

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

Année Universitaire 2004 – 2005

Thèse N°/ _____

**Cryptococcose neuro-méningée
à l'Hôpital du Point G, Bamako, Mali.****THESE***Présentée et soutenue publiquement le/..../ 2004**Devant la Faculté de Médecine, et de Pharmacie et
d'OdontoStomatologie**Par***Monsieur Idrissa COULIBALY***Pour Obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)***JURY:****Président:** *Professeur Ogobara K DOUMBO***Membre:** *Docteur Ibrahima I MAIGA***Co-directeur:** *Docteur Daouda K MINTA*

Sommaire

I	INTRODUCTION	1
	- Objectifs	
		2
II	GENERALITES	3
	1- Morphologie	3
	2- Historique	6
	3- Epidémiologie	7
	4- Physiopathologie	8
	5- Clinique	10
	6- Formes cliniques	13
	7- Diagnostic positif	15
	8- Diagnostic différentiel	17
	9- Traitement	21
	10- Pronostic	27
III	MALADES ET METHODES	26
	1- Cadre de l'étude	26
	2- Lieu de l'étude	26
	3- Méthodologie	27
IV	RESULTATS	34
	1- Résultats globaux	34
	2- Résultats descriptifs	34
	Cas particulier : cryptococcose /VIH2	51
V	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	52
	1- Aspects épidémiologiques et population à risque	53
	2- Caractéristiques socio démographiques	53
	3- Caractéristiques cliniques et biologiques	54
	4- Aspects thérapeutiques	59
	5- Aspects évolutifs	60

VI CONCLUSION	62
VII RECOMMENDATIONS	63
VII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

ANNEXES - Fiches d enquêtes

I.INTRODUCTION

La cryptococcose est une maladie causée par un agent fongique cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique au comportement opportuniste très marqué. C'est une mycose systémique due à une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans*. La maladie est connue, surtout pour sa localisation neuroméningée qui est la plus fréquente et entraînant une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement [35]. Cette infection rare, vers la première moitié du vingtième siècle, avec seulement 300 cas, s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années [35].

Au début des années 1980, on observait une nette recrudescence de cette infection liée à la pandémie du SIDA. Elle constituait une des infections opportunistes les plus fréquentes au cours du SIDA. Depuis son incidence est de 5 à 10% en Europe et aux Etats-Unis, elle atteint 15-35% en Afrique centrale [11, 35, 45, 46, 58].

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

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

Par contre, il semblerait, selon les données de la littérature en Afrique de l'ouest que la cryptococcose soit rare. Une étude rétrospective (de 1986-1996) sur la place de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH menée à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann de Dakar, a permis de recenser 7 cas de cryptococcose neuroméningée sur 980 cas de SIDA [68]. En Côte d'Ivoire en 1996, la cryptococcose neuroméningée a représenté 53% des étiologies de méningite lymphocytaire au CHU de Treichville essentiellement chez les patients infectés par le VIH [30].

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

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

En plus une étude faite par Mieret de 2000 à 2002 a montré que la cryptococcose neuroméningée représentait 30% des étiologies de méningites lymphocytaires au CHU du Point « G » (56). Sur le profil étiologique des méningites lymphocytaires à l'hôpital national du point « G ».

Il nous apparaît opportun d'étudier le profil épidémiologique et clinique de cette affection de plus en plus rencontrée au cours de notre pratique.

OBECTIFS

Objectif général

Déterminer le profil épidémiologique clinique et pronostique de la cryptococcose neuro-méningée chez les patients hospitalisés dans les services de Maladies Infectieuses et de Médecine Interne de l'Hôpital du Point « G »

Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de la cryptococcose neuro-méningée dans les services de Médecine interne et de Maladies infectieuses
- Décrire les signes cliniques associés à la cryptococcose neuroméningée chez nos patients
- Déterminer le niveau immunologique associé à la survenue de la cryptococcose ;
- Décrire l'évolution et le pronostic des patients atteints de cryptococcose ;
- Déterminer les fréquences des autres infections opportunistes associées

II GENERALITES

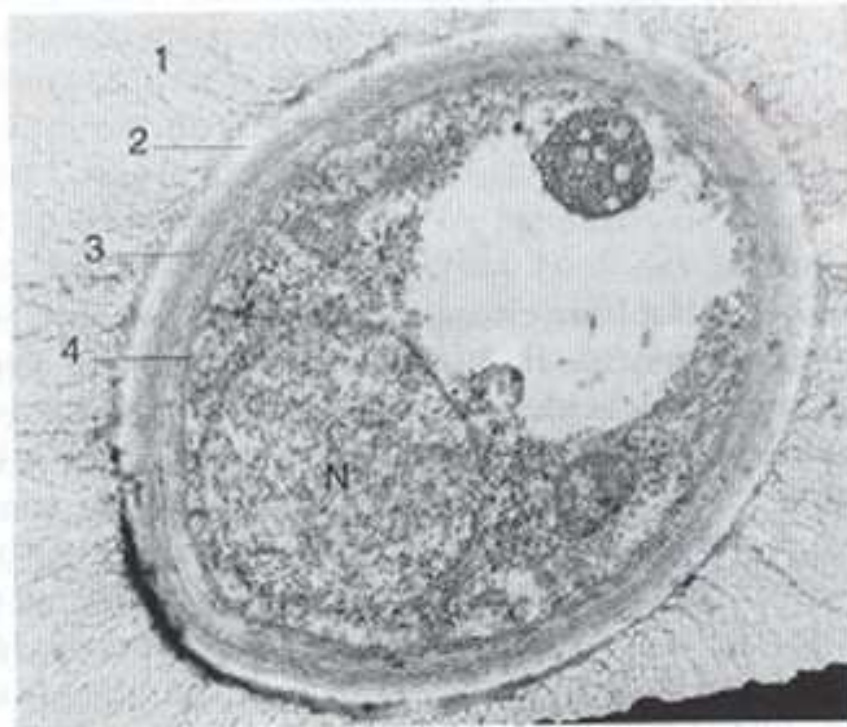
1- MORPHOLOGIE

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme sphérique ou ovoïde de 3 à 7 μm en moyenne, avec une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse caractéristique. Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement *in vivo*, la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé au malte à 37°C). Ces levures sont capables de relarguer de l'amidon dans le milieu ambiant ; ce caractère métabolique constitue par ailleurs un des éléments du diagnostic différentiel avec les levures du genre *Rhodotorula* [9, 36].

Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudo filaments.

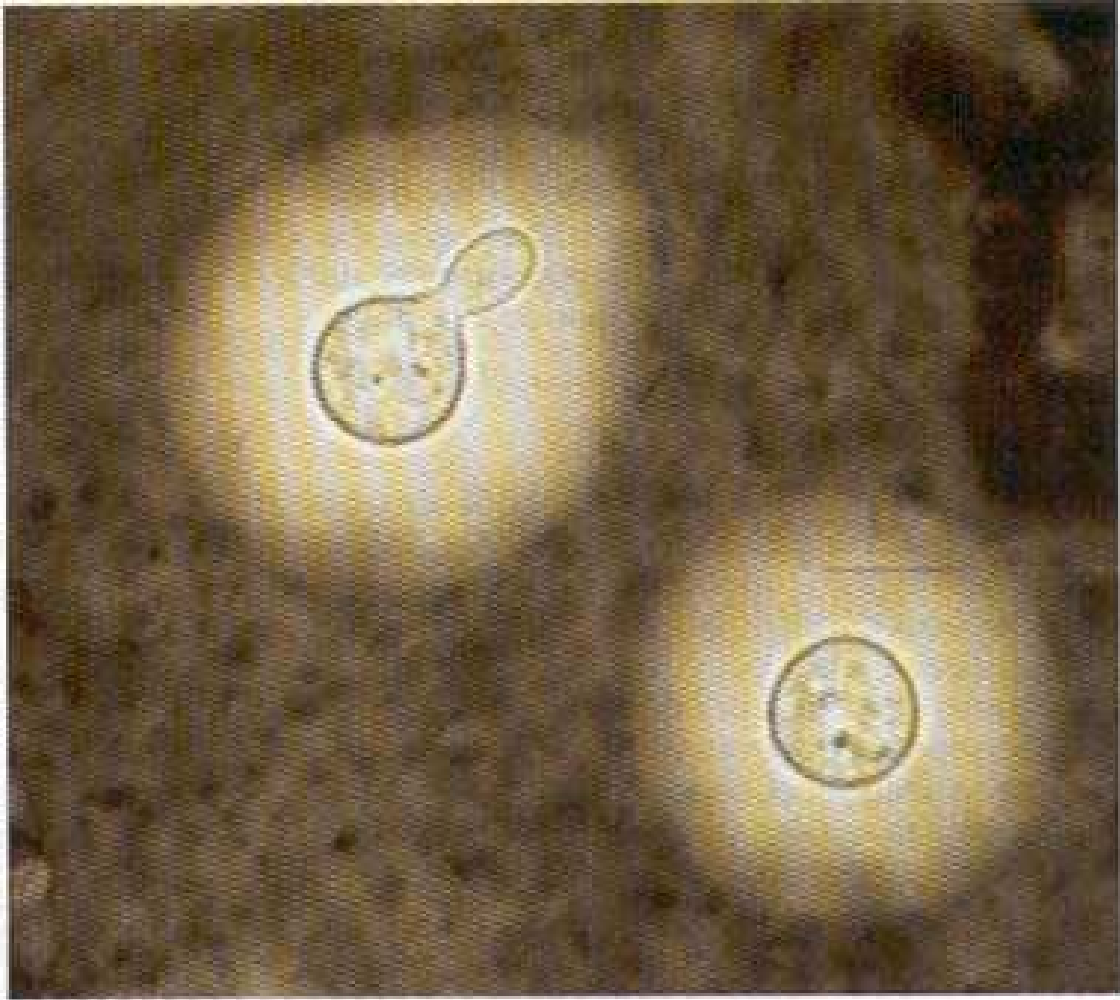
Leur ultrastructure a beaucoup été étudiée [9].

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



1 Aspect de *Cryptococcus neoformans* en microscopie électronique à transmission ($\times 31\ 000$; 3,1 cm = 1 μm) (cliché de JF Michiels).

1. Capsule ; 2. halo ; 3. paroi ; 4. membrane cytoplasmique ; N : noyau.



2 *Cryptococcus neoformans* : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine. Présence d'un bourgeon ($\times 1\ 000$).

2- HISTORIQUE

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

Le germe en cause appelé *Cryptococcus neoformans* a été isolé pour la 1^{ère} fois en Sardaigne par SAN FELICE dans du jus de pêche en 1894 sous le nom de *Saccharomyces neoformans*. Par la suite environs 50 synonymes ont été utilisés [9]. Dès 1951, le caractère opportuniste de cette infection était mis en évidence chez des patients immunodéprimés par un lymphome, un diabète ou une corticothérapie.

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

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

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

- *C neoformans* variété *gattii* (*C n gattii*) et correspondant aux sérotypes B et C.

La spécificité de sérotype est portée par le GXM.

Il existe d'autres espèces de cryptocoques cosmopolites saprophytes ne devenant pathogènes qu'exceptionnellement.

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

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

- *Cryptococcus terreus* isolé du sol en 1954

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

3- EPIDEMIOLOGIE

3-1- Biotope

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

Il est retrouvé fréquemment dans les fientes de pigeons très riches en acide urique, xanthine, guanine et créatinine 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. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [37, 61, 67].

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

Il est très résistant dans le milieu extérieur : plus de 16 mois dans le sable et 2 ans dans la terre humide et ombragée avec un pH de 6,8 à 7,2. Son développement s'arrête à partir de 39°C. C'est pourquoi il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon [35] mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse.

