

La cryptococcose neuro-méningée au Mali

Minta DK¹, Dolo A², Dembele M³, Kaya AS³, Sidibe AT³, Coulibaly I¹, Maiga II⁴, Diallo M², Traore AM¹, Maiga MY⁵, Doumbo OK², Traore HA³, Pichard E⁶, Chabasse D⁷

1. Service des maladies infectieuses, CHU du Point G,
2. Département d'Epidémiologie et des Affections Parasitaires, Faculté de Médecine,
3. Service de médecine interne, CHU du point G,
4. Laboratoire d'Analyses du CHU du Point G,
5. Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Gabriel Touré, Bamako (Mali),
6. Service de maladies infectieuses et tropicales,
7. Laboratoire de parasito-mycologie, CHU d'Angers (France)

Med Trop 2011 ; 71 : 5891-595

RÉSUMÉ • La cryptococcose neuro-méningée est la plus fréquente des infections du système nerveux rencontrées au cours du VIH/SIDA en Afrique au sud du Sahara. Nous avons réalisé une étude prospective de mars 2003 à février 2004 dans le but d'étudier le profil épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose chez les patients hospitalisés pour une infection cérébro-méningée (ICM) dans les services de Médecine interne et de Maladies infectieuses au CHU du Point G. Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée (CNM) a été posé sur la base de la mise en évidence de cryptocoque par l'examen direct du LCR à l'encre de chine et / ou par la culture sur milieu de Sabouraud sans actidione. Quatorze (14) cas d'ICM par *C. neoformans* ont été notés dans une population de 569 hospitalisés (2,5 %) dont 235 porteurs du VIH. Cet effectif se répartissait entre 9 hommes et 5 femmes soit un *sex ratio* (H/F = 1,8). L'âge moyen était de 39 ± 8 ans. Les cas d'ICM compliquaient une infection par le VIH dans 85,7 % des cas. La prévalence globale de la CNM était de 2,5 % et la prévalence spécifique chez les patients infectés par le VIH était de 5,1%. Le taux de CD4 chez 64,3 % des cas de CNM se situait entre 1 et 49 cellules/mm³. Le tableau clinique était dominé par les céphalées (85,7 %), les troubles du comportement (7 cas, 50 %), les nausées et vomissements (35,7 %) et les signes déficitaires neurologiques (hémiparésies, atteintes de nerfs crâniens) dans 14,3 %.

L'infection à VIH apparaissait être la principale pourvoyeuse de la CNM au Mali. La fréquence réelle est peu connue du fait de l'utilisation de technique peu sensible. Notre travail met en exergue toute la problématique diagnostique liée au polymorphisme clinique et aux insuffisances du plateau technique.

MOTS-CLÉS • Cryptococcose neuroméningée. VIH/SIDA. Mali.

NEUROMENINGEAL CRYPTOCOCCOSIS IN MALI

ABSTRACT • Cryptococcal meningitis is the most common fatal central nervous system infection in AIDS patients in Sub-Saharan Africa. The purpose of this prospective study conducted from March 2003 to February 2004 in the internal medicine and infectious diseases departments of the Point G University Hospital Center was to investigate the clinical, prognostic and epidemiological profile of *Cryptococcus neoformans* infection in patients hospitalized for brain and meningeal infection (BMI). Diagnosis of neuromeningeal cryptococcosis (NMC) was based on positive identification of *Cryptococcus* by direct exam of the cerebrospinal fluid (CSF) after India ink staining and/or culture on Sabouraud medium without actidione. During the study period, a total of 569 patients were hospitalized including 235 (41.3%) with HIV infection. Overall *C. neoformans* was identified in 14 patients. Median patient age was 39 ± 8 years. There was a male preponderance with a sex ratio of 1.8 (9 men/5 women). Patients with BMI were HIV-positive in 85.7% of cases (n=12) and HIV-negative in 14.3% (n=2). The overall and HIV-specific prevalence of BMI was 2.5% and 5.1% respectively. The CD4 lymphocyte count was between 1 and 49 cells/mm³ in 64.3% of cases. The main clinical symptoms were cephalgia in 85.7% of cases, altered consciousness in 50% and nausea/vomiting in 35.7%. Neurological manifestations (hemiparesis and cranial nerve deficit) were noted in 14.3%. HIV infection is the main purveyor of NMC in Mali. The actual incidence of cryptococcosis is unclear due to the poor sensitivity of diagnostic techniques. This study highlights diagnostic difficulties related to clinical polymorphism and poor technical facilities. Agglutination testing of blood and CSF is recommended, but mortality remains.

