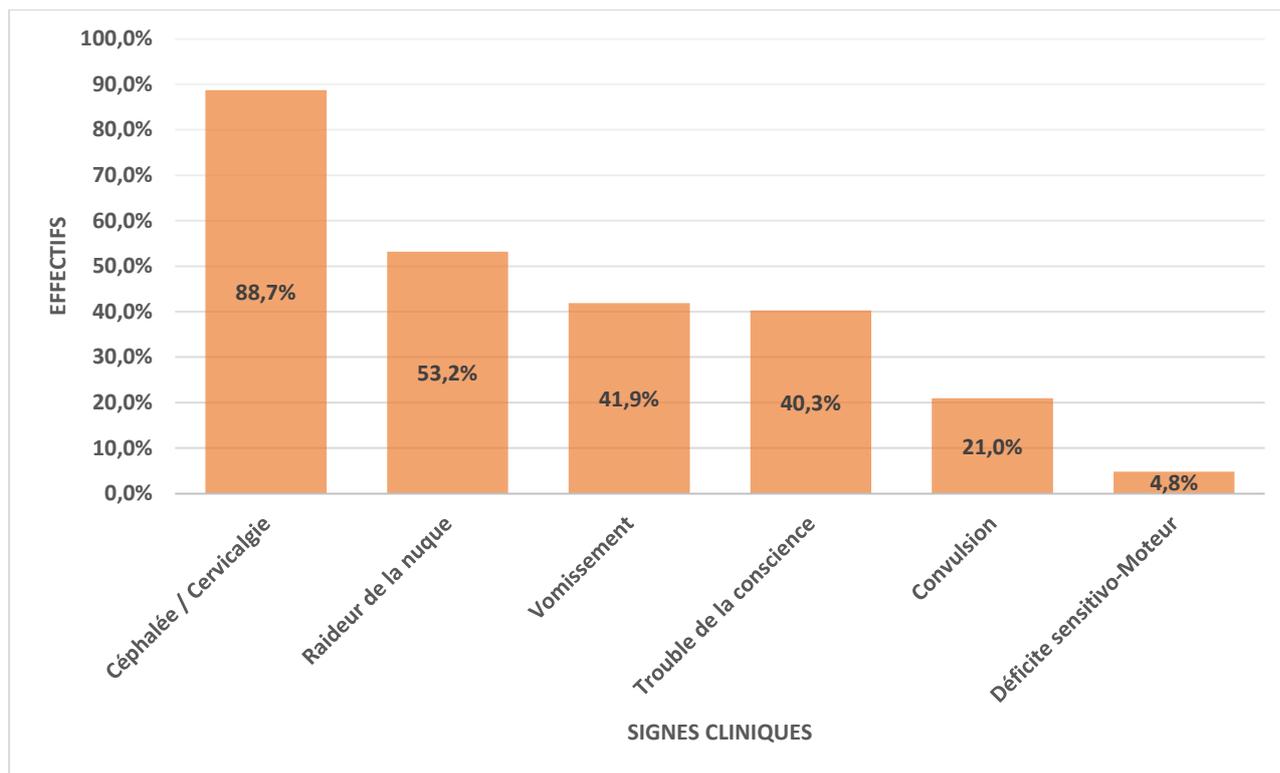
		TOXO		
		OUI	NON	TOTAL
TB	OUI	2	21	23(37,1%)
	NON	2	37	39
TOTAL		45 (6,5)	58	62

La tuberculose pulmonaire était l'antécédent majeur (37,1%)

**Tableau IX : Répartition des patients en fonction du traitement ARV**

Traitement ARV		
	OUI	NON
VIH +	41(66,1%)	21(33,9%)

(66,1%) des patients étaient sous traitement ARV



**Figure 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques neurologiques à l'admission**

Les céphalées étaient le signe neurologique le plus représenté dans 88,7% suivi de la raideur de la nuque avec 53,2%, des vomissements dans 42% et les troubles de la conscience dans 40,3%

#### IV.3 DONNEES BIOLOGIQUES

##### **Liquide Céphalo-Rachidien :**

**Tableau X : Répartition des patients selon la quantité de spores de *C. neoformans* dans le LCR**

<b>SPORES</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Très nombreux spores</b>	24	38,7
<b>Assez nombreux spores</b>	26	41,9
<b>Rares spores</b>	12	19,4
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

On notait de très nombreuses spores dans le LCR chez 38,7% de nos patients

**Tableau XI : Répartition des patients selon la cytorachie dans le LCR**

<b>Leucocytes (Cell/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Inférieur à 5	21	39,6%
Supérieur ou égal à 5	32	60,4%
Sous Total	53	100,0%
Non fait	9	14,5%
Total	62	

La majorité (60,4%) de nos patients avait un taux élevé de leucocytes dans le LCR.

**Tableau XII : Répartition des patients selon la protéinorachie observée dans le LCR**

<b>Proteinorachie (g/l)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
0,20 - 0,40	15	31,3%
>0,40	33	68,8%
Sous Total	48	100,0%
Non Fait	14	22,6%
Total	62	

L'hyperprotéinorrhachie était observée chez 33 des patients, soit 68,8% avec une moyenne de  $1,53 \pm 0,50$ g/l

**Tableau XII : Répartition des patients selon la glycorrachie observée dans le LCR**

<b>Glycorrachie (g/l)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
$\leq 0,5$	27	56,3%
>0,5	21	43,8%
Sous Total	48	100,0%
Non Fait	14	22,6%
Total	62	

L'hypoglycorachie était observée chez 27 de nos patients ce qui représentait 56,3% des patients, soit une moyenne de  $0,23 \pm 0,42$ g/l

## **SANG**

Tableau XIII : Répartition des patients selon du taux de globules blancs dans le sang

<b>Globules blancs ( /mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
[0-4000]	14	24,6%
] 4000-12000]	41	71,9%
>12000	2	3,5%
Sous Total	57	100,0%
Non Fait	5	8,1%
Total	62	

Le taux de globules blancs dans le sang était normal chez la majorité de nos patients soit 71,9% avec une moyenne de  $5436,77 \pm 3409,91/\text{mm}^3$ , une médiane de  $5175/\text{mm}^3$  pour des extrêmes allant de 0 et  $19900/\text{mm}^3$

Tableau XIV : Répartition des patients selon le taux de lymphocytes dans le sang

<b>Lymphocytes/mm<sup>3</sup></b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
< 1200	31	56,4%
] 1200 - 4000[	22	40,0%
> 4000	2	3,6%
Sous Total	55	100,0%
Non Fait	7	11,3%
Total	62	

La lymphopénie était rencontrée chez 31 de nos patients, soit 56,4% avec une moyenne de  $1096,61 \pm 1061,42/\text{mm}^3$ , une médiane de  $873/\text{mm}^3$  pour des extrêmes de 129 et  $6600/\text{mm}^3$ .

Tableau XV : Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes

<b>Taux de plaquettes ( /mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<150000	4	7,0%
[15000-400000]	50	87,7%
>400000	3	5,3%
Sous Total	57	100,0%
Non Fait	5	8,1%
Total	62	

Les 3/4 de nos patients (87,7%) avait un taux de plaquettes normal. Cependant on notait une thrombopénie chez 4 de nos patients soit 7,0% et une hyperplaquetose chez 3 de nos patients soit 5,3%.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine

<b>Hémoglobine (g /dl)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<10	25	44,6%
[10-12]	20	35,7%
>12	11	19,6%
Sous Total	56	100,0%
Non Fait	6	9,7%
Total	62	

L'anémie était fréquemment rencontrée chez 25 de nos patients soit 44,6%

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la natrémie

<b>Taux de Natrémie (mEq/l)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
< 135	36	58,1%
[135 - 145]	25	40,3%
> 145	1	1,6%
Sous Total	62	100,0%
Non Fait	0	0,0%
<b>Total</b>	<b>62</b>	

L'hyponatrémie était observée chez 58,1% de nos patients ; soit une moyenne de  $133 \pm 5,8$  mEq/L

Tableau XVIII Répartition des patients en fonction de la kaliémie

<b>Potassium (mEq /l)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
< 3,5	27	43,5
[3,5 - 5]	28	45,2
>5	7	11,3
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

28 patients (45,2%) avaient une kaliémie normale. Cependant on notait une hypokaliémie chez 27 patients (43,5%) et une hyperkaliémie chez seulement 7 patients soit 11,3%. La moyenne était de  $4,1 \pm 2,8$  mEq/l.

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction de la chlorémie

Chlorémie (mEq/l)	Effectif	Pourcentage
< 98	47	75,8
[98 - 108]	14	22,6
>108	1	1,6
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

L'hypochlorémie était observée chez 47 de nos patients soit 75,8% avec une moyenne de  $75,60 \pm 37,7$  mEq/l.