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

3-2- Répartition géographique

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

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

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

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

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

4- PHYSIOPATHOLOGIE

4-1- Pathogénicité

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

4-1-1- Facteurs prédisposants

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

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

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

Après le SIDA, la transplantation est le principal facteur de risque en raison de l'emploi de doses importantes de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. La cyclosporine A ne semble pas prédisposer à l'infection car, bien que responsable d'une immunosuppression cellulaire, elle inhibe la multiplication de *C. neoformans in vivo et in vitro* [35].

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

4-2- Mécanismes de défense

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie. Ces mécanismes ont été établis grâce aux études expérimentales. Sur un modèle d'infection pulmonaire chez la souris, on a pu mettre en évidence que les polynucléaires neutrophiles (PN) détruisent dans un premier temps la plupart des cryptocoques secondairement, l'infiltration monocyttaire devient prédominante [35]. Les PN et les monocytes humains peuvent ingérer et tuer les cryptocoques *in vitro*. Les macrophages, les cellules NK (natural Killer) et les lymphocytes T peuvent également tuer, ou au moins inhiber la croissance des cryptocoques *in vitro*. Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule [51].

La protéine d'enveloppe gp 120 du VIH, inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque [35]. De même, dans des cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte accentuation de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag) P24, suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale.

Il existe également des mécanismes de défense humoraux. Les anticorps anticryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire, notamment en stimulant l'action anti-cryptococcique des macrocytes et des lymphocytes [35].

4-3- Quelles sont les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) [35, 68]

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

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

5- CLINIQUE

La présentation clinique de la cryptococcose dépend en partie comme on l'a vu, de la variété de *C. neoformans* impliquée, voire, à l'intérieur d'une même variété, du sérotype. Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aiguë chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent, localisée, parfois fluctuante (le « Waxing and Waning » des Anglo-saxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [21, 68].

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

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 [33].

5-1- Atteinte pulmonaire

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Chez le sujet séropositif, elle s'accompagne de signes fonctionnels dans 5 à 25% des cas : dyspnée, toux avec expectoration minime, parfois hémoptoïque, douleurs thoraciques, fièvre. L'auscultation est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aigue [12, 35].

Les aspects radiologiques sont variables [4, 39].

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

En fait chez le sujet séropositif, rien ne peut distinguer cliniquement ou radiologiquement l'atteinte cryptococcique d'une autre infection opportuniste, et

hormis la coexistence des signes pulmonaires avec une méningo-encéphalite, seul le lavage broncho-alvéolaire (LBA) permettra d'établir le diagnostic [9].

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

5-2- Atteinte neurologique

C'est la localisation la plus fréquente et selon les régions du monde, elle peut atteindre jusqu'à 10% des personnes souffrant de SIDA [53]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ($CD4 < 50$) [70]

Elle réalise une méningo-encéphalite subaiguë ou chronique. Les manifestations cliniques sont en règle d'installation d'autant plus rapide que le sujet est plus immunodéprimé (SIDA, patient sous corticothérapie à forte dose) bien que des observations de cryptococcose neuroméningée de découverte fortuite aient été rapportées sur ce terrain [9, 41, 59].

Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques [22].

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

Les nausées, l'irritabilité, la somnolence, les troubles du comportement et du caractère sont également fréquents. La fièvre est souvent présente, rarement supérieure à 39°C. Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé que dans environ 30% des cas [35]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2% des cas [35, 68].

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

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

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

La protéinorachie est élevée (supérieure à 0,40g/l peut atteindre 6g/l) [44]. La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30g/l.).

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

AUTRES LOCALISATIONS

- L'atteinte cutanée

Elle résulte toujours d'une dissémination hématogène

L'atteinte cutanée survient dans 10% des cas et témoigne de la dissémination de l'infection [35]. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu [15].

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

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

- Atteinte osseuse

Elle s'observe dans 5 à 10% des cas. Elle se manifeste par des abcès froids d'aspect pseudotuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [40]. Le cryptocoque a comme les autres champignons, une préférence pour les épiphyses, les os du crâne et les vertèbres. L'os est en général lysé par le développement d'un abcès qui peut s'extérioriser à la peau [15]. Les lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique. La relative stabilité des lésions et l'absence de réaction périostée la différencie des autres mycoses osseuses [15].

Les cas d'arthrite septique ont été décrits [35].

Au cours des cryptococcoses disséminées, tous les organes peuvent être atteints et les hémocultures sont positives.

A noter que cette affection peut atteindre tous les viscères profonds.

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

- **Atteinte oculaire**

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité peuvent être en rapport avec une atteinte fongique directe des voies optiques, une arachnoïdite, une chorioretinite ou une hypertension intracrânienne. L'œdème papillaire existe dans 30% des cas [43]. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [35].

- **Le cœur [68]:**

Elle Réalise de véritables myocardite, endocardite, péricardite.

- **La prostate**

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

Chez le transplanté rénal la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [35]. Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque [4] et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [52].

6- FORMES CLINIQUES

6-1- Selon le terrain [68]:

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

- le plus grand intérêt dans cette population de la recherche d'un mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source potentiellement contaminante, inoculation cutanée);
- le début souvent insidieux de la maladie et l'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic ;
- le caractère plus souvent localisé, avec des formes pseudo-tumorales (notamment pulmonaires, cérébrales) ;

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

6-2- Selon la symptomatologie

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

→ Les formes paucisymptomatiques, où on observe les céphalées isolées, fièvre isolée, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [34].

→ Les formes associées : ces formes sont découvertes 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 [35].

6-3- Selon la localisation

La forme pseudotumorale (cryptococcome)

Ces formes surviennent plus fréquemment sur le terrain immunocompétent.

Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [14, 38] : céphalées, vomissements, crises épileptiques généralisées ou partielles, hémiplegie ou hémiparésie, atteinte de paires crâniennes.

Cependant, des cas de cryptococcoses cérébrales sous forme d'abcès cérébraux ont été rapportés chez les patients atteints de SIDA [72].

7- DIAGNOSTIC POSITIF

7-1- LES SIGNES CLINIQUES

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

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

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

Des crises convulsives dans 4 à 8% des cas

Un déficit localisé dans 6 à 11% des cas.

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

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

7-2- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUES

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

7-2-1- Examen direct du LCR après coloration à l'encre de Chine.

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

7-2-2- Culture du LCR

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

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

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

Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres sites : hémoculture, lavage bronchoalvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées [35, 68]

7-3-IMMUNODIAGNOSTIC

7-3-1- Antigènes

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polysidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCR, mais également dans le LBA, les urines. La technique la plus courante utilise des particules de latex 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 [6]. Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodermie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [35].

Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase) permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les Ag cryptococciques intégrés à des complexes immuns. Il faut enfin signaler la présence de réactions croisées dues à des communautés antigéniques avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella spp*) [35]. Ces interférences ne sont pas supprimées par la pronase. Outre l'agglutination des particules de latex, une technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) est commercialisée pour la détection des Ag de *C. neoformans*. Elle est considérée comme la plus sensible [20].

7-3-2- Anticorps

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

7-4-ANATOMOPATHOLOGIE [35]

Macroscopiquement au cours de la cryptococcose, les lésions sont très variables d'un organe à l'autre. Les plus typiques sont celles observées dans le cerveau en cas de méningo-encéphalite.

Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaissies, opaques, congestives. L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [35].

Au total, le diagnostic de cryptococcose est facile :

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

8- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

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

8-1- LA MENINGITE TUBERCULEUSE [3]

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

Le LCR suspecte le diagnostic en montrant :

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

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

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

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

8-2- LES MENINGITES VIRALES :

Entérovirus

Méningite ourlienne

Herpétique

Méningite au cours de la primo-infection à VIH

8-3- CAS PARTICULIER DE LA TOXOPLASMOSE

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

8-3-1- Epidémiologie

Généralement, la prévalence est faible dans les régions au climat chaud et aride [54].

Si la prévalence de l'infection varie selon les pays, sa gravité chez les sujets immunodéprimés est indépendante de leur origine géographique.

Aux Etats-Unis 3 à 7% des malades atteints de SIDA développeront une encéphalite toxoplasmique [54].

Ailleurs le taux de prévalence varie entre 1,5% et 26% ; 14% en France ; 2,3% au Gabon ; 3% au Burundi ; 1,5% en Côte d'Ivoire ; 2,6% en Martinique [9, 57, 60].

8-3-2- Diagnostic clinique

Chez l'hôte immunodéprimé [10]

Les signes cliniques et les symptômes de toxoplasmose chez les sujets immunodéprimés sont avant tout neurologiques. La toxoplasmose cérébrale se manifeste sous deux formes cliniques principales (41, 48).

L'atteinte focalisée (60%) la plus fréquente, responsable de syndromes déficitaires complets ou partiels :

- hémiparésie ou hémiparésie,
- déficit sensitif,
- syndrome cérébelleux,
- hémianopsie ou perte visuelle,
- atteinte des paires crâniennes,
- aphasie.

L'installation habituellement progressive, en quelques jours, ce tableau peut se compléter de crises comitiales focales (33%) de type Bravais-Jackson, ou généralisées.

L'atteinte encéphalitique, plus diffuse, se traduit essentiellement par des troubles de conscience (75%) en une épilepsie généralisée.

Dans la plupart des cas, la fièvre (10 à 72%) complète le tableau clinique. Les symptômes témoins de l'hypertension intracrânienne peuvent être au premier plan : vomissements, céphalées (56%), trouble de la conscience.

8-3-4- Diagnostic paraclinique

La ponction lombaire n'a pas d'intérêt. Seule l'imagerie et l'histologie peuvent aider au diagnostic.

La sérologie toxoplasmique n'a qu'un seul intérêt : affirmer une infection ancienne [57].

Ainsi la négativité de la sérologie toxoplasmique devant une masse intracérébrale plaide contre le diagnostic de toxoplasmose.

→ L'imagerie

La tomodensitométrie [10]: après injection d'une double dose du produit de contraste.

Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale peut être hautement suspecté lorsqu'il existe :

- une ou plusieurs images d'abcès (classique image en cocarde) comportant une hypodensité centrale correspondant à la zone de nécrose, cerclée d'une zone hyperdense en anneau, liée à la réaction inflammatoire, autour existe une hypodensité variable liée à l'œdème cérébral. Ces lésions s'accompagnent parfois d'un déplacement des structures médianes (faux du cerveau, ventricules) donnant un effet de masse :

- La lésion peut comporter une hyperdensité nodulaire arrondie

- L'existence d'hypodensités, arrondies ou en plages est beaucoup moins fréquente

- l'IRM

- La biopsie stéréotaxique pour anatomopathologie. Elle permet d'identifier le toxoplasme dans 50 à 75% des cas [42].

8-4- LES AUTRES PROCESSUS EXPANSIFS INTRACRANIENS NON TUMORAUX SURVENANT AU COURS DU SIDA [42]

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

9-TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE

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

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

9-1- MOLECULES

9-1-1- Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg Fungizone®

Cet antifongique appartient à la famille des polyènes, utilisé depuis les années 1950, il a révolutionné le pronostic des méningites à cryptocoque, autrefois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50% des cas [35]. Il n'y a pas de résistance primaire décrite in vitro. In vivo, l'Am B est fongistatique (l'obtention d'un effet fongicide nécessitant des taux sériques toxiques) et les risques de résistance aux traitements prolongés sont considérés comme négligeables [35].

Seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces, l'Am B ne traversant pas la barrière intestinale. Sa demi-vie plasmatique est de 24 à 48H, et du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques >90%, sa diffusion tissulaire est faible, son élimination est surtout biliaire. La diffusion méningée est très faible, son efficacité dans les atteintes mycologiques neurologiques est secondaire à la pénétration de cette molécule très lipophile dans les méninges et le cerveau [1]. C'est malheureusement un produit toxique : rétention azotée, hypokaliémie, anémie, mauvaise tolérance veineuse nécessitant la mise en place d'un cathéter central, insuffisance rénale (constante, dose dépendante, en général réversible).

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

De nouvelles formes galéniques d'Am B sont à l'étude. L'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide) permet d'en diminuer la toxicité [35, 68]. Des posologies élevées d'Am B peuvent ainsi être administrées (3 à 7mg/kg/j) avec une tolérance correcte. Cependant, en terme d'efficacité, les

résultats ne sont pas aussi spectaculaires que pouvaient le laisser espérer les posologies [35].

9-1-2- Flucytosine (5FC, Ancotil®) comprimés de 500mg et en solution pour perfusion a 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 désamminer. 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.

Par voie orale, la 5FC peut occasionner des troubles digestifs : nausées, diarrhées. Elle est active sur 95% des souches sauvages de cryptocoque, mais si elle est utilisée en monothérapie, des résistances par mutation apparaissent dans 30% des cas [35, 68]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [64]. L'association aux triazolés semble également intéressante [47].

9-1-3- Les dérivés azolés

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

9-1-3-1- Le Fluconazole (FCZ), Triflucan® en perfusion de 100mg et en gélules de 50-100-200 mg.

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

9-1-3-2- Itraconazole (Sporanox®) comp de 100mg et en suspension buvable de 10 mg/ml

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

Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytes [35].

En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques [20]. Sa tolérance est bonne. Les taux sériques peuvent être abaissés, voir effondrés en cas d'association à certains inducteurs enzymatiques : Rifampicine, Phénitoïne, Carbamazépine.

En ce qui concerne l'association des triazolés à l'Am B, les résultats sont contradictoires. L'antagonisme classique de l'AM B avec les imidazolés semble être remis en cause avec les triazolés et dépendre au moins *in vitro*, de la lipophilie de l'azolé et des conditions d'expérimentation [35].

9-2- INDICATIONS

Avant le SIDA, les *cryptococcoses* étaient peu fréquentes et aucune étude thérapeutique comparative d'envergure n'a été possible ; le traitement était basé sur certaines recommandations simples. Aujourd'hui, de nombreuses études ont permis l'établissement d'un traitement beaucoup mieux codifié surtout pour les patients immunodéprimés par le VIH [68].

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

→ Chez le sujet immunocompétent [64, 68]

- Les localisations pulmonaires, osseuses, cutanées, viscérales ou urinaires :

Dans les cas de cryptococcose pulmonaire isolée et asymptomatique ; une surveillance clinique et biologique pendant 2 à 3 mois suffira. Dans les cas symptomatiques, un traitement à base de Fluconazole 200-400 mg/jour pendant 3 à 6 semaines est indiqué.

Chez les sujets atteints de cryptococcose asymptomatique une antigénémie positive dans le sérum avec un titre $>1/8$, ou ceux ayant une localisation urinaire ou cutanée, le traitement recommandé est le Fluconazole (FCZ) 200-400mg/jour pendant 3 à 6 mois [35, 48, 64, 68].

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

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

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

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

- Chez les patients présentant une localisation pulmonaire isolée ou urinaire, le Fluconazole (FCZ) à 200-400 mg/j est indiqué.

L'impact d'un traitement antirétroviral puissant évoqué au paravent est de plus en plus discuté. Il est donc recommandé chez tous les sujets de VIH+ de maintenir le traitement à vie [64]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.

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

- La localisation neuro-méningée

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

En traitement d'attaque, l'Am B (0,7-1mg/kg/j) plus 5FC (100mg/kg/j répartis en 4 prises orales pendant 2 semaines suivi par le FCZ (400mg/j) pendant au moins 10 semaines est le traitement de choix [23, 62].

Après 10 semaines de traitement, la dose de FCZ peut être réduite à 200mg/j et dépend de l'état clinique du patient et sera donné à vie.

Le second schéma consiste à donner de l'Am B (0,7-1mg/kg/j) plus 5FC (100mg/kg/j) pendant 6 à 10 semaines, suivis par le FCZ (200-400mg/j) à vie.

La forme lipidique de l'Am B peut être une alternative chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale [71].

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

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

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

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

Le traitement d'entretien doit être adapté d'une part en fonction des critères de gravité initiaux de la *cryptococcose*, et d'autre part en fonction des autres paramètres du patient (qualité de vie, interférences médicamenteuses...)

Enfin devant tous cas de cryptococcose neuroméningée une attention particulière sur la prise en charge de la pression intracrânienne est impérative pour assurer un bon résultat clinique [14].

10- PRONOSTIC

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

III- MALADES ET METHODES

1- Cadre de l'étude

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

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

- les centres de santé de 1^{ère} référence (niveau opérationnel) qui regroupent les centres de santé des cercles et les centres de santé communautaires (CSCOM). Les centres de 2^{ème} référence (niveau stratégique) qui regroupent les hôpitaux régionaux et les hôpitaux secondaires dans certains cercles.

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

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

- Médicales : Médecine Interne ; Cardiologie ; Neurologie ; Maladies Infectieuses ; Hématologie-Oncologie ; Néphrologie ; Pneumo-phtisiologie ; Psychiatrie ; Urgences et Réanimation ;
- Chirurgicales : Chirurgie générale ; Urologie ; Gynécologie-Obstétrique.

2- Lieux d'étude

Notre étude a été effectuée :

- Dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne de l'hôpital du Point « G » ayant une capacité d'hospitalisation respective de 20 et 38 lits. Ils constituent la référence en matière de prise en charge des maladies infectieuses en général et de la méningite en particulier. En collaboration avec :

- . Le laboratoire du département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP) : ce laboratoire est un centre de recherche de formation sur les maladies parasitaires et tropicales en général et le paludisme en particulier. On y effectue également la recherche sur les infections opportunistes du VIH/SIDA

(cryptosporidioses, microsporidioses, isosporoses, cyclosporoses) et les maladies fongiques

. Le laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital National du Point « G » : ce laboratoire effectue des analyses de routines de parasito-mycologie de biochimie d'immunologie, d'hématologie et de bactériologie-virologie.

3-Méthodologie

3-1- Population d'étude

Notre étude a porté sur les patients des deux sexes sans distinction de statut immunologique, hospitalisés pour syndrome méningo-encéphalitique fébrile dans les services.

3-2- Type et durée d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et exhaustive, prenant en compte tous les cas de méningo-encéphalites fébriles hospitalisés dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne de l'Hôpital du Point « G » de mars 2003 à février 2004(soit une durée de 12 mois).

3-3- Critères d'éligibilité

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

- Les malades hospitalisés dans les services de maladies infectieuses ou de médecine interne de l'Hôpital du Point « G » ;
- Les malades ayant donné un avis favorable de participer à l'étude ;
- patient présentant une fièvre au long cours avec trouble de mémoire, et de la conscience une obnubilation, une hémiparésie et ou une raideur de la nuque.

3-3-2- Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus

- les patients non hospitalisés et présentant des troubles neurologiques ;
- Les patients ayant refusé l'adhésion à l'étude.

3-4-Echantillonnage

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

3-5-Déroulement de l'étude : Elle s'est effectuée de façon chronologique suivante :

- Dans les services cliniques

Dès l'admission, le patient bénéficiait d'un examen clinique complet portant sur tous les organes (cutanés, abdominal, cardio-vasculaire, pulmonaire, neurologique, spléno-ganglionnaire, articulaire et thyroïdien)

Au décours des résultats cliniques une PL était effectuée en vue de prélever le LCR (environ 3 ml) qui était répartie entre 3 tubes et envoyé au DEAP et au laboratoire de l'Hôpital national du Point « G »

-Au laboratoire de biologie ont été effectué

. La Cytobactériochimie du LCR

Un prélèvement d'environ 3 ml du produit pathologique était fait par une ponction lombaire grâce à une aiguille stérile munie de mandrin. Le LCR récupéré dans un tube sec était envoyé au laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital du Point « G » ou au laboratoire de bactériologie et de biochimie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) et autres laboratoires associés ayant une compétence pour l'examen cytologique bactériologique et biochimique du LCR.

. La mycologie

A u laboratoire du DEAP

→Examen direct

Technique

Le principe de cette technique était basé sur le fait que cette capsule polysaccharidique ne se colore pas avec les produits habituellement utilisés pour l'examen direct (lugol, bleu lactophénol) ; aussi utilisait-t-on l'encre de chine diluée.

Les prélèvements de LCR ont été centrifugés à 1500 tours/mn pendant 10 mn à l'aide d'une centrifugeuse ; une goutte du culot était mélangée à une goutte d'encre de Chine et examinée entre lame et lamelle au microscope optique au grossissement 10X et 40X.

Résultats :

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

→**La culture** (laboratoire Hôpital du Point « G »)

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

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

Le premier tube : tube A contenait le Sabouraud + Actidione+ chloramphenicol

Le second tube : tube B ne contenait que le Sabouraud + chloramphenicol

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

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

Résultats :

Après 48 heures d'incubation on observait les colonies qui étaient crémeuses, à bord régulier, brillantes, blanchâtres devenant ocrées en une semaine. Il en existait deux types : lisse si la capsule était peu abondante, et muqueux dans le cas contraire. Cette culture permettait de faire la numération des unités formant la colonie.

La caractéristique principale de cette levure est que *C.neoformans* pousse bien pour les températures $\geq 30^{\circ}\text{C}$ contrairement aux autres espèces de cryptocoque. Sa grande sensibilité à l'actidione fait qu'elle ne pousse pas sur le milieu Sabouraud-actidione (tube A). Autrement dit sa présence est notifiée par l'apparition de colonies blanches crémeuses, muqueuses prenant un aspect brillant (tube B).

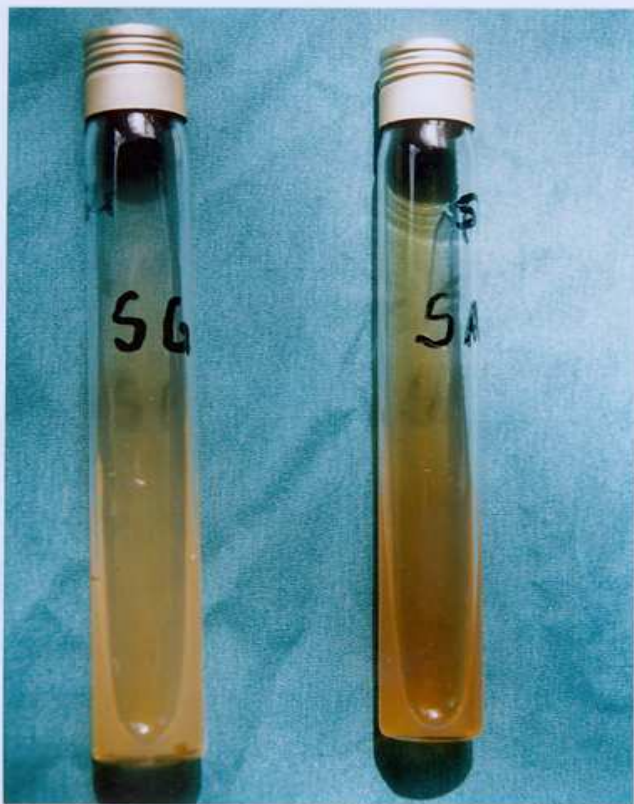


Photo 1 : Milieux de culture (tube A et tube B) avant ensemencement du LCR.



Photo 2 : Présence de colonies de *Cryptococcus Spp* sur milieu spécifique (tube B)

. Autres examens effectués

Modification séro-hématologique

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

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

Les tests utilisés ont été le Geni II et l'Immunocombs pour chaque prélèvement.