KEY WORDS • Neuromeningeal cryptococcosis. HIV/AIDS. Mali.

Causée par une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), la cryptococcose est connue surtout par sa localisation neuroméningée entraînant une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement (1). Cette infection, rare dans la première moitié du vingtième siècle, s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années du fait de la pandémie du VIH/SIDA (2), son incidence atteignant 5 à 10 % des malades sidéens en Europe et aux Etats-Unis et 15 à 35 % en Afrique centrale (1-5). Dans les pays africains à haute prévalence du VIH, elle constitue la principale cause des méningites chez les adultes (6, 7, 8) (tableau 1).

Tableau 1. Epidémiologie de la cryptococcose en Afrique.

Auteurs	Pays	Année d'étude	Prévalence/ Incidence/ Nombre de cas
Sow <i>et al.</i> (9)	Sénégal	1998	0,7 %
Bissagnene <i>et al.</i> (10)	Côte d'Ivoire	1994	3,1 %
Ki - Zerbo <i>et al.</i> (11)	Burkina Faso	1996	3, 3 %
Kisenge <i>et al.</i> (8)	Tanzanie	2007	17 % et 29 %
Swinne D <i>et al.</i> (12)	Burundi	1994	22,8 cas /1000 pers./année
Kambugu <i>et al.</i> (6)	Ouganda	2001	40,4/1000 pers./année

Malgré la disponibilité croissante des antirétroviraux (ARV), la prise en charge des infections opportunistes demeure un défi en Afrique (6). La cryptococcose est une infection opportuniste potentiellement létale en l'absence de prise en charge adap-

• Correspondance : minta_daouda@yahoo.fr

• Article reçu le 16/01/2008, définitivement accepté le 04/10/2011

tée. En Ouganda la mortalité était estimée de 20 à 30 % avec une survie médiane de 26 jours (6).

En 2001, les deux premiers cas maliens ont été dépistés au CHU du Point « G » l'un sous la forme clinique de cryptococcose généralisée chez un patient VIH-1 positif et l'autre chez un patient séronégatif pour le VIH (13).

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive de la cryptococcose neuro-méningée au sein d'une population de malades hospitalisés pour une infection cérébro-méningée dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne du CHU du Point « G » de mars 2003 à février 2004. Ont été retenus pour l'étude tous les patients admis pour une fièvre au long cours avec un trouble de mémoire et/ou de la conscience, des céphalées, une obnubilation, une hémiparésie et ou une raideur de la nuque, sans distinction de statut immunologique vis-à-vis du VIH et chez qui il avait été isolé des cryptocoques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)

A l'admission, au terme de l'examen clinique, les patients retenus ont bénéficié d'une ponction lombaire (PL). Le LCR était recueilli dans 2 tubes stériles de 5 mL. L'un était envoyé au laboratoire du Département d'Epidémiologie et des affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS), le second au laboratoire d'analyses biologiques du CHU Point « G ». La recherche de cryptocoque par l'examen microscopique direct à l'encre de chine du LCR a été effectuée au DEAP/FMPOS. La culture à la recherche de cryptocoque et l'examen cytologique, bactériologique et biochimique du LCR étaient faits dans le laboratoire du CHU du Point G.

L'examen mycologique a consisté à la réalisation simultanée pour chaque prélèvement de LCR, d'un examen direct à l'encre de chine après centrifugation à 1500 tours/mn pendant 5 mn et d'une culture du LCR sur milieux spéciaux. La culture était faite sur milieux de Sabouraud (Le premier tube : tube A contenait le Sabouraud + Actidione + chloramphenicol ; le second tube : tube B contenait le Sabouraud + chloramphenicol). Les milieux étaient placés dans une étuve réglée à 37°C pendant 4 semaines au maximum.