Tableau XX : Répartition des patients selon la glycémie

Glycémie	Effectif	Pourcentage
< 0,6	16	25,8
[0,6 - 1,10]	30	48,4
>1,10	16	25,8
Total	62	100,0

On notait une glycémie normale chez 30 de nos patients soit 48,4% avec une glycémie moyenne de  $0,88 \pm 0,66$ g/l, une médiane de 0,96g/l avec des extrêmes de 0 et 2,58 g/l

Tableau XXI : Répartition des patients selon le taux d'urée dans le sang

Urée	Effectif	Fréq
< 0.14	14	22,6
[0,15 - 0.45]	35	56,5
>0.45	13	21,0
Total	62	100,0

L'urée était normale chez la majorité de nos patients, soit 56,5%

Tableau XXII : Répartition des patients selon la créatinémie

Créatininémie (mg/l)	Effectif	Pourcentage
< 4	6	9,7
[4 - 15]	39	62,9
>15	17	27,4
Total	62	100,0

On notait une créatinémie normale chez plus de la majorité des patients soit 62,9%. Avec une moyenne de  $19,6 \pm 12,5$ mg/l , une médiane de 09,1mg /l pour des extrêmes de 0 et 120mg/l

Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction des ALAT

ALAT (UI/l)	Effectif	Pourcentage
< 6	8	12,9
[6 - 40]	34	54,8
>40	20	32,3
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>

On avait un taux d'ALAT normal chez la majorité de nos patients (54%), avec une moyenne de  $36,03 \pm 33,02$ UI/l, une médiane de 30UI/L pour des extrêmes de 0 et 196UI/L.

Tableau XXIV : répartition des patients en fonction des ASAT

ASAT (UI /L)	Effectif	Pourcentage
< 7	8	12,9
[7 - 40]	29	47
>40	25	40,3
Total	62	100,0

On notait un taux d'ASAT normal chez 29 de nos patients, soit 47% avec une moyenne de  $48,7 \pm 45,7$ UI/l.

Tableau XXV : Répartition des patients en fonction du taux de prothrombine

Taux de prothrombine	Effectifs	Pourcentage
$\leq 70$	23	37,1
[70-100]	39	62,9
Total	62	100

On notait un taux de prothrombine normal chez 39 de nos patients ce qui représentait 62,9% avec une moyenne de  $1,6 \pm 0,5$ %

Tableau XXVI : répartition des patients en fonction du taux de CD4

<b>CD4/mm<sup>3</sup></b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
0-100	8	72,7%
100-200	3	27,3%
Sous Total	11	100,0%
Non Fait	51	82,3%
Total	62	

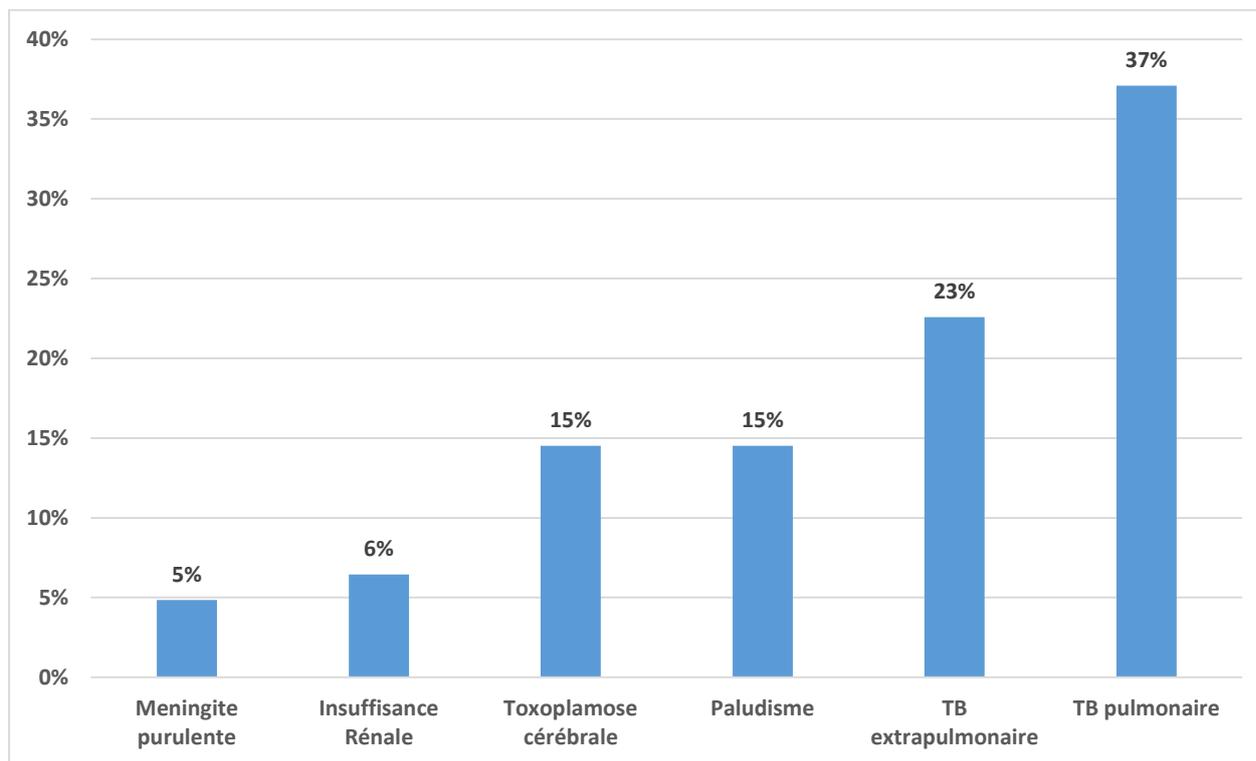
On notait une immunodépression majeure chez 8 patients (72,7 %) avec une moyenne de CD4 de  $51,6 \pm 45,7$  cells/mm<sup>3</sup>, une médiane de 19 pour des extrêmes de 2 et 184 cells/mm<sup>3</sup>

Tableau XXVII : Répartition des patients en fonction de la charge virale

<b>Charge virale (copies /ml)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
0-100000	2	25,0%
$\geq 100000$	6	75,0%
Sous Total	8	100,0%
Non Fait	54	87,1%
Total	62	

La charge virale était supérieure à 100000 copies/ml chez 75,0% des patients.

**Pathologies associées**



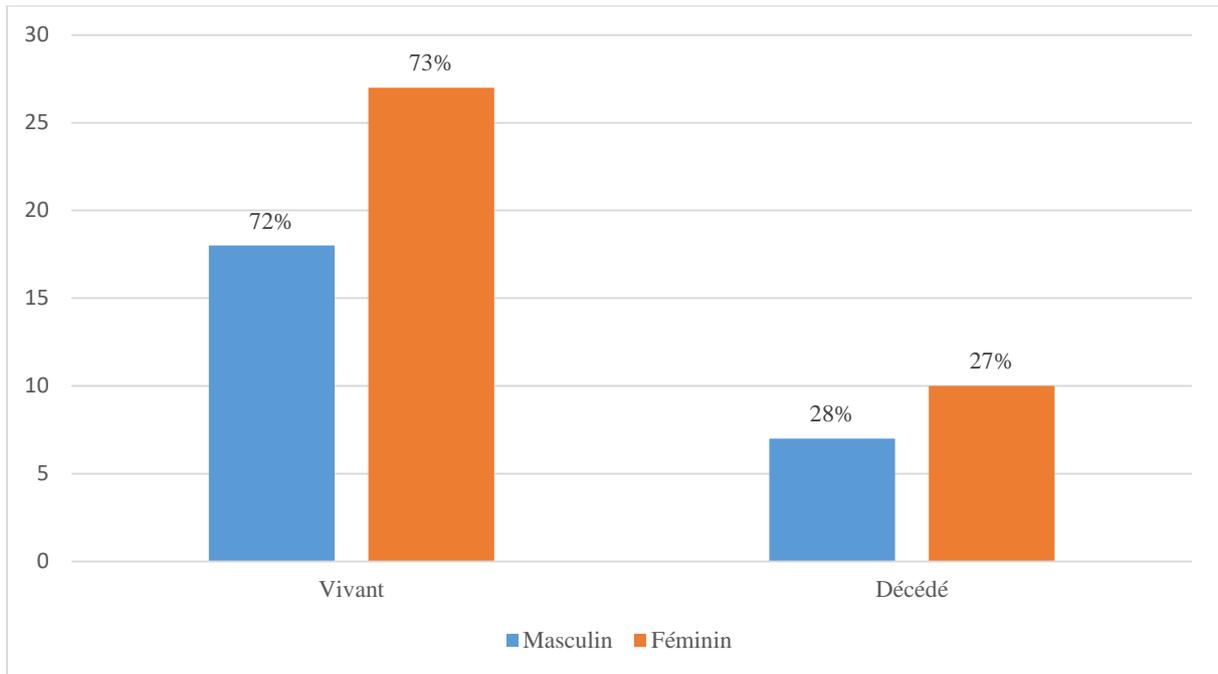
**Figure 18 :** Répartition des Patients selon les pathologies associées

La CNM était associée à la tuberculose pulmonaire dans 37%, à la tuberculose extra-pulmonaire dans 23%, la toxoplasmose cérébrale et le paludisme dans 15%.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon les résultats de la tomodensitométrie

Résultats TDM	Effectifs	Pourcentage
Atteinte des méninges	4	6,45
Œdème cérébral	1	1,61
Sans particularités	57	91,93
total	62	100

Les images scanographiques ne présentaient aucune anomalie chez 57 de nos patients (91,93%). On notait cependant des atteintes des méninges chez 4 patients ce qui représentait 6,45% et 1 cas d'œdème cérébral.