Goutte épaisse :

Les gouttes épaisses ont été réalisées chez les sujets fébriles pour rechercher l'association avec le paludisme. Ces lames ont été colorées au Giemsa à 3% et lues au DEAP.

Recherche des parasites opportunistes dans les selles

Réalisée chez les patients présentant une symptomatologie digestive. Cette recherche a porté sur les cryptosporidies, les isosporas et les cytosporas par la coloration d'Henricksen ; celle des microsporidies par la coloration trichromique de Weber.

3-6-Les variables étudiées

3-6-1- Variables quantitatives

Les données quantitatives étaient faites de l'âge, du poids, la température des malades ;

3-6-2- Les Variables qualitatives

Nom, prénom, sexe, état physiologique, profession, statut ou régime matrimonial, adresse.

Ressources humaines

DEAP : Un pharmacien parasitologue, mycologue (chercheur principal)

Hôpital : Un Médecin infectiologue.

Laboratoire de l'HNPG : Un biologiste.

La liaison entre l'hôpital et les laboratoires a été effectuée par l'étudiant en thèse de Doctorat en médecine.

Les travaux se sont déroulés sous la responsabilité scientifique et technique du Professeur Ogobara DOUMBO et du Professeur Hamar A Traoré.

Problèmes éthiques

Au cours de notre étude nous avons utilisé du matériel stérile à usage unique pour des fins du prélèvement du liquide céphalo-rachidien.

A cet effet nous avons utilisé un antiseptique fongicide, bactéricide et virustatique pour désinfecter ce point de ponction.

L'inclusion des malades a été faite sur la base d'un consentement oral.

Les données biologiques et cliniques continuent à faire l'objet d'une stricte confidentialité.

Les résultats seront portées à la connaissance des autorités administratives de l'Hôpital du Point « G » puis feront l'objet de publication dans une revue scientifique. .

Gestion et Analyse des données

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

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel Epi-Info Version 6.0 et le traitement de texte sur le logiciel Word 200 version 7.0.

IV- RESULTATS

1- Résultats globaux

Sur 12 mois d'étude, 569 patients ont été hospitalisés (dont 235 patients vivant avec le VIH), parmi lesquels 74 patients avaient des troubles neurologiques. Dans le groupe de patients avec méningo-encéphalite, 14 patients (dont 12 patients vivant avec le VIH) avaient une méningite à *C.neoformans* soit une fréquence globale de 2, 5% (14/569).

Parmi les patients vivant avec le VIH la fréquence spécifique de la cryptococcose était de 5,1% (12/235).

La population des patients hospitalisés au cours de notre étude se répartissant comme suit : Médecine interne : 365(71 VIH) ; Maladies infectieuses : 204 (162 VIH). Total 569 (235 VIH).

2- Résultats descriptifs

2-1- Caractéristiques socio-démographiques des malades atteints de Cryptococcoses

Tableau I : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le service d'hospitalisation

Service	Cas Cryptocoque+	Fréquence (%)
Maladies infectieuses	11	78,6
Médecines internes	3	21,4
Total	14	100

78,6% des malades étaient hospitalisés au service des Maladies Infectieuses.

Tableau II : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	9	64,3
Féminin	5	35,7
Total	14	100

Le sexe ratio était de 1,8 en faveur du sexe masculin.

Tableau III : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la tranche d'âge

Tranches d'âge (année)	Effectif	Pourcentage
20-39	7	50
40-59	6	42,9
60-80	1	7,1
Total	14	100

L'âge moyen était de 39 plus ou moins 8 ans avec des extrêmes variant de 20 ans à 61 ans

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

Résidence	Effectif	Pourcentage
Rurale	1	7,2
Périurbaine	3	21,4
Urbaine	10	71,4
Total	14	100

La majorité de nos patients provenait du milieu urbain (10 cas) soit 71,4%.

Tableau V : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Cultivateur	2	14,3
Commerçant	2	14,3
Fonctionnaire	1	7,2
Femme au foyer	4	28,6
Militaire	3	21,6
Ouvrier	2	14,3
Total	14	100

Les femmes au foyer étaient plus fréquentes avec 4 cas soit 28,6%.

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

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage
Marié	11	78,6
Célibataire	2	14,3
Veuf/veuve	1	7,1
Total	14	100

Plus de $\frac{3}{4}$ de nos patients étaient mariés (11 cas) soit 78,6%.

Tableau VII : Répartition des cas de cryptococcose selon la notion de séjour à l'étranger

Séjour à l'étranger	Effectif	Pourcentage
Oui	7	50
Non	7	50
Total	14	100

50% de nos patients avaient séjournée à l'étranger dans ces dix dernières années soit 7 cas.

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

Lieu de séjour	Effectif	Pourcentage
Guinée + Centrafrique	1	14,28
RCI	3	42,88
RCI+ Sénégal	1	14,28
RCI+ Guinée	1	14,28
Nigeria+ Egypte	1	14,28
Total	7	100

Les patients ayant séjourné en RCI sont les plus nombreux avec 5 cas soit 71,42%.

Tableau IX : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la notion d'élevage domestique.

Elevage domestique	Effectif	Pourcentage
Oui	6	42,9
Non	8	57,1
Total	14	100

42,9% (6 patients) pratiquaient un élevage domestique.

Tableau X : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le type d'animal élevé

Type d'animal	Effectif	Pourcentage
Bovins et caprins	2	33,3
Volailles	3	50
Bovins+ caprins+ volailles	1	16,7
Total	6	100

Les éleveurs de volaille étaient les plus fréquents avec 4 cas sur 6 soit 66,6%.

2-2- Aspects cliniques

1 seul patient avait signalé un antécédent médical fait de traumatisme crânien soit 1/14 (7,14%).

Tableau XI : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon les signes fonctionnels à l'admission.

Signes fonctionnels	Effectif	Pourcentage
Céphalées	12	85,7
Amaigrissement	14	100
Trouble de mémoire	7	50
Convulsions	2	14,3
Nausées	5	35,7
Vomissements	5	35,7
Fièvre au long cours	14	100

Tableau XII : Répartition des cas de cryptococcose selon les signes fonctionnels observés ou constatés à l'entrée ou au cours de l'hospitalisation

Signes fonctionnels	Présence		Absence	
	<i>Effectif</i>	<i>%</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
Céphalées	12	85,7	2	14,3
Amaigrissement	14	100	0	0
Troubles mémoire	7	50	7	50
Convulsion	2	14,3	12	85,7
Nausées	5	35,7	9	64,3
Vomissements	5	35,7	9	64,3
Fièvre au long cours	14	100	0	0

Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient représentés par la fièvre au long court et l'amaigrissement avec 100% des cas chacun, suivi des céphalées dans 12 cas soit 85,7%.

Tableau XIII : Répartition des cas de cryptococcose selon la température à l'admission

Température (en °C)	Effectif	Pourcentage
37,5-37,9	2	14,28
38-39	9	64,28
>39	3	21,44
Total	14	100

Température moyenne=38,6°C

Minimale = 37,8°C et maximale = 39,8°C.

100% de nos patients étaient fébriles.

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

Syndrome méningé	Effectif	Pourcentage
Raideur + Kerning + Brundzenski	3	21,4
Hyperesthésie cutanée	5	35,7
Aucun	6	42,9
Total	14	100

Seulement 3 de nos patients avaient un syndrome méningé franc soit 35,7%.

Signes cutanés

2 de nos patients présentaient des lésions cutanées sous forme de pseudo-*Molluscum contagiosum* soit 14%.

Tableau XV : Répartition des patients selon des infections opportunistes associées

Infections opportunistes	Effectifs	Pourcentages
Candidose oropharygée et oesophagienne	8	57.2
Diarrhée chronique	3	21.4
Toux chronique (2 cas de tuberculose pulmonaire)	3	21.4
Total	14	100

La candidose oesophagienne était associée à la cryptococcose dans 8 cas sur 14 soit 57.2%

2-3- Aspects biologiques

2-3-1- Examen du LCR

Tableau XVI : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la cytologie quantifiée dans le LCR

Cytologie LCR (cellules /mm³)	Effectif	Pourcentage
0-4	9	64,5
5-49	1	7,1
200-299	1	7,1
300-499 (324)	1	7,1
>500 (930)	1	7,1
Non fait	1	7,1
Total	14	100

9 patients avaient une cytologie subnormale entre 0 et 4 soit 64,5% des cas.

Tableau XII : Répartition des malades atteints de cryptococcose en fonction de la glycorachie observé

Glycorachie (g/l)	Effectif	Pourcentage
0,20-0,44	6	42.8
0,45-0,50	2	14.3
>0,50	2	14.3
Non faite	4	28.6
Total	14	100

42% (6 cas) de nos patients avaient une glycorachie basse (6 cas) soit 42% avec une moyenne de 0.39g/dl et des extremes de 0.05 et 0.73g/dl

Tableau XIII : Répartition des malades atteints de cryptococcose en fonction de la protéinorachie observée

Protéinorachie (g/l)	Effectif	Pourcentage
0,20-0,50	2	14.3
0,50-1	4	28.6
1-1,5	1	7.1
1,5-3	1	7.1
>3	2	14.3
Non faite	4	28.6
Total	14	100

On notait une hyperprotéinorachie chez la majorité de nos patients (9 cas sur 10) , une moyenne de 2.03g/l et des extrêmes de 0.20 et 9.5 g/l

Tableau XIX : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le résultat de la coloration à Gram.

Coloration de gram	Effectif	Pourcentage
Positif	3	21,4
Négatif	11	78,6
Total	14	100

21,4% (3patients) avaient une méningite bactérienne associée étiquetée *S pneumoniae* sur la base de coloration à Gram et l'antigène soluble.

Tableau XX : Répartition des patients selon la présence de cryptocoque à l'examen direct à l'encre de chine.

Coloration à l'encre de chine	Effectif	Pourcentage
Positif	12	85,71
Négatif	2	14,29
Total	14	100

La mise en évidence de capsule à l'encre de chine était positive chez 12 patients soit 85,7%.

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

Tableau XXI : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon le délai de positivité de la culture du LCR

Délai de positivation (heure)	Effectif	Pourcentage
25-48	8	57,1
49-75	3	21,5
73-96	2	14,3
>96	1	7,1
Total	14	100

La culture a poussé en 48 heures chez 8 patients soit 57,1% des cas

2-3-2- Sang

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

Sérologie VIH	Effectif	Pourcentage
VIH-1	11	78,6
Positive VIH-2	1	7,1
Négative	2	14,3
Total	14	100

12 de nos patients étaient séropositifs au VIH soit 85,7% des sujets. Le VIH-1 était dominant (11 cas).

Tableau XXIII : Répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction du nombre des lymphocytes TCD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Pourcentage
1-49	9	64,3
50-100	4	28,5
>100 (347)	1	7,1
Non fait	1	7,1
Total	14	100

Le taux de lymphocyte TCD4+ a été réalisé chez 13 de nos patients. 9 patients avaient un taux de CD4 entre 1 et 49 soit 64,3%.

Tableau XXIV : Répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction du résultat de la goutte épaisse pour la recherche de *Plasmodium falciparum*

Goutte épaisse	Effectif	Pourcentage
Positive	5	35,7
Négative	7	50
Non faite	2	14,3
Total	14	100

La goutte épaisse a été réalisée chez 12 de nos patients et était positive dans 5 cas soit 41,6%.