Le portage d'infection par le cryptocoque était affirmé par la présence dans le LCR à l'examen direct de corps ovalaires (levures encapsulées) apparaissant distincts comme une auréole blanche, très nette, régulière, de taille variable autour de la levure. L'encre de chine, colorant le fond de la préparation en noir permettait ainsi de bien voir ces levures caractéristiques. A la culture de LCR, après 48 heures d'incubation apparaissaient des colonies crémeuses, à bord régulier, brillantes, blanchâtres devenant plus ou moins ocrées les jours suivants. La caractéristique principale de *C. neoformans* est qu'elle se développe bien pour les températures $\geq 30^\circ\text{C}$ contrairement aux autres espèces de cryptocoques. Sa grande sensibilité à l'actidione fait que son développement est inhibé sur le milieu Sabouraud-actidione (tube A). Un prélèvement de ces colonies dilué dans l'encre de Chine permettait d'observer à l'examen microscopique des colonies des capsules de cryptocoques.

Les autres examens biologiques comprenaient la numération formule sanguine (NFS), la sérologie VIH (par le test rapide au Genie II et à l'Immunocomb II VIH1 et 2 Bispot du laboratoire ORGENICS Ref 60432002 et la numération de lymphocytes T CD4.

Résultats

Cinq cent soixante neuf patients ont été hospitalisés (dont 235 patients infectés par le VIH) pendant la période de l'étude. Parmi eux, 74 étaient suspects d'infection cérébro-méningée. Dans ce groupe, 14 cas d'infection cérébro-méningée à *C. neoformans* (12 patients infectés par le VIH, et 2 patients immunocompétents) ont été confirmés.

La prévalence de la cryptococcose neuro-méningée au sein de la population de malades hospitalisée était de 2,5 % (14/569). Sa prévalence dans le groupe de patients infectés par le VIH était de 5,1 % (12/235).

Profil général des patients

Le sex ratio (H/F) = 1,8 (tableau 2). L'âge moyen des cas de cryptococcose neuro-méningée (CNM) était de 38 ± 8 ans avec des extrêmes de 20 et 61 ans (tableau 2). Dix patients résidaient en milieu urbain, 3 en milieu périurbain et 1 en milieu rural. Les professions représentées étaient les femmes au foyer (4 cas ; 28,6 %), les militaires (3 cas ; 21,6 %), les cultivateurs (2 cas), les commerçants (2 cas), les ouvriers (2 cas) et les fonctionnaires (1 cas). Dans 50 % des cas, les patients avaient effectué au moins un voyage hors du Mali. Les patients pratiquaient l'élevage domestique dans 42,9 %. Il s'agissait d'élevage de bovins dans 33,3 % des cas, de caprins dans 50 % des cas et, de bovins, ovins et volailles dans 16,7 % des cas.

Caractéristiques cliniques

Le délai moyen de consultation était de 60 jours. Les principaux motifs d'hospitalisation étaient des céphalées (12 cas ; 85,7 %), l'amaigrissement dans tous les cas, des troubles de la mémoire (7 cas ; 50 %). L'examen physique retrouvait une prédominance de signes méningés faits de céphalées (85,7 %), de raideur de la nuque (21,4 %), d'hyperesthésie cutanée (35,7 %), de nausées – vomissements (10 cas ; 71,4 %) ; de 7 cas de troubles de la mémoire (50 %) et de 2 cas de convulsions (14,4 %). La température était de $38,6^\circ\text{C}$ en moyenne avec des extrêmes de $37,8^\circ\text{C}$ et $39,8^\circ\text{C}$. Les lésions cutanées notées étaient papulo-nodulaires ombiliquées laissant sourdre une sérosité hémorragique fortement évocatrice de cryptococcose cutanée chez 2 patients.

Les affections opportunistes associées étaient une candidose oropharyngée (57,1 %), une diarrhée chronique (21,4 %) et une tuberculose pulmonaire (2 cas).

Données biologiques

Les caractéristiques biologiques sont rapportées sur le tableau 2.

Le LCR était d'aspect clair sans réaction cellulaire dans 11 cas. La culture et l'examen microscopique direct étaient positifs dans 12 cas. Dans 2 cas le cryptocoque était isolé uniquement en culture. Nous avons noté une cellularité quasi-inexistante et une moyenne d'albuminorachie égale à 2,03g/l.