**Figure 19** : répartition des patients selon l'évolution

On constate plus de décès chez les femmes soit 27%

**Tableau XXIX** : Durée d'hospitalisation des patients atteints de cryptococcose neoformans

Nombre de jours Hospitalisation	Effectif	Pourcentage
< 15 jrs	26	41,9
[15 - 30]	28	45,2
>30	8	12,9
Total	62	100,0

On notait que le nombre de jour d'hospitalisation était compris entre 15 et 30 jours avec une médiane de 17,19 jours ; et des extrêmes de 1 et 59 jours.

**Tableau XXX** : Effets des paramètres de diagnostic et de prise en charge sur l'évolution

Issu d'hospitalisation		Vivant	Décédé	P-Value	Total	Issu d'hospitalisation		Vivant		Décédé		p-value	Total	
	N					N	%	N	%	N	%		N	%
Quantité de LCR déchargé ≤40cc	N	3	1	0,05	4	Pression du LCR ≤150 cc	26	57,8%	1	16,7%	0,05	27	52,9%	
	%	6,7	16,7		7,8									
Quantité de LCR déchargée > 40cc	N	42	5		47	Pression du LCR >150cc	19	42,2%	5	83,3%		24	47,1%	
	%	93,3	83,3	92,2	<b>Total</b>	45	100,0%	6	100,0%	51	100,0%			

93,3% des patients avaient une évolution satisfaisante à la suite de la PL soustractive

**Tableau XXXIII** : analyse bi varié des facteurs liés au décès

		STATVIT		P-value		
		Vivant	Décédé			
<b>Sexe</b>	Masculin	16	9	0,883	<b>Données Démographiques</b>	
	Féminin	23	14			
<b>Age</b>	[0 - 35[	9	7	0,522		
	[35 - Plus [	30	16			
<b>Céphalées</b>	OUI	34	21	0,620		<b>Données Cliniques</b>
	NON	5	2			
<b>Vomissement</b>	OUI	19	7	0,159		
	NON	20	16			
<b>Raideur</b>	OUI	20	13	0,690		
	NON	19	10			
<b>Convulsion</b>	OUI	8	5	0,909		
	NON	31	18			
<b>trouble de la mémoire</b>	OUI	16	9	0,883		
	NON	23	14			
<b>Cervicalgie</b>	OUI	1	1	0,701		
	NON	38	22			
<b>déficit sensitivo moteur</b>	OU	0	3	0,021		
	NON	39	20			
<b>Taux de Natrémie</b>	< 135	20	16	0,113		
	] 135 - 145[	19	6			
	> 145	0	1			
<b>la glycémie</b>	< 0,6	8	8	0,241	<b>Données Biologiques</b>	
	[0,6 - 1,10]	22	8			
	>1,10	9	7			
<b>Cytorrhachie</b>	Inférieur à 20 éléments/mm <sup>3</sup>	11	11	0,005		
	Supérieur ou égal à 20 éléments/mm <sup>3</sup>	28	4			
<b>Nombre de jours Hospitalisation</b>	Moins de 15 jrs	13	13	0,068		
	Entre 15 et 30jrs	22	6			
	Plus de 30 jrs	4	4			

Il y'a une relation statistiquement significative entre la survenue de décès et la Cytorrhachie (p=0,005) entre la survenue de décès et le déficit sensitivomoteur (p=0,021), entre la survenue de décès et l'hyperpression du LCR (P=0,05).

## **V.1 CONTRAINTES ET LIMITES DE L'ETUDE**

Cette étude nous a permis de déterminer la proportion de patients atteints de CNM et de d'évaluer l'intérêt de la ponction lombaire de décharge dans le pronostic de la Cryptococcose neuro-méningée. Cependant, comme toute étude rétrospective, la nôtre présente quelques limites en lien avec des données manquantes et des limites financières n'ayant pas permis une meilleure prise en charge globale des cas. à savoir le manque de moyens financier pour faire face aux frais d'hospitalisation, honorer les ordonnances médicales journalière et pour réaliser les examens (biologiques et d'imagerie)

### **Sur le plan épidémiologique**

En effet, sur 3127 PVVIH hospitalisés durant notre période d'étude, 62 cas de Cryptococcose neuroméningée ont été diagnostiqués, soit une proportion globale de (1,98%). Tous les cas ont été diagnostiqués par la mise en évidence du cryptococque dans le LCR à l'examen direct après coloration à l'encre de chine et à la culture sur milieu de SABOURRAUD. Cette proportion était supérieure à celle rapportée par certains auteurs. MBUAGBAW au Cameroun en 2005, qui était de 0,9% [101] et AGBA et al[102] au Togo en 2019 qui était de 1,12%, mais nettement inférieure à celle rapportée par DZIEWOUO au Mali en 2020 qui était de 2,9% [103].

## **V.2 CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

Dans notre série, on notait une prédominance féminine. Le sex- ratio H/F était de 0,69. Ce résultat est en corrélation avec celui rapporté par KADJO [104] qui retrouvait un sex-ratio de 0,5. Cette prédominance féminine pourrait être liée au faible taux de scolarisation de la femme et au mariage précoce ce qui les expose et les rendent vulnérables à cette pandémie. DZIEWOUO [103] dans sa série trouvait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,71 De même que AGBA et al qui rapportaient une prédominance masculine dans leur série avec un sexe-ratio de 1,39 [102].

L'âge moyen était de  $40,1 \pm 11$  ans, tandis que la médiane d'âge était de 40,50 ans pour des extrêmes de 15 ans et 64 ans. La répartition par tranche d'âge retrouvait une prédominance des patients âgés de 35 et plus (74,2%). Ceci reflète la tendance globale de l'épidémie à VIH où les adultes jeunes sont les plus touchés par le VIH car sexuellement plus actifs. Cette moyenne d'âge est supérieure à celle retrouvée par certains auteurs. AGBA et al [102] au Togo qui trouvait une moyenne d'âge de 34,6 ans, avec des extrêmes de 22 et 67 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle comprise entre 20 et 39 ans.

Dans la série de DZIEWOUO [103] l'âge moyen des patients était de 37,4±11,6 ans avec des extrêmes de 18 et 60 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle comprise entre 30 et 40 ans (34,5%) .

Les patients qui exerçaient une activité libérale ainsi que les ménagères étaient les professions les plus atteintes suivies des commerçants. Au Sénégal, SOUMARE [21] rapportait que les ménagères, les commerçants et les ouvriers étaient plus atteints de CNM. En plus ces 2 premiers groupes ne sont pas, en général, scolarisés, et plus le niveau d'instruction est bas plus la prévalence est élevée. La forte représentativité des patients résidant en zone urbaine au cours de notre étude (plus précisément à Abidjan) avec 66% s'explique d'une part, du fait du lieu de l'étude situé en zone urbaine, et d'autre part du fait que la population rurale fréquente peu les centres de santé et a plutôt tendance au recours à la tradithérapie.

### **V.3 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

Sur le plan clinique les symptômes les plus fréquemment observés dans notre série, étaient les céphalées dans 88,71% des cas, le syndrome méningée 53,23% des cas, vomissements 41,94% des cas, les troubles de la conscience dans 40,32% des cas, ainsi que la fièvre 27% des cas.

Dans une étude antérieure réalisée au Togo par AGBA et al [102] Les principaux motifs d'admission des patients étaient la fièvre (73,9%), les céphalées (69,5%), la comitialité (56,5%) et les vomissements (45,6%).

Ailleurs, au Cameroun, MBUAGBAW [101] rapportait que les signes fonctionnels prédominants chez les patients atteints de CNM étaient les céphalées avec 78,8% des cas, la fièvre avec 69,7% des cas et troubles de comportement avec 27,3%. Le syndrome méningé était présent dans 52,6% des cas.