Tableau XXV : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon le résultat de l'examen parasitologique des selles et les type de parasite

Examen parasitologique		Effectif	Pourcentage
Positif	<i>Entamoeba coli</i>	1	7,1
	<i>Trichomonas intestinalis</i>	1	7,1
Négatif		1	7,1
Non fait		11	78,7
Total		14	100

L'examen parasitologique des selles a été réalisé chez 3 patients, 2 présentaient respectivement la présence d'*Entamoeba coli* et de *Trichomonas intestinalis*

Tableau XXVI : Répartition des patients atteints de cryptococcose en fonction du résultat de la NFS

Résultat NFS	Anémie	Thrombopénie	Leucopénie
Présence	12 (85,8%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)
Absence	1 (7,1%)	7 (50%)	8 (57,1%)
Non fait	1 (7,1%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Total	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)

2-4- Aspects thérapeutiques

Tableau XXVII : Répartition des cas de cryptococcose selon le traitement antifongique administré

Antifongique administré	Effectif	Pourcentage
Amphotéricine B (perfusion)	9	64,3
Fluconazole per os	0	0
Amphotéricine B+Fluconazole	3	21,4
Non traité	2	14,3
Total	14	100

Tous nos patients ayant reçu un traitement ont commencé par l'Amphotéricine B en perfusion soit 85,7%.

2 de nos patients n'ont pas reçu de traitement antifongique pour manque de moyens financiers.

Tableau XXVIII : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon le traitement adjuvant utilisé

Traitement adjuvant	Oui		Non		Total	
	Effectif	%	Effectif	%		
Phénergan	12	100	0	0	12	100
Aspégic	12	100	0	0	12	100
Gardéнал	2	16,6	10	83,4	12	100
Corticoïde	4	33,3	8	66,7	12	100

Tous les patients traités ont reçu l'aspégic et le phénergan avant la perfusion de l'antifongique soit 100% des cas.

2 patients ont reçu du gardéнал.

Tableau XXIX : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon l'évolution clinique au cours de leur hospitalisation

Evolution clinique	Effectif	Pourcentage
Favorable	0	0
Complication	4	28,5
Décès	4	28,5
Evasion	2	14,5
Sortie contre avis médical	4	28,5
Total	14	100

Il n'y a pas eu d'évolution favorable à long terme.

Des complications sont survenues chez 4 patients : 2 cas d'insuffisance rénale, 1 cas de toxicité veineuse, 1 cas d'envahissement pulmonaire.

4 sont décédés au cours de leur hospitalisation soit 28,5%.

4 sorties contre avis médical.

Tableau XXX : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la durée de l'hospitalisation

Durée d'hospitalisation (jour)	Effectif	Pourcentage
0-14	2	14,3
15-29	4	28,6
30-44	1	7,1
45-59	1	7,1
60-75	4	28,6
>75	2	14,3
Total	14	100

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 45,9 \pm 8,45 jours avec des extrêmes de 2 et 93 jours.

Tableau XXXII: Description clinique, biologique et évolutif des patients VIH négatifs porteurs de *Cryptococcus sp*

CAS	DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	MILIEU DE RESIDENCE	DONNEES CLINIQUES	FACTEURS FAVORISANTS	BIOLOGIE LCR	TAUX DE CD4	TRAITEMENT	EVOLUTION
CAS 1	20 ans Masculin Berger	Rural	- Début progressif - Kernig et Brudzinski existant -Hémiplégie gauche -Strabisme convergent -Conscience normale - Etat général altéré - Sans antécédent particulier	Tumeur Gliale droite	Clair Ex. direct + Culture +	-	-Amphotericine B injectable -Relais avec Fluconazole <i>per os.</i> -Durée : 8 semaines	Favorable
CAS 2	61 ans Masculin Gardien (Chemin de Fer)	Urbain	- Début brutal - Kernig et Brudzinski présents - Coma Glasgow 7 - Etat général conservé	-	Trouble Ex.direct + Culture + Ag soluble : présence de <i>S. pneumoniae</i>	347cellules/mm ³	- Amphotericine B injectable - Ceftriaxone 1g - Durée : 1 semaine	Décédé

Ex. direct : Examen direct à l'encre de chine Ag : antigène *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*

Tableau XXXIII : Récapitulatif des patients atteints de cryptococcose neuroméningée

Cas	Données socio-Démographiques		Données Sero-Immunologique		Données Cliniques				<u>L C R</u>					
	Age	Sexe	VIH	CD4 _(/m³)	T°(°c)	Amaigrissement	Céphalées	Signes neurologiques	Aspect	Cyto-Logie PN L	Chimie GR(g/l) PR(g/l)	Gram	Cryptocoque Direct culture	
N° 1	42	M	VIH1+	4	38,5	+	+	Kernig+ Brudzinki+ Raideur+	Trouble	3 70 - 30	0,4 5,6	Cocci Gram+	+	+
N°2	42	M	VIH1+	81	39,4	+	+	-	Clair	0	0,68 9,51	-	+	+
N°3	30	F	VIH1+	27	38,8	+	+	Convulsions	Clair	0	--	-	+	+
N°4	61	M	VIH-	347	39,7	+	+	Kernig+ Brudzinki+ Raideur+ Coma	Trouble	930 -- --	--	Cocci Gram+	+	+
N°5	20	M	VIH-	--	39	+	+	Hémiplégie Strabisme	Clair	34 30 - 70	--	-	+	+
N°6	23	F	VIH1+	77	38,9	+	+	-	Clair	0	0,43 0,39	-	+	+
N°7	38	F	VIH1+	14	38,6	+	+	Convulsion Trouble de la marche	Clair	0	0,63 0,20	-	+	+
N°8	39	M	VIH1+	66	39,8	+	+	Kernig+ Brudzinki+ Raideur+	Xanthochr omique	243 78 - 22	0,41 0,85	Cocci Gram+	+	+
N°9	44	F	VIH2+	55	38,5	+	+	-	Clair	0	0,46 0,89	-	+	+
N°10	41	F	VIH1+	27	37,8	+	+	Trouble comportement	Clair	0	0,45 0,95	-	+	+
N°11	36	M	VIH1+	3	39	+	+	-	Clair	2 0 100	0,05 0,58	-	+	+
N°12	54	M	VIH1+	3	38,5	+	-	-	Clair	0	0,43 0,80	-	-	+
N°13	33	M	VIH1+	13	38	+	+	-	Clair	22 0 100	0,73 1,90	-	+	+
N°14	43	M	VIH1+	12	38,1	+	-	-	Clair	3	--	-	+	+

+ = présence, - = absence, -- = non fait, GR= glycorachie, PR= protéinorachie, L= lymphocyte, PN= polynucléaire

CAS PARTICULIER : cryptococcose neuroméningée associée à l'infection par le VIH₂

Mme D C., 44 ans mère au foyer, résidant dans les Ban lieux de Bamako, a été admise au service des Maladies Infectieuses de l'HPG le 04 Novembre 2003 pour des céphalées fébriles évoluant depuis 1 mois, ne cédant pas après plusieurs prises de paracétamol et de Di-Antalvic (paracétamol +dextropropoxifène) .

Dans ses antécédents il n'a été retrouvé aucune pathologie auto-immune, cancéreuse, ni de notion de prise de médicament au long cours (corticoïdes, immunosuppresseur).

L'examen clinique a noté un état général altéré, une conscience normale, un syndrome infectieux avec une température à 38,5°C, un pouls à 104 battements /minute, et une tension artérielle à 110/60 mmHg. Il n'y avait pas de syndrome méningé.

Il existait une candidose buccale et une cicatrice de zona intercostale gauche, le reste de l'examen pleuro pulmonaire, cardio-vasculaire et uro-génitale était sans particularité.

L'analyse du LCR a montré un liquide claire eau de roche acellulaire avec une protéinorachie à 0,89 g/l, une glycorachie à 0,46 g/l. L'examen direct à l'encre de Chine a mis en évidence la présence de levures encapsulées. La culture sur milieu de Sabouraud à 30°C a montré en 48 heures des colonies crémeuses identifiées comme *Cryptococcus sp*

La radiographie du thorax de face et le scanner cérébral étaient normaux.

La sérologie VIH réalisé par l'Immunocomb et le Génie II était positive au type2. Le taux de CD4 était de 55/mm³.

Le traitement institué était fait d'AmB (50mg 1 jour/2) au départ et remplacé 15 jours plus tard par le FcZ(400mg/jour) à cause de sa veino-toxicité. Ce traitement a duré 3 semaines et fut interrompu à son tour pour épuisement financier. Cependant l'examen de contrôle du LCR est revenu négative au direct et à la culture concordant avec un amendement des signes cliniques.

La patiente est sortie après 63 jours d'hospitalisation avec un traitement anti rétroviral sous le régime : Stavudine+ Lamivudine+ Indinavir. Elle est décédée 3 mois plus tard à domicile.

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons fait une étude prospective portant sur le profil épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée sur 12 mois à l'hôpital du Point G.

Le diagnostic de la cryptococcose a été posé par la mise en évidence de l'agent pathogène dans le L.C.R à l'examen direct et à la culture, ce qui contribue au renforcement de la puissance de notre étude.

La faiblesse de notre travail tient au fait que :

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

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

- pour des raisons de faiblesse de plateau technique, la recherche systématique d'antigène (Ag) cryptococcique sur les différents liquides biologiques provenant des patients hautement suspects d'infection cryptococcique et le sérotypage n'ont pu être effectués (le sérotypage sera fait dans les jours à venir à l'Institut PASTEUR de Paris)

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

Notre étude a concerné les patients recrutés dans deux services de médecine s'occupant d'une population essentiellement adulte. Elle ne pas permet de ce fait d'évaluer l'ampleur du problème de la méningite à cryptocoque dans la population générale.

Cette première étude malienne sur la méningite à cryptocoque a une grande valeur eu égard aux informations qu'elle apporte.

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

1. Aspects épidémiologiques et population à risque

Sur 569 patients hospitalisés au cours de notre étude, 74 ont présenté un syndrome neurologique fébrile (13%), 14 avaient une méningite à cryptocoque soit une fréquence de 2,46% pour l'ensemble des malades hospitalisés sans distinction de statut immunologique.

Sur les 569 patients hospitalisés, 235 étaient infectés par le VIH avec un stade avancé (CD4<100 cellules/mm³) parmi lesquels 12 ont présenté une méningite à cryptocoque soit une fréquence spécifique de 5,1% dans le groupe de patients immunodéprimés par le VIH et 18,9% dans le groupe des patients chez qui la recherche du cryptocoque a été effectuée. Les 2 autres étaient VIH négatif l'un avait une tumeur gliale et l'autre une méningite à pneumocoque.

Cette fréquence de 5,1% est comparable à celle trouvée par Bissagnéné et al [7] qui ont rapporté une fréquence de 5,4% de cryptococcose neuroméningée au cours d'une étude ivoirienne portant sur 238 malades au stade de SIDA.

Une étude rétrospective sur une période de 10 ans chez les patients VIH à la clinique des Maladies infectieuses à Dakar en 1996 a montré une prévalence de 0,71%(65).

A Ouagadougou une étude sanitaire a montré une prévalence de 3,25%(42).

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

2- Caractéristiques socio-démographiques

Dans notre série, 9 patients étaient de sexe masculin et 5 du sexe féminin soit un *sex-ratio* de 1,8 en faveur des hommes.

Bissagnéné et al [8] dans leur série ont trouvé un *sex-ratio* de 3 en faveur du sexe masculin (110/39). Ki-Zerbo et al [42] ont trouvé 3,5 en faveur des hommes alors que ce *sex-ratio* est de 6 hommes pour 1 femme dans la série de Sow et al [65]. Cette forte prévalence du sexe masculin est liée à la profession qui le met plus en contact avec les sources de contamination.