Dans cette étude, 13 patients porteurs de CNM ont pu faire l'objet d'un dosage de CD4. Douze patients (12) avaient une immunodépression sévère et un nombre de lymphocytes sévèrement effondré avec une médiane de $32,1$ cellules/mm³ et des extrêmes de 1 et 81 cellules/mm³.

Tableau 2. Caractéristiques principales des cas de cryptococcose neuro-méningée (n = 14 cas).

CAS	Données socio-démographiques		Données séro-immunologiques		LCR							
	Age (ans)	Sexe	VIH	CD4 (/ mm ³)	Aspect macroscopique	Cytologie			Chimie		Cryptocoque	
						T	PN	L	GR(g/l)	PR(g/l)	Direct	Culture
N°1	42	Masculin	VIH1+	4	Trouble	30	70%	30%	0,4	5,6	Positif	Positif
N°2	42	Masculin	VIH1+	81	Clair	0	0	0	0,68	9,51	Positif	Positif
N°3	30	Féminin	VIH1+	27	Clair	0	0	0	NF	NF	Positif	Positif
N°4	61	Masculin	VIH -	347	Trouble	930	NF	NF	NF	NF	Positif	Positif
N°5	20	Masculin	VIH -	NF	Clair	34	30%	70%	NF	NF	Positif	Positif
N°6	23	Féminin	VIH1+	77	Clair	0	0	0	0,43	0,39	Positif	Positif
N°7	38	Féminin	VIH1+	14	Clair	0	0	0	0,63	0,20	Positif	Positif
N°8	39	Masculin	VIH1+	66	Xanthochromique	243	78%	22%	0,41	0,85	Négatif	Positif
N°9	44	Féminin	VIH2+	55	Clair	0	0	0	0,46	0,89	Positif	Positif
N°10	41	Féminin	VIH1+	27	Clair	0	0	0	0,45	0,95	Positif	Positif
N°11	36	Masculin	VIH1+	3	Clair	2	0	100%	0,05	0,58	Positif	Positif
N°12	54	Masculin	VIH1+	3	Clair	0	0	0	0,43	0,80	Négatif	Positif
N°13	33	Masculin	VIH1	13	Clair	22	0	100%	0,73	1,90	Positif	Positif
N°14	43	Masculin	VIH1+	12	Clair	3	0	100%	NF	NF	Positif	Positif

T : total ; NF : non fait ; PR : Proteinorachie ; GR : glycorachie ; PN : Polynucléaires neutrophiles ; L : lymphocytes.

Aspects thérapeutiques et évolutifs

Seuls 12 patients (85,7 %) ont pu bénéficier d'un traitement antifongique. L'amphotéricine B (AMB) injectable seul (sans association à la flucytosine) a été administré en perfusion, à dose progressive (1 fois / 48 heures) jusqu'à obtention de la dose efficace de 1 mg/kg/48heures (64,3 %). Trois patients (3 cas ; 21,4 %) ont reçu de l'AMB en perfusion relayé 10 jours plus tard par du fluconazole (IV) à raison de 400mg / 24 heures. Faute de moyen financier 2 patients (14,3 %) n'ont reçu aucun traitement antifongique.

Seuls deux patients ont pu bénéficier de trithérapie ARV soit pour des raisons économiques ou en raison d'un décès précoce.

L'évolution a été émaillée de complications (2 cas d'insuffisance rénale ; 1 cas de veinite due aux perfusions d'AMB ; et 1 cas suspect d'envahissement pulmonaire cryptococcique). La létalité était de 28,5 % (4 cas). Une sortie contre avis médical (4 cas) pour des raisons culturelles ou d'épuisement économique et 2 cas d'évasion ont été notés. La durée moyenne d'hospitalisation de l'ensemble des patients était de 45,9 ± 8,5 jours avec des extrêmes de 2 et 93 jours.

Discussion

Aspects épidémiologiques et sociodémographiques

La CNM apparaît fréquente dans notre série avec une prévalence de 2,5% et une prévalence spécifique de 5,1 % chez les patients infectés par le VIH. L'infection ne se limite pas aux immunodéprimés, puisque deux cas ont été diagnostiqués chez des immunocompétents.