Il est connu qu'à la phase d'état de la méningo-encéphalite cryptococcique, la symptomatologie clinique est marquée par des céphalées constantes, la fièvre en général modérée et intermittente, des signes d'irritation méningée et des troubles neuropsychiques et parfois un syndrome de focalisation avec déficit neurologique [67]. La cryptococcose est une affection opportuniste au cours de l'infection par le VIH/SIDA. Elle classée stade IV selon l'OMS et dans la catégorie C3 selon le CDC. Il est aussi connu qu'elle survient en général à un stade avancé de la maladie. Dans notre série, tous les cas de CNM sont survenus chez des patients immunodéprimés au VIH ( $CD4 < 200/mm^3$ ). Quant à l'influence du type de virus, on notait une nette prédominance du VIH-1. En effet, 100% des patients étaient infectés par le

VIH-1. Cela reflète la tendance globale de l'épidémie à VIH en Côte d'Ivoire et d'autres pays de la sous-région : Mali 78,6% [105] et Sénégal 100% [23].

### **Au plan biologique**

Concernant l'aspect macroscopique du LCR chez nos patients, il était clair dans 100% des cas ; ce qui est similaire au constat de Ki-ZERBO [20] au Burkina Faso qui trouvait également un LCR clair dans 100%. SOUMARE [21] au Sénégal avait retrouvé un liquide clair dans 88,9% des cas ; tandis que KOUEKAM [105] dans sa série au Mali, trouvait un LCR clair dans 63,2% et trouble dans 13,2% des cas. L'examen microscopique à la recherche de cryptococque après coloration à l'encre de chine a permis d'asseoir le diagnostic de CNM dans 100% des cas. La culture réalisée dans 100% des cas, était revenue positive à *Cryptococcus sp.* La réalisation systématique de la culture du LCR sur milieu de SABOURRAUD, permettrait peut-être d'augmenter l'incidence des cas.

Dans notre étude, la cytologie était réalisée dans 85,5% des cas dont 33,20% était inférieure à 5 éléments /mm<sup>3</sup>. Notre résultat est inférieur à celui retrouvé par KOUEKAM [105] au Mali et celui de SOUMARE [21] qui rapportait respectivement : 72,7% et 47, 4% des cas. La protéinorachie était élevée dans 53,23% des cas, résultat largement supérieur à celui de Ki-ZERBO [20] qui était de 14,3% et de KOUEKAM [105] qui était de 42,1%. Cette hyperprotéinorrhachie est corroborée par la littérature [61]. Dans notre série, l'hypoglycorachie était observée dans 43,55% des cas. Ceci est en accord avec la littérature qui dit qu'elle peut être normale ou subnormale [61].

### **Sur le plan Immunologique**

La moyenne de lymphocytes T CD4 était de  $51,6 \pm 48,7$  cell/mm<sup>3</sup> pour une médiane = 19 CD4/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 1 et 184 cells/mm<sup>3</sup>. Cette moyenne de lymphocytes T CD4 retrouvée dans notre série est inférieure à celle retrouvée par DZIEWOUO [103] au Mali qui était de  $81,3 \pm 101,4$  cells /mm<sup>3</sup>, et par ONDOUNDA [106] au Gabon qui était de 36 cellules/mm<sup>3</sup>. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle la CNM survient à un stade avancé de l'immunodépression. Dans notre cas, nous attribuons cela au retard de prise en charge de l'infection à VIH, les patients consultent souvent à un stade très avancé de leur maladie.

### **Comorbidités**

En ce qui concerne les affections opportunistes, dans notre étude, 23% des patients avaient une tuberculose disséminée, 37% une tuberculose pulmonaire, la toxoplasmose cérébrale dans

15%. Les comorbidités telles que le paludisme dans 15%, la méningite purulente dans 5% et l'insuffisance rénale dans 6%. DZIEWOUO [103] dans sa série, a rapporté que la pathologie associée la plus représentée était le paludisme (48,3%). La toxoplasmose et la candidose buccale étaient des pathologies opportunistes les plus fréquemment associées à la cryptococcose (respectivement 34,5 et 27,6%). Dans la série de SOW et al [23] la candidose œsophagienne était associée dans 71% des cas, la tuberculose pulmonaire dans 42,8% des cas, la diarrhée chronique dans 28,5% des cas et la toxoplasmose dans 14,3% des cas.

Ceci peut s'expliquer par le fait que la cryptococcose survient à un stade d'immunodépression sévère car bien souvent le dépistage du VIH se fait très tardivement, aussi chez certains patients la mauvaise observance au traitement ARV et enfin l'échec thérapeutique.

### **Sur le plan hématologique**

Dans notre étude 40,32% de nos patients avaient une anémie, 6,45% avaient une thrombopénie et 3,23% présentaient une hyperleucocytose. SOUMARE [21] rapportait un taux d'anémie de 100%. L'anémie au cours du VIH s'expliquerait, soit par l'effet myélosuppresseur du VIH lui-même, soit par les infections opportunistes et/ou les toxicités médicamenteuses [29].

### **AU PLAN THERAPEUTIQUE**

Selon les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le traitement de référence de la CNM est bien codifié, basé sur l'association amphotéricine B déoxycholate (0,7 -1 mg/kg/jour) et la Flucytosine (100 mg/kg en 4 prises par jour) en phase d'induction pendant au moins deux semaines ; suivi d'un traitement de consolidation par le fluconazole oral à 400 mg/j pendant 8 semaines [10]. Dans les pays développés, où l'amphotéricine (AmB) et la Flucytosine (5FC) sont disponibles, des taux de mortalité de 10 à 26% à 10 semaines ont été rapportés [8, 9]. En revanche, dans les pays à ressources limitées, plus particulièrement en Afrique subsaharienne, l'accessibilité à l'Amphotéricine B liposomale et 5FC est difficile et l'alternative thérapeutique reposerait sur le Fluconazole (FCZ) à forte dose [10,11]. Dans notre étude le Fluconazole en monothérapie a été le plus utilisé. 93,5% des patients étaient sous le Fluconazole per os à la dose de 1200mg et 06,4% des patients avaient reçu la dose de 800mg(les moins de 18 ans) en une prise par jour. Dans la série de DZIEWOUO [103], tous les patients ont reçu un traitement antifongique à base de fluconazole per os (75,9%) et intraveineuse (24,1%). Dans l'étude d'AGBA et al [102] l'Amphotéricine B a été utilisé dans 17,4% des cas et le Fluconazole dans 82,60%.

### **Concernant la ponction lombaire soustractive**

Selon les données de la littérature [107] la pression intracrânienne élevée (pression du LCR > 25 cm H<sub>2</sub>O) est une complication habituelle de la CNM, secondaire à un échec de la résorption du LCR en raison de l'obstruction par la capsule de polysaccharide crypto-coccal et les levures.

Dans les directives de gestion de la pression du LCR (IDSA, Morlat 2013)

La mesure de la pression du LCR est impérative car les signes cliniques ne sont pas prédictifs de celle-ci

- Si pression du LCS > 25 cm H<sub>2</sub>O :
  - La ramener ≤ 20 cm H<sub>2</sub>O ou la faire baisser de 50%
  - Répéter PL tous les jours tant que pression > 25 cm H<sub>2</sub>O
  - Si échec dérivation chirurgicale du LCR

Bicanic et al. en 2009 [108] Dans plusieurs grands essais randomisés de thérapie à base d'amphotéricine B pour la CNM, l'effet de la pression d'ouverture de base du LCR a été évalué et a conduit à recommander de soulager par un drainage de grand volume du LCR, en effectuant des PL thérapeutiques quotidiennes si la pression du LCR est ≥ 25 cm de LCR avec des symptômes de pression intracrânienne accrue pendant la thérapie d'induction.

Dans notre étude 51/62 patients soit 82,3% ont bénéficié d'une ponction lombaire soustractive contre 11 patients soit 17,7% n'ayant pas bénéficiés pour des raisons tant bien neurologiques que financières à savoir :

- 5 patients posaient un problème de moyens financiers
- 3 ont opposé une résistance en raison des fortes douleurs émanant du geste lors de la pénétration de l'aiguille dans l'espace intervertébrale (L4-L5)
- 2 ont développé un déficit neurologique (signe de focalisation) au cours de l'hospitalisation
- 1 faisait des crises convulsives

Dans une étude réalisée à Washington, DC, USA sur 26 patients traités pour cryptococcose neuroméningée 14 n'ont pas eu de mesure de pression du LCR: 7

ont développé de nouvelles anomalies neurologiques vs 1 parmi les 12 autres patients qui ont eu une mesure de pression [107]

Dans notre étude selon la somme des différentes mesures de pression observée 47,1% des patients avaient en moyenne une pression de plus de 150cmH<sub>2</sub>O et 53% des patients avaient en moyenne une pression inférieure ou égale à 150 cmH<sub>2</sub>O. MBUAGBAW [101] dans sa série au Cameroun n'avait pas mesuré la pression du LCR chez ses patients ainsi que bien d'autres auteurs en Afrique.

Concernant la quantité de LCR déchargée, 42 de nos patients soit 92,2% ont eu en moyenne/jour une quantité de plus de 40cc déchargée et 4 patients soit 7,8% ont eu en moyenne/jour une quantité de moins de 40cc de LCR déchargée.