L'âge moyen de nos patients est de 39 ± 8 ans avec des extrêmes de 20 et 61 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle comprise entre 20 et 39 ans (50%). Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose est devenue un véritable indicateur de portage du VIH [8] et aussi du fait que cette tranche d'âge est superposable à celle de la population générale du Mali la

plus atteinte par l'infection VIH selon EDS-III [56]. Bissagnéné et al [8] ont trouvé une moyenne d'âge de 33,2 ans \pm 8,5 avec une prévalence élevée entre 15 et 44 ans.

La forte représentativité des patients résidant en zone urbaine au cours de notre étude (plus précisément à Bamako) avec 71% s'explique par le fait du lieu de l'étude.

La profession la plus exposée est celle des femmes au foyer (ménagère) avec une fréquence de 80% dans le groupe des femmes, suivi de celle des militaires avec 3 cas. Il faut noter qu'au Mali ces deux professions sont les plus à risque de l'infection VIH selon le PNLIS. Les femmes au foyer apparaissent être très proches des sources de contamination de *Cryptococcus spp* eu égard à leur profession par exposition à la poussière de maison. Plusieurs études confortent cette affirmation notamment celle menée par Swinne et al [66] à Bujumbura (Burundi) qui a montré que 7 patients sur 20 (35%) atteints de VIH et d'une infection à cryptocoque avaient *C. neoformans* dans leur domicile.

Cette observation nous paraît très importante, car elle permettra d'attirer l'attention sur les risques de réinfestation.

3- Caractéristiques cliniques et biologiques

3-1- Caractéristiques cliniques

Dans notre série la période hivernale (3^{ème} trimestre de l'année) a été la période où la cryptococcose neuroméningée a été la plus fréquente avec 5 cas sur 14 soit 35,7% des cas.

Le délai moyen entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation n'ont pu être précisés.

Dans la majorité des cas (12 cas/14 soit 85,7%) il s'agissait d'un début insidieux ou progressif marqué par des céphalées intermittentes plus ou moins intenses dans 85,7% des cas ; l'amaigrissement et la fièvre étaient présents dans 100% des cas avec une température moyenne de 38,6°C et des extrêmes de 37,8° et 39,8°C ; le trouble de comportement dans 50% des cas. Les nausées et les vomissements dans 35% des cas et un déficit neurologique avec hémiparésie et atteinte de paires crâniennes dans 14,3% des cas ont été observés.

A Abidjan, Bissagnéné et al [8] ont noté un délai moyen de $19,3 \pm 3,7$ jours avec des extrêmes de 5 et 94 jours entre le début des symptômes et la date d'hospitalisation. Il s'agissait d'un tableau de méningoencéphalite fébrile dans 80,5% des cas. 83,2% de malades étaient fébriles avec une température moyenne de $38,7^{\circ}\text{C}$ et des extrêmes de $37,6^{\circ}$ et 41°C .

A Ouagadougou, Ki-Zerbo et al [42] ont constaté que les céphalées étaient le signe le plus constamment observé dans 100% des cas, suivie de la fièvre observée dans 85,7% des cas, les vomissements dans 71,4% des cas.

A Dakar dans la série de Sow et al, les céphalées et les vomissements étaient les signes les plus constamment retrouvés dans 100% des cas et la fièvre dans 71,4%.

Selon Tattevin et al [68], une étude parisienne portant sur 76 cas de cryptococcose neuroméningée (CNM) chez les patients séropositifs pour le VIH, les céphalées étaient présentes dans 69% des cas (céphalée associée aux vomissements) et la fièvre dans 86% des cas.

Cette différence dans la symptomatologie la maladie énoncée par différents auteurs est liée aux stades évolutifs.

Toutes nos observations sont en accord avec les données de la littérature selon laquelle les céphalées et la fièvre modérée généralement $<39^{\circ}\text{C}$ sont les signes les plus constants [35].

Dans la série de Sow et al [65] les crises convulsives sont retrouvées dans 28,5% des cas et l'hémiplégie dans 57,1% des cas. Selon les données de la littérature, ces crises surviennent en général tardivement au cours de la maladie [35]. Dans notre série, le syndrome méningé franc a été observé dans 3 /14 soit 21,4%. Sow et al [65] ont trouvé 4 cas de méningites francs sur 7 soit 57,1% des cas.

Nos résultats sont semblables à ceux de Bissagnéné et al [8] qui ont trouvé 26 cas de signes de méningite pure sur 149 malades soit 17,4%.

Clark et al [19] ont trouvé le syndrome méningé avec raideur de la nuque dans 30% des cas.

Dans notre série les lésions cutanées sous forme de pseudo-*Molluscum contagiosum* ont été retrouvées chez 2 patients sur 14 soit 14,3% des cas.

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

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

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

- la candidose oesophagienne et oropharyngée était associée dans 57,2% des cas (8 cas/14) ;
- la toux chronique dans 21,4% des cas dont deux cas de tuberculose pulmonaire bacillifère ;
- la diarrhée chronique a été observée chez 3 patients due à *Entamoeba coli* (1 cas), à *Trichomonas intestinalis* (1 cas) et 1 cas non déterminé ;
- la méningite à pneumocoque dans 3 cas.

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

Dans la série de Sow et al [65] la candidose oesophagienne était associée dans 71% des cas, la tuberculose pulmonaire dans 42,8% des cas, la diarrhée chronique dans 28,5% des cas et la toxoplasmose dans 14,3% des cas.

Bissagnéné et al [8] ont trouvé une association de la cryptococcose neuroméningée à d'autres infections opportunistes dans 65,8% des cas avec une prédominance de la candidose digestive présent dans 70 cas soit 46,97%, la tuberculose pulmonaire (2 cas/149).

3-2- Aspects biologiques

Dans notre série, la sérologie VIH a été réalisée chez tous les patients de façon systématique. 12 patients étaient porteurs du VIH (85,7%) avec 11 cas de VIH1 et 1 cas d'infection au VIH-2. Nos résultats sont identiques à ceux de Ki-Zerbo et al [42] qui ont trouvé aussi 85,7% de malades séropositifs au VIH. Bissagnéné et al [8] ont trouvé 141 cas de VIH sur 149 soit un taux de 94,6% de séropositifs.

Selon les données de la littérature, la cryptococcose surviendrait à un stade d'immunodépression avancé (CD4<50 cellules/mm³) (35).

Au cours de notre travail, le nombre de lymphocytes CD4 a pu être déterminé chez 13 patients. 12 avaient un nombre de lymphocytes CD4<100 cellules/mm³ (essentiellement chez les malades infectés par le VIH avec une médiane de 32,1 cellules/mm³ et des extrêmes de 1 et 81 cellules/mm³).

Dans notre série 2 patients étaient VIH négatifs. Ils n'avaient aucune pathologie auto-immune ni de notion de corticothérapie au long cours. Cependant le premier (âgé de 20 ans) était porteur d'une tumeur gliale dont la nature n'a pas été élucidée et le second relativement plus âgé (61 ans), une méningite à pneumocoque. Le nombre de CD4 n'a été déterminé que chez un seul des deux (le second) soit 324 cellules/mm³. Cette découverte chez les patients indemnes de toute immunodépression est en contradiction avec la littérature Internationale selon laquelle la cryptococcose neuroméningée survient dans un contexte d'immunodépression sévère [35]. Les mêmes observations ont été faites par Bissagnéné et al [8] qui affirme que la cryptococcose peut survenir en dehors de tout contexte d'immunodépression notamment celui lié au VIH ou à la lymphopénie CD4 sans VIH.

L'aspect macroscopique du LCR était clair chez 11 patients de notre série et trouble chez les 3 autres.

L'examen direct à la coloration de Gram et la recherche d'Ag soluble ont permis de constater l'association de *Streptococcus pneumoniae* dans 3 cas. Cette dernière forme contribue malheureusement à retarder le diagnostic et la mise en route d'un traitement antifongique car *C. neoformans* n'est isolé qu'ultérieurement [8].

Dans notre série, cette survenue consécutive de méningite à *C. neoformans* après une méningite bactérienne en l'occurrence à pneumocoque n'a pas été rencontrée. Ceci est certes à l'actif de notre méthodologie d'étude dont le but principal est la recherche de cryptocoque et secondairement d'infection associée. D'où la règle de poursuivre la recherche de *C. neoformans* quelque soit l'aspect du LCR chez les malades atteints de VIH/SIDA.

Sur le plan cytologique, 9 patients sur 13 ayant bénéficié de cet examen avaient une cytorrachie subnormale située entre 0 et 4 lymphocytes /mm³ soit 69,2% des cas.

3 patients avaient une cytorrachie respectivement de 930, 243 et 324 cellules/mm³, à prédominance polynucléaire. Cette dernière a été retrouvée essentiellement chez les sujets ayant une coinfection bactérienne.

L'examen cytologique n'a pu être fait chez 1 patient de notre série.

Dans la série de Ki-Zerbo et al [42] la cytorrachie était inférieure à 20 éléments/mm³ chez 5 patients sur 7.

Sow et al [65] ont trouvé une cytorrachie normale dans 100% des cas.

Dans notre série l'hyperprotéinorrhachie était de règle avec une moyenne de 2,03 g/l et des extrêmes à 0,20 et 9,5 g/l. Cet examen a été réalisé chez 10 patients couplée à la glycorrachie.

Celle-ci était normale ou basse dans 8 cas/10 avec une moyenne de 0,39 g/l et des extrêmes de 0,05 et 0,73 g/l.

La chlorurorrhachie n'a pas été effectuée.

Nos résultats sont identiques à ceux de Bissagnéné et al [8] qui ont trouvé une protéinorrhachie entre 0,20-18g/l (moyenne =2,74 ±3,2), une glycorrachie entre 0,10-0,66g/l (moyenne : 0,35 ±0,1).

Dans la série de Sow et al [65], la protéinorrhachie moyenne est de 0,84 g/l avec des extrêmes à 0,40 et 3 g/l.

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

Au cours de notre étude le diagnostic de cryptococcose a été retenu par l'isolement de la levure dans le LCR soit par l'examen direct et/ou par la culture.

L'épreuve de l'encre de Chine a été positive dans 12 cas sur 14 (85,7%) et la culture dans 100% des cas.

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

Bissagnéné et al [8] ont trouvé dans leur série une sensibilité de l'examen direct à 93% (136/146 examinés et d'une sensibilité de 72% pour la culture (53/74 patients examinés).

Selon les données de la littérature l'examen direct possède une spécificité imparfaite, dépendant du microbiologiste et impliquant la nécessité de confirmer tout résultat positif par une culture [68]. Sa sensibilité dépend de plusieurs paramètres notamment de l'épaisseur de la capsule (les souches faiblement

encapsulées, plus fréquentes chez l'immunodéprimé sont difficiles à visualiser (35).

Mais aussi du volume du liquide biologique disponible [68]. Elle est donc variable.

La culture serait l'examen de référence avec une spécificité et une sensibilité proches des 100%. Cependant la sensibilité est dépendante du volume de liquide biologique ensemencé [68].

Sur le plan hématologique 85,7% de nos patients étaient anémiés, 37,5% avaient une thrombopénie et 28,6% une leucopénie.

4- Aspects thérapeutiques

Les thérapeutiques utilisées dans notre série ont été principalement les antifongiques : l'amphotéricine en perfusion IV et le fluconazole per os, la forme injectable ainsi que la 5 flucytosine et l'itraconazole n'étant pas disponibles sur le marché.

Les 2 patients de notre série ayant présenté des crises convulsives ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base de phénobarbital (Gardenal®) 200 mg/jour en injection IM ou per os en fonction de l'état clinique du malade.