La fréquence spécifique notée dans le groupe de patients VIH positif était comparable à celle trouvée par Bissagné *et al.* (10) qui ont rapporté une fréquence de 3,1 % chez des malades au stade de SIDA. Une étude rétrospective réalisée à Dakar a objectivé une fréquence de 0,71 % (9). Par contre les résultats obtenus au Burkina Faso étaient de 3,25 % (11). Une fréquence plus élevée variant de 10 à 35% a été trouvée en Afrique centrale. Des

incidences de 22,8 cas /1000 personnes – année et de 40,4 / 1000 personnes – années ont été rapportées respectivement au Burundi (4) et en Ouganda (6).

La prédominance masculine notée dans notre série (sex ratio = 1,8) avait été rapportée par Bissagné *et al.* et Ki-zerbo *et al.* soit respectivement un sex ratio de 3 et 3,8 (10, 11). Pour Sow *et al.* le ratio était de 6 hommes pour 1 femme (9). Cette forte prévalence masculine pourrait être liée à la profession (l'élevage et le travail de la terre), pratiquée par les hommes qui pourrait les exposer plus fréquemment à la source de contamination.

L'âge moyen des patients était de 39 ± 8 ans avec des extrêmes de 20-61 ans. La tranche d'âge la plus concernée a été celle comprise entre 20 et 39 ans (50,0 %). Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose est devenue un véritable indicateur de portage du VIH [10] et d'autre part du fait que cette tranche d'âge est la plus infectée par le VIH selon l'Enquête Démographique de Santé-3^e édition au Mali qui rapporte une prévalence nationale de 1,3 % (14). Bissagné *et al.* (10) ont rapporté une moyenne d'âge de 33,2 ans ± 8,5 avec une prévalence élevée dans la tranche d'âge supérieur ou égale à 15 ans. La forte représentation des patients résidant en zone urbaine au cours de notre étude (71 %) peut s'expliquer par le fait que le milieu de résidence ne correspond pas forcément au site de la contamination.

Les femmes au foyer étaient cependant les plus représentées au plan professionnel dans ce travail (28,6 %). Leur exposition fréquente à la poussière de maison pourrait en être la raison. Swinne *et al.* ont noté que pour 7 patients sur 20 (35,0 %) coinfectés par le VIH et le cryptocoque, *C. neoformans* avait été retrouvé dans leur domicile (12), mais aucune étude sur le réservoir de cryptocoque n'a été réalisée au Mali. Nos patients ont aussi pu avoir des contacts fréquents avec les fientes de volaille car, 66,7 % d'entre eux pratiquaient l'élevage domestique.

Caractéristiques cliniques

L'ignorance de la population, dans le choix de la destination pour un centre de référence de prise en charge des cas d'infection cérébro-méningée ou d'encéphalite ou de méningo-encéphalite et les raisons financières expliqueraient le retard à la

consultation. A Abidjan il a été noté un délai moyen d'hospitalisation de $19,3 \pm 3,7$ jours avec des extrêmes de 5 et 94 jours (10).

Les signes fonctionnels étaient identiques aux principaux motifs d'hospitalisation. Dans la majorité des cas (85,7 %) il s'agissait d'un début insidieux ou progressif marqué par des céphalées. L'amaigrissement et la fièvre étaient présents dans tous les cas avec une température moyenne de $38,6^{\circ}\text{C}$ [extrêmes de $37,8^{\circ}$ et $39,8^{\circ}\text{C}$]. Les troubles de comportement (50,0 %), les nausées et les vomissements (35,0 %), le déficit neurologique avec hémiparésie et atteinte de paires crâniennes (14,3 %) ont été observés. A Ouagadougou, il a été rapporté que les céphalées étaient le signe le plus constamment observé, suivies de la fièvre (85,7 %) et des vomissements (71,4 %) (11). Au cours d'une étude parisienne, les céphalées étaient présentes dans 69 % des cas associées aux vomissements et la fièvre dans 86 % des cas (15). Cette différence de symptomatologie est liée aux stades évolutifs de la maladie.

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 (2).