### **Durée d'hospitalisation**

Dans notre étude nous avons noté une durée médiane d'hospitalisation de 15,2 jours [1 à 59 jours]. Dans la série de DZIEWOUO [103], la majorité des patients avaient une durée d'hospitalisation comprise entre 30 et 60 jours avec une durée moyenne de 40,7± 22,3. Au Gabon, le délai médian d'hospitalisation était de 14 [7 jours à 1 mois] pour les malades atteints de CNM selon ONDOUNDA [106]. En Côte d'Ivoire, KADJO [104] rapportait un délai moyen d'hospitalisation de 10 ± 2,1 jours. Cela montre que les patients ne consultent pas précocement. Il est connu que les populations en Côte d'Ivoire font souvent recours à d'autres types de traitement (automédication, tradipraticien, guérisseur traditionnel, herboriste ...) comme première intention en cas de maladie [109]. C'est lorsqu'il y'a échec de ce premier recours que les malades consultent dans les structures de santé.

### **Sur le plan évolutif**

Dans un essai clinique, l'effet de la ponction lombaire thérapeutique (LP) a été évalué chez des patients infectés par le VIH traités pour une CNM, et les chercheurs ROLFES et al [110] ont constaté que les PL thérapeutiques étaient associés à une amélioration relative de 69 % de la survie, quelle que soit la pression intracrânienne initiale. Sur les 62 patients que comptait notre étude nous avons constaté une convalescence chez 45 patients soit un taux de 72,6%. Cependant on notait une létalité de 27,4%, plus importante dans le groupe des patients n'ayant pas bénéficié d'une PL de décharge avec une différence statistique quasi-significative (p=0,05), eu égard à la faible taille de notre échantillon. Ce taux de létalité est nettement inférieur à celui de certains auteurs en Afrique. DZIEWOUO [103] dans sa série trouvait une létalité de 38,5%, KI-ZERBO et al au Burkina [23] ont trouvé une létalité de 100% ainsi que dans l'étude de AGBA et al [102] où la létalité était de 100%. Dans notre série le taux de

mortalité était dû soit à un retard de prise en charge soit aux difficultés financières, d'autant plus que dans nos régions le traitement est laissé à la charge du patient ou de son entourage. Dans une synthèse des essais cliniques conduits en Afrique du Sud et en Thaïlande sur 163 patients, BICANIC et al [108] montraient que lorsque la pression du LCS est gérée conformément aux recommandations, la pression au début du traitement n'a pas d'impact sur la survie.

Sur les 51 patients qui ont pu bénéficier de la ponction lombaire évacuatrice nous avons constaté une évolution favorable chez 45 patients soit 88,2% et une évolution défavorable chez 06 patients soit 11,8%.

Ainsi, il ressort de notre travail, que les ponctions lombaires soustractives ont amélioré significativement le pronostic des malades atteints de CNM.

## **VI. RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités sanitaires**

- Subventionner la prise en charge des affections opportunistes telles que la CNM en rendant disponible voire gratuits les médicaments afférents ;
- Réduire les frais d'hospitalisation afin de permettre un meilleur suivi des patients
- Créer des programmes continus de formation pour les praticiens à la prise en charge de la CNM chez les PVVIH ;
- Equiper tous les centres de prescriptions ARV de laboratoires permettant le diagnostic des affections opportunistes les plus fréquentes notamment la CNM ;
- Confectionner des KIT pour la réalisation des ponctions lombaires soustractives tout incluant un manomètre pour faciliter la mesure de la pression du LCR et une anesthésie locale afin d'éviter les atroces douleurs émanant de ce geste.

### **Aux personnels médicaux**

- Améliorer l'adhésion des malades au traitement et cultiver leur vigilance par rapport à tous les évènements pouvant faire suspecter une cryptococcose neuro-méningée ;
- En cas de céphalées persistantes et résistants aux antalgiques chez un sujet infecté par le VIH, suspecter la cryptococcose neuroméningée.
- Mesurer la pression du LCR et réaliser les ponctions lombaires soustractives tout en respectant le protocole afin d'éviter le phénomène d'engagement ;
- Organiser des conférences ou séminaires centrées sur le VIH en général et en particulier sur les maladies opportunistes associées afin de permettre aux PVVIH de comprendre et de maîtriser leurs états.

### **Aux PVVIH**

- Consulter rapidement un centre spécialisé au moindre soupçon d'une complication neurologique ;
- Etre observant au traitement ARV afin d'éviter l'apparition des affections opportunistes telles que la CNM
- Eviter l'automédication et la tradithérapie en cas de céphalées persistantes

La cryptococcose neuro méningée (CNM) est la première cause de méningite chez l'adulte au cours du sida avec une mortalité non négligeable. Cette étude, bien que réalisée sur un faible échantillon, rapporte l'expérience du SMIT d'Abidjan sur l'importance de la PL de décharge.

Au vue de tout ce qui précède nous pouvons affirmer que la ponction lombaire soustractive occupe une place de choix dans la prise en charge de la CNM car elle améliore considérablement le pronostic et aide à réduire la létalité. Cependant ce geste doit être fait tout en respectant les consignes de précautions qui aideront à le pratiquer avec prudence.

Aussi serait-il intéressant d'élargir cette pratique dans l'ensemble des pays à ressource limitées, pour améliorer le pronostic des PVVIH atteint de CNM. Un suivi de cohortes multicentriques pourrait nous rapporter de précieuses données à ce propos.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA.** Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003; **36**:652—62.
- 2- **Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM.** Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; **23**:525—30.
- 3- **PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F, GOLDMAN DL, GRAYBILL JR, HAMILL RJ,** et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:291—322.
- 4- **Sloan DJ, Dediccoat MJ, Lalloo DG.** Treatment of cryptococcal meningitis in resource limited settings. *Curr Opin Infect Dis* 2009; **22**:455—63.
- 5- **CORBETT EL, CHURCHYARD GJ, CHARALAMBOS S, SAMB B, MOLOI V, CLAYTON TC,** et al. Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:1251—8.
- 6- **Sow D, Tine RC, Sylla K, Djiba M, Ndour CT, Dieng T,** et al. Cryptococcal meningitis in Senegal: epidemiology, laboratory findings, therapeutic and outcome of cases diagnosed from 2004 to 2011. *Mycopathologia* 2013; **176**:443—9.
- 7- **Robinson PA, Bauer M, Leal MAE, Evans SG, Holtom PD, Diamond DM,** et al. Early mycological treatment failure in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; **28**: 82—92.
- 8- **Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD,** et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; **337**:15—21. susceptibility to amphotericin B and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; **46** :3394-400
- 9- **World Health Organization. Department of HIV/AIDS, World Health Organization.** Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-Infected adults, adolescents and children; 2016 Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299520/>, Accessed date 16 february 2016.
- 10- **Aoussi EF, Ehui E, Dembélé JP, Kolia-Diafouka P, Elloh NF, Ouattara SI,** et al. Cryptococcal meningitis and HIV in the era of HAART in Côte d'Ivoire. *Med Mal Infect* 2012; **42**: 349—54.
- 11- **GARI-TOUSSAINT M, MONDAIN-MITON V** – Cryptococcose. *Encycl.Méd. Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-613-A-10,1996; 7p.
- 12- **KATLAMA C-** Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH. In : Sida, Infection à VIH : aspects en Zone tropicale. Ellipses/Aupelf, 1989; pp. 129-40.
- 13- **DIAMOND RD- Cryptococcus neoformans.** In: **RG MANDELL GL, DOUGLAS & BENNETT JE** (Ed) – Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> ed Churchill Livingstone, New York 1995; pp. 2331-40.
- 14- **Steven L, Chuck D, Merle A, Sande MD: Infections with Cryptococcus neoformans in the** acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 794-9