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

Dans notre série 12 patients/14 ont reçu un traitement antifongique et tous ayant débuté par l'Am B en perfusion IV lente sur 8 heures sur la base de 0,5 à 1 mg/kg un jour sur 2, suivi du fluconazole 400 mg/j per os après 2 à 3 semaines de perfusion d'Am B.

Selon les données de la littérature internationale, l'Am B en perfusion associé ou non au 5FC serait le produit de première intention [35] suivi du Fluconazole en relais.

Les perfusions d'Am B étaient précédées d'une injection de chlorpromazine (Phénergan injectable) 1 heure avant et d'acide acétyl salicylique (Aspégic®) 30 mn avant.

Ce protocole a pour but de réduire les effets indésirables liés à l'usage de l'Am B.

Une perfusion de sérum salée 0,9% (1,5-2l) était effectuée après les perfusions d'Am B.

Selon les données de la littérature ceci permet de réduire les effets néphrotoxiques de l'Am B [35].

Deux patients de notre série n'ont pas reçu de traitement antifongique liée d'une part à une rupture de l'Am B sur le marché et d'autre part à un manque de moyen financier pour se procurer du Fluconazole per os car les boîte de 7 gel de 50 mg coûtant près de 20.000FCFA et ceci / jour.

Dans une étude parisienne récente portant sur 65 méningites cryptococciques associées au Sida, la mortalité à 2 semaines a été de 12%, à 6 semaines de 21% et à 3 mois de 29%. La médiane de survie a été de 11 mois et demi après le diagnostic [26]. Cette étude a été réalisée à une période où le traitement était moins bien codifié.

Une étude prospective plus récente portant sur 381 patients, comportant un traitement initial plus agressif (Am B : 0,7 mg/kg/j ±5FC : 100mg/kg/j faisait état de 5,5% dans les 2 premières semaines et 3,9% dans les 8 semaines suivantes [68].

Il faut noter que dans notre étude, seuls 3 patients ont pu avoir 3 semaines de traitement avec l'Am B et le Fluconazole en relais pendant le traitement d'attaque.

5- Aspects évolutifs

Parmi les 14 patients de notre série, 4 sont décédés pendant les 3 premières semaines de leur hospitalisation, 2 patients ont été perdu de vue (évasion) 4 patients sont sortis contre avis médical, 2 d'entre eux sont décédés au service au cours d'une seconde hospitalisation (1 à 2 mois plus tard).

4 patients ont présenté des signes de complications dont 2 cas d'insuffisance rénale, 2 cas d'insuffisance hépatocellulaire et 1 cas de toxicité veineuse.

Parmi ces 4 patients, 3 sont décédés à moins d'un mois à leur domicile après leur sortie de l'hôpital sur demande des parents.

Au total la létalité est élevée au cours de notre travail (9 cas/14 d'autres décédé à domicile) soit 64,28% mais faible par rapport à l'étude de Sow et al [65] qui ont trouvé 6 décès /7 (87,5%) et le 7^{ème} décédé à son domicile 15 jours après.

Ce taux faible peut s'expliquer par le fait des cas de perdu de vue, les sorties contre avis médical ou sur la demande pressante des parents devant certaines situations.

Ki-Zerbo et al [42] ont trouvé 7 décès / 7 soit une létalité de 100%.

Bissagnéné et al [8] dans leur série de 149 patients ont trouvé une létalité de 86,6%. En Espagne en 2000 une étude faite par Fernandez et al [34] sur 5 patients atteints de cryptococcose neuroméningée montre qu'après un traitement à base d'Am B IV associant Flucytozine et Fluconazole, il a été observé une évolution favorable pour les 5 patients.

Dans notre série il était très difficile de faire une bonne approche thérapeutique car aucun patient n'a suivi le protocole présent tantôt pour rupture intempestive des molécules sur le marché malien, tantôt pour des raisons financières ou il s'est agit de désapprobation de la famille eu égard à la toxicité de l'AmB constaté par les accompagnants. Dans bon nombre de cas ce traitement n'a pas été conduit comme il le fallait avec des arrêts de plusieurs jours souvent. Ceci était lié à plusieurs raisons entre autre :

- la non disponibilité permanente de l'Am B IV sur le marché,
- la non disponibilité du fluconazole en perfusion et le coût élevé de ce produit ;
- la toxicité de l'Am B incitant les parents à amener le malade en dehors des structures sanitaires ou à s'opposer à l'achat du produit.

VI- CONCLUSION

La fréquence de la cryptococcose à l' HPG est de 2,5% et l'infection à VIH paraît être le principal pourvoyeur. Cependant il ne faut pas perdre de vue sa survenue chez les patients porteurs d'autres formes d'immunodépression. Les patients vivant en milieu urbain sont apparus les plus touchés avec une fréquence de 71%.

La symptomatologie clinique est dominée par les céphalées, la fièvre au long cours, le syndrome d'hypertension intracrânienne et l'altération de l'état général dans 92,9% des cas. La fièvre est habituellement modérée située entre 38-39° (64,28%). Les signes neurologiques sont fait de céphalées (85.7%), les troubles de la mémoire dans 50% et les crises tonico-cloniques (14,3%).

L'examen cytochimique du LCR montre cellularité subnormale ou modérément élevée à prédominance lymphocytaire, une hypoglycorrachie dominante (42,8%) et une hyperprotéinorrhachie (9/10)

La lymphopénie T-CD4 est de règle inférieur à 100 cellules /mm³ (12 cas/13)

La cryptococcose neuroméningée est une affection opportuniste assez fréquente au Mali. Son émergence est sans doute liée à la pandémie du VIH/Sida et son intérêt s'est considérablement élargie du fait de son polymorphisme clinique, des atypies au niveau du LCR, de son mode de découverte et des difficultés thérapeutiques.

Malgré le traitement antifongique, son pronostic reste redoutable chez les malades fortement immunodéprimés avec une mortalité très élevée. L'administration de l'AmB pose d'énormes problèmes par sa lourdeur et sa toxicité. La disponibilité et l'accessibilité financière des nouveaux antifongiques triazolés et surtout la forme lipidique de l'AM B permettront d'améliorer le pronostic de cette affection.

VII- RECOMMANDATIONS

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

Aux Autorités

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

Au personnel médical

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

Aux populations

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

VIII- REFERENCES

1-ABRAHAM M, MATHEUS V, GANESH A, JOHN T J, MATHEUS M S

Infection caused by *Cryptococcus neoformans var gattii* serotype in an AIDS patient in India.

A J Med V & Mycol 1977; **35** (4); 283-4.

2-AOKI F H, IAML T, TANAKA R, MICAMI Y, TAGUCHI H, NICHIMURA N F et al.

New PCR primer pairs specific for *Cryptococcus neoformans* serotype A or B prepared on the basis of Random amplified polymorphic DNA fingerprint pattern analysis.

J Clin Microbiol 1999 : 315-320.

3- BAZINC C.

Tuberculose du système nerveux central.

Encyl Med Chir (Paris), Edit Tech, Neurologie, 17054 A10, 1992, 12p.

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

Cryptococcal skeletal infections : case report and review.

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

5-BENNET J E, KWEN CHUNG K T, THEODORE T S.

Biochemical differences between serotypes of *Cryptococcus neoformans*.

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

6-BERLIN L, PINCUS J N.

Cryptococcal meningitis : false negative antigen, test results and cultures in nonimmunosuppressed patients.

Arch Neur 1989 ; **46** : 1312-6.

7-BISSAGNENE E, SYLLA KOKO F, COULIBALY M et al.

Méningite à cryptocoque chez les malades atteints de SIDA en Côte d'Ivoire.
Med Afr Noire 1989 ; **36** : 849-54.

8-BISSANGNENE E, OUHON J, KRA O. et KADIO A

Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan
Med Mal Infect. 1994 : **24**. (spécial) : 580-5

9-BOUREE P, THULLIEZ.

Cryptococcose. Encycl Med Chir (Paris), Mal Infect, 8-127-A-10-1985, 5p.

10- BOUREE P, DIMAZEDIER D, MAGDELEINE C, SOBESKY G.

Toxoplasmose cérébrale et SIDA à la Martinique.
Med Trop 1997 ; 57 : 259-261.

11-BRIAN P, CURRIE and CASADEVALL A.

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

12-CAMERON M L, BARTLETT J A, GALLIS H A, WASKIN H A.

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

13- CALVO A, HERMANDEZ P, SPAGNUOLO E, JHONSTON E.

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

14- CASTANON-OLIVARES L R, LOPEZ-MARTINEZ R, BARRIGA-ANGULO G, RIOS-ROSAS C.

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

15-CHABASSE D, GUIGUEN CI, CONTET N A.

Cryptococcose : in Mycol Med 1999 ;161-5.

16-CHEN S, SORREL T, NIMMO G, SPEED B, CURIE B, ELLIS D et al.

Epidemiology and host and variety dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zeland.

Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 499-508.

17-CHUCK S L, SANDE M A.

Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome.

N Eng J Med 1989; **321**: 794-9.

18-CIRELLI A, PALADINI A, GORI S, SCASSO A.

Cryptococcus neoformans infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome : clinical forms and therapeutic possibilities

Abstract : Current therapeutic research 1993, **54**: 1.

19-CLARKA R A, GREER D, ATKINSON W et al.

Septum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome.

Rev Infect Dis 1990 ; **12**: 768-77.

20-DE GANS J, PORTEGIES P, TIESENS G, ECFTINCK SCHATLENKERT J K, VAN BOXTEL C J, VAN KETEL R J et al.

Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis.

AIDS 1992 ; **6** : 185-90.

21-DIAMOND R D, BENNET J E.

Pronostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases.

Ann Intern Med 1974 ; **80** : 176.

22-DISMUKES W E.

Cryptococcal meningitis in patients with AIDS.

J Infect Dis 1988 ; **157** (4): 624-628.

23-DING J C, BAUER M, DIAMOND D, LEAL M A, JOHNON D, WILLIAMS B K et al.

Effect of severity of meningitis on fungical activity of flucitosine combined with fluconazole in a murine model of cryptococcal meningitis.

Antimicrob agent Chemother 1997 ; **41** (7) 1589-93.

24-DRIVER J A, SAUNDERS C A, HEINZE L B, SUGAR A M.

Cryptococcal pneumoniae in AIDS : is cryptococcal meningitis preceded by clinically mecognizable pneumoniae.

A J Acquir Immuno defic syndr Hum Retrovirol 1995 ; **1** (2) 168-71.

25-DROMER F, AUCOUTURIER P, CLAUVEL J P, SAIMOT G, YENI P.

Cryptococcus neoformans antibody levels in patients with AIDS.

Scand J Infect Dis 1988 ; **20** : 283-5.

26-DROMER F , RONIN O, DUPONT B et al

Données épidémiologiques du centre de référence sur la cryptococcose en France.

Med Mal Infect 1994 : **24** (spécial) : 576-9

27-DUPONT B.

Traitement de la cryptococcose au cours du SIDA.

J Mycol Med 1992 ; **2** (supp 1) : 15-22.

28-DUPONT B

Méningite à cryptocoque : une comparaison amphotéricine B-Fluconazole.

Transcryptase 1992 ; **3** (17) : 448.

29-DUPOND B, DOUCHET E.

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

30-EHOLIE S P, ADOU-BRYNH D, DAMOUA K, KAKOU A, EHUI E, GOUAMENE A, BONNARD D, MAOUSSI E, KADIO A.

Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire).

Bull Soc Pathol Exot 2000 ; **93** : 50-54.

31- EHOLIE S P, NGBOCHO L, BISSAGNENE E, COULIBALY M, EHNI E, KRA O et al.

Mycoses profondes au cours du Sida à Abidjan (Côte d'Ivoire).

Bull Soc Path Ex 1997; **90**: 307-11.