Sow *et al.* (9) ont rapporté les crises convulsives dans 28,5 % et l'hémiplégie dans 57,1 %. Selon la littérature, ces crises surviennent en général tardivement au cours de la maladie (2). Dans notre étude, le syndrome méningé franc a été observé dans 21,4 %. Sow *et al.* (9) ont trouvé 57,1 % de méningites franches. Nos résultats étaient plus proches de ceux de Bissagnéné *et al.* (10) qui rapportent 26 cas (17,4 %) de signes méningés purs.

Les lésions cutanées papulo-nodulaires ombiliquées plus expressives sur le visage que le reste du corps ont été retrouvées chez 2 patients (14,3 %). Ceci exprime la dissémination de l'infection (2).

Les autres affections opportunistes répertoriées associées à la CNM étaient imputables au terrain VIH. Il s'agissait de candidose oropharyngée, de tuberculose pulmonaire bacillifère, de diarrhée chronique. La méningite à pneumocoque est associée dans 3 cas (tableau 2). Dans l'étude sénégalaise (9) la candidose œsophagienne (71,0 %), la tuberculose pulmonaire (42,8 %), la diarrhée chronique (28,5 %) et la toxoplasmose (14,3%) étaient associées à la CNM. A Abidjan (9) les associations trouvées étaient la candidose digestive (46,97%) et la tuberculose pulmonaire.

Le polymorphisme clinique et les co-morbidités associées expliquent en partie le retard diagnostique dans nos structures et la longue période d'hospitalisation.

Aspects biologiques

Nos patients se répartissaient entre 11 cas de VIH1 et 1 cas de VIH-2. Cette répartition se trouve confortée par de nombreuses études sous-régionales (10,11).

La cryptococcose survient à un stade avancé d'immuno-dépression ($\text{CD4} < 100$ cellules/ mm^3) [2]. Dans cette étude, 13 patients porteurs de CNM ont pu faire l'objet d'un dosage de CD4. Douze patients (12) avaient une immunodépression sévère et un nombre de lymphocytes sévèrement effondré avec une médiane de $32,1$ cellules/ mm^3 et des extrêmes de 1 et 81 cellules/ mm^3 .

Deux patients étaient VIH négatif. Ils ne souffraient d'aucun autre facteur de risque. Cependant l'un était porteur d'une tumeur gliale dont la nature maligne n'a pas été élucidée et l'autre plus âgé (61 ans) souffrait simultanément de méningite à pneumocoque. Chez ce dernier patient le taux de CD4 était de 324 cellules/ mm^3 .

Les mêmes observations ont été faites par Bissagnéné *et al.* (10) en faveur de l'hypothèse selon laquelle la cryptococcose peut survenir en dehors de tout contexte d'immuno-dépression (lié au VIH) ou associée à une lymphopénie CD4 en dehors de toute infection par le VIH. D'autres facteurs de survenue sont rapportés entre autres sur terrain de diabète, d'insuffisance rénale, de cancer, de lymphopathie idiopathique, au cours de traitement par immunosuppresseur et corticothérapie au long cours (16). Notre étude ne retrouvait aucun de ces autres facteurs de risque à l'infection cryptococcique.

L'aspect du LCR majoritairement clair ne doit en rien faire éliminer le diagnostic de cryptocoque.

Le diagnostic de la CNM repose sur la mise en évidence de cryptocoque dans le LCR. L'examen direct à l'encre de chine est intéressant du fait de sa rapidité mais le diagnostic de certitude repose sur la culture (17). L'épreuve de l'encre de chine a été positive dans 12 cas sur 14 (85,7 %) et la culture dans 100 % des cas (tableau 2). Nos résultats sont identiques à ceux de Sow *et al.* (9) qui ont trouvé une sensibilité de 85,7 % (6 cas/7) à l'encre de Chine. Bissagnéné *et al.* (10) ont relevé dans leur série une sensibilité de l'examen direct à 93 % et celle de la culture de 72 %. L'examen direct possède une spécificité imparfaite, dépendant de l'opérateur, mais aussi du volume du liquide biologique disponible et implique de confirmer tout résultat positif par une culture (15). La culture est négativement influencée par le niveau de l'immuno-dépression comme le rapporte Kisenge *et al.* dans leur série un déficit de 60 % de cette technique (8). Elle serait inférieure à 50 % en l'absence d'infection par le VIH (16). La culture serait l'examen de référence (16, 17) avec une spécificité et une sensibilité proches de 100 %. Cependant la sensibilité est dépendante du volume de liquide biologiqueensemencé (15). Cette culture n'est pas toujours réalisable du fait de la faiblesse du plateau technique ou des raisons d'inaccessibilité de coût.