- 15- Kovacs JA, Kovacs AA, Plois M et al.:** Cryptococcus in the immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; **103**: 533-8.
- 16- BAUTERS T G, SWINNE D, BOEKHOUT T, NOENS L, NELIS H** Repeated isolation of *Cryptococcus laurentii* from the oropharynx of an immunocompromised patient. *Mycopathologia* 2002; **153**: 133-5.
- 17- BENNETT J E.** Cryptococcose. In HARRISSON T-R, eds. Principes de Médecine Interne, 15<sup>e</sup> Edition. Paris: Flammarion, 2002; 1174-5
- 18- Lamey B, Melaneka N :** Aspects cliniques et épidémiologiques de la Cryptococcose à Kinshasa, Zaïre. *Med Trop* 1982 ; **42** : 507-11.
- 19- Mann JM, Francis H, Quinn T et al.** Sureveillance for AIDS in Central African city, Kinshasa, Zaïre. *JAMA* 1986 ; **255** : 3252-5.
- 20- KI-ZERBO G, SAWADOGO A, MILLOGO A et al.** La Cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA: étude préliminaire à l'hôpital de Bobo Dioulasso (Burkina Faso) *Méd Afr Noire*: 1996; 43(1) : 13-8
- 21- Soumaré M, Seydi M, Ndour CT et al. :** Profil épidémiologique, clinique et étiologique des affections cérébro-méningées observées à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar. *Med Mal Infect.* 2005; **35**: 383-9.
- 22- 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.
- 23- SOW PS, DIOP B M, DIENG Y et coll.-** Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect* 1998 ; **28** : 511-515
- 24- TATTEVIN P, VITTECOQ D.** La Cryptococcose : mise au point. La lettre de L'infectiologue 1998 ; XIII, 1.
- 25- MIERET S. Profil étiologique clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point « G ».** *Thèse Med*, Bamako, 2003; 7.
- 26- FUNGUS DR.** Mycoses (cryptococcosis) <http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/cryptoc/index.html> Consulté le 15/02/2008.
- 27- DROUHET E.** Milestones in the history of *Cryptococcus* and Cryptococcosis. *J Mycol* 1997; **7**:10-27.
- 28- KWON-CHUNG K.J., POLACHEK I, BENNETT J. E.** Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var *gattii* (serotype B and C). *J Clin Microbiol* 1982; **15**:535-37
- 29- KWON-CHUNG K.J.** A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia* 1976; **68**:942-46.
- 30- MASLIN J, MORAND J J, MENARD G, CAMPARO P.** Les Cryptococcoses. *Med Trop* 2002;**62**:480-8
- 31- MELO J C, SRINIVASON S, SCOTT M, RAFF M.** *Cryptococcus albidus* meningitides. *Rev Infect Dis* 1980; **2**: 79-82.

- 32-** GLUCK J L. Cryptococccemia due to *Cryptococcus albidus*. *Southern Med J* 1987; **80**: 511-3.
- 33-** BAUTERS T G, SWINNE D, BOEKHOUT T, NOENS L, NELIS H Repeated isolation of *Cryptococcus laurentii* from the oropharynx of an immunocompromised patient. *Mycopathologia* 2002; **153**: 133-5.
- 34-** LILIANG P C, LIANG C L, CHANG W L, CHEN H J, SU T M, LU K, LU C H. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Clin Infect Dis* 2003; **37** (5): 673-8.
- 35-** ANSEL D'IMEUX M Cryptococcose. *Encycl Med Chir Maladies Infectieuses*, 1964
- 36-** FRANZOT S P, FRIES B C, CLEARE W, CASADEVALL A. Genetic relationship between *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans* strains of serotypes A and D. *J Clin Microbiol* 1998. **36**:2200-04.
- 37-** FRANZOT S P, SALKIN I F, CASADEVALL A. *Cryptococcus neoformans* variété *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotypes A isolates. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 838-40.
- 38-** STEENBERGEN J N, CASADEVALL A. Prévalence of *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans* (sérotypage D) and *Cryptococcus neoformans* variété *grubii* (serotype A) isolates in New-York City. *J Clin Microbiol* 2000; **38**:1974-6.
- 39-** PASQUIER B, PASQUIER D, COUDERC P. Cryptococcose à formes filamenteuses. Etude anatomo-clinique d'une localisation méningo-encéphalitique chez l'homme. *Vie Méd Canada Fr* 1974 ; **3** :1085-8.
- 40-** Pierre AUBRY. Sida tropical (Infection par le VIH/SIDA et tropiques). Actualités 2007.  
[http://medecinetropicale.free.fr/cours/sida\\_tropical.html](http://medecinetropicale.free.fr/cours/sida_tropical.html)  
Mise à jour le 29/02/2008 et consulté le 11/03/2008.  
Examen du LCR. <http://medecinetropicale.free.fr/cascrypto.html>
- 41-** TATTEVIN P, VITTECOQ D. La cryptococcose: mise au point. *Lettre Infectiol* 1998 ; **13** :16-29.
- 42-** PEREZ R S, MIRA-DUTIERREZ J. Isolement et identification d'espèces de cryptocoques de fientes d'oiseaux. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1983; **6**: 1215-29.
- 43-** SWINNE D, KAYEMBE K, NIYIMI M. Isolation of saprophytic *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in Kinshasa, Zaïre. *Ann Soc Belge Med Trop* 1986; **66**:57-61.
- 44-** PAL A, MEPROTRA B S. Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. *Mycose* 1984; **28**: 200-5.
- 45-** SWINNE D, TOULMAN H, BATUNG WANAYO J. Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. *Med Trop* 1994; **54**: 53-5
- 46-** SWINNE D, DEPPNER M, LAROCHE R, FLOCH J J, KADENDE P. Short communication: isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 1999; **3**: 389-90.
- 47-** EUZEBY J. Mycologie médicale comparée: les mycoses des animaux et leurs relations avec l'homme (tome2). Lyon, Fondation Marcel Mérieux 1994: 6-75.

- 48-** GARCIA-HERMOSO D, JANBON G, DROMER F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 3204-9.
- 49-** KROCKENBERGER M B, CANFIELD P G, MALIK R. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*): a review of 43 cases of cryptococcosis. *Med Mycol* 2003; **41**: 225-34.
- 50-** DROMER F. Cryptococcose. *Rev Prat* 2001; **51**:738-42.
- 51-** OLIVIER LORTHOLARY, FRANCOISE DROMER. Contribution d'un modèle expérimentale à l'étude de la physiopathologie de l'infection à cryptococcose néoformans. Paris, France. Thèse de doctorat en sciences médicales, université de Paris 07. 1999 ; 135P
- 52-** KHAN Z U. Smoking, Melanization, and Cryptococcosis: Is There a Connection? *J Clin Microb* 2006; **44**:1207.
- 53-** CHARLIER C, CHRETIEN F, BAUDRIMONT M, MORDELET E, LORTHOLARY O, DROMER F. Capsule structures changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the bloodbrain barrier. *Am. J. Pathol* 2005; **166**: 421-32.
- 54-** HAJJEY R A, CONN L A, STEPHENS D S, BAUGHMAN W, HAMILL R, GRAVISS E et al. Cryptococcosis: population based multi-stated active surveillance and risk factors in human Immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1999; **179**: 449-54.
- 55-** DROMER F, MATHOULIN-PÉLISSIER S, LAUNAY O, LORTHOLARY O. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The crypto A/Dstudy. *Plos Med*, 2007; **4**: 297-308.
- 56-** GENTILINI M. Médecine Tropicale, 5è Ed. Paris : Flammarion, 1993 ; 928p.
- 57-** WHO (World Health Organisation) Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance (African Region), 2005 February; 42p.
- 58-** FATTORUSSO V, RITTER O. Vademecum clinique, 16è édition. Paris:Masson, 2001;1915p.
- 59-** Pilly E. SIDA et infection à VIH, Ed, Montmorency 1996 ; 2M2 : 390-402.
- 60-** CAMERON M L, BARTLETT J A, GALLIS H A, ASKIN H A. Manifestation of pulmonary cryptococcosis patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 64-7.
- 61-** BEHRMAN R E, MASCI J R, NIHOLAS P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990; **12**: 181-90.
- 62-** PORTIER H, BOUGNON P, DESTAING (DIJON) F. Les méningites à cryptocoques. *Med Hyg* 1981; **39**: 1024-6.
- 63-** GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T, DELAMARE J, DELAMARE F et al. Dictionnaire des termes de médecine, 25è édition. Paris: Maloine, 1999 452p.
- 64-** CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET N A. Mycologie Médicale. Paris: Masson, 1999; 324p.
- 65-** KUMAR R K, LYKK AWJ. Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. *Aust N Z J Med* 1979; **9**: 444-7.
- 66-** LEE S C, DICKSON D W, CASADEVALL A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996; **27**: 839-47.