32-ERIC D, SPITZAR S G, SPITZER L F, FREUMDLICH A C.

Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis.

Lancet 1993 ; **341**: 6.

33-FEIGIN D S.

Pulmonary cryptococcosis : radiologic pathologic correlate of three forms.

AJR 1983 ; **141** : 1263-72.

34-FERNANDES ODE F, COSTA TR, COSTA M R, SOARES A J, PEREIA A J, SILVA M.

Cryptococcus neoformans isolated from patient with AIDS.

Abstract Rev Soc Bras Med Trop 2000 Jan-Feb ; **33** (1) : 75-8

35-GARI-TOUSSAIN M, MONDAIN-MITON V.

Cryptococcose. In

Encycl Med Chirur : Maladies infectieuses, 1998.

36-GARGANI G, PINI G.

Caractères mycologiques et sensibilité aux antifongiques des souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients atteints du SIDA ou d'autres provenances.

J Mycol Med 1992 : 140-3.

37-GIRARD P M, KATLAMA Ch, PIALOUX G.

Cryptococcose. In

SIDA 1998 ; 510 : 231-4.

38-GRAYBILL J R, SOBEL J, SAAG M, VANDER HORST C, POWDERLY W, CLOUD G et al.

Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis.

Clin Infect Dis 2000 ; **30** : 47-54.

39-GUDESBLIST M, GERBER O, VAILLAN P D, DRONSTER D.

Liquide céphalo-rachidien quasi-normal chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une méningite à cryptocoque.

Rev Neurol (Paris) 1987 ; **143** : 290-293.

40-HERNANDEZ A D.

Cutaneous cryptococcosis.

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

41-KATLAMA C.

Manifestations neurologiques de l'infection à VIH.

Edit Tech Enccl Med Chir (Paris), Neur, 17-051-B10, 1993, 8p.

42-KI-ZERBO G , SAWADOGO A, MILLOGO et al .

la cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA : étude préliminaire a l'hôpital de Bobo-Dioulasso(Burkina Fasso)

Médecine d'Afr.Noire : 1996,43(1)

43-KUMAR R K, LYKK AWJ.

Disseminated cryptococcosis with ocular involvement.

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

44-KWON-CHUNG K J, SORREL T C, DROMER F, FUNG E, LEVITZ S M.

Cryptococcosis : clinical and biological aspects.

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

45-LAMAY B, MELAMEKA N.

Aspects cliniques et épidémiologiques des cryptococcoses à Kinshasa.

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

46-LAROCHE R, DEPPNER M, N'DABANE Z E et al.

La cryptococose à Bujumbura (Burundi) à propos de 80 cas observés en 42 mois.

Med Afr Noire 1990 ; **37** : 588-91.

47-LAROCHE R, DUPOND B, TOUZE J P, TAELEMAN H, BOGAERTS J, KADIO A, M'PEL P, LATIF A et al.

Cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in african patients : treatment with fluconazole.

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

48- LARSEN R A, BAUER M, THOMAS A M, GRAYBILL J R.

Amphotericin B and Fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis.

Antimicrobial Agents Chemother 2004; **48**: 985-91.

49-LARSEN A R, LEAL M A E, CHAN L S.

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

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

50-LEVITZ S M.

The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis.
Rev Infect Dis 1991 ; **13** : 1163-9.

51-LEVITZ S M, FARREL T P, MAZIARY R T.

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

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

52- LEE S C, DICKSON D W, CASADEVALL A.

Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications.

Hum Pathol 1996; **27** (8); 839-47.

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

Isolation of a nutritionally aberrant strain of *Cryptococcus* from a patient with AIDS.

Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 1512-3.

54- LLYOD, KASPER

Toxoplasmose : in TR HARRISSON.

Principe de médecine interne, 1984.

55-Méningite à Cryptocoques

Impact Medecin Guide Infection a VIH 2001, 62p.

56-MIERET S

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

These, Med, Bamako, 2003; 7.

**57- MILLOGO A, KI-ZERBO G A, TRAORE W, SAWADOGO A B,
OUEDRAOGO I, PEGHINI M.**

Sérologie toxoplasmique chez les patients infectés par le VIH et suspects de toxoplasmose cérébrale du centre hospitalier de Bobo-dioulasson (Burkina-Faso)
Bull Soc Pathol Exot 2000 ; **93** : 17-9.

**58-MUYEMBE TAMFUM J.J, MUPAPAP KIBADI D, LUKI NGANDA,
NGWALA B D, TONDUANDA K, IZZIA K W, VANDE P J.**

Cryptococcose à *Cryptococcus néoformans var gattii* : à propos d'1 cas associé au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa (Zaïre).
Med Trop 1992 ; **52** ; 435-8.

59-NAKARUMA K, TANAKA Y, OCTA J, YAMAGACHI T.

A case of cryptococcal meningoencephalitis which damaged the medial part of the temporal lobe and cause a gradually progressing memory disturbance.
Rinsho Shinkeigaku 1994 ; **34** : 596-8.

60- OKOME-NKOUMOU M, MBOUNJA-LOCLO ME, KOMBILA M.

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

61-PAL M, MEPROTRA B S.

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

62-VAN DERHOST C, SAAG M, CLAUD G et al.

Randomized double blind comparison of amphotericin B plus flucytosine to Ambalon, followed acute cryptococcal meningitis in patients with AIDS.
(abstract) 1216.35th ICAAC Sans Francisco 1995.

63-RAPPELLI P, ARE R, CASU G, LUIGIFIORI P, CAPPUCCINELLI P, ACETI A.

Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid.

J Clin Mic 1998 ; 34:38-40.

64-SAAG M S, GRAYBILL R J, LARSEN R A, PAPPAS P G, PERFECT J, POWDERLY W B, GOBEL J D et al.

Practice guideline for the management of cryptococcal disease.

Clin Infect Dis 2000 ; **30** : 710-8.

65-SOW P S, DIOP B M, DIENG Y, DIA N M, SEYDI M, DIENG T, BADIANE S et al.

Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Dakar.

Med Mal Infect 1998 ; 28 : 511-5.

66-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.

67-SWINNE D, TOULMAN H, BATUNG WANAYO J et al.

Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale.

Med Trop 1994 ; **54** : 53-5.

68-TATTEVIN P, VITTECOQ D.

La cryptococcose : mise au point.

La lettre de l'inféctiologie 1998 ; XIII, 1.

**69-TERESA B, JOSE P M, TORRES R, YOLAND M, CONCEPTION A,
LOPEZ O et al.**

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

J Clin Microbiol 1999 ; 1170-2.

70-The American Foundation For AIDS Research.

(AMFAR) : Cryptococcal meningitis. 2003, (1), 2, **392**: 1999-2001.

71-VALERO G, GMAYBILL J.

Successful treatment of cryptococcal meningitis with amphotericin B colloidal dispersion : report of four cases.

Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 2588-90.

72-RABEAU Ch, LEGR Ch, GEORGES E, KURES L et al.

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

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

73-VENKATESWALU K, TAYLO M, MANNING N J, RINALDI M G, KELLY S L.

Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*.

Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 748-51.

74-WILSON M A, KOZEL T R.

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

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

FICHE D'ENQUETE CRYPTOCOCCOSE 2003-2004

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

Antécédents médico-chirurgicaux

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

SIGNES FONCTIONNELS

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

Examen physique

- 23- Température : | _____ |
- 24- Poids : | _____ |
- 25- TA : | ____ | ____ | / | ____ | ____ |
- 26- Etat général : | ____ | (1=bon, 2=passable, 3=mauvais)
- 27- Splénomégalie : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- si oui taille rate : | ____ | (cm)
- 28- Hépatomégalie : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- si oui taille débordement : | ____ | (cm)
- 29- Lésions cutanées :
- Pseudo *Molluscum Contagiosum* : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
Localisation : | ____ | (1=céphalique, 2=tronc, 3=membres, 4=disséminée)
Autres lésions : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- 30- Conscience : | ____ | (1=bonne, 2=coma)
-si coma stade : | ____ |
- 31- Raideur méningée : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- 32- Kernig : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- 33- Brudzinski : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- 34- Hyperesthésie cutanée : | ____ | (1=Oui, 2=Non)
- 35- Autres infections opportunistes associées :
| _____ |

Biologie

Liquide céphalo-rachidien

- 36- Leucocytes : | _____ |
- 37- Poly.nucléaires neutrophiles : | ____ |
- 38- Lymphocytes : | ____ |
- 39- Hématies : | ____ |
- 40- Coloration de gram : | _____ |

- 41- Examen direct encre de Chine : |__| (1=crypto négatif, 2=rare, 3=nombreux, 4=très nombreux)
- 42- Culture : |_____|
- 43- Protéïnorrhachie : |_____| (g/l)
- 44- Glycorrhachie : |_____| (g/l)
- 45- Chlorurorrhachie : |_____| (g/l)

EXAMENS SERO-IMMUNOLOGIQUES

- 46- Sérologie VIH : |__| (1=négative, 2=VIH-1, 3=VIH-2, 4=VIH-1+2)
- 47- Taux de CD4 : |__|

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

- 48- Hématies : |_____|
- 49- Hémoglobine : |_____| (g/dl)
- 50- Hématocrite : |_____|
- 51- VGM : |_____|
- 52- TCMH : |_____|
- 53- CCHM : |_____| (g/dl)
- 54- Réticulocyte : |_____|
- 55- Plaquettes : |_____|
- 56- Leucocytes : |_____|
- 57- Poly neutrophiles : |_____|
- 58- Eosinophiles : |_____|
- 59- Basophiles : |_____|
- 60- Monocytes : |_____|
- 61- Lymphocytes : |_____|
- 62- VS : 1^{ère} heure : |_____| 2^{ème} Heure : |_____|

RECHERCHE D'HEMATOZOIRE DU PALUDISME

- 63- Goutte épaisse : |__| (1=positive, =négative)
- 64- Frottis mince : |_____|

EXAMENS PARASITOLOGIQUES DES SELLES

65- Direct : | _____ |

66- Henricksen Poblenz : | _____ |

Thérapeutique

67- Traitement spécifique : | _____ |

68- Traitement symptomatique utilisé : | ___ | Phénobarbital=1 ;

Depakine=2 ; Corticothérapie=3

69- **Evolution** : | _____ |

70- Durée d'hospitalisation : | _____ |

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : COULIBALY

Prénom : Idrissa

Titre de la Thèse : Profil épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée à l'hôpital du Point G

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses.

Résumé

Nous avons réalisé une étude prospective de mars 2003 en février 2004 (12 mois) dans le but d'évaluer la prévalence de la cryptococcose chez les patients hospitalisés pour méningo-encéphalite fébrile dans les services de Médecine interne et de Maladies infectieuses de l'HPG.

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée a été posé sur la base des résultats de l'examen direct du LCR avec l'encre de chine et la culture sur milieu de sabouraud

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 14 patients infectés par *C. neoformans* dont 9 (64,3%) hommes et 5 (35,7%) femmes dans une population de 569 hospitalisés dont 41,30% sont porteurs du VIH. Le sex-ratio de 1,8. L'âge moyen était de 39 ± 8 ans. La sérologie VIH était positive chez 85,7% des patients souffrant de cryptococcose et négative chez 14,3% des patients.

Le tableau clinique était dominé par les signes suivants : les céphalées observées chez 85,7% des cas ; la fièvre modérée (moyenne à $38,6^{\circ}\text{C}$) et l'amaigrissement sont les signes les plus constants, observés dans 100% des cas ; les troubles du comportement 7 cas /14 (50%), les nausées et vomissements présents dans 35,7% des cas, les signes déficitaires neurologiques (crises convulsives hémiparésies atteintes de nerfs crâniens) dans 28,6%.

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

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