La méthode sérologique (détection d'antigène circulant dans le sérum ou le LCR) est très contributive (17). Sa sensibilité est de 75 % dans le sérum et de 87 % dans le LCR versus l'examen à l'encre de chine qui aurait une sensibilité de 50 % (18), particulièrement dans le suivi des patients sous traitement antifongique et la détection d'éventuelle récurrence, mais elle n'a pas été utilisée au cours de notre travail. L'indisponibilité de la recherche antigénique est un obstacle à la bonne compréhension de l'épidémiologie. Cette sensibilité peut manquer soit au stade précoce de l'évolution naturelle de la maladie, soit du fait de l'effet de prozone sur la dynamique des anticorps dans certains cas et chez certains patients porteurs de cryptococcose [16]. Ce qui doit conduire à une dilution optimale du sérum afin d'éviter l'effet prozone corollaire d'une surproduction d'anticorps (supérieure à la concentration d'antigène) inhibant ainsi l'agglutination.

Des anomalies cytologiques et biochimiques variées du LCR sont notées. La réaction cellulaire est faible (subnormale) dans 85,7 % de notre série conformément aux résultats obtenus par Ki- et Sow (9,11).

La dissociation cyto-albuminorrachique est de règle dans notre étude avec une moyenne de $2,03$ g/l. Les mêmes constats ont été rapportés à Abidjan et Dakar avec respectivement des valeurs extrêmes de $0,20 - 18$ g/L et $0,40 - 3$ g/L (9,10).

La stratégie thérapeutique est fondée sur l'administration de l'AMB associé à la flucytosine pendant 2 semaines relayé par le fluconazole pendant 10 semaines (2,15). On estime que l'on peut interrompre le traitement d'entretien par le fluconazole lorsque les CD4 sont supérieurs à $200 / \text{mm}^3$ pendant au moins 6 mois. L'ab-

sence de disponibilité de ces molécules nous a conduit l'usage de l'AMB seul dans certains cas ou AMB relayé par du fluconazole dans d'autres cas.

Aspects évolutifs

L'antigénémie cryptocoque positive signe une infection disséminée. Le polysaccharide circulant a des effets délétères sur l'immunité. Ce qui fait recommander de traiter une antigénémie persistante afin d'éviter le développement d'infection potentiellement mortelle. L'antigénémie élevée est associée à une forte létalité.

L'évolution a été émaillée de complications liée à la toxicité de l'amphotéricine B injectable (insuffisance rénale, veinite médicamenteuse), de décès en cours d'hospitalisation (28,5 %) et de sortie contre avis médical.

La durée moyenne d'hospitalisation était longue soit 45,9 ± 8,5 jours avec des extrêmes de 2 et 93 jours du fait du retard au diagnostic et la non disponibilité de moyen thérapeutique.

La létalité au cours de la CNM apparaît importante dans les pays à ressources limitées. Différents travaux la confirment (10,11). La mortalité associée était supérieure à 41% avant l'avènement du HAART dans la série de Kambugu *et al.* (6). Les raisons sont nombreuses entre autres la non disponibilité de moyens adéquats pour une prise en charge correcte et efficace, l'intolérance des antifongiques systémiques (en particulier l'amphotéricine B par voie générale) chez des patients déjà épuisés par la maladie enfin l'observance thérapeutique au long cours, l'indisponibilité d'ARV. Dans notre série le décès a concerné les patients ayant développé une complication en cours d'évolution et deux patients traités par ARV.