- 67- MEMAIN N et LORTHOLARY O. Cryptococcose. In: GODEAU P eds. Traité de Médecine, 4ème Edition. Paris, Flammarion, 2004 ; 1820-2
- 68- FERNANDEZ ODE F, COSTA T R, COSTA M M, SOARES A J, PEREIRA A J, SILVA M. *Cryptococcus neoformans* isolated from patient with AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; **33**: 75-8.
- 69- VERMERSCH P, LEYS D, LORTHIOIR M, PASQUIER F, KRIVOSIC I, PETIT H. Cryptococcose neuroméningée foudroyante : un cas anatomo-clinique. *Rev Neurol* 1990; **146**: 372-4.
- 70- 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.
- 71- DONNET A, GRAZIANI N, HARLE J-R, FURAND J-M, TOUTA A, GRISOLI F. Formes neurologiques de la cryptococcose. A propos de deux cas atypiques chez des patients non infectés par le VIH. *Rev Neurol* 1993; **149**: 326-30.
- 72- RABEAU C, LEGR C, GEORGES E, KURES L. Cryptococcoses atypiques au cours de l'infection par le VIH. *Med Mal Infect* 1997; **27**:1016-20.
- 73- NIYONGABO T, AUBREY P. Association simultanée d'une méningite tuberculeuse et d'une méningite à cryptocoques au CHU de Bujumbura (Burundi). *Med Trop* 1992; **52**: 179-81.
- 74- BISSAGNENE E, OUHON J, KRA O, KADIO A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect* 1994; **24** (Spécial): 580-5.
- 75- ARTRU S, SCHLEINITZ N, GAUZERE B-A, PAGANIN F, ROBLIN X, ROBLIN X. Cryptococcose neuroméningée et cirrhose alcoolique. *Gastro-entérol Clin Boil* 1997; **21**: 78-80.
- 76- HOVETTE P, PASSERON T, THUAN J-F, N'DIR M-C, CAMARA P, COLBACCHINI E T P. Cryptococcose compliquant un accès palustre sévère à *Plasmodium falciparum*. *J Mycol Méd* 2002; **12**: 30-1.
- 77- KILANI B, TIOURI BENAÏSSA H, AMMARI L, CHAKER E, BEN CHAABANE T. Cryptococcose neuroméningée chez un patient traité pour un lymphome non hodgkinien. *J Mycol Méd* 2007; **17**: 191-3.
81. GIBOLD X, HUSSON A, CORBAIN V, VIDAL M, GOURDON F, LAURICHESSE H et al. Cryptococcose neuroméningée révélée par une baisse de l'acuité visuelle chez un patient atteint de neurosarcoïdose et porteur d'une dérivation ventriculoatriale. *Rev Méd Int* 2006; **27**: 330-2.
82. CAMPISI E, MANCIATI F, PINI G, FAGGI E, GARGANI G. Investigation in central Italy of the possible association between *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *Eucalyptus camaldulensis*. *Eur J Epidemiol* 2003; **18**: 357-62.
83. BERLIN L, PINCUS J N. Cryptococcal meningitis: false negative antigen, test results and cultures in non immuno suppressed patients. *Arch Neur* 1989 ; **46** : 1312-6.

- 84 ELAINE N. MARIEB** (trad. de la 4<sup>e</sup> édition américaine par Jean-Pierre Artigau, France Boudreault, Annie Desbiens, Marie-Claude Désorcy, René Lachaine), *Anatomie et physiologie humaine*, De Boeck Université, 1999, 1194 p. (ISBN 978-2-8041-3219-4), p. 433.
- 85 MARIN BULAT ET MARIJAN KLARICA**, « *Recent insights into a new hydrodynamics* 1<sup>er</sup> janvier 2011, p. 99–112 (ISSN 1872-6321, PMID 20817024 of the cerebrospinal fluid », *Brain Research Reviews*, vol. 65, , DOI 10.1016/j.brainresrev.2010.08.002, lire en ligne [archive], consulté le 28 mars 2016).
- 86 MARTIN H. MAURER**, « *Proteomics of brain extracellular fluid (ECF) and cerebrospinal fluid (CSF)* », *Mass Spectrometry Reviews*, 2008 (DOI 10.1002/mas.20213, résumé [archive]).
- 87. C CONFAVREUX**, « *Le résultat d'un examen du liquide céphalo-rachidien* », *La Revue du Praticien*, n° 6, 21 février 1990, p. 595-600.
- 88. PEARCE JM. WALTER ESSEX WYNTER**, Quincke, and lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Feb;57(2):179. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- 89. STEPHANE CHEVALLIER, MATTEO MONTIL, PETER VOLLENWEIDER, PATRICK MICHEL**. *Revue médicale Suisse* 2008; 2312-2318
- 90. ETCHEPARE F, et al.** Post-lumbar puncture arachnoiditis. The need for direct questioning. *Joint Bone Spine* 2005;72;180-2.
- 91. Straus SE, et al.** How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis ? *JAMA* 2006;296:2012-22.
- 92. Sudlow C, et al.** Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001790.
- 93. CHU NANTES.** Pôle de Cancérologie 7120-DI-OPC-PRS-079 V1 MAJ 04/03/2008 Document informatif : Notice d'informations : Ponction lombaire Page : 3 / 3
- 94. Marc Debouverie .** *La Lettre de la Fondation ARSEP N° 87.* 2014. Novembre Le rôle de la ponction lombaire aujourd'hui. [Google Scholar]
- 95. Armon C, Evans RW.** Addendum to assessment : Prevention of postlumbar puncture headaches. *Neurology* 2001;57:2310-2.
- 96. BAMBA S, BARRO-TRAORÉ F, SAWADOGO E, et al.** Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. *J Mycol Med* 2012;22:30—4
- 97. KAOUECH E, KALLEL K, BELHADJ S, et al.** Vingt-deux cas de cryptococcose neuroméningée en Tunisie. *Med Mal Inf* 2009;39: 914—9.
- 98. GARI-TOUSSAINT M, MONDAIN-MITON V –** Cryptococcose. *Encycl.Méd. Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-613-A-10,1996; 7p.
- 99. SAAG M S, GRAYBILL R J, LARSEN R A, PAPPAS P G, PERFECT J, POWDERLY W, GOBEL J D et al.** Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 710-8.
- 100. Cellule de la coordination du comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA.** Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA. Bamako, 2006 ; 63p.

- 101. MBUAGBAW J, BIHOLONG, NJAMNSHI A K.** La cryptococcose neuro-méningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol Sc* 2006 ; 25: 13-9.
- 102. AGBA LEHLENG, GUINHOUYA KOKOU M. , KUMAKO VINCENT , ANOYA KOMIA N. , BELO MOFOU , BALOGOU AGNON A.K.** Pronostic évolutif de la cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire Sylvanus Olympio de Lomé, Togo. 2019 ; 170p
- 103. DZIEWOUO R.** Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la cryptococcose chez les PVVIH hospitalisés au service de maladies infectieuses du CHU du point "G" de ; Bamako, Mali. *Thèse Med, FMPOS* 2020. 108
- 104. KADJO K, OUATTARA B, ADOUBRYN K D, KRA O, NIAMKEY E K.** Aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Elsevier Masson SAS. Doi: 10. 1016/ *J. Myc Med.*2010.11.007
- 105. KOUEKAM T B.** Facteurs de mortalité associée à la cryptococcose neuro méningée au CHU du point g, Mali. *Thèse Med, FMPOS* 2011. 71
- 106. ONDOUNDA M, MOUNGUENGUI D, MANDJI LAWSON J M, MAGNE C, NZIENGUI MADJINOU M I C, KOMBILA U, NZENZE J R.** Cryptococcose neuro-méningée et sida : 11 observations à Libreville, Gabon. *Med Trop* 2010, 70 : 406
- 107.** Traitement antifongiques alternatifs. *IDS* 2010, *clin infect Dis* 50 :291-392. rapport morlat 2013
- 108. BICANIC T, BROUWER AE, MEINTJES G, REBE K, LIMMATHUROTSAKUL D, CHIERAKUL W, et al.** Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. 2009a;2723(6):701–706. [PubMed] [Google Scholar]
- 109. SERGE- ROLAND SIDIO, KOFFI N'GUESSAN, STEPHANE WAGNY.** Médecine traditionnelle et spécificité des tradithérapeutes du département de Gagnoa, Côte d'Ivoire. Gagnoa. Côte d'Ivoire , université Felix Houphouët- Boigny fev 2020 ; p160-176
- 110. ROLFES MA, HULLSIEK KH, RHEIN J, NABETA HW, TASEERA K, SCHUTZ C, et al.** the effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1607–1614. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

## Fiche d'enquête

### Caractéristique sociaux démographiques

Sexe :  Masculin<sup>1</sup>  Féminin<sup>2</sup>

Age : /\_\_\_/\_\_\_/ ans

Situation matrimoniale :  Célibataire<sup>1</sup>  Marié<sup>2</sup>  Divorcé<sup>3</sup>  Veuf/ve<sup>4</sup>

Profession :  Elève<sup>1</sup>  Etudiant<sup>2</sup>  Commerçant<sup>3</sup>

Ménagère<sup>4</sup>

Activités libérale<sup>5</sup>  Militaire<sup>6</sup>  Cadre<sup>7</sup>

### Antécédents médicaux

Infection à VIH:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Tuberculose: S  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Toxoplasmose:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

## CLINIQUE

### Signes neurologiques

Céphalées:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Vomissements:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Raideur de la nuque:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Convulsions:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Troubles de la mémoire:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Cervicalgies:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Déficit sensitivomoteur:  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

### Microbiologie :

#### **Mycologie :**

Recherche de levure dans le LCR à l'examen  Oui<sup>1</sup>

Non<sup>2</sup> direct au microscope à fond noire et la culture sur milieu spécifique de sabouraud