La survenue de signes inflammatoires et une accentuation de la symptomatologie malgré un traitement antifongique systémique bien conduit simultanément avec un traitement antirétroviral hautement actif est caractéristique d'un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) (6, 7, 19). Son délai de survenu se situe entre 2 et 33 semaines de traitement ARV (6) Il est rapporté chez 30 % de patients doublement traité par les ARV et un antifongique. (19). Aucun cas n'a été enregistré dans notre série.

Le retard à la consultation et le manque d'outils diagnostiques sont des facteurs expliquant le pronostic redoutable noté au cours de notre travail. Depuis 2005, notre pays bénéficie de la donation gratuite de molécule antifongique pour la prise en charge des infections fongiques opportunistes, dans le cadre du programme Pfizer. Ceci sera d'un apport important à dans le traitement de cas.

Conclusion

Malgré la mise à disposition des traitements de l'infection par le VIH, la cryptococcose est en augmentation croissante au

Mali. Sa recherche doit être systématique devant toute symptomatologie fébrile traînante associée ou non à des céphalées quel que soit le statut immunitaire du sujet. L'infection par le VIH est le principal pourvoyeur, mais il ne faut pas l'ignorer chez le sujet immunocompétent.

Références

1. Laroche R, Deppner M, Ndabaneze E, Kadende P, Floch J, Mpfizi B *et al.* La cryptococcose à Bujumbura (Burundi). A propos de 80 cas observés en 42 mois. *Med Afr Noire* 1990 ; 37 : 588-91.
2. Gari-Toussaint M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. *EMC-Maladies infectieuses* 1996 ; (8-613-A-10).
3. Currie B, Casadevall A. Estimation of the Prevalence of Cryptococcal Infection Among Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus in New York City. *Clin Infect Dis* 1994 ; 19 : 1029-33.
4. Lamey B, Melameka N. Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa. *Med Trop* 1982 42 : 507-11.
5. Muyembe Tamfun J, Kibadi DM, Nganda L, Ngwala B, Tondouanda K, Izzia K *et al.* Cryptococcose à cryptococcus néofarmans var gattii : à propos d'1 cas associé au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa (Zaïre). *Med Trop* 1992 ; 52 : 435-8.
6. Kambugu A, Meya D, Rhein J, O'Brien M, Janoff E, Ronald A *et al.* Outcomes of Cryptococcal Meningitis in Uganda Before and After the Availability of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1694-1701.
7. Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect* 2005 ; 51 : e289-97.
8. Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, McHele JP, Swai NS, Mueller A *et al.* Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. *BMC Infect Dis* 2007 ; 7 : 39.
9. Sow PS, Diop BM, Dieng Y, Dia NM, Seydi M, Dieng T *et al.* Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Inf* 1998 ; 28 : 511.
10. Bissagnene E, Ouohou J, Kra O, Kadio A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Inf* 1994 ; 24 : 580.
11. Ki-zerbo G, Sawadogo A, Millogo A, Andonaba J, Yameogo A, Ouedraogo I *et al.* La cryptococcose neuro-méningée au cours du sida : étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Afr Noire* 1996 ; 43 : 13-8.
12. Swinne D, Deppner M, Laroche R, Floch JJ, Kadende P. Isolation of Cryptococcus neoformans from houses of AIDS-associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 1989 ; 3 : 389-90.
13. Minta DK, Dembele M, Diarra AS, Sidibe AT, Konate A, Diarra M *et al.* Cryptococcose neuroméningée chez des patients VIH négatif au CHU du Point G de Bamako (Mali) : à propos de trois observations cliniques. *Bull Soc Pathol Exot* 2008 ; 101 : 308-10.
14. Ministère de la Santé : Résultats enquête démographique et de santé du Mali. 3^e Edition, Bamako, 2001.
15. Tattevin P, Vittecoq D. La cryptococcose : mise au point. *La lettre de l'infectiologie* 1998 ; 13 : 16-29.
16. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A *et al.* Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India* 2007 ; 55 : 226-32.
17. Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N. La cryptococcose. In Mycologie médicale, Paris, 1999, pp. 161-5.
18. Revest M, Decaux O, Frouget T, Cazalets C, Albert JD, Chevrier S *et al.* Infections à cryptocoque chez des patients non VIH. À propos de quatre cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2006 ; 27 : 203.
19. Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL *et al.* The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related Cryptococcus neoformans disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1049-52.