#### **Parasitologie**

Examen direct à l'encre de chine

Tres nombreux spores de cryptococcus neoformans :  Oui<sup>1</sup>  
 Non<sup>2</sup>

Assez nombreux spores de cryptococcus neoformans :  Oui<sup>1</sup>   
Non<sup>2</sup>

Rares spores de cryptococcus neoformans :  Oui<sup>1</sup>   
Non<sup>2</sup>

### Autres examens

#### Cytologies :

Nombre d'hématies : / \_\_\_\_\_ / mm<sup>3</sup>

Nombre de leucocytes : / \_\_\_\_\_ / mm<sup>3</sup>

Lymphocytes : / \_\_\_\_\_ /

#### Etude du LCR :

Glycorrhachie : / \_\_\_\_\_ / g/l

Protéinorrhachie : / \_\_\_\_\_ / g/l

Aspect du liquide : clair  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

trouble  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

#### Numération formule sanguine

Globule blancs: / \_\_\_\_\_ / mm<sup>3</sup>

Taux d'éosinophile: / \_\_\_\_\_ /

Plaquettes: / \_\_\_\_\_ / mm<sup>3</sup>

Hémoglobine: / \_\_\_\_\_ / g/dl

Lymphocytes : / \_\_\_\_\_ / mm<sup>3</sup>

#### Ionogramme sanguin

Sodium Na<sup>+</sup> : / \_\_\_\_\_ / mmol/l

Potassium K<sup>+</sup>: / \_\_\_\_\_ / mmol/l

Chlorure Cl: / \_\_\_\_\_ / mmol/l

Glycémie: / \_\_\_\_\_ / g/l

#### Bilan rénal

Urée: / \_\_\_\_\_ /

Créatininémie: / \_\_\_\_\_ / mg/l

#### Bilan Hépatique

ASAT: / \_\_\_\_\_ / UI

ALAT: / \_\_\_\_\_ / UI

Taux de prothrombine : / \_\_\_\_\_ /

#### Autres bilan :

Type de VIH : VIH1  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 VIH2  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 VIHduals  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Taux de CD4 : /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Charge virale : /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/copies

**IMAGERIE**

IRM ou TDM :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Atteintes de méninges :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Atteintes du cervelet :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Atteintes du tronc cérébral :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Atteintes des hémisphères :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Hydrocéphalie :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Oedemes cérébraux  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

**DIAGNOSTIC**

**Pathologies Associées**

Tuberculose extra pulmonaire :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Tuberculose pulmonaire :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Toxoplasmose cérébrale :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Meningite purulente :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Paludisme :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Infection urinaire :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>  
 Maladie de kaposi :  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

**Prise en charge thérapeutique**

Date d'admission du diagnostic: /\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/  
 Début du traitement anti fongique:  
 /\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Molécules antifongiques : fluconazole\ancotil.  Oui<sup>1</sup>  Non<sup>2</sup>

Différentes pression de LCR

P P P P P P P P P P  
 LCR1 LCR2 LCR3 LCR4 LCR5 LCR6 LCR7 LCR8 LCR9 LCR10

Différentes quantité de LCR déchargée

D LCR1 D LCR2 D LCR3 D LCR4 D LCR5 D LCR6 D LCR7 D LCR8 D LCR9 D LCR10

Autres traitement associés: /\_\_\_\_\_/

**Données évolutives**

**Sortie**

Statut vital :  Vivant<sup>1</sup>                       Décédé<sup>2</sup>

Si vivant :                       Exéat<sup>1</sup>                       Transfert<sup>2</sup>                       *Sortie contre avis*  
médical<sup>3</sup>

**Durée d'hospitalisation :**

Date d'entrée : /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/

Date de sortie: /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/ /\_\_/\_/\_\_\_/

Nom : KOUA

Prénoms : Kanga Roseline

Titre de la thèse : Intérêt de la ponction lombaire de décharge dans le pronostic de la cryptococcose neuroméningée.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Côte d'Ivoire

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

Année de soutenance : 2020 - 2021

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses et tropicales

Contact : [roselinekoua90@gmail.com](mailto:roselinekoua90@gmail.com)

## **Résumé**

### **Introduction**

La cryptococcose est une infection opportuniste qui survient à un stade avancé de l'immunodépression. Notre étude réalisée dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville, avait pour objectif de montrer l'intérêt de la ponction lombaire de décharge dans le pronostic de la CNM. Elle a été transversale à collecte rétrospective et prospective entre janvier 2015 et janvier 2020. Durant cette période, la prévalence de la CNM a été estimée à 1,98%.

### **Au plan épidémiologique**

On notait une prédominance féminine ; le sex-ratio H/F était de 0,69 et l'âge moyen était de 40,1 ±11 ans pour une médiane de 41,50 ans et des extrêmes de 15 et 64 ans.

### **Au plan clinique**

La symptomatologie clinique était dominée par les céphalées dans 88,71%, Le syndrome méningé dans 53,23%, les vomissements dans 41,94%, les troubles du comportement dans 40,32% ainsi que la fièvre dans 27%.

La CNM était associée à d'autres comorbidités telles que la tuberculose pulmonaire (37%), la tuberculose disséminée (23%), la toxoplasmose (15%), le paludisme (15%), la méningite purulente (6%) et l'insuffisance rénale (5%).

### **Au plan Biologique**

La ponction lombaire a été réalisée chez tous les patients en l'absence de contre-indication et avait ramené un liquide en majeure partie clair. Tous les cas ont été confirmés par la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalo-rachidien après coloration à l'encre de chine. Une cellularité faible et une hyperprotéinorrhachie avaient été notées. Tous les cas ont été diagnostiqués chez les patients fortement immunodéprimés au VIH.

### **Au plan Thérapeutique**

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement à base de Fluconazole 1200mg associé à la Flucytosine 500mg. Des ponctions lombaires soustractives quotidiennes ou biquotidiennes ont été réalisées chez 51/62 de nos patients soit 82,25% des cas, pour réduire l'hypertension intra crânienne, afin de soulager les céphalées et d'améliorer le pronostic du patient.

La durée d'hospitalisation était de 15 jours en médiane pour des extrêmes de 1 et 59 jours.

### **Evolution**

L'évolution était satisfaisante chez 45 de nos patients, soit 72,6% et une létalité de 27,4% plus importante dans le groupe des patients n'ayant pas bénéficié de la ponction lombaire soustractive

**Mots clés :** Cryptococcose neuroméningée, ponction lombaire, VIH/sida, Abidjan.

**Last name:** KOUA      **First name:** Kanga Roseline

**Thesis title:** Interest of lumbar discharge puncture in the prognosis of neuromeningeal cryptococcosis.

**City of defense:** Bamako

**Country of origin:** Ivory Coast

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology

**Year of defense:** 2020 – 2021

**Area of interest:** Infectious and tropical diseases

**Email:** [roselinekoua90@gmail.com](mailto:roselinekoua90@gmail.com)

## **Summary**

### **Background**

Cryptococcosis is an opportunistic infection that occurs at an advanced stage of immunosuppression. Our study, carried out in the infectious and tropical diseases department of the University Hospital of Treichville, aimed to show the value of lumbar discharge puncture in the prognosis of CNM. It was cross-sectional with retrospective and prospective collection between January 2015 and January 2020. During this period, the prevalence of CNM was estimated at 1.98%. At the epidemiological level

There was a female predominance; the sex ratio M / F was 0.69 and the mean age was  $40.11 \pm 10.96$  years for a median of 41.50 years and extremes of 15 and 64 years.

### **Clinically**

Clinical symptoms were dominated by headache in 88.71%, meningeal syndrome in 53.23%, vomiting in 41.94%, behavioral disturbances in 40.32% and fever in 27%. CNM was associated with other comorbidities such as pulmonary tuberculosis (33.78%), disseminated tuberculosis (19.35%), toxoplasmosis (9.67%), malaria (9.67%), purulent meningitis (4.84%) and renal failure (4.80%).

### **Biologically**

Lumbar puncture was performed in all patients with no contraindication and returned mostly clear fluid. All cases were confirmed by the detection of *Cryptococcus neoformans* in the cerebrospinal fluid after staining with India ink. Low cellularity and hyperproteinorrachia were noted. All cases were diagnosed in patients with severe immunosuppression to HIV.

### **At the therapeutic level**

All of our patients received treatment with Fluconazole 1200mg combined with Flucytosine 500mg. Daily or twice daily subtractive lumbar punctures were performed in 82.25% of cases, to reduce intracranial hypertension, to relieve symptoms and improve patient prognosis.

The length of hospitalization was 15 days median for extremes of 1 and 59 days.

### **Evolution**

The outcome was satisfactory in 45 of our patients, ie 72.58% and a lethality of 27.42%.

**Keywords: Neuromeningeal cryptococcosis, lumbar puncture, HIV / AIDS, Abidjan.**

## 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'honoraires. Admise 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 les 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. Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je Le Jure